



HAL
open science

Nouvelles applications des proazaphosphatranes et molécules apparentées : vers la catalyse en espace confiné et en milieu hétérogène

Pascal Dimitrov-Raytchev Dimitrov Raytchev

► **To cite this version:**

Pascal Dimitrov-Raytchev Dimitrov Raytchev. Nouvelles applications des proazaphosphatranes et molécules apparentées : vers la catalyse en espace confiné et en milieu hétérogène. Autre. Ecole normale supérieure de lyon - ENS LYON, 2011. Français. NNT : 2011ENSL0648 . tel-00660221

HAL Id: tel-00660221

<https://theses.hal.science/tel-00660221>

Submitted on 16 Jan 2012

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.



N° d'ordre :

THÈSE

pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Lyon – Ecole Normale Supérieure de Lyon

Spécialité : Chimie

Laboratoire de Chimie

Ecole Doctorale de Chimie de Lyon

présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2011

par **Monsieur Pascal DIMITROV RAYTCHEV**

Nouvelles applications des proazaphosphatranes et molécules apparentées : Vers la catalyse en espace confiné et en milieu hétérogène

Directeur de thèse : Monsieur Jean-Pierre DUTASTA

Après avis de :

M. Didier Bourissou, Directeur de Recherche à l'Université Paul Sabatier Toulouse

M. Franck Launay, Professeur à l'UPMC Paris VI

Devant la Commission d'Examen formée par les membres suivants :

M. Bruno Andrioletti, Professeur à l'UCB Lyon 1

M. Didier Bourissou, Directeur de Recherche à l'UPS Toulouse

Mme. Jeanne Crassous, Directrice de Recherche à l'Université de Rennes

M. Jean-Pierre Dutasta, Directeur de Recherche à l'ENS de Lyon

M. Franck Launay, Professeur à l'UPMC Paris VI

M. Alexandre Martinez, Maître de Conférences à l'ENS de Lyon

M. Vincent Robert, Professeur à l'ULP Strasbourg

Examineur

Rapporteur

Examineur

Directeur de Thèse

Rapporteur

Co-Encadrant

Examineur

Remerciements

Résumé

Le travail qui est décrit dans ce manuscrit de thèse traite de la chimie des superbases de type proazaphosphatranes,¹ systèmes phosphorés bicycliques très utilisés en catalyse.²

L'objectif des investigations qui ont été menées a été d'ouvrir de nouvelles voies d'applications de ces catalyseurs. Afin de satisfaire cet objectif, plusieurs stratégies ont été envisagées. D'une part par la mise en confinement de la structure proazaphosphatrane et l'étude de l'influence de ce confinement sur la réactivité intrinsèque du proazaphosphatrane, et d'autre part par la catalyse en conditions bi-phasiques, que ce soit à l'interface entre une phase liquide et un solide ou entre deux phases liquides non-miscibles.

Les recherches se sont orientées dans un premier temps sur la synthèse et la caractérisation complète d'un proazaphosphatrane supramoléculaire,³ obtenu par la fonctionnalisation par un proazaphosphatrane de la cavité supramoléculaire d'un récepteur macrobicyclique.⁴ Les séparations semi-préparatives des deux énantiomères d'un intermédiaire et de la molécule phosphorée finale ont également été réalisées, séparations qui ont permis de réaliser l'attribution des configurations absolues des deux structures macrobicycliques.⁵ La synthèse d'une famille de catalyseurs de type proazaphosphatrane supportés sur silice mésoporeuse a ensuite été réalisée, suivie de sa caractérisation texturale et structurale par les procédés physico-chimiques habituels, et enfin de sa mise en application dans des réactions d'intérêts de la synthèse organique.⁶ En dernier lieu, l'exploitation de la forme acide conjuguée des proazaphosphatranes, dite forme azaphosphatrane, dans des réactions de catalyse par transfert de phase a été entreprise. Il a ainsi pu être démontré leur activité en tant qu'agent de transfert dans le cadre de quatre réactions significatives de la catalyse par transfert de phase en version racémique. Ce travail de thèse s'est finalement terminé par une ouverture vers la catalyse par transfert de phase en version asymétrique, par le biais de l'utilisation d'azaphosphatranes chiraux énantiopurs.

¹ a) Lensink C, Xi S.K., Daniels L.M. and Verkade J.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 3479-3480 b) Kisanga P.B., Verkade J.G and Schwesinger R., *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 5431-5432

² Kisanga P.B. and Verkade J.G., *Aldrichimica Acta*, **2004**, 37(1), 3-14

³ Dimitrov Raytchev P., Martinez A., Gornitzka H. and Dutasta J.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133(7), 2157-2159

⁴ Dimitrov Raytchev P., Perraud O. Aronica C., Martinez A. and Dutasta J.P., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75(6), 2099-2102

⁵ Perraud O., Dimitrov Raytchev P., Martinez A. and Dutasta J.P., *Chirality*, **2010**, 22(10), 885-888

⁶ Dimitrov Raytchev P. Bendjériou A., Martinez A., Dufaud V. and Dutasta J.P., *Adv. Synth. Cat.*, **2011**, manuscrit accepté

Liste des abréviations

3AcC = 3-acétocoumarine

3CNC = 3-carbonitrilecoumarine

3ECC = éthyle coumarine-3-carboxylate

3H2P = 3-hydroxy-2-pyrone

6Br3ECC = éthyle 6-Bromocoumarine-3-carboxylate

7Et2N3ECC = éthyle 7-diméthylaminocoumarine-3-carboxylate

Alk = alkyle

Ar = aryle

ATG = analyse thermogravimétrique

BC = biscatécholate

BET = Brunauer, Emmett, Teller

BINAP = 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle

BJH = Barrett, Joyner, Holenda

Bn = benzyle

Bu = butyle ; i-Bu = isobutyle ; t-Bu = tertio-butyle

BPT = bipyramide à base trigonale

CP = cross-polarization = polarisation croisée

CTV = cyclotrivératrylène

CMP = catéchol monoprotégé

CTP = catalyse par transfert de phase

Cy = cyclohexyle

DBA = dibenzylidène acétone

DBM = 2,4-dibromomésitylène

DBU = diazabicycloundécène

DCE = dichlorodiéthyléther

DL = dose létale

DHP = dihydropyranne

DMAN = 1,8-bis(diméthylamino) naphthalène

DMF = diméthylformamide

DMFu = diméthyl fumarate

DMSO = diméthylsulfoxyde

DVDS = tétraméthyl divinyl disiloxane

DRX = diffraction des rayons X

E. d. = excès diastéréoisomérique

Et = éthyle

HC = hémicryptophane

HMDS = hexaméthyle disilazane

IR = infrarouge

LDA = lithium diisopropylamide

MAS = magic angle spinning = rotation à l'angle magique

MBOH = 2-méthylbut-3-yn-2-ol

MBH = Morita-Baylis-Hillman

MCM = Mobil Composition of Matter

Me = méthyle

MeProAzaP = N,N',N''-triméthyle pro-azaphosphatane

MET = microscopie électronique à transmission

MOF = metal organic framework = structure métal-organique

NMM = N-méthyle maléimide

OTf = triflate

Ph = phényle

PMO = periodic mesoporous organosilica = organosilice de mésoporosité périodique

p-Tol = para-toluène

Pr = propyle ; iPr = isopropyle

ProAzaP = pro-azaphosphatane

iBuProAzaP = N,N',N''-triisobutyle pro-azaphosphatane

RMN = résonance magnétique nucléaire

SBA = Santa Barbara Amorphous

S_EAr = substitution électrophile aromatique

t. a. = température ambiante

TBD = 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène

TEMPO = (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyle

TEOS = tétraéthyl ortosilicate

TF = transformée de Fourier

THF = tétrahydrofurane

THP = tétrahydropyranne

TMS = triméthylsilyle

Tren = tris(2-aminoéthyle)amine

UICPA (en anglais IUPAC) = union internationale de chimie pure et appliquée (pour international union of pure and applied chemistry)

Table des matières

Introduction	8
Chapitre I : Revue de la bibliographie	12
Chapitre II : Applications en chimie supramoléculaire	59
Chapitre III : Catalyse hétérogène.....	163
Chapitre IV : Catalyse par transfert de phase..	233
Conclusion générale et perspectives	270
Annexes.....	273

Introduction

Il y a maintenant plus de trente ans, l'équipe de John G. Verkade, de l'Université d'état de l'Iowa, mettait au point la synthèse du premier proazaphosphatrane, aminophosphine dérivée du ligand tris(2-aminoéthyle)amine (plus connu en chimie sous le nom de « tren »). Ces phosphines basiques, dont la forme acide conjuguée, dénommée azaphosphatrane, présente une géométrie trigonale bipyramidale leur conférant une très forte stabilité (**Figure 0. 1**), montrèrent lors des premières études physico-chimiques des propriétés peu ordinaires. Tout d'abord, avec une estimation de sa constante de basicité (pK_B) rivalisant avec celle des bases organométalliques les plus usitées. Ensuite, du point de vue nucléophilie, avec une réactivité très prononcée envers une série d'électrophiles divers. Rapidement rebaptisée « Superbase de Verkade », la phosphine fut exploitée en synthèse dans une multitude de réactions durant les trente années qui suivirent sa découverte. Grâce à sa structure inhabituelle présentant un atome d'azote en position apicale de son atome de phosphore, la réactivité de ce dernier, exacerbée par ce surplus de densité électronique, permit de catalyser efficacement de nombreuses réactions d'intérêt de la synthèse organique.

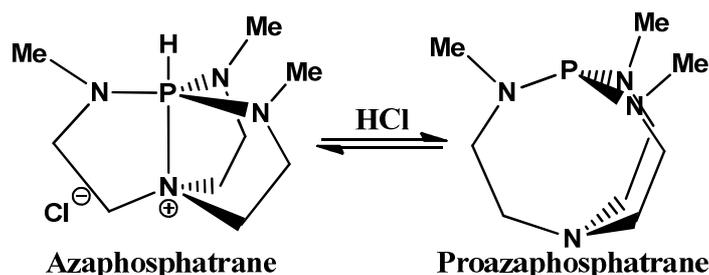


Figure 0. 1 : Couple acide/base d'un proazaphosphatrane et de son acide conjugué azaphosphatrane

Dans le but de développer ce champ d'investigation, d'autres proazaphosphatranes, variant par la substitution de leurs atomes d'azote équatoriaux, vinrent progressivement grossir les rangs de la famille des organobases, en même temps que leur chimie s'ouvrait vers de nouveaux domaines de recherches tels que la catalyse supportée sur polymères ou la catalyse organométallique. Ainsi, plus récemment, des superbases recyclables greffées sur résines polystyrènes et des catalyseurs complexes organométalliques porteurs de ligands proazaphosphatranes ont été mis au point. Des complexes de palladium ont été notamment utilisés dans des réactions de couplage avec création de liaisons C-C (réaction de Suzuki) ou C-N (couplage de Buchwald-Hartwig), où le surplus de densité électronique de ces aminophosphines s'est révélé avoir des effets très positifs sur la réactivité des catalyseurs obtenus.

Au moment d'entamer cette thèse, démarrait au sein du laboratoire une thématique s'intéressant à l'effet du confinement spatial sur la réactivité chimique, et plus particulièrement la catalyse. Les proazaphosphatranes, organocatalyseurs basiques à la structure originale et aux propriétés catalytiques jusque là peu utilisées dans des conditions de confinement moléculaire, nous apparurent comme d'excellents candidats dans cette optique.

Ce manuscrit relate en détail et, je l'espère, de la manière la plus claire possible, mes travaux de thèse qui ont été menés pendant ces trois dernières années sur les potentialités des proazaphosphatranes et des molécules apparentées, dans les domaines de la chimie supramoléculaire (confinement moléculaire), de la chimie supportée sur matériaux mésoporeux (confinement mésoscopique) et enfin de la chimie des transferts en systèmes biphasiques (réactivité interfaciale). Ces trois thématiques, aux implications très prononcées en catalyse, ont conduit à des résultats forts prometteurs pour le futur de la chimie des proazaphosphatranes.

Ce manuscrit comporte quatre parties distinctes. Dans le premier chapitre, un court historique du cheminement intellectuel et expérimental ayant mené à la synthèse du premier proazaphosphatranes sera tout d'abord développé. Puis, un bilan sera réalisé sur les résultats déjà existants relatifs aux applications des proazaphosphatranes en catalyse. Cette courte revue sera alors suivie d'une réflexion sur les pistes restantes d'exploitation des superbases de Verkade.

Le deuxième chapitre s'intéressera à l'application des proazaphosphatranes dans le domaine de la chimie supramoléculaire, avec la description de la synthèse du premier proazaphosphatranes encapsulé de manière covalente au sein d'une structure supramoléculaire de type hémicryptophane. L'évaluation thermodynamique et cinétique de ses propriétés basiques sera également rapportée, et permettra de sérieusement conforter la possibilité d'utiliser les proazaphosphatranes en catalyse supramoléculaire dans un futur proche. Une ouverture vers la stéréochimie sera également proposée, avec la description des résultats obtenus lors des essais de dédoublement du racémique de trois précurseurs du proazaphosphatranes supramoléculaire.

Le troisième chapitre se tournera ensuite vers la chimie des matériaux mésoporeux silicieux. Une stratégie de greffage d'un dérivé des proazaphosphatranes permettant

l'obtention de trois catalyseurs supportés distincts sera décrite, agrémentée de la caractérisation complète des leurs propriétés structurales, texturales et moléculaires. Une seconde partie sera alors dédiée à leur application en catalyse basique, avec dans un premier temps une comparaison de leurs réactivités avec celles de leurs équivalents moléculaires, puis dans un second temps une évaluation de leur aptitude au recyclage.

Le dernier chapitre enfin, s'intéressera à la forme protonnée des proazaphosphatranes, appelée azaphosphatrane. Ces sels lipophiles, jusque là peu usités en synthèse organique, seront testés dans des réactions de catalyse par transfert de phase. Une fois la preuve de concept en version racémique établie, une ouverture vers la catalyse asymétrique par transfert de phase sera évoquée, et clôturera ce manuscrit.

Chapitre I :

Revue de la bibliographie

Sommaire du chapitre I : Revue de la bibliographie

1. Atranes et systèmes apparentés.....	16
1.1 Introduction contextuelle.....	16
1.2 Définition d'un atrane	17
1.3 Petite rétrospective sur les premiers atranes et leurs ancêtres.....	18
1.4 Les silatranes	19
1.5 Les phosphatranes	21
1.6 Complexes dérivés des atranes.....	26
2. Azatranes et systèmes apparentés.....	27
2.1 Présentation de la vaste famille des azatranes.....	27
2.2 Complexes de métaux de transition par le tren et ses dérivés	28
2.3 Les azasilatranes et autres azatranes du groupe principal	29
3. Azaphosphatranes et Proazaphosphatranes.....	33
3.1 Genèse des pro-azaphosphatranes	33
3.2 Premières études sur les pro-azaphosphatranes : une nouvelle famille de superbases organiques	36
3.3 Présentation des « superbases »	39
3.4 Applications générales en synthèse organique en chimie moléculaire	44
3.5 Stéréochimie des proazaphosphatranes	52
4. Nouvelles applications plus récentes des superbases de Verkade	56
4.1 Ligand pour des complexes organométalliques	56
4.2 Intérêts de renouveler le domaine : perspectives générales	58

Liste des figures

Figure I. 1 : Ligand triéthanolamine et formule générale d'un atrane	17
Figure I. 2 : Structures proboratrane et boratrane	18
Figure I. 3 : Exemples d'aryle, alkyle et alkoxy silatranes	20
Figure I. 4 : Structure cristallographique du chlorhydrate de manxine.....	23
Figure I. 5 : Fonctionnalisations du phosphatrane	24
Figure I. 6 : Modifications postérieures de la substitution du phosphore	25
Figure I. 7 : Exemples de ligands et complexes apparentés.....	26
Figure I. 8 : Principe d'obtention des azatranes	27
Figure I. 9 : Différence de couplage J_{P-H} entre ProAzaP et AzaPH ⁺	34
Figure I. 10 : Premiers dérivés du MeProAzaP.....	37
Figure I. 11 : D'autres dérivés du MeProAzaP	38
Figure I. 12 : Exemple et justification du caractère « superbases » de la fonction amidine.....	40
Figure I. 13 : Autres exemples de superbases polyaminées conjuguées.....	40
Figure I. 14 : Le DMAN, première « éponge à protons »	41
Figure I. 15 : Phosphazènes P ₁ à P ₄	43
Figure I. 16 : Réactivité des nitriles saturés	49
Figure I. 17 : Réactivité des nitriles insaturés	49

Liste des schémas

Schéma I. 1 : Obtention du premier phosphatrane par Verkade	21
Schéma I. 2 : Passage du prophosphatrane à son sulfure	22
Schéma I. 3 : Synthèses des azasilatranes fonctionnalisés.....	31
Schéma I. 4 : Méthylation du quasi-azasilatrane en pro-azasilatrane	32
Schéma I. 5 : Obtention du MeAzaPH ⁺	34
Schéma I. 6 : Obtention du pro-azaphosphatrane MeProAzaP.....	35
Schéma I. 7 : Mécanisme de trimérisation des arylisocyanates par le MeProAzaP.....	45
Schéma I. 8 : Acylation des alcools par les anhydrides	46
Schéma I. 9 : Modification de l'acylation catalytique des alcools par les esters vinyliques....	47
Schéma I. 10 : Réaction de Baylis Hillman catalysée par le sulfure de proazaphosphatrane ..	47
Schéma I. 11 : Réaction de Henry activée par les proazaphosphatranes	50

Schéma I. 12 : Condensation d'aldéhydes aromatiques en époxydes	52
Schéma I. 13 : Obtention du ligand énantiopur issu de la (S)-proline	53
Schéma I. 14 : Synthèse d'un ligand tren chiral.....	55
Schéma I. 15 : Obtention des N,N diaryl aminostilbene	57

Liste des tableaux

Tableau I. 1 : δ RMN ^{29}Si de la silylation successive du 1-méthyle azasilatrane	32
--	----

1. Atranes et systèmes apparentés

1.1 Introduction contextuelle

La liaison chimique, de par la diversité de ses aspects⁷ (covalente, ionique, métallique, de coordination, intermoléculaire...), ses diverses multiplicités (des modélisations récentes allant jusqu'à prêter un caractère de liaison sextuple au dimolybdène Mo₂),⁸ sa présence quasi-incontournable à travers les divers domaines de la chimie (chimie de synthèse, chimie supramoléculaire, chimie organométallique, biochimie...) et surtout la complexité de sa description, a su se maintenir depuis près d'un siècle parmi les sujets d'études les plus brûlants de la recherche en chimie.

Depuis les théories successives de Lewis sur la paire d'électrons de valence⁹ et sur la formation des adduits acide-base,¹⁰ rapidement relayées par les travaux de mécanique quantique de London et Heitler¹¹ puis par la généralisation des observations cristallographiques de Pauling,¹² les études sur la nature de la liaison chimique n'ont fait que s'enrichir régulièrement des résultats obtenus grâce aux divers apports combinés de la chimie théorique et des techniques de caractérisation basées sur la diffraction particulaire ou la spectroscopie d'absorption et d'émission.

Ainsi, à l'approche du centenaire des théories de Lewis, des articles faisant état de la modélisation ou de la mise en évidence expérimentale de nouvelles formes de liaison chimique viennent encore chaque mois remplir les pages des revues scientifiques les plus prestigieuses.

Dans le contexte de la chimie organique, toute famille de molécules pouvant présenter une liaison chimique aux caractéristiques hors du commun créera naturellement l'engouement au sein des équipes de recherche du monde entier.

⁷ Magnasco V., *Models for bonding in Chemistry*, Wiley, **2010**

⁸ Roos B.O., Borin A.C. and Gagliardi L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46(9), 1469-1472

⁹ Lewis G.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1916**, 38(4), 762-785

¹⁰ Lewis G.N., *Valence and the Structure of Atoms and Molecules*, Chemical Catalogue Company, Inc., New York, **1923**

¹¹ Heitler W. and London F., *Zeitschrift für Physik*, **1927**, 44, 455-472

¹² Pauling L.C., *The Nature of the Chemical Bond*, Cornell University Press, **1960**

1.2 Définition d'un atrane

Parmi les structures génératrices de liaisons « non conventionnelles » ayant déjà fait l'objet d'études détaillées de par le passé, nous pouvons citer la famille des molécules issues du ligand tétradente appelé triéthanolamine.

Ce ligand, une fois la complexation par les trois oxygènes réalisée, a en effet la particularité de pouvoir établir avec son atome invité une quatrième liaison par le biais de son azote central (Figure I. 1).

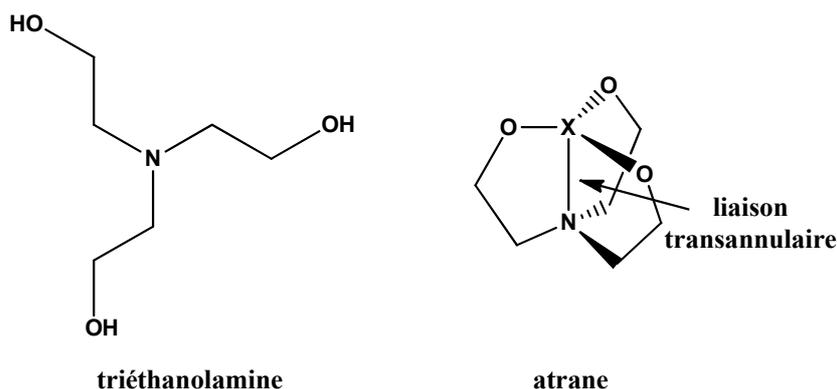
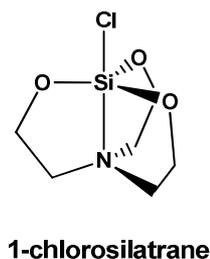


Figure I. 1 : Ligand triéthanolamine et formule générale d'un atrane

Les structures de ce type, communément appelées « atranes », ¹³ se distinguent donc par la présence de cette liaison dative, généralement référée dans la littérature sous les termes de liaison apicale ou de liaison transannulaire X-N.

La première particularité de cette liaison est d'avoir une longueur située entre la somme des rayons covalents et la somme des rayons de Van Der Waals des atomes impliqués. Ainsi, la molécule dont la nomenclature triviale propre à la famille des atranes ¹⁴ a donné le nom de 1-chlorosilatrane, possède une liaison transannulaire Si-N dont la longueur a été déterminée par diffraction des rayons X comme étant égale à 2,02 Å (pour une somme des rayons covalents de 1,87 Å et une somme des rayons de Van Der Waals de 3,65 Å).



La seconde particularité de cette liaison réside ensuite dans sa capacité à se rompre partiellement ou totalement selon la nature et la substitution « extraligandaire » de l'atome

¹³ a) Voronkov M.G., *Pure Appl. Chem.*, **1966**, 13, 35-59 b) Verkade J.G., *Acc. Chem. Res.*, **1993**, 26, 483-489 c) Verkade J.G., *Coord. Chem. Rev.*, **1994**, 137, 233-295 d) Voronkov M.G. and Baryshok V.P., *J. Organomet. Chem.*, **1982**, 239, 199-249

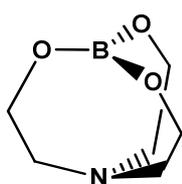
¹⁴ Pour un récapitulatif détaillé sur la nomenclature des atranes et systèmes apparentés, se référer aux Annexes situées à la fin de ce manuscrit

coordonné. Ce mécanisme permet ainsi au ligand triéthanolamine de pouvoir finement ajuster la densité électronique de l'atome.

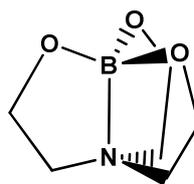
Les nouvelles structures obtenues répondent alors aux noms de quasi-atranes ou pro-atranes selon le degré de dissociation de la liaison étirée.

1.3 Petite rétrospective sur les premiers atranes et leurs ancêtres

Historiquement, le premier rapport décrivant la synthèse et la caractérisation d'un dérivé métallique de la triéthanolamine date de 1940.¹⁵ Dans le but de comprendre l'origine de l'activité antisyphilitique d'une préparation à base de triéthanolamine et de bismuth, Miller isola les différents complexes de bismuth obtenus par action de la triéthanolamine sur l'hydroxyde de bismuth en présence d'éthanolate de sodium. Parmi eux se trouvait le premier pro-bismatrane, qui ne fut cependant caractérisé que par son analyse élémentaire.



structure pro-boratrane



structure boratrane

Figure I. 2 : Structures proboratrane et boratrane

Une dizaine d'années plus tard, le premier atrane reporté avec évocation de sa liaison apicale fut finalement le boratrane (Figure I. 2),¹⁶ dont Brown se servit afin d'étudier la complexation intramoléculeuse de l'azote central de la triéthanolamine par le bore. N'ayant pas réalisé de résolution par diffraction des rayons X, il fut néanmoins en mesure de proposer la structure atrane par déduction. Il évalua tout d'abord les cinétiques de méthylation de l'atome d'azote par l'iodure de méthyle et de neutralisation de la basicité de l'amine par différents acide de Bronsted. Il les compara ensuite avec les mêmes cinétiques obtenues pour la triéthylamine et la triéthanolamine libre et nota une baisse flagrante de réactivité. Ce constat lui permit alors de suggérer que le doublet de l'azote de la triéthanolamine, non-liant et libre avant complexation, n'était alors plus disponible car engagé dans une liaison intramoléculeuse avec le bore, avec pour conséquence la suppression de la nucléophilie de la fonction amine.

¹⁵ Miller W.T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, 62, 2707-2709

¹⁶ Brown H.C. and Fletcher E.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 2808-2813

Une étude plus poussée des facteurs influençant l'importance de l'interaction B-N fut menée 12 ans plus tard par Onak.¹⁷ L'utilisation de la résonance magnétique nucléaire (RMN) du ¹¹B permit alors de conforter la présence de la liaison transannulaire et d'évaluer la force des liaisons B-N des différents boratranes faisant l'objet de l'investigation.

En 1971 enfin, Taira publia la structure cristallographique du boratrane,¹⁸ qui permit de confirmer définitivement la présence de cette fameuse liaison et la nature tétraédrique du bore. Avec une longueur de 1,65 Å, cette liaison se situe, comme pour l'exemple du silatrane cité plus haut, entre la somme des rayons covalents (1,58 Å) et la somme des rayons de Van der Waals (3,58 Å) des atomes impliqués.

En marge de cette étude, diverses équipes publièrent des travaux similaires dédiés à la complexation d'autres éléments chimiques par la triéthanolamine. Des résultats furent ainsi rapportés sur les caractérisations d'alumatranes,¹⁹ de ferratranes,²⁰ de vanadatranes,²¹ de germatranes,²² de titatranes,²³ de molybdatranes²⁴ et de stibatranes.²⁵

1.4 Les silatranes

La famille d'atrane qui reçut le plus d'attention durant cette période reste néanmoins celle des silatranes, dont les premiers exemplaires furent décrits en 1961 par Frye²⁶ en la matière d'une série de dérivés hydrogéné, alkylés ou alkoxyés sur l'atome de silicium. La présence de la liaison fut alors suggérée sur la base du déplacement bathochrome de la vibration d'élongation $\nu(\text{Si-H})$ du dérivé 1-hydrogénosilatrane par rapport au tri(éthoxy) silane $\text{HSi}(\text{OEt})_3$ modèle (2137 cm^{-1} pour le silatrane contre 2196 cm^{-1} pour le silane modèle). Un déplacement bathochrome étant justifié par l'augmentation de la densité électronique du silicium, sa directe observation était une preuve encourageante allant dans le sens de l'existence d'une liaison transannulaire Si- N enrichissant le silicium en électrons.

¹⁷ Onak T.P., Williams R.E and Swidler R., *J. Phys. Chem.*, **1963**, 1741

¹⁸ Taira Z. and Osaki K., *Inorg. Nucl. Chem. Lett.*, **1971**, 509-512

¹⁹ Hein F and Albert P.W., *Anorg. Allg. Chem.*, **1952**, 269(1-2), 67-75

²⁰ Starke K., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1958**, 6, 130-133

²¹ Voronkov M.G. and Lapsin A.F., *Khim. Geterotsikl. Soedin. (Chemistry of Heterocyclic Compounds)*, **1966**, 2(3), 357-360

²² Voronkov M.G., Zelchan G.I., Mironov V.F., Bleidelis Ya. Ya., and Kemme A.A., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1968**, 4(2), 227-229

²³ Voronkov M.G. and Faitel'son D.F., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1967**, 3(1), 39-42

²⁴ Voronkov M.G. and Lapsinya A.F., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1967**, 3(3), 561-563

²⁵ Muller R., *Organometal. Chem. Rev.*, **1966**, 1, 359

²⁶ Frye C.L., Vogel G.E. and Hall J.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 996-997

Comme pour le boratrane, une publication ultérieure révélant la structure cristallographique de l'atrane permit de confirmer définitivement la présence de la liaison apicale.²⁷ À l'époque, ces molécules présentaient un certain intérêt dans la mesure où elles étaient les premiers exemples d'alkoxysilanes porteurs d'un silicium hypervalent pentacoordiné.

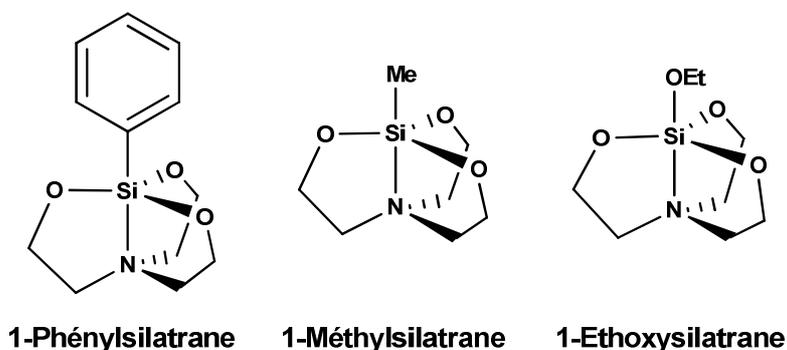


Figure I. 3 : Exemples d'aryle, alkyle et alkoxy silatranes

Leur popularité fut également très importante dans le domaine des molécules bioactives,²⁸ où des chercheurs soviétiques menés par Voronkov testèrent les propriétés biologiques des aryles, alkyles et alkoxy silatranes (Figure I. 3).

Des tests sur animaux prouvèrent ainsi que le 1-phénylsilatrane et son dérivé 1-chlorophénylsilatrane possèdent des propriétés toxiques élevées vis-à-vis des animaux à sang chaud (DL = 0,1-0,5 mg/kg), tout en ayant une vitesse de dégradation importante après ingestion et mort de l'animal, ce qui les fit utiliser comme raticides.

De manière surprenante, les dérivés alkylés et alkoxylés tels que le 1-méthylsilatrane et le 1-éthoxysilatrane ne présentèrent quant à eux pas de toxicité importante (DL = 2000-4000 mg/kg). Ils se sont même révélés être de véritables panacées, avec des multiples propriétés allant de la stimulation biosynthétique (synthèse des acides nucléiques et du collagène, favorisant la régénération tissulaire) à la stabilisation du taux de cholestérol et de la peroxydation des lipides, ou encore l'activation de la pousse des cheveux et de la laine. Toutes ces propriétés se traduisirent lors de tests d'expérimentation sur les animaux du bétail par une augmentation appréciable des rendements (augmentation du nombre et de la qualité des œufs de poule, embellissement des fourrures des visons, amélioration de la production laineuse des moutons,...). Ainsi, au cours des années 1960 à 1980, un supplément de

²⁷ Turley J.W. and Peter Boer F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90(15), 4026-4030

²⁸ Voronkov M.G. and Baryshok V.P., *Herald of the Russ. Acad. of Sciences*, **2010**, 80(6), 514-521

silatranes au régime journalier de nombreux animaux soviétiques permit d'en faire de véritables stakhanovistes de la production agricole.²⁹

1.5 Les phosphatranes

Si durant la période s'étendant des années 50 jusqu'au milieu des années 70, la chimie des atranes fut majoritairement dominée par les travaux relatifs aux boratranes et aux silatranes, la seconde moitié des années 70 et les années 80 furent marquées par la chimie des phosphatranes.

Le premier phosphatrane jamais synthétisé fut la molécule $\mathbf{1-H^+(BF_4)^-}$,³⁰ que l'équipe de Verkade obtint par action successive de la tris(diméthylamino)phosphine $\mathbf{P(NMe_2)_3}$ sur la triéthanolamine suivi de l'ajout *one-pot* de sels de Meerwein $\mathbf{Et_3O^+(BF_4)^-}$ sur le milieu réactionnel (Schéma I. 1). La présence fortuite d'un excès de triéthanolamine n'ayant pas été consommé par l'agent phosphorant, vint réagir sur le sel de Meerwein, libérant au passage un proton acide qui vint acidifier le dérivé pro-phosphatrane $\mathbf{1}$ tout juste formé en phosphatrane $\mathbf{1-H^+(BF_4)^-}$.³¹

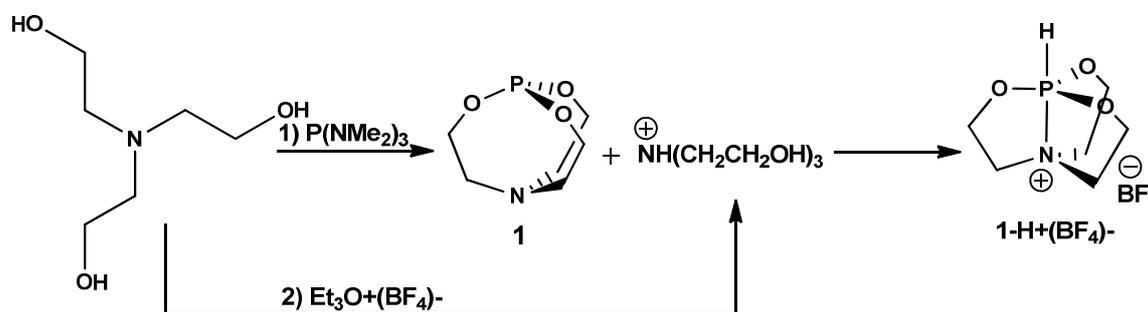


Schéma I. 1 : Obtention du premier phosphatrane par Verkade

Bien que Verkade utilisa les sels de Meerwein avec l'intention d'isoler le produit d'alkylation de $\mathbf{1}$ (preuve qu'il avait bien anticipé la nécessité de piéger cet intermédiaire par cationisation), cette synthèse inattendue et providentielle (10 années séparent la synthèse du $\mathbf{1-H^+(BF_4)^-}$ de l'élucidation de sa formation) peut être en partie attribuée à la sérendipité.

L'obtention du phosphatrane $\mathbf{1-H^+}$ permit de fortement conforter le passage par le pro-phosphatrane $\mathbf{1}$ hautement instable. L'équipe de Verkade avait en effet essayé à plusieurs reprises d'isoler et de caractériser ce dérivé phosphoré sans jamais y parvenir, n'obtenant

²⁹ Voronkov M.G. and Baryshok V.P., *Herald of the Russ. Acad. of Sciences*, **2010**, 80(6), 514-521

³⁰ Clardy J.C., Milbrath D.S., Springer J.P. and Verkade J.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 624-625

³¹ Carpenter L.E. II and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 4287-4288

qu'un dérivé polymérique lors des essais de distillation du solvant de réaction ou de sublimation sous vide.

Le phosphatrane fut caractérisé par sa structure cristalline ainsi que par la RMN du ^1H et du ^{31}P . La présence d'un couplage $^1J_{\text{P-H}}$ de 791 Hz, rapporté comme relativement faible pour le genre de phosphore observé, vint suggérer le caractère pentavalent de la géométrie bipyramidale à base trigonale (**BPT**) du phosphore. Cette géométrie fut alors confirmée par la structure obtenue par diffraction des rayons X. La longueur de la liaison dative P-N fut ainsi mesurée à 1,99 Å, une nouvelle fois légèrement plus longue que la somme des rayons covalents (1,78 Å) mais nettement inférieure à celle des rayons de Van der Waals (3,30 Å) des atomes en question. Enfin, la mesure des angles formés par le phosphore avec ses différents substituants (angle O-P-O de 120° , angle N-P-O de 87° et angle N-P-H de 172°) attesta de sa géométrie en bipyramide à base trigonale.

Dans le but d'acquérir une meilleure compréhension des propriétés de la liaison transannulaire P-N, et notamment de comprendre les conditions menant à sa formation, Verkade et son équipe continuèrent leurs investigations sur les phosphatranes en étudiant l'influence du passage d'un phosphore (III) à un phosphore (V). Après avoir obtenu **1** *in situ*, un ajout de soufre moléculaire S_8 permit d'obtenir **2** (Schéma I. 2).³² Verkade entreprit à ce moment de déterminer la structure exacte de **2**, notamment par l'intermédiaire des spectroscopies RMN du ^{31}P et IR ainsi que le suivi cinétique de sa méthylation.

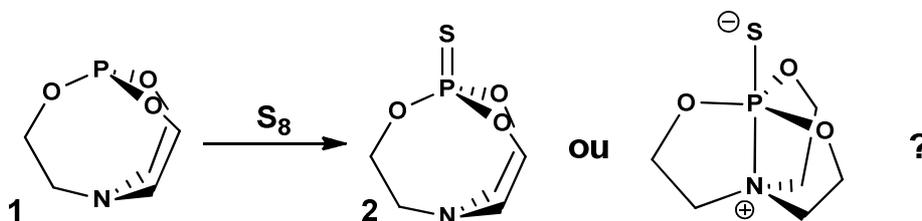


Schéma I. 2 : Passage du prophosphatrane à son sulfure

Les résultats obtenus par son équipe parurent à première vue contradictoires. Avec des bandes d'élongation S=P à 618 et 881 cm^{-1} et un signal RMN ^{31}P à $\delta = -61$ ppm, les données spectroscopiques se rapprochaient fortement de celles déjà rapportées pour l'ester du monothiophosphate $\text{S}=\text{P}(\text{OEt})_3$ servant de modèle (IR : $\nu^{\text{S}=\text{P}} = 614$ et 822 cm^{-1} ; RMN ^{31}P : $\delta = -68$ ppm). Alors que les interprétations de la RMN du ^{31}P et de la spectroscopie IR semblaient pencher en faveur d'un phosphore tétravalent, les résultats relatifs à la cinétique d'alkylation par l'iodure de méthyle laissaient au contraire suggérer la présence d'une liaison

³² Clardy J.C., Milbrath D.S. and Verkade J.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 631-633

transannulaire P-N. Dans l'acétonitrile à 40° C, la quaternarisation de la fonction amine n'arrivait à complétion qu'en 20 heures, contre 20 minutes dans le cas de la simple triéthanolamine. Les résultats spectroscopiques laissent donc sous-entendre la présence d'un phosphore tétraédrique non lié à l'azote apical, tandis que la faible cinétique de méthylation de l'amine faisait plutôt penser à la perte de la nucléophilie de l'azote par formation de la liaison transannulaire, sur les mêmes hypothèses formulées par Herbert Brown vingt cinq ans auparavant.³³

Par chance, Verkade obtint également des cristaux, dont la structure par diffraction des rayons X permit de résoudre l'apparent paradoxe en faveur de la structure ne montrant pas de liaison reliant le phosphore à son azote apical. Une distance de 3,12 Å entre le phosphore et l'azote (légèrement inférieure à la somme de leurs rayons de Van der Waals de 3,30 Å) suggérait une très faible interaction entre les deux atomes. Une valeur moyenne de 108,1° pour l'angle O-P-O confirma également le caractère tétraédrique du phosphore.

Verkade dut donc trouver une alternative à la liaison transannulaire P-N pour justifier la baisse notable de nucléophilie de l'atome d'azote. L'explication provint également de la structure cristallographique, qui indiquait une géométrie trigonale pour cet atome, avec une valeur moyenne de 119,2° pour l'angle C-N-C, le caractère sp^2 avéré de l'atome d'azote diminuant fortement sa nucléophilie. Une origine plausible de l'hybridation inhabituelle de cet azote trivalent semblant être sa position en tête de pont, position qui aurait tendance dans les systèmes de type bicyclo[3,3,3]undécane à favoriser la recherche d'une géométrie plane, comme le prouve la structure cristallographique de l'hydrochlorure de manxine (Figure I. 4).³⁴

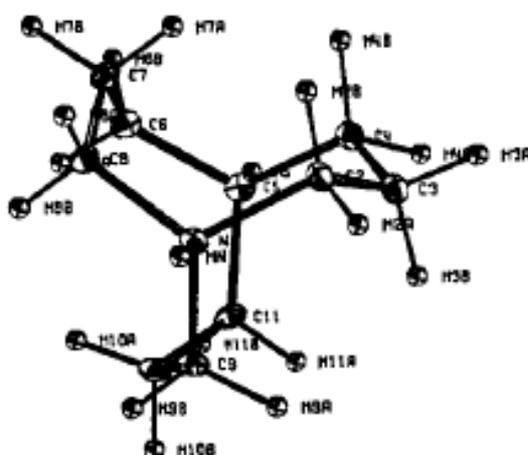


Figure I. 4 : Structure cristallographique du chlorhydrate de manxine

³³ Brown H.C. and Fletcher E.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 2808-2813

³⁴ a) Alder R.W., *Acc. Chem. Res.*, **1983**, 16, 321-327 ; b) Alder R.W., *Tetrahedron*, **1990**, 90(3), 683-713 ; c) Coll J.C., Crist D.R., Barrio M.d.C.G. and Leonard N.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94(20), 792-799 ; d) Leonard N.J., *Acc. Chem. Res.*, **1979**, 12, 423-429

Fort de ce premier constat sur l'incapacité de l'atome de soufre à polariser suffisamment le phosphore pour établir une liaison transannulaire, Verkade poursuivit son investigation via l'étude ultérieure de divers substituants.

Il étudia ainsi le complexe phosphine-borane $\text{H}_3\text{BP}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ que l'on notera **G**,³⁵ qui présenta à son tour des « contradictions » apparentes lors des diverses méthodes de caractérisation auxquelles l'équipe de Verkade procéda. Alors que les données RMN et cristallographiques allaient dans le sens d'un phosphore tétravalent ne montrant pas d'interactions marquées avec l'azote apical (similitudes RMN ^{31}P entre **G** et les complexes phosphine-borane modèles $\text{H}_3\text{BP}(\text{OMe})_3$ et $\text{H}_3\text{BP}(\text{OCH}_2)_3\text{CMe}$; géométrie tétraédrique du phosphore dans la structure cristallographique), des expériences de compétition entre phosphines ainsi qu'une corrélation IR des bandes d'élongation B-H indiquèrent une basicité supérieure du phosphatrane **1** par rapport aux phosphines modèles vis-à-vis de l'acide de Lewis BH_3 , basicité supérieure que Verkade trouvait tentant de justifier en invoquant la fameuse liaison transannulaire. Ne pouvant néanmoins pas nier les observations fournies par la diffraction des rayons X, qui ne montraient pas d'interaction entre le phosphore et l'azote, Verkade dut se rabattre alors sur une justification impliquant un recouvrement orbitalaire entre les orbitales p des oxygènes et l'orbitale d du phosphore, interaction favorisée par la structure contrainte du système bicyclo [3,3,3]undécane.

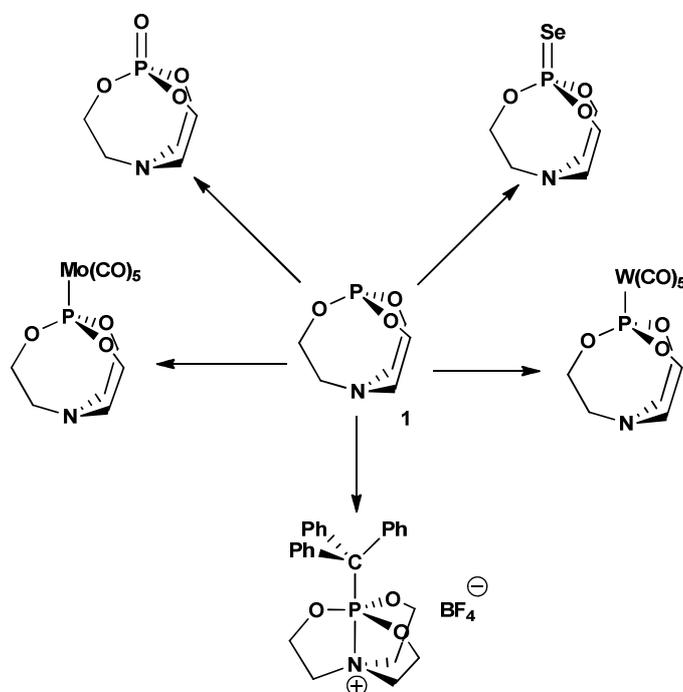


Figure I. 5 : Fonctionnalisations du phosphatrane

³⁵ Clardy J.C., Milbrath D.S. and Verkade J.G., *Inorg. Chem.*, **1977**, 16(8), 2135-2137

Il poursuivit son investigation par une étude comparative des phosphatranes P(V) dérivés du sélénium, de l'oxygène, ainsi que les phosphatranes P(III) complexés sur le phosphore par le cation triphényléméthylum et les pentacarbonyles de tungstène et de molybdène³⁶ (Figure I. 5).

Les résultats obtenus montrèrent que le seul substituant polarisant suffisamment le phosphore, en plus du proton, se trouvait être le cation triphényléméthylum. Tous les autres dérivés ne montrant pas de signe de la fameuse liaison transannulaire mais montrant néanmoins une distance intramoléculaire entre le phosphore et l'azote inférieure à la somme des rayons de Van der Waals des deux atomes, furent baptisés plus tard quasi-phosphatranes par Verkade.³⁷

Après une période de huit ans sans nouvelles publications sur le sujet, Verkade conclut finalement son investigation sur la transannulation des phosphatranes par l'étude de la fonctionnalisation ultérieure de l'oxyde et du thioxyde de phosphatrane **O** et **S**. Il observa que bien qu'insuffisamment polarisés pour induire par leurs seules présences la formation de la liaison P-N, les groupements P=O et P=S pouvaient subir une protonation, une complexation par un acide de Lewis ou encore une fonctionnalisation par silylation ou alkylation sur leur atome chalcogène. Ces modifications postérieures de la substitution du phosphore les rendaient alors suffisamment électroattracteurs et polarisés pour déclencher la formation de la liaison P-N (Figure I. 6).

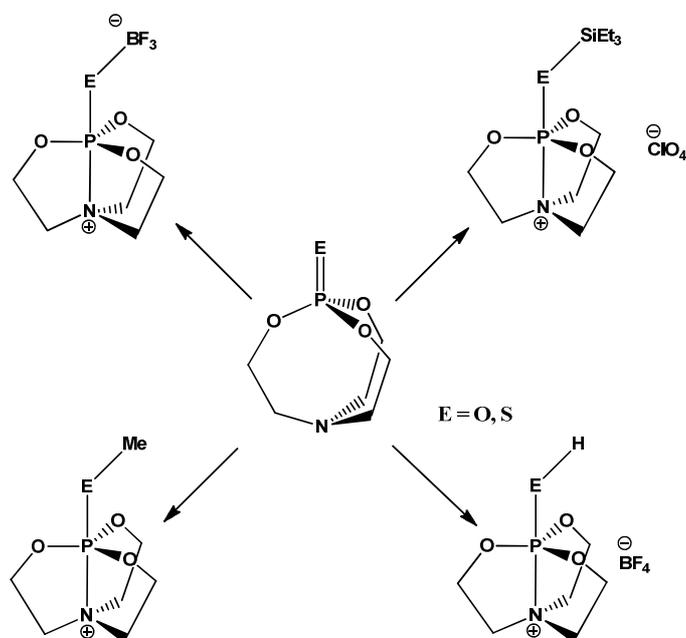


Figure I. 6 : Modifications postérieures de la substitution du phosphore

³⁶ Milbrath D.S. and Verkade J.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99(20), 6607-6613

³⁷ Verkade J.G., *Five-Coordinate and Quasi-Five-Coordinate Phosphorus* in Book : *Phosphorus Chemistry*, ACS Symposium Series Vol. 486, **1992**, Chapter 5, 64-75

Cette période fut également propice à l'investigation de nouveaux complexes de la triéthanolamine. Des travaux d'autres équipes de recherche permirent ainsi de mettre au point la synthèse puis de caractériser des stannatranes,³⁸ des cobaltranes,³⁹ des néodymatranes et des praséodymatranes.⁴⁰

1.6 Complexes dérivés des atranes

Parallèlement aux nombreux travaux qui furent réalisés sur les atranes, des recherches sur des ligands tripodes apparentés à la triéthanolamine furent également menées. Ainsi, les ligands tels que la triéthanthiolamine, la tripropylamine, le triéthanolméthane ou l'acide nitrilotriacétique permirent d'obtenir respectivement des thiaatranes, des carbatranes, des 5-carbatranes ou encore des atrane-3,7,10-triones (Figure I. 7).

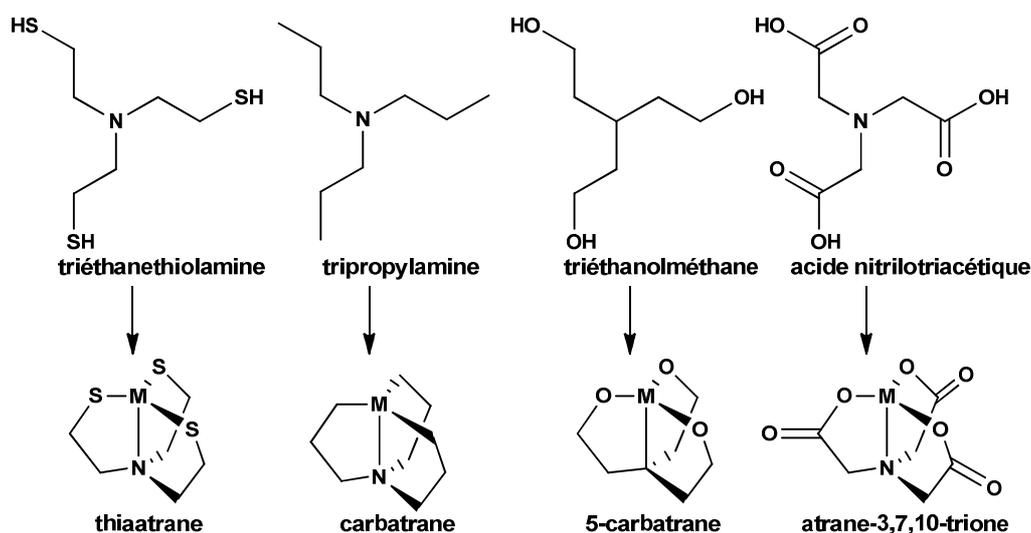


Figure I. 7 : Exemples de ligands et complexes apparentés

A titre d'exemple, il a été rapporté la synthèse d'un thiasilatrane,⁴¹ d'un 5-carbaphosphatrane,⁴² d'un carbasilatrane⁴³ ou encore d'un chromatrane-3,7,10-trione,⁴⁴ analogues soufré, 5-carboné, carboné ou tricétonique des atranes correspondants.

³⁸ Zeldin M. and Ochs J., *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 86, 369-382

³⁹ Voronkov M.G. and Lapsinya A.F., *Khim. Geterotsykl. Soedin.*, **1972**, 9, 1172-1173

⁴⁰ Gharia K.S., Singh M. Mathur S. and Sakhla B.S., *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem.*, **1980**, 10, 403

⁴¹ Verkade J.G., *Coord. Chem. Rev.*, **1994**, 137, 233-295

⁴² Kobayashi J., Goto K., Kawashima T., Schmidt M.W. and Nagase S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124 (14), 3703-3712

⁴³ Jurkschat K., Mugge C., Schmidt J. and Tzschach A., *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 287, C1-C4

⁴⁴ Voronkov M.G. and Mikhailova S.V., *Khim. Geterotsykl. Soedin.*, **1972**, 9, 1174-1182

Parmi tous les analogues d'atranes, ceux formés à partir du ligand tris(2-aminoéthyle)amine (le **tren**) ou de ses dérivés trialkylés sont sûrement ceux qui ont reçu le plus d'attention depuis une vingtaine d'années.

2. Azatranes et systèmes apparentés

2.1 Présentation de la vaste famille des azatranes

Portant le nom d'azatranes par extension de la nomenclature triviale relative aux atranes et à leurs analogues (Figure I. 8), les complexes dérivés du **tren** et de ses N,N',N'' trialkyles se distinguent par rapport à leurs analogues oxygénées principalement grâce à deux paramètres.

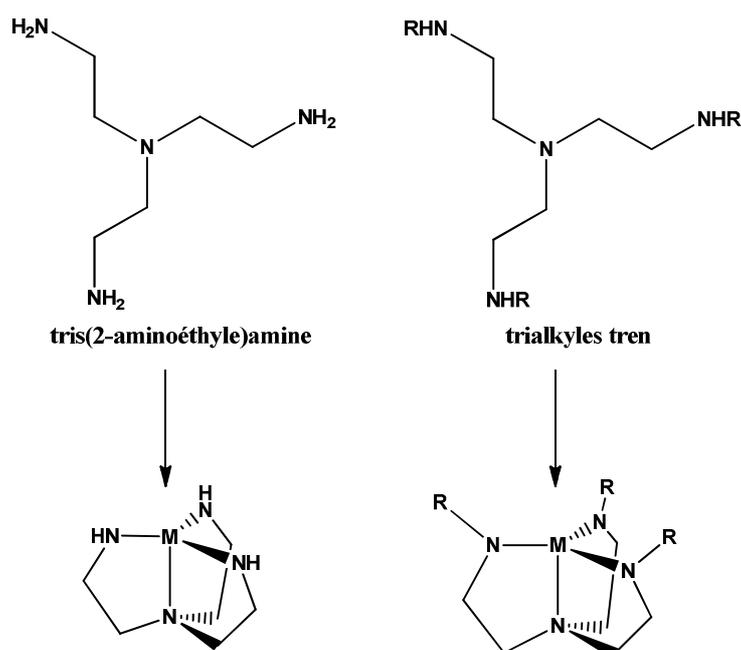


Figure I. 8 : Principe d'obtention des azatranes

D'une part, la plus faible électronégativité doublée d'un plus fort caractère électrodonneur par effet mésomère +M des azotes par rapport à l'oxygène permet un plus grand enrichissement électronique de l'atome central. D'autre part, la possibilité de moduler à loisir la substitution des azotes, permet de modifier et d'étudier l'influence de cette seconde sphère de coordination sur les propriétés de l'atome complexé par le **tren**.

D'un point de vue synthétique, les azatranes s'obtiennent de la même façon que leurs homologues atranes (Figure I. 8). Le **tren** ou son dérivé est mis en présence d'un sel métallique ou d'un précurseur électrophile de l'atome dont la complexation est recherchée, puis est purifié le plus fréquemment par recristallisation.

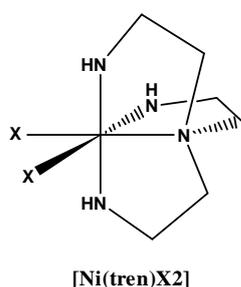
2.2 Complexes de métaux de transition par le tren et ses dérivés

Historiquement, les premiers complexes issus du **tren** datent des années 1920, lorsque Mann entreprit de l'utiliser pour réaliser la complexation du palladium,⁴⁵ du nickel⁴⁶ et du cobalt.⁴⁷ Les premières investigations quant à la structure géométrique des complexes furent difficiles à mener, étant donné l'état balbutiant de la chimie analytique et de la science cristallographique de l'époque. Néanmoins, à la fin des années 1950, les chercheurs semblaient opter pour une géométrie octaédrique des complexes de type $[\text{Ni}(\text{tren})\text{X}_2]$.⁴⁸

Parallèlement, le tren servit également de modèle pour l'étude de l'effet thermodynamique qui allait prendre le nom « d'effet chélate ».⁴⁹

Peu après, il permit l'obtention de quelques résultats marquants par l'intermédiaire de son dérivé perméthylé $\text{Me}_6\text{-tren}$ et ses complexes de métaux de transition de la 4^{ème} période. Ainsi dans les années 1960, une grande partie des métaux divalents du groupe dit 3d furent insérés dans le ligand $\text{Me}_6\text{-tren}$ puis caractérisés par les méthodes spectroscopiques ou de diffraction afin de pouvoir étudier les conséquences géométriques du ligand.

Le succès de ces ligands fut de permettre l'obtention de complexes penta-coordinés à haut spin des métaux cités. Comme le résume Ciampolini,⁵⁰ les conditions pré-requises pour l'obtention de ces fameux complexes sont l'utilisation de ligands polydentés et encombrés d'une part, afin de prévenir la coordination d'un 6^{ème} ligand dans le sillage de l'atome complexé, et d'autre part la présence d'atomes donneurs avec de forte capacité de coordination et de faible tendance à la liaison π . Le $\text{Me}_6\text{-tren}$, de par sa nature tétradente, la présence d'atomes d'azote ainsi que le fort encombrement



⁴⁵ Mann F.G. and Pope W.J., *Proc. Roy. Soc. (London)*, **1925**, A109, 444

⁴⁶ Mann F.G. and Pope W.J., *J. Chem. Soc.*, **1926**, 482-489

⁴⁷ Mann F.G., *J. Chem. Soc.*, **1929**, 409-411

⁴⁸ a) Hall D. and Woulfe M.D., *Proc. Chem. Soc.*, **1958**, 346 ; b) Rasmussen, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1958**, 8, 441-442

⁴⁹ Schwarzenbach G., *Helvetica Chimica Acta*, **1952**, 291, 2344-2363

⁵⁰ Ciampolini M. and Nardi N., *Inorg. Chem.*, **1966**, 5(1), 41-44

apporté par les six fonctions méthyles présentes, apparaissait comme le candidat idéal dans cette optique.

Des complexes paramagnétiques Me₆-tren penta-coordiné de manganèse, fer,⁵¹ zinc,⁵² cobalt,³⁸ nickel ou encore cuivre³³ furent ainsi publiés. Une fois leur paramagnétisme avéré par mesure de leur moment magnétique, la géométrie bipyramidale à base trigonale (**BPT**) de leur atome métallique fut suggérée par la détermination de leur formule brute, leur comportement électrochimique ainsi que la similitude de leur spectre d'absorption photométrique avec ceux de complexes issus d'autres ligands possédant la géométrie de type **BPT**.³⁸ Cette fameuse géométrie fut finalement confirmée quelques temps plus tard grâce à la résolution par diffraction des rayons X du dérivé dibromé du complexe Me₆-tren cobalt,⁵³ qui servit alors de modèle pour la géométrie de tous les autres complexes.

Le simple tren fut également mis à contribution, car il permit de son côté l'obtention de complexes paramagnétiques de géométrie **BPT** de métaux du groupe 3d. Cependant, ne profitant pas de l'encombrement de son parent Me₆-tren, seuls les complexes de cobalt,⁵⁴ cuivre⁵⁵ et zinc⁵⁶ purent être obtenus. Ces métaux avaient effectivement été évalués plus enclins à la géométrie **BPT** que le fer, le nickel et le manganèse, sur la base d'une étude calorimétrique⁵⁷ de la stabilité thermodynamique des complexes pentavalents des six métaux en question.

2.3 Les azasilatranes et autres azatranes du groupe principal

En marge de la chimie organométallique, le **tren** fut repris dès les années 1970 par les chercheurs dédiés à la chimie des éléments dits du groupe principal. Les spécialistes de la chimie du silicium notamment, essayèrent de synthétiser puis de caractériser l'analogue azoté des principaux silatranes, encore une fois dans le but de mesurer l'impact sur la liaison transannulaire du remplacement des atomes d'oxygène de la structure atrane par des atomes d'azote.

⁵¹ Ciampolini M. and Nardi N., *Inorg. Chem.*, **1966**, 5(7), 1150-1154

⁵² Interrante L.V., *Inorg. Chem.*, **1968**, 7(5), 943-949

⁵³ Di Vaira M. and Orioli P.M., *Inorg. Chem.*, **1967**, 6(3), 490-495

⁵⁴ Ciampolini M. and Paoletti P., *Inorg. Chem.*, **1967**, 6(6), 1261-1262

⁵⁵ Jain P.C. and Lingafelter E.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89(3), 724

⁵⁶ Jain P.C., Lingafelter E.C. and Paoletti P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90(2), 519-520

⁵⁷ Paoletti P. and Ciampolini M., *Inorg. Chem.*, **1967**, 6(1), 64-68

Ainsi, en 1977, une équipe soviétique publia la première synthèse d'azasilatranes, accompagnée d'une série de caractérisations spectroscopiques.^{58,59} Une comparaison des déplacements chimiques des spectres RMN ^1H , ^{13}C et ^{29}Si du 1-méthyle azasilatrane avec la molécule modèle $\text{MeSi}(\text{NMe}_2)_3$ permit à l'équipe de Voronkov de « quantifier » spectroscopiquement (via les signaux ^1H et ^{29}Si) l'enrichissement électronique apporté à l'atome de silicium par la liaison transannulaire (enrichissement figuré par le blindage conséquent des signaux RMN du noyau silicium et des protons du fragment méthyle porté par le silicium). Une comparaison avec les résultats spectroscopiques obtenus pour le silatrane équivalent montra un blindage inférieur pour ce dernier, que Voronkov et son équipe attribuèrent à la présence d'une plus faible interaction Si-N dans le dérivé oxygéné.

Une nouvelle fois au cours de cette introduction rétrospective, la surprenante chimie des atranes nous permet de croiser ce qui apparut aux yeux des chercheurs comme un paradoxe scientifique. En effet, les azotes du tren, moins électronégatifs que les oxygènes de la triéthanolamine, auraient dû occasionner un moins fort appauvrissement électronique du silicium central. Par conséquent, le silicium « azoté », plus riche donc moins avide en électrons que son homologue « oxygéné », devrait former une liaison transannulaire plus faible. Ce constat, bien que sans explication à la fin de l'article, dut néanmoins attendre dix longues années avant d'être un peu étoffé, et en 1987,⁶⁰ parut une étude un peu plus poussée incluant la RMN du ^{15}N et quelques valeurs de couplages scalaires pour un certain nombre d'azasilatranes Si-fonctionnalisés.

Avec des nouveaux résultats appuyant les données spectroscopiques présentées dix ans auparavant, les auteurs finirent par conclure que la plus forte liaison Si-N observée au sein des azasilatranes venait vraisemblablement d'une plus importante polarisation des liaisons formées par le silicium avec ses azotes équatoriaux.

L'année suivante, la résolution de la structure cristallographique du 1-phényle azasilatrane,²¹ révélant une longueur de 2,132 Å pour la liaison Si-N (contre 2,193 Å pour la liaison Si-N du 1-phényle silatrane), homologua de manière non équivoque la tendance du tren à générer de plus fortes liaisons apicales que son homologue oxygéné.

⁵⁸ Lukevits E., Zelchan G.I., Solomennikova I.I., Liepin'sh E.E. and Mazheika I.B., *Zh. Obshch. Khim.*, **1977**, 47, 109

⁵⁹ Tandura S.N., Pestunovich S.A., Voronkov M.G., Zelchan G.I., Solomennikova I.I. and Lukevits E., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1978**, 854-855

⁶⁰ Kupce E., Liepin'sh E.E., Lapsina A., Zelchan G.I. and Lukevits E., *J. Organomet. Chem.*, **1987**, 333, 1-7

L'influence inattendue des azotes équatoriaux sur la liaison transannulaire poussa alors Verkade et son équipe à poursuivre l'investigation relative aux possibilités qu'apportaient ces atomes. L'opportunité qu'offrait la trivalence de ces azotes permit à Verkade d'étudier les conséquences de leur fonctionnalisation sur la structure globale de l'atrane. Deux modes de fonctionnalisation différents furent mis au point dans les laboratoires de l'Iowa (Schéma I. 3).⁶¹ Le premier implique l'utilisation directe, en lieu et place du tren, de son dérivé trialkylé, afin de servir de complexant pour l'atome de silicium. Le second, quant à lui, passe par la synthèse classique du trihydrogéné azasilatrane, qui est alors post-modifié sur ses azotes équatoriaux afin d'obtenir le dérivé trifonctionnalisé.

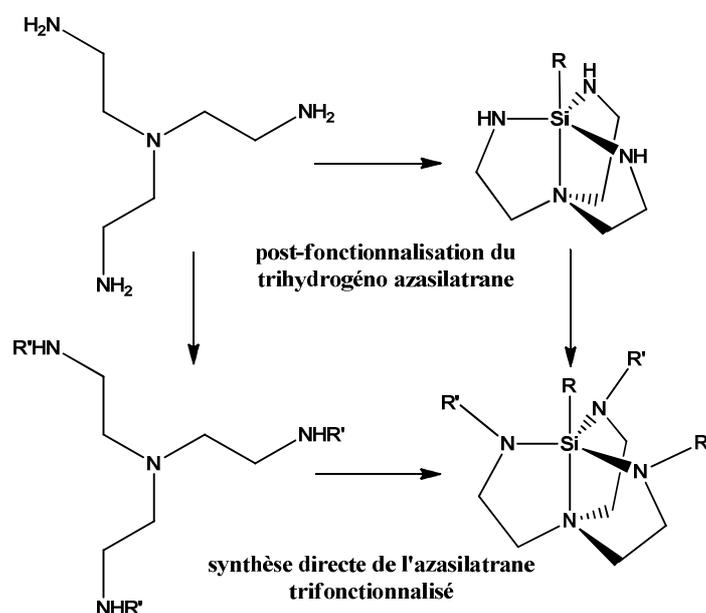
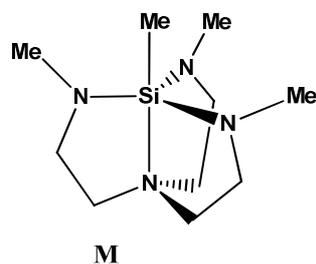


Schéma I. 3 : Synthèses des azasilatrane fonctionnalisés



Parmi les nouveaux azasilatrane obtenus par ces méthodes, l'azasilatrane trisilylé **S** se démarqua par l'effet remarquable qu'eût le fort encombrement des groupements triméthylsilyles équatoriaux et du groupement méthyle central sur sa structure.⁶² Alors que l'azasilatrane triméthylé **M** montrait les signes classiques d'une structure de ce type, avec une liaison transannulaire conforme et une géométrie **BPT** du silicium sans surprise, le très congestionné **S** n'affichait plus les caractéristiques habituelles des molécules de sa famille.

⁶¹ Gudat D. and Verkade J.G., *Organometallics*, **1989**, 8, 2772-2779

⁶² Gudat D., Daniel L.M. and Verkade J.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111; 8520-8522

La résolution de la structure cristallographique de **S** indiqua une longueur de 2,775 Å pour la liaison Si-N (la plus longue jamais observée pour un silatrane), tandis que le signal RMN ^{29}Si des produits successifs de silylation de ses azotes équatoriaux montrait un déblindage progressif du déplacement chimique du silicium central, pour arriver à une valeur de déplacement chimique se rapprochant de celle d'un silicium tétraédrique (Tableau I. 1).

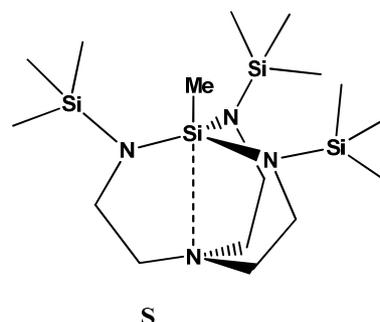


Tableau I. 1 : δ RMN ^{29}Si de la silylation successive du 1-méthyle azasilatrane

	TriH	MonoSilylé	DiSilylé	TriSilylé
^{29}Si δ	-68,3	-56,7	-36,2	-25,7

La présence de cette liaison dative affaiblie mais toujours présente ne permettait plus de considérer **S** comme un azasilatrane à part entière, ce qui en fit le premier quasi-azasilatrane jamais rapporté. Verkade procéda également à la méthylation de **S** par l'action du triflate de méthyle (Schéma I. 4), afin d'obtenir un nouveau dérivé dont le déblindage encore accentué du silicium central (- 10,4 ppm, le même ordre de grandeur que la molécule modèle au silicium tétraédrique $\text{MeSi}(\text{NMe}_2)_3$) laissait sous-entendre une disparition totale de la liaison transannulaire, s'expliquant très bien par la fonctionnalisation de l'azote apical, menant ainsi au premier pro-azasilatrane.

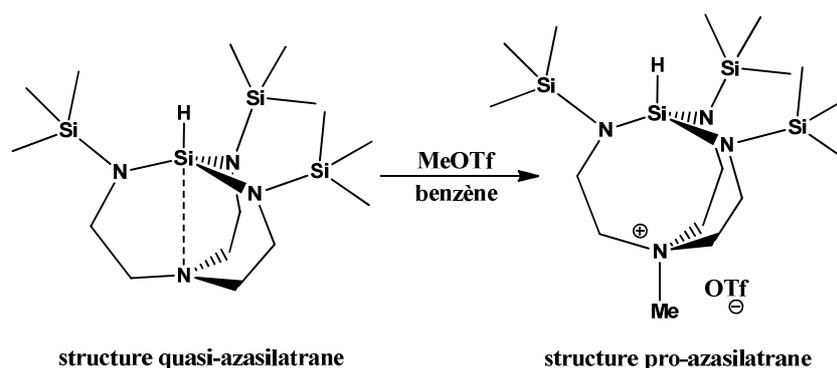


Schéma I. 4 : Méthylation du quasi-azasilatrane en pro-azasilatrane

Verkade mena par la suite des recherches sur la solvolysé des azasilatranes par le méthanol⁶³ et sur la protonation et l'alkylation des azotes équatoriaux des azasilatranes.^{64,65}

⁶³ Gudat D. and Verkade J.G., *Organometallics*, **1990**, 9, 2172-2175

⁶⁴ Woning J., Daniel L.M. and Verkade J.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112(11), 4601-4602

Encouragé par les résultats surprenants du tren et de ses dérivés en chimie du silicium, Verkade et son équipe s'attaquèrent à d'autres éléments du groupe principal, tels que le bore, l'aluminium, le germanium, le gallium, l'étain.

La suite de ce manuscrit va alors s'intéresser un peu plus précisément à la complexation par le tren et ses ligands dérivés d'un atome bien précis du tableau périodique, le phosphore.

3. Azaphosphatranes et Proazaphosphatranes

3.1 Genèse des pro-azaphosphatranes

D'un point de vue chronologique, la synthèse du premier azaphosphatrane, publié en 1989,⁶⁶ suit de près la fin des investigations de Verkade sur la chimie de leurs cousins oxygénés phosphatranes. Comme vu précédemment dans ce manuscrit, tous les phosphatranes qu'il a décrit sont issus d'une molécule fugace qui n'a jamais pu être isolée malgré des efforts répétés de son équipe, et nécessitent d'être synthétisés par fonctionnalisation *one-pot* de ce précurseur instable.

Cette véritable Arlésienne moléculaire, devant vraisemblablement avoir une structure de type pro-phosphatrane, semblait pourtant prometteuse, autant de par la basicité de Lewis accrue de son phosphore^{27,28} que la stabilité importante de sa forme protonnée.²³

A la fin des années 1980, Verkade a donc déjà contribué de manière décisive à la chimie des atranes et de leurs dérivés azotés azatranes. Après s'être investi dans l'étude des produits de complexation du phosphore par la triéthanolamine, c'est donc dans un cheminement intellectuel logique qu'il s'attaque à la chimie combinée du phosphore et de la famille de ligands du tren.

En 1989, paraît ainsi la description de la synthèse du premier cation azaphosphatrane, le N,N',N''-triméthyle azaphosphatrane (qui sera abrégé dans ce manuscrit en MeAzaPH⁺), accompagné de la synthèse de sa base déprotonnée (Figure I. 9), le N,N',N''-triméthyle pro-azaphosphatrane (abrégé en MeProAzaP).

⁶⁵ Woning J. and Verkade J.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 944-949

⁶⁶ Lensink C, Xi S.K., Daniels L.M. and Verkade J.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 3479-3480

Sa synthèse, qui servira de base à la synthèse de tous les azaphosphatranes qui suivront, démarra par la génération *in situ* du réactif phosphoré « $\text{PCl}(\text{NMe}_2)_2$ », obtenu par le mélange d'un équivalent de trichlorure de phosphore PCl_3 avec deux équivalents de tris(diméthylamino)phosphine $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ (Schéma I. 5). Une quantité stœchiométrique de triméthyle tren fut alors ajoutée (ainsi qu'un excès de triéthylamine dont l'utilité sera explicitée plus tard), ce qui permit de récupérer après évaporation des solvants de réaction l'azaphosphatrane brut, qui fut ensuite purifié par recristallisation.

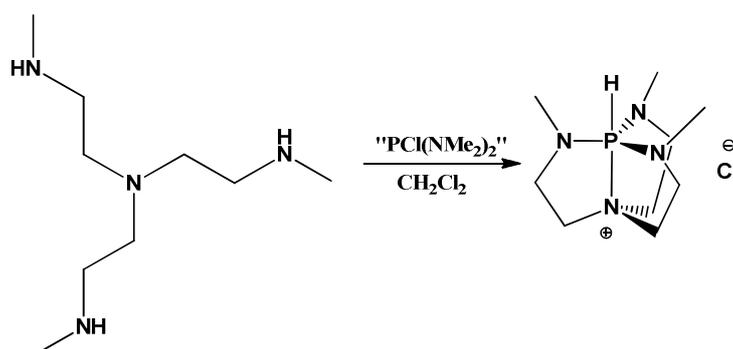
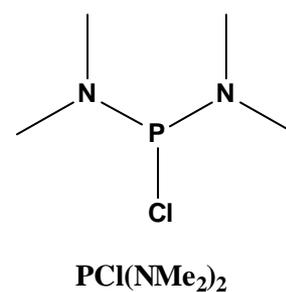


Schéma I. 5 : Obtention du MeAzaPH^+

Sans grande surprise, la RMN et la diffraction des rayons X de l'entité chimique obtenue démontra pour ce nouvel azatrane une géométrie **BPT** du phosphore et la présence de la fameuse liaison dative des atranes. Alors que la RMN du ^{31}P indiquait la nature pentavalente du phosphore, avec un signal assez blindé à -10,6 ppm et une constante de couplage $^1J_{\text{P-H}}$ de 491 Hz (se traduisant également sur le spectre ^1H par un doublet « éclaté »). La présence sur le spectre ^1H d'un couplage $J_{\text{P-H}}$ de type $\text{PN}_{\text{ax}}\text{CH}_2$ de 4,7 Hz (valeur courante pour un $^3J_{\text{P-H}}$) suggérait fortement l'existence de l'interaction P-N_{ax} , permettant au couplage scalaire de se manifester (Figure I. 9).

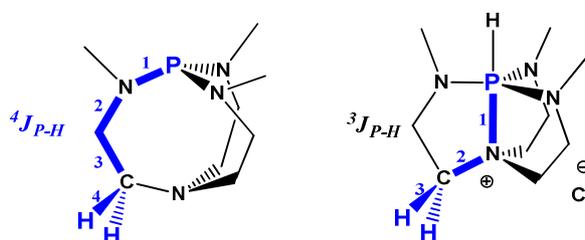


Figure I. 9 : Différence de couplage $J_{\text{P-H}}$ entre ProAzaP et AzaPH^+

La résolution de la structure cristallographique révéla quant à elle une distance entre le phosphore et l'azote axial de 1,967 Å, et confirma la géométrie attendue pour le phosphore.

A côté de ces résultats qui doivent somme toute maintenant paraître attendus pour quelqu'un m'ayant fait l'honneur de lire ce manuscrit jusqu'ici, la tentative de déprotonation du phosphore de l'azaphosphatrane (rappelons que l'équivalent déprotonné du phosphatrane ne fut jamais isolé) réserva des surprises à l'équipe de Verkade, car la liaison P-H, contre toute attente, se révéla particulièrement robuste.

En effet, bien que la publication commence par la description du produit azaphosphatrane chlorhydrate, Verkade explique plus loin dans le texte que la première surprise fut justement d'isoler ce produit de protonation. Alors que la synthèse initiale contenait un excès de triéthylamine (comme annoncé plus haut) destiné à récupérer l'équivalent de HCl libéré par le réactif $\text{PCl}(\text{NMe}_2)_2$, l'étonnement de Verkade et son équipe fut de réaliser que la triéthylamine n'avait pas joué son rôle, le pro-azaphosphatrane s'avérant plus basique que cette dernière. De nombreuses tentatives de déprotonation suivirent ce premier échec (DBU dans le DMSO, n-Buli dans le THF, CaH_2 dans le dichlorométhane, KOH dans le toluène à reflux) mais se révélèrent à leur tour sans succès. Seul le chauffage à plus de 200°C en présence d'un excès de NaOH permit enfin de sublimer un nouveau solide, qui après une seconde purification par dissolution sélective dans le benzène, s'avéra grâce à la spectroscopie être le pro-azaphosphatrane tant attendu (Schéma I. 6).

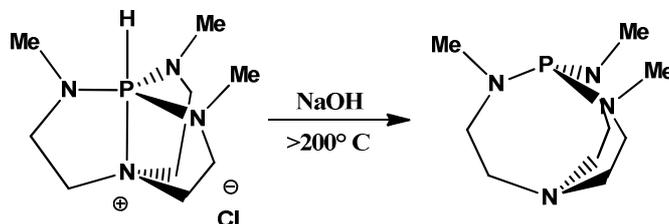


Schéma I. 6 : Obtention du pro-azaphosphatrane MeProAzaP

La RMN permet en effet de confirmer la déprotonation ainsi que la nature pyramidale et trivalente de son phosphore par l'observation d'un singulet à 120,8 ppm en ^{31}P (déplacement chimique typique de la gamme des aminophosphines telles que la $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ à 121,5 ppm), tandis que l'absence du couplage $\text{PN}_{\text{ax}}\text{CH}_2$ suggéra la disparition de l'interaction entre le phosphore et l'azote axial.

Intrigué par la très forte basicité du pro-azaphosphatrane finalement obtenu, Verkade tenta de donner une première évaluation approximative de la valeur du pKa du couple $\text{MeAzaPH}^+/\text{MeProAzaP}$. Des expériences de protonation réalisées dans le CD_3CN avec des acides de force décroissante permirent de situer le système phosphoré entre le couple $\text{H}_2\text{O}/\text{HO}^-$ (pKa = 15,7) et le couple $\text{tBuOH}/\text{tBuO}^-$ (pKa = 16,5), pour une valeur de pKa

d'environ 16 !⁶⁷ Une comparaison de cette valeur avec le pKa habituel des systèmes de type R₃PH/R₃P (pKa = 8-9) permit à Verkade de conclure sur l'important gain (sept ordres de grandeur) de pKa occasionné par la seule présence de la liaison transannulaire.⁶⁸

3.2 Premières études sur les pro-azaphosphatranes : une nouvelle famille de superbases organiques

Dans le but d'entamer une étude exhaustive des propriétés physico-chimiques et des possibilités de modification des nouveaux pro-azaphosphatranes, une nouvelle technique de synthèse du pro-azaphosphatrane, plus efficace et surtout plus reproductible, dut être mise au point. Ce fut rapidement fait car la même année parut une amélioration significative⁶⁹ du protocole d'obtention du MeProAzaP. Cette amélioration du mode opératoire de déprotonation n'a par ailleurs pas subi pas de modification majeure jusqu'à nos jours, et s'est depuis efficacement transposée à la synthèse des autres pro-azaphosphatranes.

Se servant des observations faites lors des premiers essais d'estimation du pKa du couple MeAzaPH⁺/MeProAzaP, l'utilisation ô combien contraignante de l'hydroxyde de sodium en excès à plus de 200° C⁵⁴ put être ainsi avantageusement remplacée par une quantité faiblement surstœchiométrique (1,1 éq.) de tBuOK dans l'acétonitrile pour l'étape de la déprotonation proprement dite. Cette déprotonation fut suivie d'une reprise dans l'hexane du résidu obtenu après évaporation, puis une purification finale par sublimation permit d'assurer de manière fiable un rendement de 81% pour le MeProAzaP.

Cette simplification notable du protocole d'obtention, fut directement suivie d'une série de publications destinées à mieux comprendre la chimie ayant trait aux pro-azaphosphatranes et à leurs acides conjugués azaphosphatranes.

Cependant, à la différence des études sur le phosphatrane qui avaient été menées lors des deux décennies précédentes, et qui concernaient principalement l'influence de la substitution du phosphore sur l'établissement de la liaison transannulaire, les recherches sur

⁶⁷ Au cours des années qui suivirent, le pKa du MeProAzaP fut plusieurs fois réévalué, la dernière évaluation en date, qui remonte maintenant à 10 ans, donne un pKa final de 32,90, et est accompagnée de la description du protocole d'évaluation faisant actuellement référence :

Kisanga P.B., Verkade J.G and Schwesinger R., *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 5431-5432

⁶⁸ Xi S.K., Schmidt H., Lensink C., Kim S., Wintergrass D., Daniels L.M., Jacobson R.A. and Verkade J.G., *Inorg. Chem.*, **1990**, 29, 2214-2220

⁶⁹ Schmidt H, Lensink C., Xi S.K. and Verkade J.G., *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **1989**, 75-80

les azaphosphatranes furent également conditionnées par les formidables propriétés basiques qui venaient de leur être attribuées. Les premières investigations se focalisèrent donc très rapidement sur des aspects fondamentaux tels que l'influence de la fonctionnalisation du phosphore ou des azotes équatoriaux sur les propriétés basiques du système, ou l'apport décisif de la liaison transannulaire sur cette même basicité (par comparaison avec les molécules modèles exemptes de l'azote apical).

Le MeProAzaP fut dans un premier temps convertit en oxyde, sulfure, sélénure, azidure, imino-phosphorane, ligand du Pt(II) et adduit du sulfure de carbone (Figure I. 10),⁵⁶ puis une inspection méthodique des caractéristiques des nouveaux venus fut réalisée.

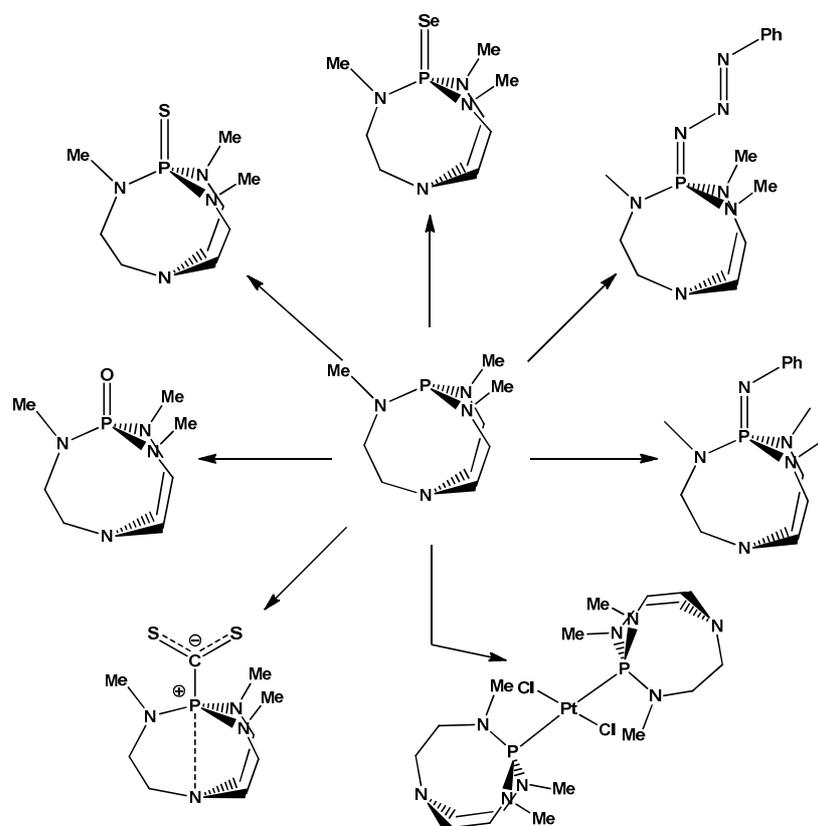


Figure I. 10 : Premiers dérivés du MeProAzaP

La première étude⁷⁰ concerna une comparaison des distances séparant le phosphore de l'azote au sein du sulfure de MeProAzaP, de son adduit avec le sulfure de carbone et de son complexe en tant que ligand du Pt(II). Les informations principales qui émanèrent de cette publication furent la présence d'un raccourcissement transannulaire non négligeable au sein de l'adduit formé par le MeProAzaP et le sulfure de carbone (estimé à 3,008 Å grâce à la structure cristallographique, contre 3,35 Å pour la somme des rayons de Van der Waals de

⁷⁰ Xi S.K., Schmidt H., Lensink C, Kim S., Wintergrass D, Daniels L.M., Jacobson R.A. and Verkade J.G, *Inorg. Chem.*, **1990**, 29, 2214-2220

l'azote et du phosphore), démontrant la probable présence d'une faible interaction. Le complexe de platine ne montrant pas la moindre interaction (distance P-N égale à la somme des rayons de Van der Waals, et le sulfure montrant une très légère interaction (3,25 Å).

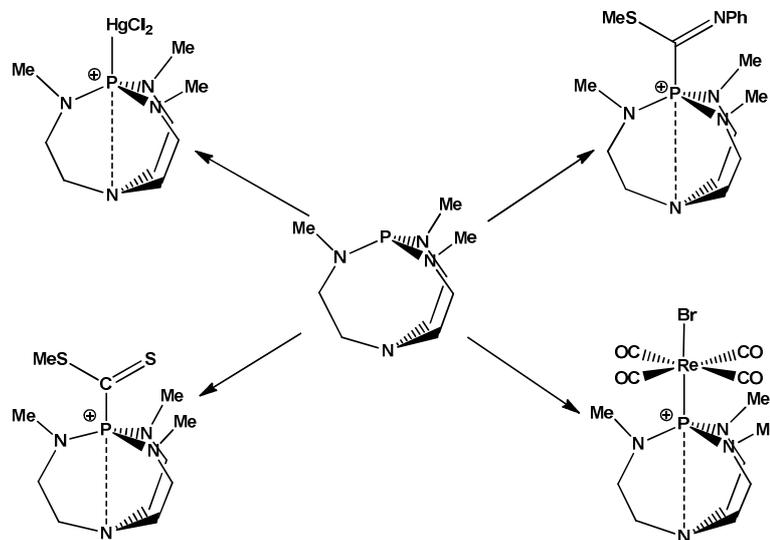


Figure I. 11 : D'autres dérivés du MeProAzaP

La suite des investigations se concentra alors sur l'aspect fluxionnel de la liaison P-N.⁷¹ La synthèse et la caractérisation des dérivés du MeProAzaP complexés par le HgCl₂, le Re(CO)₄Br ainsi que les groupement C(S)SMe⁺ et C(=NPh)SMe⁺ (Figure I. 11) permirent d'obtenir d'autres azatranes de différentes longueurs de liaison P-N. En premier lieu, une corrélation entre l'angle N_{éq.}-P-N_{éq.} et la distance transannulaire fut mise en évidence par comparaison des données cristallographiques obtenues pour tous les différents complexes du MeProAzaP. La seconde conclusion de cet article fut également que la transannulation n'était pas un processus « on/off », mais qu'elle suivait un continuum proportionnel au caractère acide de Lewis du substituant coordonné sur le phosphore. L'azote apical est donc capable de moduler son apport de densité électronique au phosphore par l'ajustement de la distance P-N, pour s'adapter à la force de l'acide de Lewis qui fait face au phosphore. Ainsi, l'azote apical, système basique en soi, peut s'associer avec l'aminophosphine, autre système basique à part entière, par don de sa densité électronique, afin de donner naissance à une nouvelle base, de force supérieure.

⁷¹ Tang J.S., Laramay M.A.H., Young V., Ringrose S., Jacobson R.A. and Verkade J.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114(8), 3129-3131

3.3 Présentation des « superbases »

3.3.1 Définition d'une superbase

A ce niveau du manuscrit, il me semble maintenant nécessaire de faire un court interlude dans le but de définir à mon lectorat la notion de superbase,⁷² terme qui nous suivra vraisemblablement tout le long de ce manuscrit.

Bien que le caractère laudatif du préfixe « super » puisse en premier lieu faire songer à une basicité très forte, et soit la source d'un amalgame fréquent pour une partie de la communauté des chimistes, cette définition d'une superbase ne correspond pas à celle qui en fut donnée au début des années 1990.⁷³ Alors que l'on peut se contenter de désigner comme « forte » toute base **B** dont le pKa du couple **HB⁺/B** excède une certaine valeur seuil inconsciente⁷⁴ (bien que mes recherches bibliographiques ne m'aient pas permis de trouver de valeur définie, il est communément admis que les bases organométalliques telles que le *n*-BuLi, la LDA, le NaH ou encore le LiHMDS soient des bases « fortes »). Les superbases, à l'instar de leur homologues superacides, strictement issus de l'union d'un acide de Lewis et d'un acide de Bronsted, répondent à une norme de définition beaucoup plus stricte.

Caubère, dans un article de revue, énonça en effet que «le terme de superbase ne devrait s'appliquer qu'aux bases résultantes de la fusion de deux (ou plusieurs) systèmes basiques, et menant à une nouvelle entité basique possédant de nouvelles propriétés inhérentes » en rajoutant que « le terme de superbase ne signifie pas qu'une base soit thermodynamiquement ou cinétiquement plus forte qu'une autre, mais que sa basicité est issue de la combinaison des caractéristiques basiques de plusieurs autres bases ». ⁷⁵ Cette définition, bien que divergente de celle promulguée par l'UICPA,⁷⁶ apporte d'après moi plus de précision que cette dernière, c'est pourquoi je me rapporterai désormais à elle lorsque je ferai à nouveau appel au terme **superbase** dans la suite de ce manuscrit.

⁷² Ishikawa T., *Superbases for Organic Reactions*, John Wiley & Sons

⁷³ Caubère P., *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 2317-2334

⁷⁴ Chronologiquement, les premières évaluations de pKa s'étant faites dans l'eau, la définition d'une base forte se résume strictement à celle d'une base se dissociant totalement dans ce solvant, soit une base B dont le couple HB⁺/B soit supérieur à 14, limite supérieure imposée par le pKa du couple H₂O/HO⁻. Néanmoins, avec l'évolution de la synthèse organique, la nécessité de procéder à des déprotonations dans des solvants organiques a finalement forcé les chimistes à réévaluer le pKa de certaines bases en fonction des paramètres de dissociation des solvants employés. Dans ce nouveau contexte, la notion de bases « forte » s'en trouve nécessairement bouleversée

⁷⁵ Propos issus de la réf. 65 et originellement énoncés en langue anglaise, la version française citée dans ce manuscrit n'est qu'un exercice de traduction de ma part, je m'excuse d'avance auprès de mon lectorat et de l'auteur P. Caubère pour toute déformation éventuelle de leur sens original

⁷⁶ IUPAC goldbook : superacid, <http://goldbook.iupac.org/S06135.html>

3.3.2 Amidines, guanidines et autres systèmes polyaminés

Dans le domaine des bases organiques, le système basique le plus courant que l'on puisse rencontrer demeure l'atome d'azote que l'on trouve au sein des amines. Lorsque l'on place en α d'une amine une fonction insaturée imine, le nouveau système obtenu, analogue azoté des acides carboxyliques, est appelé amidine et présente alors une propriété mésomère absente des deux fonctions amine et imine desquelles il est issu. Cette mésomérie, ayant pour conséquence d'enrichir significativement la densité électronique de l'atome d'azote du fragment imine, octroie à l'amidine une propriété basique supérieure aux deux systèmes dont elle est l'union (Figure I. 12).

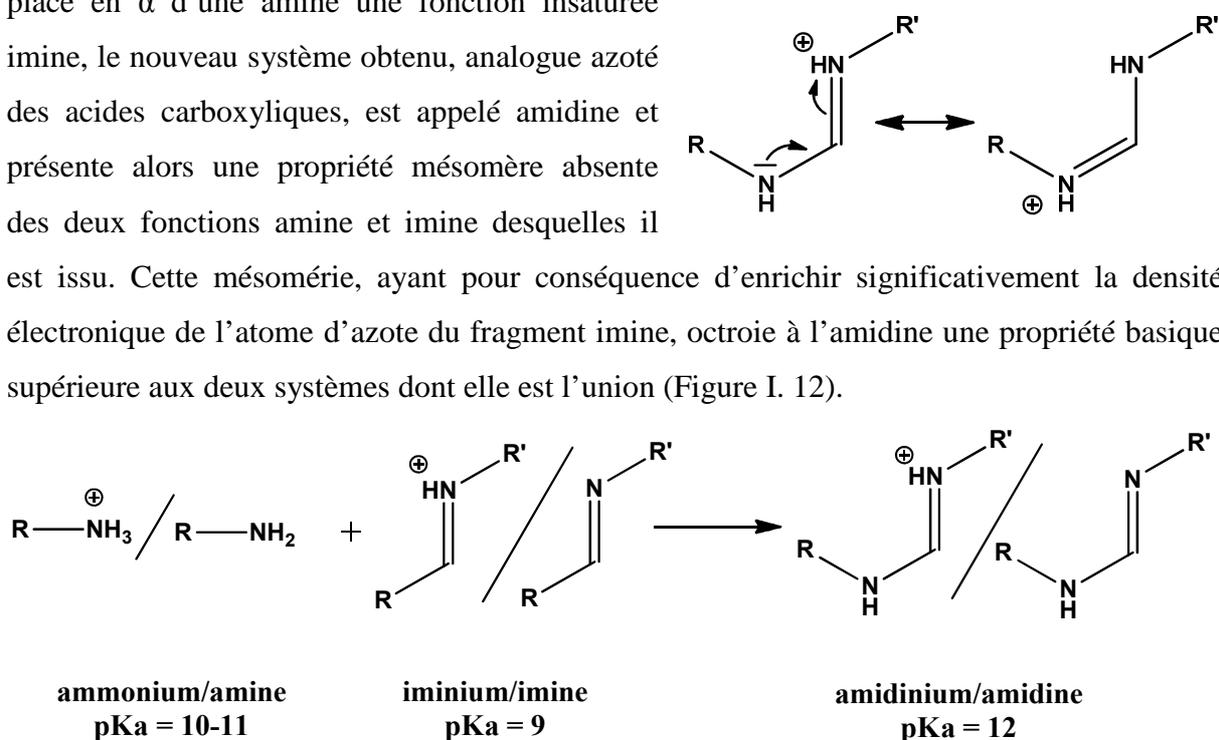


Figure I. 12 : Exemple et justification du caractère « superbase » de la fonction amidine

Par ce simple constat, la fonction amidine s'impose naturellement comme l'un des exemples les plus simples de superbase. Sur le même principe, les amidines vinylogues (amidine portant une ou plusieurs doubles liaisons conjuguées entre l'amine et l'imine), les guanidines (portant une amine conjuguée supplémentaire), ou encore les guanidines vinylogues sont autant d'exemples de superbases dont les propriétés basiques amplifiées ont été étudiées dans le passé (Figure I. 13).

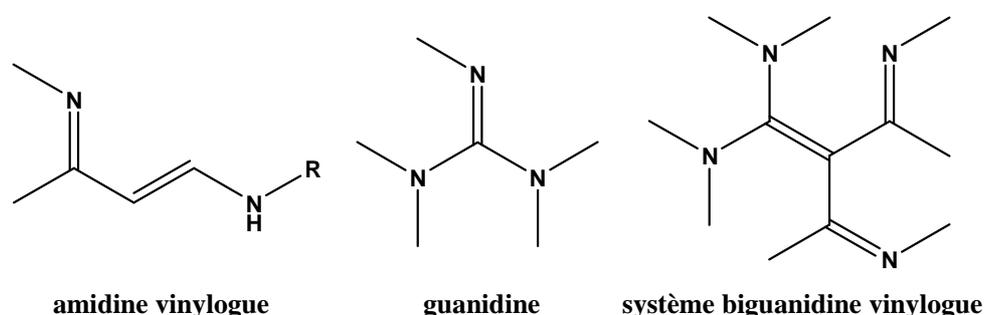


Figure I. 13 : Autres exemples de superbases polyaminées conjuguées

3.3.3 Les éponges à protons et autres complexes de protons

Alors que le système des amidines et autres guanidines repose sur une délocalisation efficace de la charge cationique liée au proton à travers tout un système électronique conjugué, les « éponges à protons », dans un effort de sophistication opposé, s'appliquent à concentrer en un même point de la molécule la densité électronique de plusieurs atomes destinés à capter le proton, de manière à le piéger efficacement au sein d'un complexe de type chélate.

Ainsi, en 1968,⁷⁷ Alder rapporta la synthèse accompagnée de l'évaluation de la remarquable basicité du 1,8-bis(diméthylamino) naphthalène (**DMAN**). Cette dianiline, portant ses deux azotes aromatiques sur les positions dites « péri » du bicyclic insaturé, affiche en effet une basicité étonnamment élevée ($pK_a \text{ Ar}(\text{NH}_2)_2\text{H}^+/\text{Ar}(\text{NH}_2)_2 = 12$) en rapport aux anilines classiques ($pK_a = 4,5$), pour un rapport de basicité de plus de 7 ordres de grandeur (soit plus de 10^7 fois plus basique). La proximité spatiale des deux azotes, agissant tels les extrémités d'une pince sur le proton complexé, associée au soulagement de la répulsion électronique de leurs deux doublets non-liants, contribuent grandement à la stabilité thermodynamique et cinétique du cation formé (Figure I. 14). Cette augmentation singulière de la propension à capter des protons, doublée d'une cinétique de déprotonation fortement ralentie, valut donc au **DMAN** et à ses dérivés⁷⁸ une analogie avec le comportement d'une éponge moléculaire spécifique aux protons.

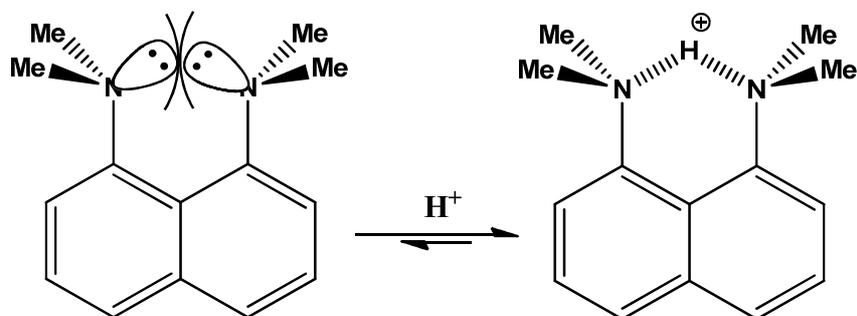


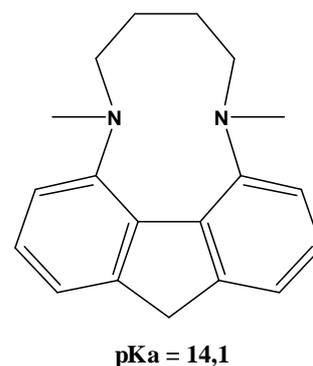
Figure I. 14 : Le DMAN, première « éponge à protons »

Dans le but d'étudier l'influence de la distance N-N afin d'en optimiser les performances, des dérivés utilisant d'autres supports cycliques plans que le naphthalène furent également synthétisés.

⁷⁷ Alder R.W., Bowman P.S., Steele W.R.S. and Winterman D.R., *Chem. Comm.*, **1968**, 723–724

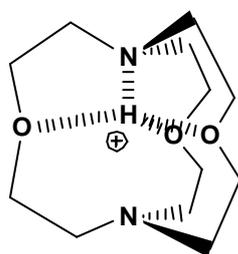
⁷⁸ Alder R.W., Bryce M.R. and Goode N.C., *J. Chem. Soc. - Perkins Transactions*, **1981**, 2840-2847

Ainsi, divers composés diazotés du biphényle, du fluorène ou d'autres composés biphényles pontés furent synthétisés puis testés sur leur aptitude à l'abstraction puis le piégeage de proton. Le composé le plus basique de toute la nouvelle gamme étudiée se révéla finalement être le dérivé fluorène, dont le pK_{BH} fut évalué à 14,1. Des essais furent également menés sur l'introduction directe d'atomes d'azote au sein des aromatiques étudiés, avec des dérivés diazotés du benzo- ou du dibenzo-phénanthrène.



Evoluant dans un système bidimensionnel imposé par la nature plane des cycles aromatiques leur servant de support, les chimistes finirent par se retrouver d'une part bloqués dans la géométrie qu'ils pouvaient imposer à leurs systèmes azotés, et d'autre part limités par le nombre d'atomes complexants. Ils s'ouvrirent ainsi à la troisième dimension, avec des systèmes polycycliques inspirés de la spartéine ($pK_a BH^+/B = 11,96$) ou encore du 7-azanorbornane ($pK_a BH^+/B = 12$).

La période où les systèmes superbasiques polyaminés devinrent tridimensionnels correspond chronologiquement à la période qui vit l'éclosion de la chimie supramoléculaire. Cette dernière, qui à l'époque s'intéressait surtout à l'étude des molécules cages et de leurs phénomènes de reconnaissance dits « host-guest », ne tarda pas à porter de l'intérêt à la complexation du proton. Les cryptands, notamment, furent parmi les premiers systèmes supramoléculaires à permettre d'observer une encapsulation du proton.⁷⁹ La structure cristallographique du complexe fut même résolue, alors que le pK_{BH} du système fut évalué à 17,6. Le résultat le plus remarquable reste néanmoins le ralentissement cinétique relatif au transfert de proton observé au sein du cryptand.



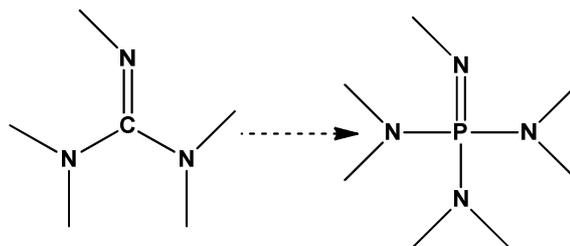
H⁺@Cryptand [1,1,1]

⁷⁹ Smith P.B., Dye J.L., Cheney J. and Lehn J.-M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 6044-6048

3.3.4 Les phosphazènes

A la fin des années 1980 et dans le courant des années 1990, une avancée significative fut également réalisée sur la chimie des organosuperbases impliquant des systèmes électroniques conjugués.⁸⁰ L'insertion d'un atome de phosphore au sein d'une structure apparentée à la guanidine permet en effet de réaliser un bond prodigieux dans la recherche d'une molécule neutre aux propriétés basiques rivalisant avec les capacités des bases fortes organométalliques déjà connues depuis longtemps.

Ces nouvelles bases, nommées phosphazènes, reposent donc sur la présence d'un atome de phosphore central chargé de canaliser tous les flux électroniques issus des différents azotes mésomère donneurs (Figure I. 15).



Baptisés P1 à P7 selon le nombre d'atomes de phosphore impliqués dans le système conjugué, leurs pK_{BH} dans l'acétonitrile s'étalent de 27 à 45. Ces bases provoquent donc un formidable engouement de par leur remarquable basicité, qui leur permettait de rivaliser avec les bases organométalliques parmi les plus puissantes telles que le LiHMDS ($pK_{BH} = 26$) ou le LDA ($pK_{BH} = 35$) ainsi que leur bien plus grande solubilité dans les solvants organiques usuels. Cela leur ouvrit d'une part des perspectives en termes d'applications synthétiques et provoqua d'autre part un enthousiasme scientifique d'ordre fondamental sur les tentatives de rationalisation de la contribution du phosphore aux propriétés basiques des phosphazènes.

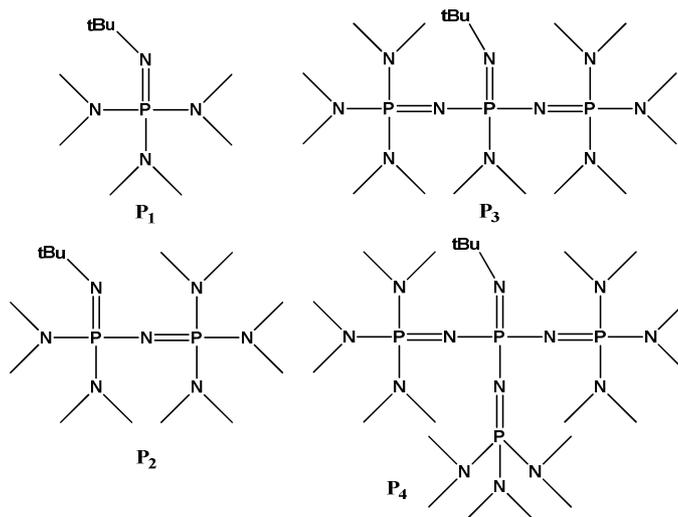


Figure I. 15 : Phosphazènes P₁ à P₄

⁸⁰ a) Schwesinger R., *Chimia*, **1985**, 39, 269-272 ; b) Schwesinger R. and Schlemper H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1987**, 26, 1167-1169 ; c) Schwesinger R., Hasenfratz C., Schlemper H., Walz L., Peters E.-M., Peters K. and Schnering H.G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, 32, 1361-1363

3.3.5 Les proazaphosphatranes

Les proazaphosphatranes, dérivés bicycliques des aminophosphines issus de l'insertion d'un atome de phosphore dans un ligand de type tren, portent sur la position tête de pont opposée à leur atome de phosphore un atome d'azote capable d'établir une liaison dative transannulaire P-N après protonation de l'atome de phosphore.

A la comparaison de la basicité des simples aminophosphines ($pK_{BH} = 20-21$)⁸¹ avec la basicité de la plupart des proazaphosphatranes ($pK_{BH} = 32-34$), il apparaît plus qu'évident que le système bicyclo-[3,3,3]-undécane et la position stratégique de cet azote permettent de justifier l'adéquation des proazaphosphatranes avec la définition donnée par Caubère des systèmes superbasiqes.

A l'instar des autres superbases qui ont connu et connaissent encore de nombreuses applications en chimie de synthèse, les proazaphosphatranes ont fait l'objet, depuis le milieu des années 1990, de nombreux développements, aussi bien dans le cadre de la recherche académique qu'en vue d'applications industrielles.

3.4 Applications générales en synthèse organique en chimie moléculaire

Les proazaphosphatranes sont donc des molécules présentant un phosphore à la réactivité peu commune. Ce dernier, en plus d'être basique, se trouve également avoir de bonnes propriétés nucléophiles, comme le montre une étude ayant été menée sur ses capacités d'alkylation par différents halogénoalcanes.⁸² Alors que les halogénoalcanes secondaires et tertiaires, de par leur encombrement, subissent inévitablement une déshydrohalogénéation, les halogénoalcanes primaires ont montré leurs aptitudes à la fonctionnalisation du phosphore. Bien que la trop faible capacité de polarisation des groupements alkyles ne permette pas l'établissement de la liaison transannulaire complète (distance P-N observée de 2,773 Å), les expériences d'alkylations du phosphore par les halogénoalcanes primaires se font très proprement en présence de bromo- ou d'iodoalcanes. Ainsi, en des temps allant du quasi-instantané (observation immédiate d'un précipité consécutive à l'introduction de l'agent alkylant iodométhane) à 12 h de réaction (cas du 1-bromo-n-propane), plusieurs dérivés P-alkylés du MeProAzaP furent obtenus proprement à température ambiante dans l'acétonitrile.

⁸¹ Kovačević B. and Maksić Z., *Chem. Commun.*, **2006**, 1524-1526

⁸² Mohan T., Arumugam S., Wang T., Jacobson R.A. and Verkade J.G., *Heteroatom Chem.*, **1996**, 7(6), 455

3.4.1 Application en catalyse nucléophile

Les proazaphosphatranes, sont donc des molécules nucléophiles capables d'activer ou de catalyser diverses réactions d'intérêt synthétique. Ainsi, dès 1993,⁸³ Verkade rapporta l'activité catalytique du MeProAzaP dans des réactions promues par des nucléophiles telles que la réaction de trimérisation des isocyanates en isocyanurates. L'importance de ces molécules en tant qu'additifs dans la synthèse des nylons fit de son protocole, qui permettait la conversion complète (> 97 %) du phénylisocyanate en isocyanurate en huit minutes sous l'action de 0,33 % molaire de proazaphosphatrane, un résultat particulièrement intéressant. Au cours de cette réaction, un suivi cinétique par RMN ³¹P donna l'occasion d'observer la formation du premier des trois adduits phosphore-carbonyle intermédiaires précédant la formation du trimère de l'isocyanure (Schéma I. 7). Verkade justifia l'efficacité de son catalyseur sur la base de la relative stabilité de cet adduit, qui permettait l'addition successive des deux autres équivalents nécessaires à la formation du trimère final. En 2010, une amélioration significative de l'efficacité de la réaction fut rapportée grâce à l'utilisation du proazaphosphatrane riche en électrons 2,4,6-TriméthoxyBenzylProAzaP.⁸⁴ Cette superbase, la plus basique des superbases de Verkade jamais rapportée (pK_A = 34,25), est suffisante à seulement 0,1 % molaire de catalyseur pour arriver en 84 s. à complétion de la trimérisation du phénylisocyanate en isocyanurate. Une corrélation entre la basicité du proazaphosphatrane et son activité catalytique fut mise en relief par la même occasion.

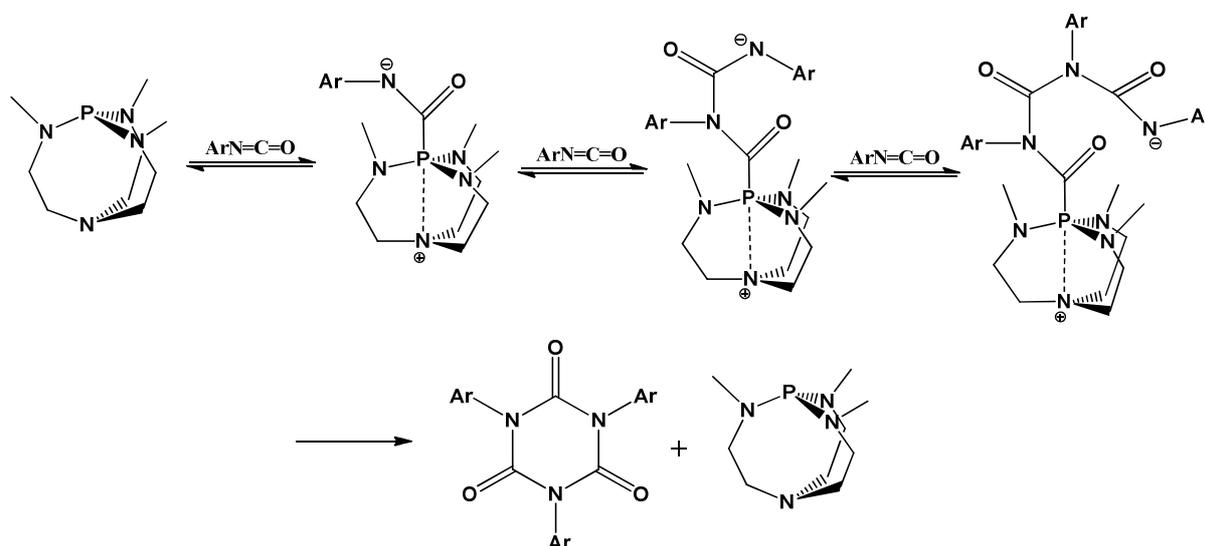


Schéma I. 7 : Mécanisme de trimérisation des arylisocyanates par le MeProAzaP

⁸³ Tang J.S.; Verkade J.G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, 32, 896

⁸⁴ Raders S.M. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 5308-5311

Verkade poursuit son investigation sur les capacités d'activation nucléophile de la fonction carbonyle par ses aminophosphines. Il rapporta ainsi l'acylation d'alcools par les anhydrides benzoïque et acétique.⁸⁵ Ce protocole, faisant intervenir le MeProAzaP en quantité stœchiométrique, permet de réaliser proprement et rapidement la conversion d'alcools encombrés tels que le menthol ou le bornéol en leur ester benzoïque ou acétique correspondant. Encore une fois, la forte stabilisation par la liaison transannulaire de l'adduit intermédiaire phosphore-carbonyle (Schéma I. 8), permet sa caractérisation directe par l'utilisation de la RMN du ¹³C (présence d'un doublet à 209,0 ppm pour le C=O avec ¹J_{P-C} = 135,7 Hz) et de la RMN du ³¹P (δ = -13,3 ppm).

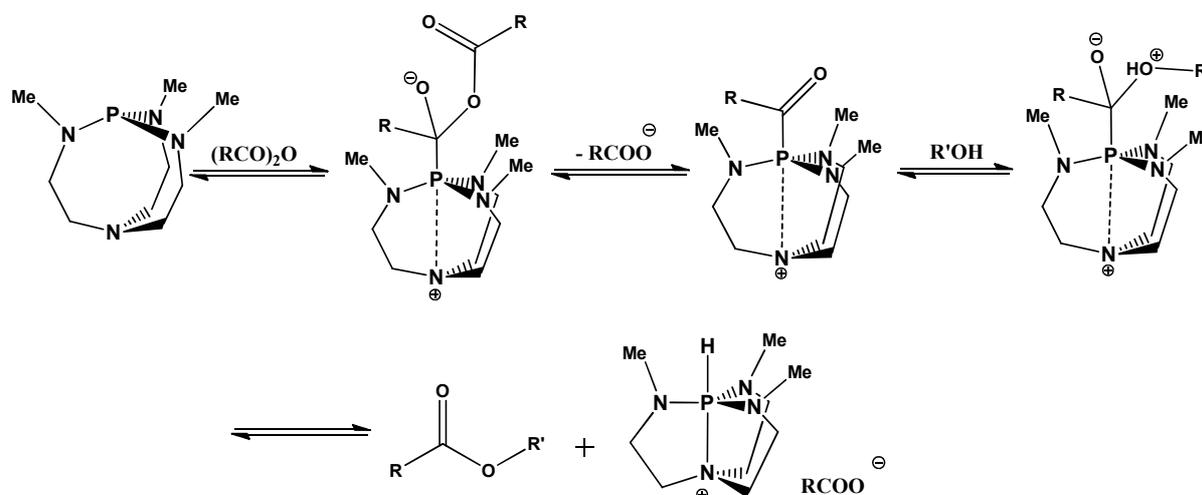


Schéma I. 8 : Acylation des alcools par les anhydrides

Ce protocole, ayant le défaut de libérer un équivalent d'acide carboxylique fatal à la régénération du proazaphosphatrane (Schéma I. 8), subit une amélioration via l'utilisation d'esters vinyliques comme agents acylants en lieu et place des anhydrides carboxyliques. Profitant de l'équilibre tautomérique du sous-produit alcool vinylique, favorable à sa forme acétaldéhyde, un mode opératoire fonctionnant avec une charge catalytique de 10 % molaire en MeProAzaP put être mis au point afin de réaliser l'acétylation de l'alcool benzylique ou allylique en des temps relativement courts de 2 à 4 heures (Schéma I. 9).⁸⁶

⁸⁵ D'Sa B.A. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 2963-2966

⁸⁶ Ilankumaran P. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 3086

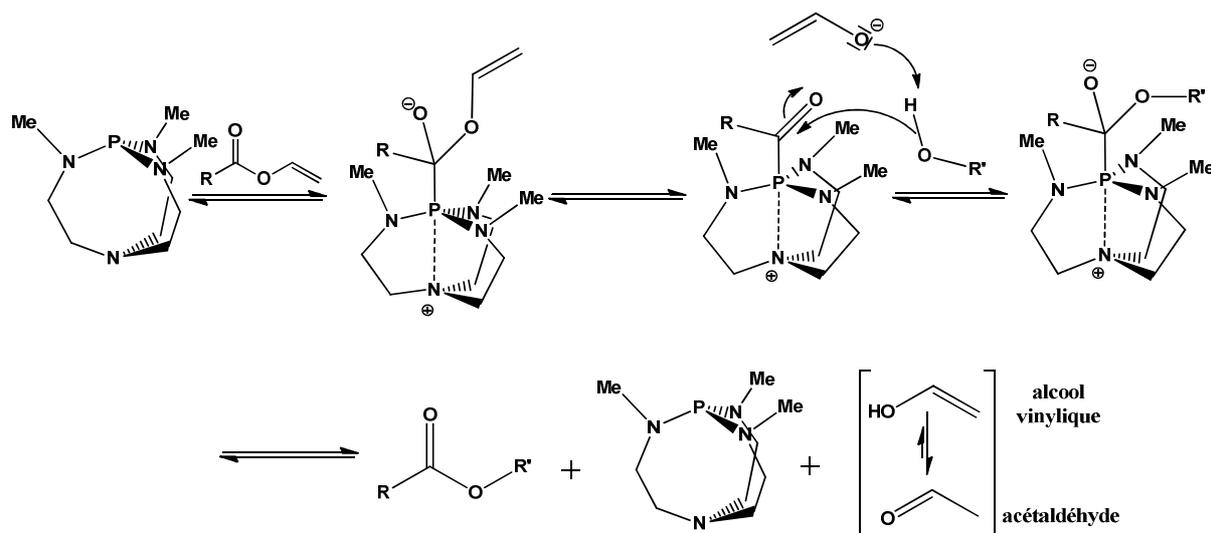


Schéma I. 9 : Modification de l'acylation catalytique des alcools par les esters vinyliques

A l'occasion de la même publication, deux protocoles rapportant respectivement la désacylation et la transestérification catalytique de divers alcools furent rapportés. La désacylation, effectuée dans le méthanol, offrit un moyen de déprotection propre et efficace d'une large gamme d'alcools. La transestérification, réalisée en conditions douces (température ambiante, 15 % molaire de catalyseur), permit la conversion en ester allylique de substrats fragiles tels que des esters d'acides aminés (risque de racémisation du centre stéréogène) ou d'esters porteurs de fonction époxyde (risque d'ouverture du cycle).

Après la fonction carbonyle, Verkade s'intéressa à l'activation des alcènes électrophiles, en la nature de la réaction de Morita-Baylis-Hillman.⁸⁷ Il utilisa dans ce cas-là la version sulfurée de son catalyseur (Schéma I. 10). Utilisé en tandem avec l'acide de Lewis TiCl_4 , destiné à activer l'énone vis-à-vis de l'attaque nucléophile, le sulfure de MeProAzaP s'avéra un excellent catalyseur de la réaction de MBH, tant du point de vue de l'activité que de la sélectivité.

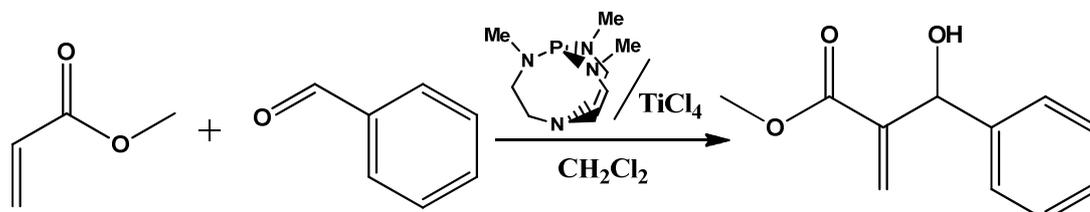
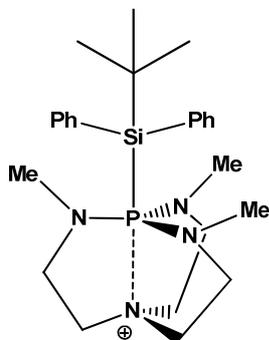


Schéma I. 10 : Réaction de Baylis Hillman catalysée par le sulfure de proazaphosphatrane

⁸⁷ You J., Xu J. and Verkade J.G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 5054-5055.

Le protocole mis au point, très versatile dans le choix des substrats, permet de convertir à température ambiante aussi bien des énones que des acrylonitriles ou encore des acrylates.



Des travaux portant sur la catalyse nucléophile de la silylation et de la désilylation des alcools par les proazaphosphatranes parurent également dans le courant des années 1990.⁸⁸

De la même façon que certains des exemples précédemment cités, ces réactions profitèrent de la formation transitoire d'un intermédiaire issu de la silylation du phosphore. Cet intermédiaire, directement observable en RMN ³¹P ($\delta = - 0,4$ ppm), possède selon toute vraisemblance une géométrie **BPT** au niveau du phosphore.

D'autres résultats concernant la réduction des cétones et aldéhydes par des hydrures de silicium activés par les proazaphosphatranes furent également publiés,⁸⁹ ainsi que l'addition du cyano-triméthylsilane (TMS-CN),⁹⁰ du triméthylsilyle acétonitrile (TMS-AN),⁹¹ ou encore du α -triméthylsilyle acétate d'éthyle (TMS-EA),⁹² activés par MeProAzaP ou iPrProAzaP. Enfin, l'utilisation du BnProAzaP en tant qu'activateur d'énol silylé lors de la réaction de Mukaiyama fut rapportée récemment.⁹³

3.4.2 Applications en catalyse basique

En parallèle de leur utilisation en catalyse nucléophile, les proazaphosphatranes furent largement usités dans des réactions de catalyse basique, en particulier dans des réactions nécessitant la déprotonation de protons positionnés en α de groupements électroattracteurs par effet mésomère – **M**. Ainsi, des fonctions telles que les nitriles, les esters ou les nitros furent déprotonnés afin d'obtenir leur carbanions nucléophiles respectifs.

⁸⁸ a) D'sa B.A. and Verkade J.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 12832-12833 ; b) D'sa B.A., McLeod D. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **62**, 5057-5061

⁸⁹ Wang Z., Wroblewski A.E. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **1999**, **64**, 8021.

⁹⁰ a) Wang Z., Fetterly B. and Verkade J.G., *J. Organomet. Chem.*, **2002**, **646**,161 ; Fetterly B. and Verkade J.G., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, **46**, 8061-8066

⁹¹ Wadhwa K. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **2009**, **74**, 5683-5686

⁹² Wadhwa K. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **2009**, **74**, 4368-4371

⁹³ Chintareddy V.K., Wadhwa K. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **2009**, **74**, 8118-8132

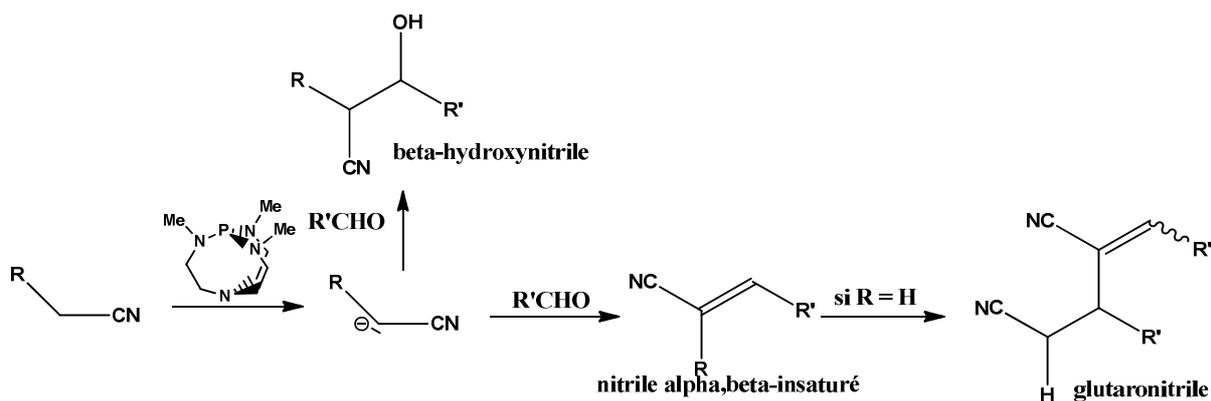


Figure I. 16 : Réactivité des nitriles saturés

Les nitriles, synthons particulièrement versatiles de la chimie organique, capables d'être convertis sélectivement en acide carboxylique par hydrolyse complète,⁹⁴ en amide par hydrolyse ménagée,⁹⁵ en amine par réduction complète⁹⁶ ou encore en imine/aldéhyde par réduction ménagée,⁹⁷ furent parmi les premiers générateurs de carbanions à être activés par les proazaphosphatranes. Les anions issus de leur α -déprotonations permirent d'obtenir sélectivement, selon l'électrophile impliqué, des β -hydroxy nitriles,⁹⁸ des nitriles α,β -insaturés,⁹⁹ β,γ -insaturés,¹⁰⁰ des cétones δ,ϵ -insaturées¹⁰¹ ou encore des glutaronitriles¹⁰² (Figure I. 17).

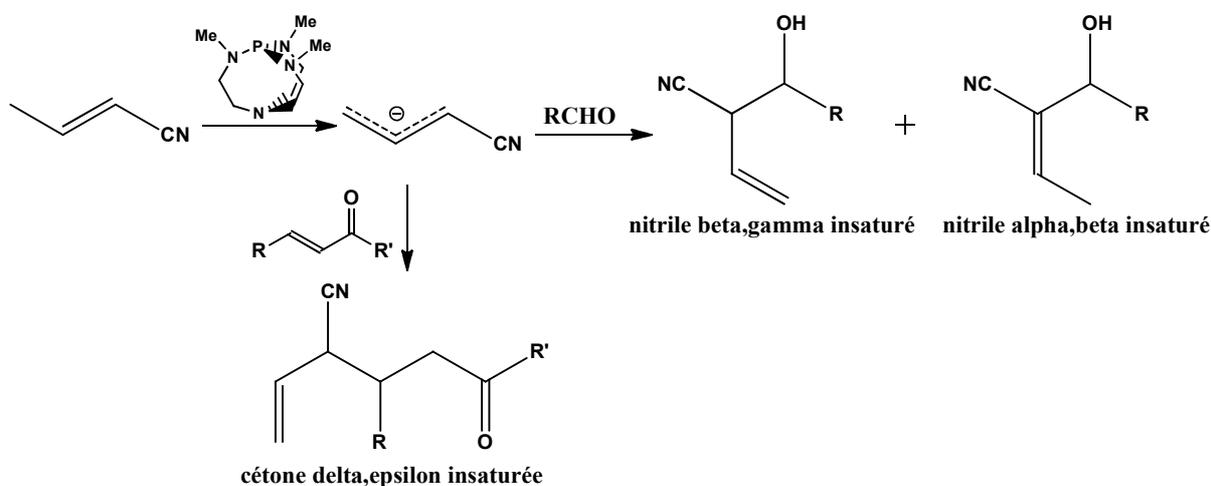


Figure I. 17 : Réactivité des nitriles insaturés

⁹⁴ *Organic Syntheses*, **2004**, Coll. Vol. 10, 640

⁹⁵ Katrizky A.R., Pilarski B., Urogi L., *Synthesis*, **1989**, 949

⁹⁶ *Organic Syntheses*, **1955**, Coll. Vol. 3, 229

⁹⁷ *Organic Syntheses*, **1988**, Coll. Vol. 6, 631

⁹⁸ Kisanga P.B., McLeod D., D'sa B.A. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 3090-3094

⁹⁹ D'sa B.A., Kisanga P.B. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 3961-3967

¹⁰⁰ Kisanga P.B. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 426-430

¹⁰¹ Wroblewski A.E., Bansal V., Kisanga P.B. and Verkade J.G., *Tetrahedron*, **2003**, 59, 561-566

¹⁰² Kisanga P.B., D'sa B.A. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 10057-10059

L'activation de la fonction nitro, autre synthon versatile de la chimie organique, capable d'être converti en cétone par hydrolyse¹⁰³ (réaction de Nef), en amine par réduction¹⁰⁴ et en hydroxylamine¹⁰⁵ ou en oxime¹⁰⁶ par réduction ménagée, fit aussi l'objet d'une investigation de la part de l'équipe de Verkade. Après la déprotonation par le proazaphosphatane, le nitronate nucléophile obtenu peut alors être engagé dans des réactions de Henry¹⁰⁷ ou des additions de Michael.¹⁰⁸

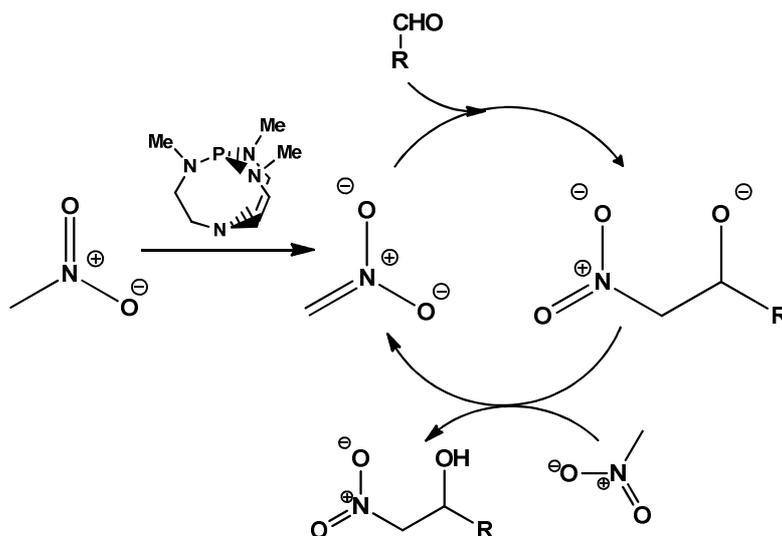


Schéma I. 11 : Réaction de Henry activée par les proazaphosphatanes

Lors de la réaction de Henry (Schéma I. 11), le proazaphosphatane tient le rôle d'un amorceur plus qu'un catalyseur. Le nitrométhane est en effet déprotonné puis additionné sur le carbonyle, le β -nitro alcoolate obtenu, plus basique que l'anion nitronate, va alors récupérer un proton sur une autre molécule de nitrométhane, permettant à la réaction de perdurer jusqu'à sa complétion. L'addition de Michael des nitronates, quant à elle, se montre particulièrement efficace, avec des charges catalytiques de 20 % molaire capables de réaliser le couplage propre (rdt > 90 %) et rapide (1 heure de réaction) de substrats aussi encombrés que le nitrocyclohexane sur des énones β -disubstituées.

Des essais sur la catalyse par les proazaphosphatanes de réactions de Knoevenagel sur des diesters, dicétones ou d'autres groupements méthylène activé furent également menés.

¹⁰³ Pinnick H.W., *Org. React.* **1990**, 38, 655-792.

¹⁰⁴ *Organic Syntheses*, **1963**, Coll. Vol. 4, 221

¹⁰⁵ Feuer H., Bartlett R.S., Vincent B.F. and Anderson R.S., *J. Org. Chem.*, **1963**, 30(9), 2880-2882

¹⁰⁶ Braun V.J. and Sobocki W., *Chem. Ber.*, **1911**, 44(3), 2526-2534

¹⁰⁷ Kisanga P.B. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 4298

¹⁰⁸ Kisanga P.B., Ilankumaran P., Fetterly B.M. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3555.

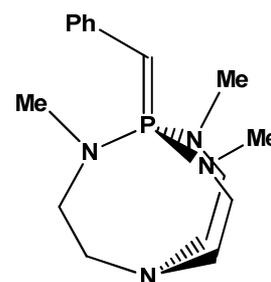
Les principaux résultats concernèrent des méthodes d'obtention d'hétérocycles aromatiques tels que les coumarines,¹⁰⁹ les benzofuranes¹¹⁰ ou les oxazoles.¹¹¹

3.4.3 Réactions non catalytiques

A côté des nombreuses applications en catalyse nucléophile et basique qui furent développées durant les vingt dernières années à partir de la chimie des proazaphosphatranes, des protocoles utilisant les superbases de Verkade en conditions stœchiométriques virent également le jour.

Bien que conceptuellement moins intéressantes que leurs équivalentes catalytiques, tant d'un point de vue économique (nécessité d'utiliser un réactif onéreux¹¹² en quantité stœchiométrique) qu'écologique (libération d'un équivalent de sous-produit en fin de réaction), quelques réactions méritent néanmoins d'être rapportées dans ce manuscrit.

Je me contenterai d'évoquer en premier lieu l'utilisation des proazaphosphatranes en tant que phosphine de départ de la réaction de Wittig,¹¹³ en lieu et place de l'habituelle triphénylphosphine. Débutant par la formation d'un phosphonium via l'alkylation du MeProAzaP par un bromure de benzyle, l'utilisation d'une base métallique telle que la NaNH_2 ou la LDA permet d'obtenir l'ylure de phosphore semi-stabilisé. Cet ylure peut alors réagir avec un aldéhyde afin de donner l'alcène attendu avec une géométrie E pour la double liaison (contre un mélange d'alcènes Z et E pour la réaction équivalente réalisée à partir de la triphénylphosphine).



La seconde réaction, beaucoup plus singulière, est la condensation de deux aldéhydes aromatiques aboutissant à la formation d'un époxyde symétrique *trans*.¹¹⁴ L'originalité mécanistique de cette réaction tient au fait qu'elle nécessite vraisemblablement en première étape l'attaque nucléophile du phosphore sur l'atome d'oxygène de l'aldéhyde aromatique, avant d'enchaîner sur l'addition d'un second aldéhyde via le carbanion formé lors de la première étape (Schéma I. 12).

¹⁰⁹ Kisanga P.B., Fei X. and Verkade, J.G., *Synth. Commun.*, **2002**, 32, 1135

¹¹⁰ D'Sa B.A., Kisanga P.B., Verkade J.G., *Synlett*, **2001**, 670

¹¹¹ Kisanga P., Ilankumaran P. and Verkade J.G., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6263

¹¹² 147 € le gramme de MeProAzaP sur le catalogue en ligne Sigma-Aldrich

¹¹³ Wang Z., Zhang G., Guzei I. and Verkade, J.G., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 3521

¹¹⁴ Liu X. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 4560

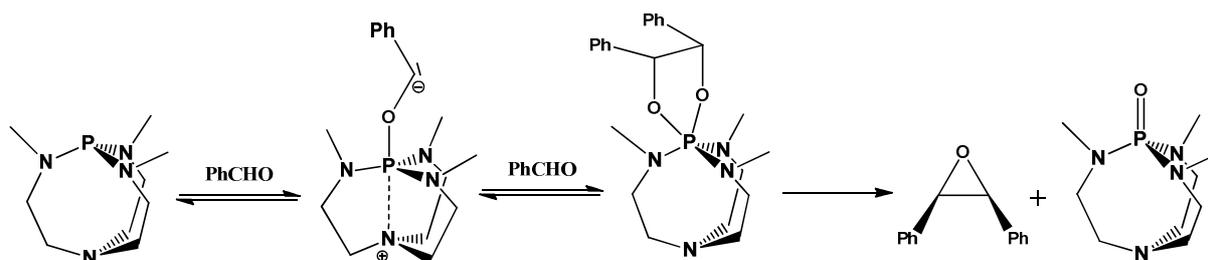


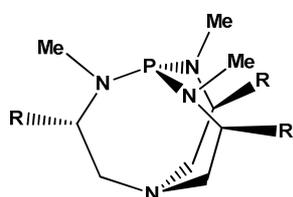
Schéma I. 12 : Condensation d'aldéhydes aromatiques en époxydes

3.5 Stéréochimie des proazaphosphatranes

Avec le développement de la chimie des proazaphosphatranes, germa dans l'idée de Verkade et d'autres équipes de dériver sous une variante chirale ses catalyseurs, afin de les valoriser dans le domaine de la synthèse asymétrique.

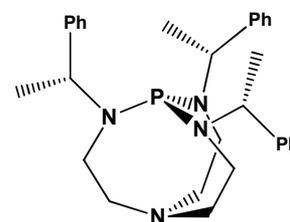
Bien que plusieurs stratégies d'asymétrisation fussent explorées, aucune des différentes structures chirales obtenues ne donna de résultats probants en termes d'excès énantiomérique.

3.5.1 Stratégie de synthèse des proazaphosphatranes énantiopurs

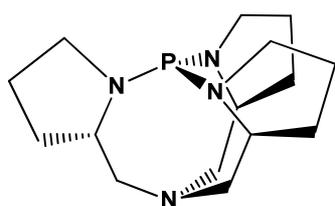


A ce jour, il n'y a que quatre stratégies connues d'obtention des proazaphosphatranes chiraux énantiopurs. Sur ces quatre stratégies, trois concernent l'obtention d'un proazaphosphatranes asymétriquement substitué sur les méthylènes cycliques situés en position β du phosphore.

La dernière stratégie, quant à elle, permet la synthèse d'un proazaphosphatranes porteur de groupements homochiraux en tant que substituants de ses azotes équatoriaux.



La première synthèse d'un proazaphosphatrane chiral énantiopur remonte à 1998.¹¹⁵



Pour cette synthèse, l'équipe d'Hisashi Yamamoto prit comme concept de départ de partir de la (S)-proline, acide aminé facilement accessible sous sa forme énantiopure. Cet acide aminé put alors servir de précurseur pour les trois bras aminoéthyle du tren. L'acide aminé N-benzylé fut tout d'abord transformé en diamine, avant d'être condensé sur un second équivalent d'acide aminé N-benzylé. La fonction amide fut ensuite réduite, afin de récupérer la réactivité de l'amine centrale. Une seconde condensation sur un troisième équivalent d'acide aminé N-benzylé, suivie d'une seconde réduction, puis de la débenzylation finale, permit d'isoler le ligand énantiopur (Schéma I. 13). L'azaphosphatrane fut alors obtenu par le protocole habituel impliquant la préformation *in situ* du réactif $\text{PCl}(\text{NMe}_2)_2$, avant d'être déprotonné afin d'obtenir le proazaphosphatrane final.

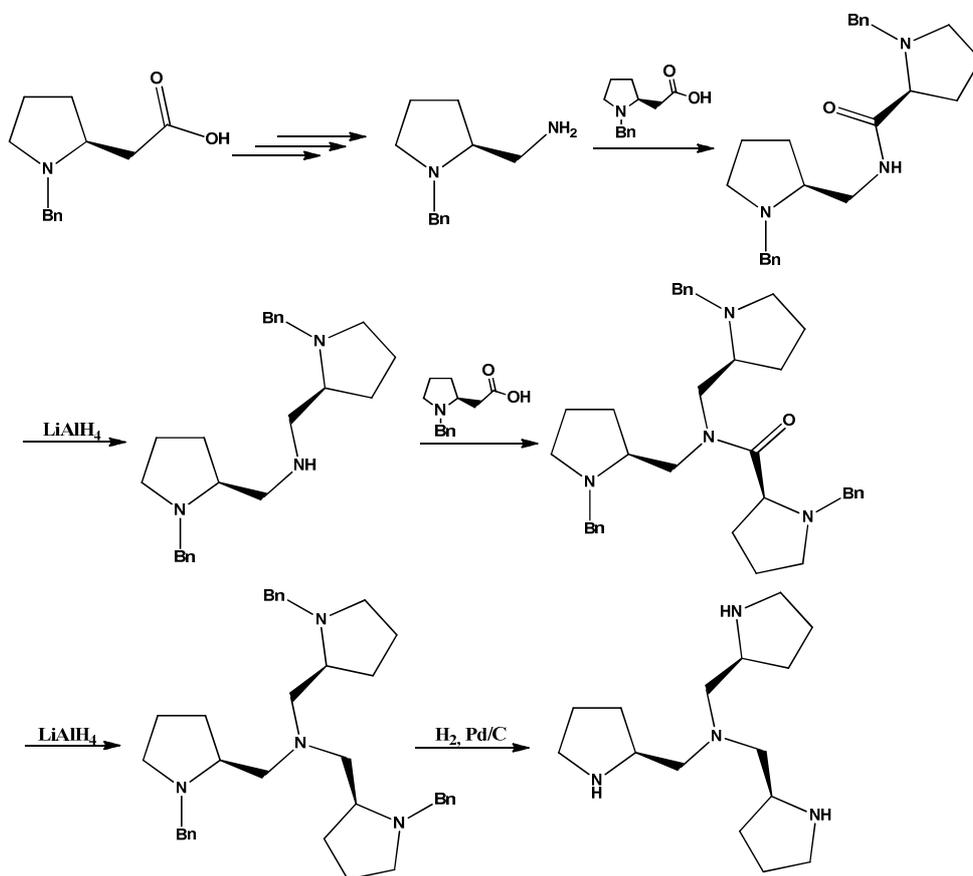
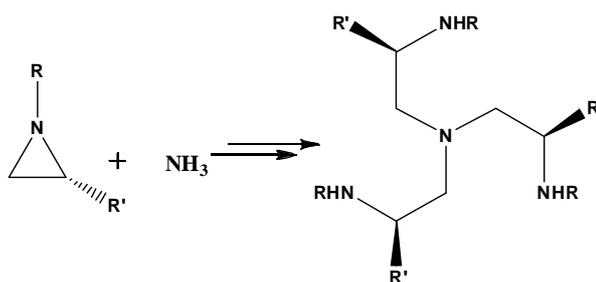


Schéma I. 13 : Obtention du ligand énantiopur issu de la (S)-proline

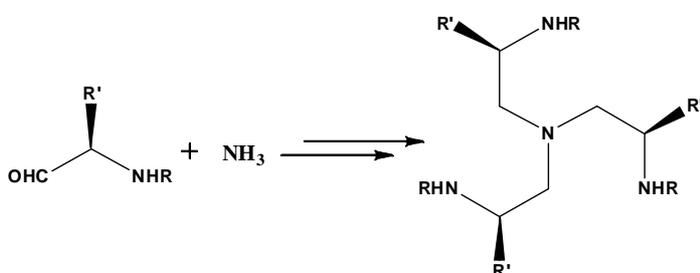
De manière analogue, les deux autres stratégies reposent sur le greffage successif des trois « bras » chiraux énantiopurs sur un atome d'azote central. Chacun des deux cas se distingue par la méthode d'obtention du bras chiral.

¹¹⁵ Ishihara K., Karumi Y., Kondo S. and Yamamoto H., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 5692-5695

Dans le premier cas, rapporté par l'équipe de Moberg,¹¹⁶ l'origine du bras chiral fut une aziridine elle-même énantiopure, obtenue par la cyclisation d'un amino alcool.¹¹⁷ Le ligand énantiopur synthétisé fut ensuite post-fonctionnalisé par



le phosphore sous sa forme acide avant d'être converti par déprotonation en proazaphosphatane chiral. Les collaborateurs de Moberg, malheureusement pour eux, ne parvinrent cependant pas à purifier correctement les différentes entités phosphorées obtenues, et durent se contenter d'une pureté estimée à 90 % pour l'azaphosphatane, suivie d'une pureté très modeste de 70 % pour le proazaphosphatane.



Verkade, quant à lui, publia la dernière des trois stratégies d'asymétrisation au niveau du système bicyclique. Inspiré d'un protocole de Raymond relatant la synthèse de tren chiraux destinés à la complexation du

gadolinium et basée sur la triple amination réductrice d'un aldéhyde aminé,¹¹⁸ Verkade en adapta le protocole afin d'obtenir un proazaphosphatane tirant sa chiralité de la (S)-phénylalanine.¹¹⁹

La dernière stratégie de synthèse, destinée à l'obtention d'un proazaphosphatane porteur de substituants chiraux sur les azotes équatoriaux, fut publiée en 2000 par Verkade.¹²⁰ Elle se base sur une synthèse du ligand débutant par la triple condensation d'une amine sur l'acide nitrilotriacétique. En utilisant une amine chirale énantiopure, il est alors possible d'obtenir après réduction des fonctions amides un ligand chiral énantiopure prêt à l'emploi (Schéma I. 14).

¹¹⁶ Lake F., Hagberg L., Svensson M. and Moberg C., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2000**, 65, 570–576

¹¹⁷ Cernerud, M., Adolfsson H. and Moberg C., *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, 8, 2655–2661

¹¹⁸ Hajela S.P., Johnson A.R., Xu J., Sunderland C.J., Cohen S.M., Caulder D.L. and Raymond K.N., *Inorg. Chem.*, **2001**, 40, 3208–3216

¹¹⁹ You J., Wroblewski A.E. and Verkade J.G., *Tetrahedron*, **2004**, 60, 7877–7883

¹²⁰ Liu X., Ilankumaran P., Guzei I.A. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 701–706

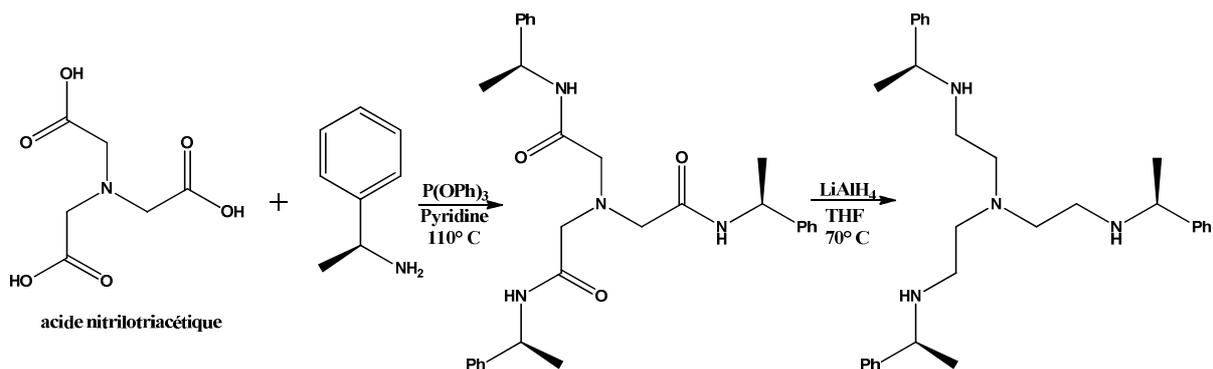


Schéma I. 14 : Synthèse d'un ligand tren chiral

Comme pour les précédents exemples, le protocole habituel d'insertion puis de déprotonation du phosphore permit d'obtenir le proazaphosphatane chiral énantiopur attendu.

3.5.2 Applications des proazaphosphatanes chiraux

Comme annoncé précédemment, les proazaphosphatanes, bien que très efficaces en catalyse racémique, ne rencontrèrent pas de succès en catalyse asymétrique. L'équipe de Yamamoto, qui rapporta la synthèse du proazaphosphatane issu de la (S)-proline, tenta d'appliquer le catalyseur à deux réactions permettant de créer de nouveaux centres stéréogènes. Néanmoins, ni la tentative de dédoublement par silylation du 1-phényléthanol (0 % e.e.), ni la catalyse de l'éthylation du benzaldéhyde par le diéthylzinc Et_2Zn (15 % e.e.) ne se révélèrent convaincantes.

Les performances du proazaphosphatane issu de la (S)-phénylalanine ne furent pas meilleures. Ainsi, ni la réaction d'addition du TMS-CN sur le benzaldéhyde, pas plus que le réarrangement des époxydes *méso* en alcool allylique, ou encore l'addition du cyanure allylique sur le benzaldéhyde ne permirent d'observer un quelconque excès énantiomérique. Verkade suggéra en guise d'explication l'éventuelle distance séparant le phosphore réactif des centres stéréogènes du proazaphosphatanes, situés sur les côtés de la structure bicyclique.

Le proazaphosphatane porteur des groupements chiraux sur les azotes équatoriaux, fut le seul proazaphosphatane à développer une application réussie. Grâce à une réaction de type Staudinger, Verkade put le coupler à différents azidos organiques afin d'obtenir les azidophosphatanes correspondants. Dans le cas d'azidos chiraux, les azidophosphatanes diastéréoisomères obtenus se révélèrent différentiable en RMN du ^{31}P . Le proazaphosphatane put donc être utilisé en tant qu'agent chiral de déplacement chimique afin d'évaluer par RMN ^{31}P la pureté énantiomérique d'azidos organiques chiraux.

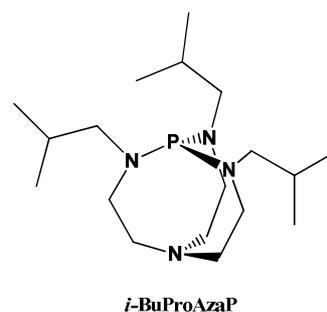
4. Nouvelles applications plus récentes des superbases de Verkade

4.1 Ligand pour des complexes organométalliques

Plus récemment, dans le courant des années 2000, un renouveau a été amorcé dans la chimie des proazaphosphatranes. Alors que l'utilisation de ligands phosphines ($Pt-Bu_3$; PPh_3 ; PCy_3 ; BINAP) dans la catalyse par les complexes de métaux de transition est connue depuis de nombreuses années, ainsi que l'utilisation des aminophosphines telles que la $P(NMe_2)_3$, le phosphore des proazaphosphatranes n'avait jamais été exploité pour la coordination des métaux de transition.

En 2002, ce fut le cas, lorsque Verkade rapporta l'utilisation de ses superbases en tant que ligand du palladium pour la réaction de couplage des acides arylboroniques avec les halogénures d'aryle (plus connue sous le nom de réaction de Suzuki-Miyaura).¹²¹

Cette première étude révéla en premier lieu que l'*i*BuProAzaP était de loin le meilleur ligand parmi tous les proazaphosphatranes qui furent passés au crible, pour des raisons visiblement stériques d'encombrement spatial du phosphore. Le système $Pd(OAc)_2/iBuProAzaP$ en proportion 1 : 2 dans le toluène en présence de Cs_2CO_3 permet de coupler assez efficacement les bromures ainsi que les chlorures d'aryle d'ordinaire plus rétifs aux couplages de Suzuki-Miyaura.



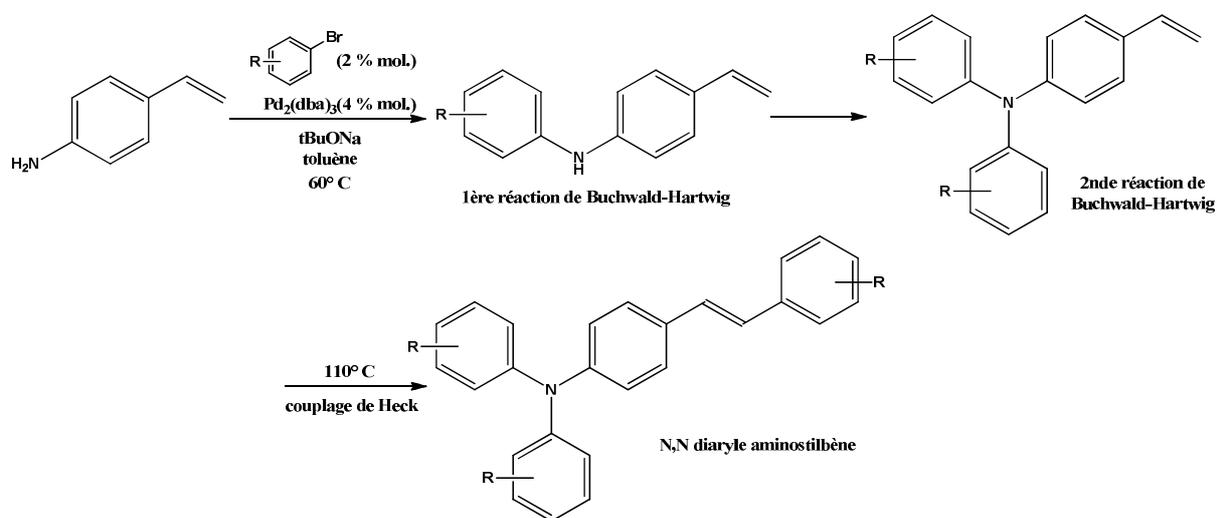
Quelques mois plus tard, parurent successivement deux autres études mettant en relief l'efficacité du système $Pd_2(dba)_3/ProAzaP$ (1 : 2) dans la réaction de couplage des amines sur les iodo-, les bromo-,¹²² ainsi que les chloroaryles¹²³ (couplage plus connu sous l'appellation de réaction de Buchwald-Hartwig). L'*i*BuProAzaP, encore une fois mis en avant pour sa meilleure réactivité, permet de réaliser le couplage d'un grand nombre d'amines primaires et secondaires, sur des halogénures d'aryles aussi bien riches que pauvres en électrons. Une modification des proportions de réactifs couplée à l'utilisation d'une vinyle aniline permet par

¹²¹ Urgaonkar S., Nagarajan M. and Verkade J.G., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 8921-8924

¹²² a) Urgaonkar S., Nagarajan M. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68(2), 452-459 ; b) Urgaonkar S. and Verkade J.G., *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 611-616

¹²³ a) Urgaonkar S., Nagarajan M. and Verkade J.G., *Org. Lett.*, **2003**, 5(6), 815-818 ; b) Urgaonkar S. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 9135-9142

la suite l'obtention de N,N diaryle aminostilbènes¹²⁴ par une succession one-pot de deux réactions de Buchwald-Hartwig et d'une réaction de Heck¹²⁵ (Schéma I. 15).



Verkade étendit également cette méthodologie aux couplages des amines sur des halogénures vinyliques dans le but d'obtenir des énamines,¹²⁶ synthons versatiles de la chimie organique.¹²⁷

Le même système réactionnel Pd₂(dba)₃ fut également utilisé pour la mise au point de protocoles d' α -arylation des nitriles par des bromures¹²⁸ ou des chlorures d'aryles,¹²⁹ et pour la réaction de Stille¹³⁰ (couplage d'halogénures d'aryle ou de vinyle avec des organostannanes).

Le plus récent résultat concerne finalement la chimie des complexes du platine. Dans l'optique de réaliser l'hydrosilylation des alcynes terminaux, Verkade et son équipe mirent au point un système basé sur le Pt(DVDS) et l'iBuProAzaP.¹³¹

¹²⁴ Nandakumar M.V. and Verkade J.G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 3115-3118

¹²⁵ Heck R. F. and Nolley J. P. Jr., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37(14), 2320-2322

¹²⁶ Venkat Reddy C.R., Urgaonkar S. and Verkade J.G., *Org. Lett.*, **2005**, 7(20), 4427-4430

¹²⁷ *Enamines: Synthesis, Structure and Reactions*, 2nd ed.; Cook, A. G., Ed.; Dekker: New York, **1988**

¹²⁸ You J. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 8003-8007

¹²⁹ You J. and Verkade J.G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 5051-5053

¹³⁰ a) Su W., Urgaonkar S., McLaughlin P.A. and Verkade J.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 16433-16439 ; b)

Su W., Urgaonkar S. and Verkade J.G., *Org. Lett.*, **2004**, 6(9), 1421-1424

¹³¹ Aneetha H., Wu W. and Verkade J.G., *Organometallics*, **2005**, 24, 2590-2596

4.2 Intérêts de renouveler le domaine : perspectives générales

Depuis les années 1990 jusqu'à la fin des années 2000, la chimie des proazaphosphatranes s'est donc bien développée sur le plan de l'organocatalyse en phase homogène, ayant trouvé une utilisation dans un nombre assez conséquent de réactions de la chimie de synthèse usuelle. Des recherches dans le domaine de la catalyse basique et de la catalyse nucléophile ont permis de lui trouver des applications aussi bien dans des réactions d'intérêt industriel (conversion des isocyanates en isocyanurates ; transestérification des esters d'acides gras) que dans des réactions d'intérêt plus académique (silylation et acylation des alcools), voire même en synthèse totale.¹³² Quelques ouvertures récentes vers la chimie de coordination et la chimie supportée sur polymère¹³³ ont par ailleurs permis de renouveler les champs d'application de ces phosphines à la réactivité exceptionnelle, laissant entrevoir des nouvelles perspectives quant à leur utilisation. Néanmoins, il reste encore aujourd'hui de nombreux domaines de la chimie actuelle, directement ou indirectement connectés à la catalyse, qui pourraient servir de source d'inspiration et apporter des résultats originaux aux chimistes désireux de travailler sur ce passionnant sujet de recherche que sont les proazaphosphatranes et leurs dérivés.

Ceci est en tout cas le pari que j'ai fait au début de ma thèse, et cela fera bientôt trois ans et demi, depuis mon entrée au laboratoire de chimie de l'ENS de Lyon, que mon quotidien est dédié à la recherche de nouvelles applications des proazaphosphatranes et des molécules y étant apparentées.

Après avoir entamé ce premier chapitre de mon manuscrit de thèse par une introduction destinée à situer le contexte et les antécédents ayant précédé la découverte des proazaphosphatranes, puis vous avoir relaté les circonstances de leur apparition et les premières constatations relatives à leur singulière chimie, pour enfin terminer mon chapitre introductif par une description d'une part de leurs nombreuses applications, je vais essayer dans les trois prochains chapitres de vous rapporter le plus intelligiblement possible la totalité des investigations ayant mené à la rédaction de ce manuscrit.

¹³² a) Merten J., Hennig A., Schwab P., Fröhlich R., Tokalov S.V., Gutzeit H.O. and Metz P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1144-1161 b) Merten J., Fröhlich R. and Metz P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 5991-5994

¹³³ a) Liu X. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 4840-4843 b) Venkat Reddy C.R. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **2007**, 3093-3096

Chapitre II :

Applications en chimie supramoléculaire

Sommaire du chapitre II : Applications en chimie supramoléculaire

1. Superbases et chimie supramoléculaire	65
1. Superbases et chimie supramoléculaire	65
1.1 Classification des superbases	65
1.2 La chimie supramoléculaire appliquée à la complexation des protons	67
2. Utilisation des hémicryptophanes	76
2.1 CTV et cryptophanes	76
2.2 Les hémicryptophanes	80
3. Design de la molécule cible et voie synthétique d'approche	81
3.1 Choix de la partie reliant le CTV au proazaphosphatane	81
3.2 Choix de la voie de synthèse	83
3.3 Utilisation de groupements protecteurs	86
3.4 Récapitulatif de la voie de synthèse de l'hémicryptophane proazaphosphatane	88
4. Synthèse préliminaire d'un proazaphosphatane modèle.....	89
4.1 Choix et voie de synthèse du proazaphosphatane modèle	90
4.2 Couplage de l'acide nitrilotriacétique avec la <i>p</i> -méthoxybenzylamine	91
4.3 Réduction du nitrilotriacétamide en tren	91
4.3 bis Synthèse du tren modèle par alkylation réductrice	92
4.4 Mise du phosphore dans le ligand modèle	93
4.5 Déprotonation du phosphore	94
5. Synthèse du ligand hémicryptophane tren.....	95
5.1 Obtention du nitrilotriacétamide hydroxybenzylé.....	95
5.2 Obtention du dérivé de l'alcool vanillique	96
5.3 Synthèse de l'hémicryptophane triamide	97
6. Synthèse alternative de l'hémicryptophane tren.....	103
7. Mise du phosphore et évaluation du proazaphosphatane obtenu.....	105
7.1 Introduction du phosphore dans l'hémicryptophane tren.....	106
7.2 Déprotonation du phosphore	107
7.3 Conséquences thermodynamiques de l'encapsulation d'un proazaphosphatane	108
7.4 Observation et évaluation d'un effet cinétique sur le transfert d'hydron.....	112
8. Dédoublage des différents hémicryptophanes obtenus.....	115
8.1 Dédoublage de l'hémicryptophane triamide	116
8.2 Échec du dédoublage de l'hémicryptophane tren	117

8.3 Dédoublément de l'hémicryptophane azaphosphatrane.....	118
9. Conclusion et perspectives	120
10. Partie expérimentale.....	121
10.1 Proazaphosphatrane modèle	121
10.2 Ligands hémicryptophanes triamide et tren	126
10.3 Synthèse alternative de l'hémicryptophane tren	135
10.4 Hémicryptophane azaphosphatrane.....	137
10.5 Expériences de déprotonation	139
10.6 Spectres RMN	142
10.7 Dédoublings.....	160

Liste des figures

Figure II. 1 : « Éponges à protons » guanidine et phosphazène.....	66
Figure II. 2 : Synthèse fortuite du Dibenzo-18C6.....	67
Figure II. 3 : Exemples d'éthers-couronnes synthétisés par Pedersen sous forme de complexes métalliques	68
Figure II. 4 : Exemple de complexation d'un éther-lariat	69
Figure II. 5 : Exemples de cryptands de Lehn sous leur forme de <i>cryptates</i> métalliques.....	70
Figure II. 6 : Sphérand et dérivés des cryptands	70
Figure II. 7 : D'autres complexants bi- ou tridimensionnels.....	71
Figure II. 8 : Exemples de macrocycles complexant des protons	73
Figure II. 9 : Double protonation du [2.2.2]-cryptand.....	74
Figure II. 10 : Exemple de cryptophanes complexant divers substrats	78
Figure II. 11 : Exemples de précédents hémicryptophanes.....	80
Figure II. 12 : Apport du bras espaceur pour la taille de la cavité	81
Figure II. 13 : RMN ³¹ P de l'estimation du pK _A de la superbasse modèle.....	110
Figure II. 14 : RMN ³¹ P de l'estimation du pK _A de la superbasse supramoléculaire	111
Figure II. 15 : RMN ¹ H auxiliaire dans l'estimation du pK _A de la superbasse supramoléculaire	111
Figure II. 16 : Proazaphosphatranes chiraux	115
Figure II. 17 : Séparation analytique des deux énantiomères du HC triamide sur (S,S) Whelk-O1	116
Figure II. 18 : Analyse des deux énantiomères après leur séparation	116

Figure II. 19 : Attribution des configurations absolues par ECD.....	117
Figure II. 20 : Séparation analytique des deux énantiomères du HC-AzaPH ⁺ sur Chiralpak IC	118
Figure II. 21 : Analyse des deux énantiomères après leur séparation	119
Figure II. 22 : Attribution des configurations absolues par ECD.....	119

Liste des schémas

Schéma II. 1 : Augmentation de la basicité de la <i>i</i> -Pr ₃ N par encapsulation sélective de sa forme ammonium	75
Schéma II. 2 : Principe d'obtention du cyclotrivratriylène.....	77
Schéma II. 3 : Concept du design du cryptophane A premier membre de la famille des cryptophanes.....	77
Schéma II. 4 : Principe de l'inversion de polarité des CTVs par complexation métallique	79
Schéma II. 5 : Encapsulation de substrats organiques ou d'un proton par l'hémicryptophane	82
Schéma II. 6 : Différentes voies rétrosynthétiques envisageables	83
Schéma II. 7 : Synthèse « template » des cryptophanes.....	84
Schéma II. 8 : Déconnexion du synthon vanillique et rétrosynthèse de son obtention.....	85
Schéma II. 9 : Rétrosynthèse du tripode triphénol tren.....	86
Schéma II. 10 : Introduction du groupement protecteur sur les amines du tren	86
Schéma II. 11 : Obtention des hémicryptophanes triamide et tren	87
Schéma II. 12 : Obtention de la partie tren sous la forme nitrilotriacétamide	88
Schéma II. 13 : Synthèse du précurseur du CTV	88
Schéma II. 14 : Couplage des deux parties, cyclisation et récupération du tren.....	89
Schéma II. 15 : Insertion du phosphore basique en deux étapes.....	89
Schéma II. 16 : Voie de synthèse du proazaphosphatrane modèle	90
Schéma II. 17 : Conditions expérimentales du couplage acide nitrilotriacétique et <i>p</i> -méthoxybenzylamine	91
Schéma II. 18 : Conditions expérimentales de l'obtention du ligand modèle.....	92
Schéma II. 19 : Conditions expérimentales de l'obtention directe du tris(<i>p</i> -méthoxybenzyle)tren	92
Schéma II. 20 : Conditions expérimentales de l'obtention de l'azaphosphatrane modèle.....	93
Schéma II. 21 : Conditions expérimentales de déprotonation de l'azaphosphatrane modèle	94
Schéma II. 22 : Conditions expérimentales de la déprotection des éthers méthyliques.....	95

Schéma II. 23 : Conditions expérimentales de la condensation du dibromoéthane sur l'alcool vanillique.....	96
Schéma II. 24 : Conditions expérimentales de la protection de l'alcool benzylique	96
Schéma II. 25 : Conditions expérimentales de synthèse du précurseur de cyclisation	97
Schéma II. 26 : Conditions optimales pour la cyclisation de l'hémicryptophane triamide	99
Schéma II. 27 : Échec de la réduction de l'hémicryptophane triamide par le LiAlH_4	100
Schéma II. 28 : Conditions expérimentales de réduction de l'hémicryptophane triamide.....	101
Schéma II. 29 : Étape « clé » de la seconde voie de rétrosynthèse de l'hémicryptophane	103
Schéma II. 30 : Rétrosynthèse de la seconde synthèse de l'hémicryptophane tren	103
Schéma II. 31 : Déconnexion et synthèse du CTV triethylbromé.....	104
Schéma II. 32 : Conditions expérimentales du couplage entre le CTV tribromé et le <i>p</i> -hydroxybenzaldéhyde.....	104
Schéma II. 33 : Conditions expérimentales de cyclisation du tren hémicryptophane par la nouvelle voie de synthèse.....	105
Schéma II. 34 : Conditions expérimentales d'obtention de l'hémicryptophane azaphosphatrane	106
Schéma II. 35 : Conditions expérimentales de la déprotonation de l'hémicryptophane azaphosphatrane	108
Schéma II. 36 : Principe de l'expérience de compétition pour l'évaluation du pK_A	109

Liste des équations

Équation II. 1 : Mécanisme général de la catalyse par transfert de phase par un éther-couronne (18C6).....	72
Équation II. 2 : Cycle thermodynamique de l'encapsulation du couple ammonium/amine	76
Équation II. 3 : Relation entre les constantes d'acidité	109
Équation II. 4 et Équation II. 5.....	113
Équation II. 6.....	113
Équation II. 7.....	113
Équation II. 8.....	114
Équation II. 9.....	114
Équation II. 10.....	114

Liste des tableaux

Tableau II. 1 : Passage en revue des conditions de cyclisation.....	98
---	----

Liste des vues stéréos

Vue Stéréo II. 1 : Structure cristallographique du <i>p</i> -MeOBnAzaPH ⁺	93
Vue Stéréo II. 2 : Structure cristallographique de l'hémicryptophane triamide	99
Vue Stéréo II. 3 : Structure cristallographique de l'hémicryptophane tren.....	102
Vue Stéréo II. 4 : Structure cristallographique de l'hémicryptophane azaphosphatrane	107

1. Superbases et chimie supramoléculaire

1.1 Classification des superbases

1.1.1 Les familles de superbases

Comme cela avait déjà été évoqué lors du chapitre introductif, d'un point de vue purement conceptuel, la classe des superbases organiques pourrait être séparée en deux familles de natures distinctes.

Une partie des superbases, telles que les amidines, guanidines, phosphazènes et tous leurs éventuels dérivés vinylogues ne doivent leur basicité qu'à la présence dans leur structure d'un ingénieux système conjugué capable de délocaliser efficacement la charge positive résultante de la protonation. L'autre partie des superbases, comprenant les « éponges à protons » et autres cryptands « complexeurs » de protons, exploitent la disposition spatiale favorable de plusieurs systèmes basiques non délocalisés, ayant leur densité électronique respective orientée dans la même direction, en vue de capter précisément le proton en leur lieu de convergence.

La première famille, ne devant sa basicité qu'à la nature et à l'enchaînement des atomes au sein de sa structure, pourrait donc être considérée comme la famille des superbases fonctionnelles, tandis que la seconde famille, reposant surtout sur la disposition bi- ou tridimensionnelle de ses atomes, pourrait plutôt être considérée comme la famille des superbases spatiales ou chélates.

1.1.2 Les superbases « hybrides »

Logiquement, des équipes de recherche ne tardèrent pas à vouloir associer les deux concepts en vue d'obtenir des superbases « hybrides » combinant les propriétés des deux familles, toujours dans le but d'obtenir des basicités plus fortes. Ce fut notamment le cas de deux « éponges à protons » dont les simples fonctions aniline furent respectivement remplacées par des guanidines et des phosphazènes (Figure II. 1).

Ces deux nouvelles entités, après évaluation de leur basicité dans l'acétonitrile, furent estimées à des pK_{BH} de 25,1 pour la guanidine¹³⁴ (soit la plus basique des guanidines jamais synthétisées) et de 29,9 pour le phosphazène¹³⁵ (soit la plus basique des « éponges à protons »

¹³⁴ Raab V., Kipke J., Gschwind R.M. and Sundermeyer J., *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, 1682-1693

¹³⁵ Raab V., Gauchenova E., Merkoulov A., Harms K., Sundermeyer J., Kovacevic B. and Maksic Z.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 15738-15743

jamais synthétisées), pour des gains respectifs de sept et douze ordres de grandeur comparativement à l'« éponge à protons » historique DMAN ($pK_{BH} = 18,2$ dans l'acétonitrile).

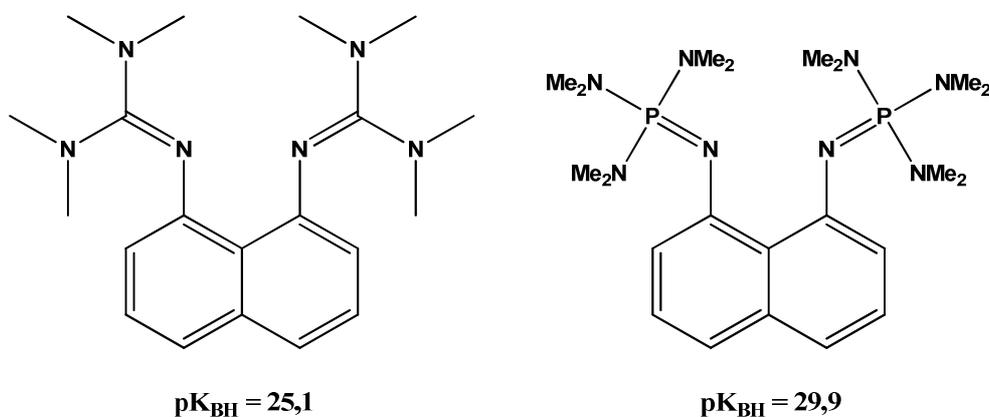


Figure II. 1 : « Éponges à protons » guanidine et phosphazène

La recherche de méthodes de modification des proazosphatranes,¹³⁶ en vue d'augmenter leur caractère basique, pourrait donc s'inspirer de ces travaux.

1.1.3 Les proazosphatranes, ouverture vers la chimie supramoléculaire

Des modifications du caractère délocalisé des proazosphatranes ayant déjà été étudiées dans le passé avec les différentes synthèses des imino-, azido-, oxydo-, séléno-, sulfurophosphatranes,¹³⁷ la seule expectative qu'il nous restait résidait dans la recherche d'une modification structurale d'un proazosphatrane en vue de faciliter spatialement son processus de protonation.

Il fut déjà évoqué lors du chapitre introductif que le passage des superbases spatiales bidimensionnelles de type « éponges à protons » vers des systèmes tridimensionnels issus de la chimie supramoléculaire fut le premier apport de la chimie supramoléculaire au domaine des superbases.

La modification d'un proazosphatrane, entité de symétrie C_3 , en vue de faciliter sa faculté à complexer des protons, devait nécessairement passer par une modification structurale tridimensionnelle. Sur ce constat de départ, le recours à la chimie supramoléculaire

¹³⁶ Il est remarquable de souligner le fait que les proazosphatranes, de par la singularité de leur structure, ne sembleraient convenir à aucune des deux propositions de familles de superbases énoncées plus haut, le proton n'étant complexé que par un seul atome et l'azote apical n'appartenant pas à proprement parler à une « fonction » proazosphatrane.

¹³⁷ Xi S.K., Schmidt H., Lensink C., Kim S., Wintergrass D., Daniels L.M., Jacobson R.A. and Verkade J.G., *Inorg. Chem.*, **1990**, 29, 2214-2220

dans le but d'étudier l'apport qu'elle pourrait fournir aux proazaphosphatranes nous apparut comme un bon point de départ dans le cadre des investigations relatives à cette thèse.

1.2 La chimie supramoléculaire appliquée à la complexation des protons

1.2.1 Historique de la chimie supramoléculaire : les récepteurs macrocycliques

Historiquement, bien que ses racines conceptuelles puissent être attribuées aux premières observations rapportées par les illustres scientifiques que furent Paul Ehrlich et son introduction du terme de récepteur moléculaire,¹³⁸ Emil Fischer et son illustration de l'importance de la complémentarité (la célèbre image de « la clé et de la serrure »),¹³⁹ ou encore Alfred Werner et sa notion de coordination,¹⁴⁰ la date de naissance de la chimie supramoléculaire est généralement admise comme étant l'année 1967. Cette année là, Charles Pedersen, chimiste chez Dupont de Nemours, rapporta la synthèse et les études physico-chimiques d'un récepteur capable de complexer sélectivement les cations alcalins.¹⁴¹ Bien que sa découverte des capacités de complexation des éthers-couronnes fut fortuite, il eut la présence d'esprit suffisante pour comprendre le phénomène qui se présentait sous ses yeux, doublée de l'ardeur à la tâche nécessaire afin de réaliser la synthèse d'une trentaine d'autres éthers-couronnes suivie de l'étude poussée de leur aptitude à complexer d'autres métaux alcalins et alcalino-terreux.

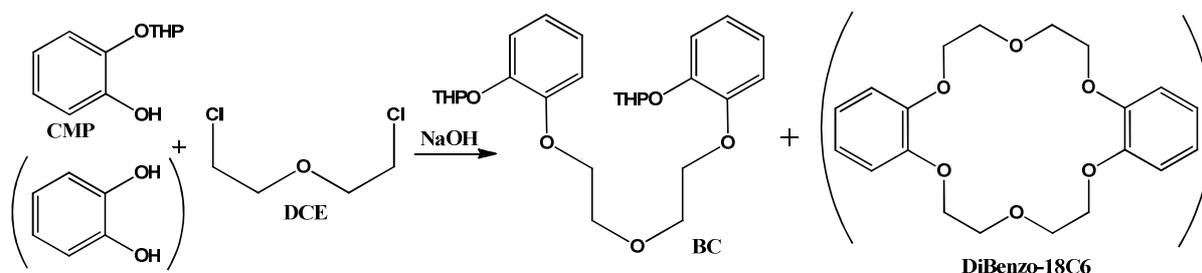


Figure II. 2 : Synthèse fortuite du DiBenzo-18C6

Cette découverte se fit grâce à l'observation de cristaux du complexe $\text{Na}^+ @ \text{DiBenzo-18C6}$ lors de la synthèse du bis(catécolate) **BC** à partir du dichloro diéthyléther **DCE** et du catéchol monoprotégé **CMP**. La présence d'un peu de catéchol totalement déprotégé eut pour

¹³⁸ Ehrlich P., *Studies on immunity*, **1904**, Wiley, New York

¹³⁹ Fischer E. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, **1894**, 27,2985

¹⁴⁰ Werner A., *Zeitschr. Anorg. Chem.*, **1893**, 3, 267

¹⁴¹ a) Pedersen C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89(10), 2495-2496 b) Pedersen C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89(26), 7017-7026

conséquence la cyclisation des molécules en présence dans des proportions 2 : 2, pour aboutir au Dibenzo-18C6 (Figure II. 2).

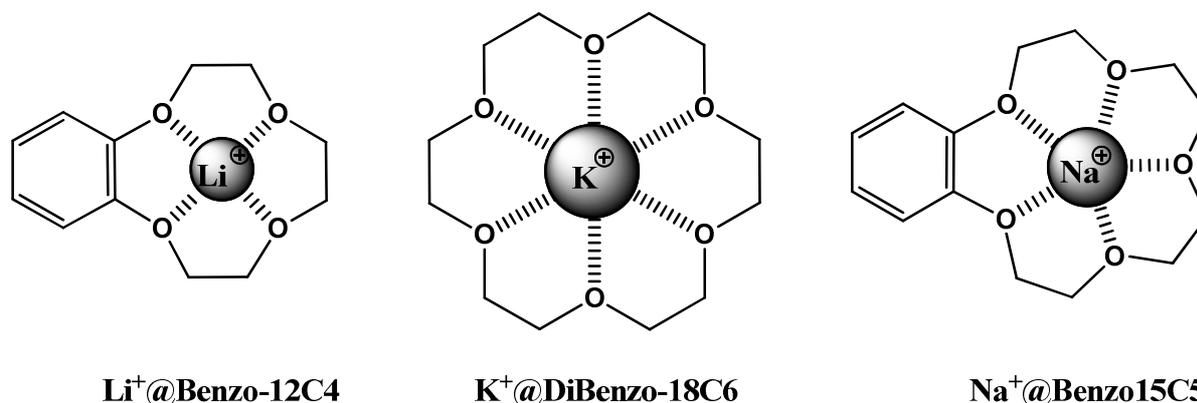


Figure II. 3 : Exemples d'éthers-couronnes synthétisés par Pedersen sous forme de complexes métalliques

La synthèse d'une trentaine d'autre éthers couronnes, de taille et de nature différentes, suivie des études physico-chimiques réalisées par spectroscopie RMN, UV-visible et infra-rouge de solutions des différents éthers-couronnes en présence de sels de lithium, sodium, potassium, rubidium, césium, baryum ou encore magnésium permirent ensuite de caractériser la formation des complexes 1 : 1 formés par les différents ions métalliques avec les éthers-couronnes (Figure II. 3).

Des études ultérieures plus poussées permirent ensuite d'évaluer la thermodynamique exacte des processus de reconnaissance des cations métalliques en fonction de l'éther-couronne utilisé pour sa complexation. Grâce à cette quantification de l'efficacité du processus de reconnaissance, une corrélation put alors être faite entre la taille du cation et la taille de la cavité utilisée pour l'accueillir.

1.2.2 Les récepteurs tridimensionnels

Après avoir étudié la complexation bidimensionnelle de ces cations métalliques, leur caractère sphérique poussa alors certaines équipes à développer des récepteurs adaptés à leur discrimination tridimensionnelle. Dans cette optique, deux stratégies furent envisagées par les équipes de recherche en chimie.

a) Les éthers-lariats

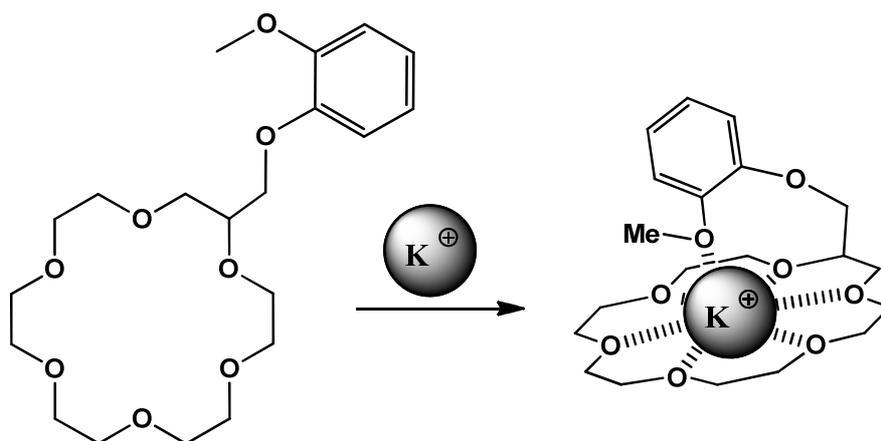


Figure II. 4 : Exemple de complexation d'un éther-lariat

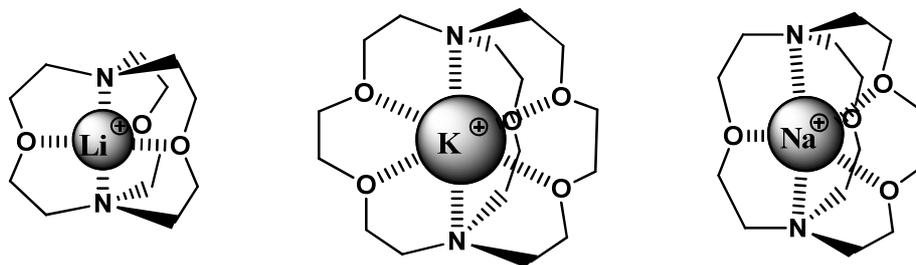
La première d'entre elle se sert de l'ajout d'un bras flexible sur la structure d'un éther couronne (Figure II. 4). La nouvelle famille de récepteur obtenue fut baptisée éthers-lariat par l'équipe de Gokel qui les mit au point (en référence à l'allure de lasso que donne ce bras à la structure globale, lariat étant un mot américain désignant une forme de lasso).¹⁴² Au bout de ce bras greffé, la présence d'une fonction complexante telle qu'un éther supplémentaire, permet de rajouter un atome donneur dans le cortège du cation emprisonné. Néanmoins, ces lassos moléculaires ne s'avèrent pas réellement plus efficaces dans leur rôle de complexation des cations alcalins que leurs cousins éthers-couronnes, comme le prouvèrent des essais comparatifs d'extraction de sels de picrates en mélange biphasique eau/dichlorométhane ou des estimations de constantes de stabilité des complexes par électrochimie.

b) Les cryptands

La seconde stratégie d'ouverture vers la tridimensionnalité s'avéra la plus efficace. Grâce au passage d'un système monocyclique à un système bicyclique (Figure II. 5), une nouvelle étape conceptuelle fut franchie dans la chimie supramoléculaire. Jean-Marie Lehn, qui définira par la suite le domaine de la chimie supramoléculaire, baptisa sa nouvelle famille de récepteurs du nom de « cryptands », en référence à la présence de cette cavité moléculaire servant de « sépulture » au cation. A la différence des lassos moléculaires, les cryptands

¹⁴² Fronczek F.R., Gatto V.J., Schultz R.A., Jungk S.J., Colucci W.J., Gandour R.D. and Gokel G.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 6717-6718

furent une véritable réussite en termes de récepteurs de cations, et devinrent très rapidement populaires au sein de la communauté émergente des chimistes supramoléculaires.¹⁴³

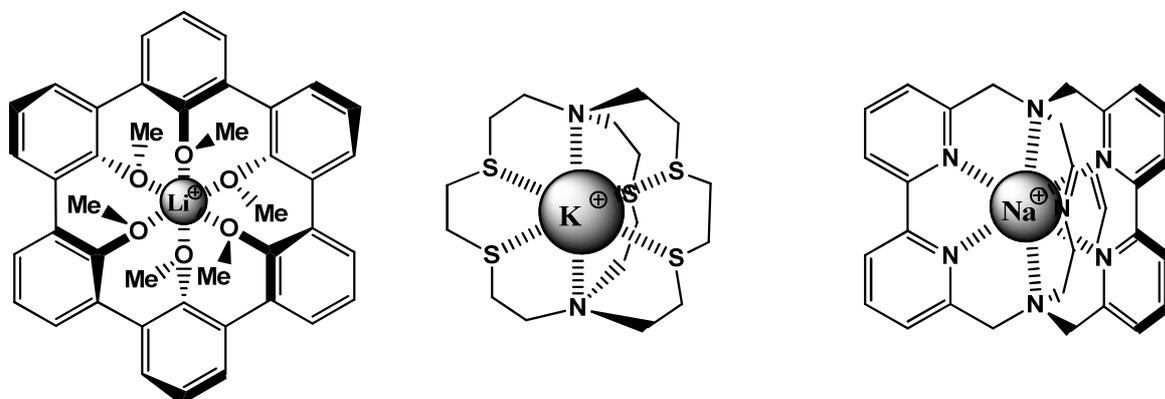


Li⁺@[1.1.1]-Cryptand K⁺@[2.2.1]-Cryptand Na⁺@[2.1.1]-Cryptand

Figure II. 5 : Exemples de cryptands de Lehn sous leur forme de *cryptates* métalliques

Les nombreux cryptands obtenus montrèrent de très fortes affinités pour les cations alcalins et alcalino-terreux qui leur furent présentés,¹⁴⁴ la structure d'un [2.2.2]-*cryptate*¹⁴⁵ de rubidium fut même résolue par diffraction des rayons X. De la même manière qu'avec les éthers-couronnes, une corrélation entre la taille de la cavité et le volume du cation sphérique put être établie.

c) Et les autres



Li⁺@Sphérand K⁺@polythia-[2.2.1]-Cryptand Na⁺@[2.2.1]pyridine-Cryptand

Figure II. 6 : Sphérand et dérivés des cryptands

Inspirées par le succès des cryptands, d'autres équipes de recherche se lancèrent à leur tour dans la synthèse de cages à cation tridimensionnelles. Alors que certaines ne se contentèrent que de remplacer les oxygènes des cryptands par d'autres hétéroéléments tels

¹⁴³ Malgré leur nom ô combien lugubre !

¹⁴⁴ Lehn J.M. and Sauvage J.P., *Chem. Comm.*, **1971**,

¹⁴⁵ Le terme « cryptate » est un autre néologisme forgé par J.M. Lehn dans le but de définir le complexe obtenu par complexation d'une entité chimique au sein d'un cryptand ou d'un autre récepteur moléculaire doté d'une cavité.

que des atomes de soufre¹⁴⁶ ou d'azote¹⁴⁷ (polythia-cryptand ou polyaza-cryptand) ou encore de diminuer le nombre d'atomes de carbone contenus dans les chaînes du bicyclic (sépulcrate),¹⁴⁸ certaines équipes innovèrent grâce à des structures originales telles que les sphérands,¹⁴⁹ les torands¹⁵⁰ ou encore les calixarènes¹⁵¹ (Figure II.6 et Figure II. 7). Des exemples de modifications du squelette cryptand par ajout de fonctions pyridine ou d'autres hétérocycles furent aussi proposés. Toutes ces modifications permirent de synthétiser une myriade de nouveaux pièges à cations.

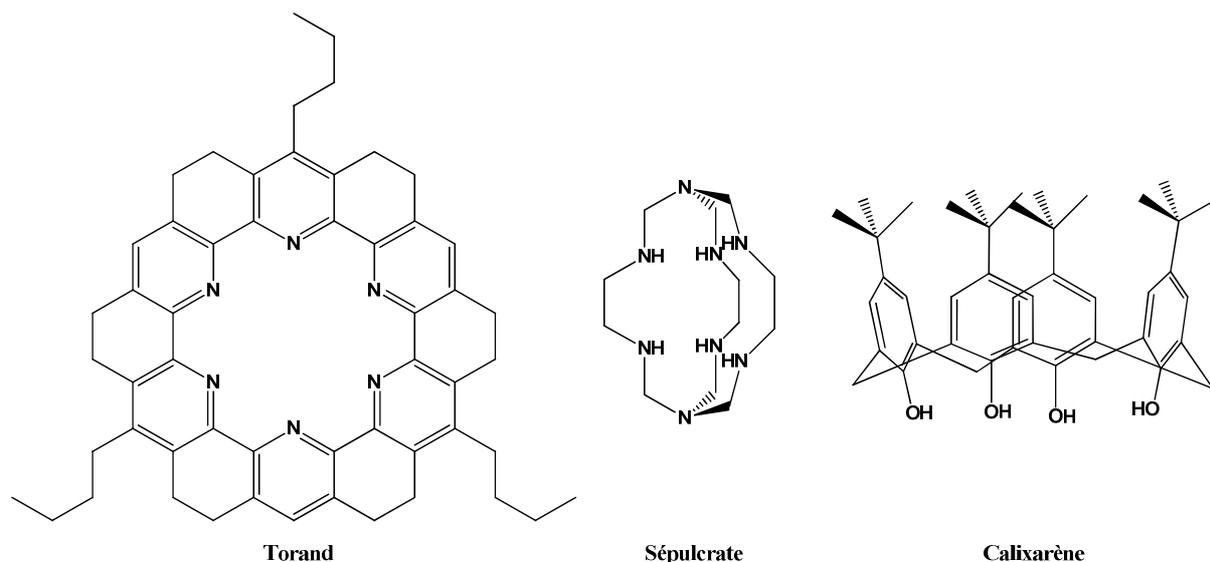


Figure II. 7 : D'autres complexants bi- ou tridimensionnels

d) Utilisation des *cryptates* de métaux alcalins.

Outre l'intérêt fondamental de l'étude de la complexation des cations métalliques, dont les processus de reconnaissance dans le domaine de la biologie représentent un aspect très important des phénomènes d'influx nerveux, les complexes et autres *cryptates* de métaux alcalins représentent un grand intérêt pour les phénomènes de transfert ou de solubilisation de sels dans les phases organiques, notamment dans des applications synthétiques ou catalytiques.

¹⁴⁶ Dietrich B. Lehn J.M. and Sauvage J.P., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1970**, 1055

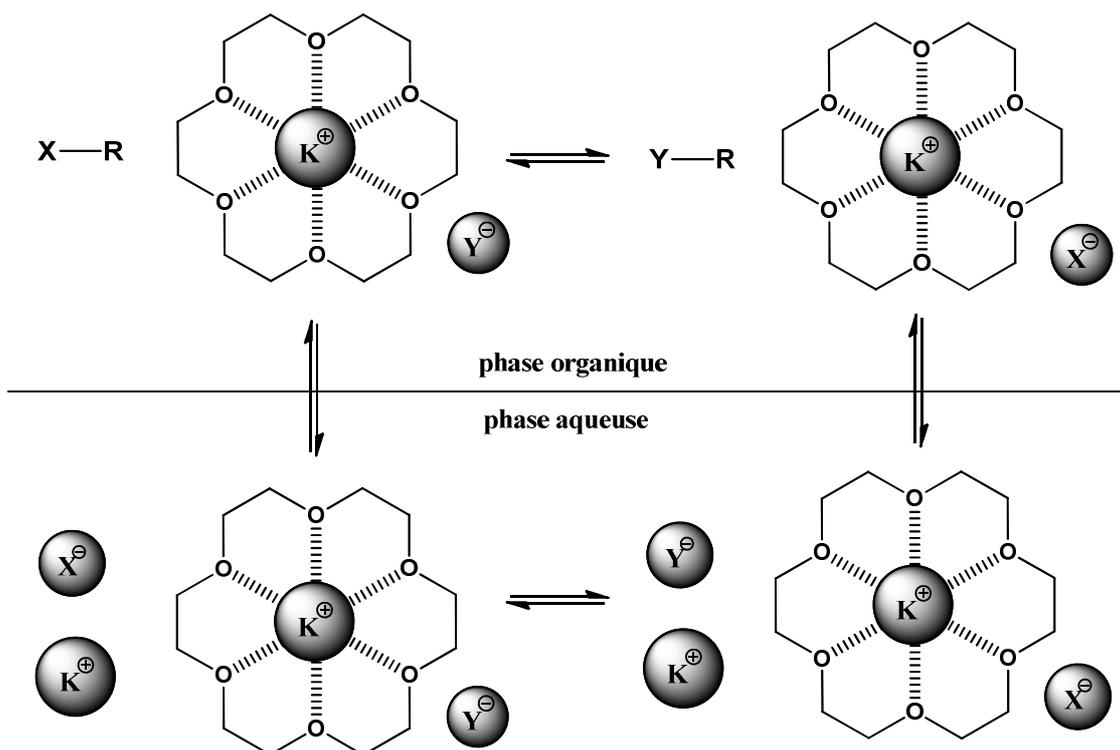
¹⁴⁷ Lehn J.M. and Montavon F., *Helv. Chim. Acta*, **1976**, 59, 1566

¹⁴⁸ Sargeson A.M., *Pure Appl. Chem.*, **1984**, 56, 1603

¹⁴⁹ Cram D.J., Kaneda T., Helgeson R.C. and Lein G.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 6752

¹⁵⁰ Bell T. and Firestone A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 8109-8111

¹⁵¹ Zinke A., Kretz R., Leggewie E. and Hessinger K., *Monatsh. Chem.*, **1952**, 83, 1213



Équation II. 1 : Mécanisme général de la catalyse par transfert de phase par un éther-couronne (18C6)

En catalyse par transfert de phase par exemple (Équation II. 1), les éthers-couronnes, les éthers-lariat ainsi que les cryptands trouvèrent des applications lors de réactions de catalyse par transfert de phase de type liquide-solide,¹⁵² où leur faculté de solubilisation de réactifs inorganiques dans les solvants organiques furent largement exploitées.

1.2.3 Reconnaissance du cation le plus simple : les complexes de protons

Après s'être intéressées à tous les cations monochargés alcalins, les équipes de recherche en chimie supramoléculaire s'intéressèrent naturellement à la complexation du monocation le plus simple et le plus petit qui soit : le proton. Comme pour les cations alcalins, des systèmes macrocycliques et macrobicycliques ont été utilisés à cet escient, permettant ainsi une discrimination respectivement en deux et trois dimensions.

¹⁵² a) Quici S. and Regen S.L., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 1700-1701 ; b) Stott P.E., Bradshaw J.S. and Parish W.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 4810-4815

a) Complexes de protons macrocycliques bidimensionnels

Curieusement, les macromonocycles destinés à la complexation bidimensionnelle du proton sont un sujet de recherche assez récent de la chimie supramoléculaire. Deux exemples sont rapportés à ce jour (Figure II. 8).

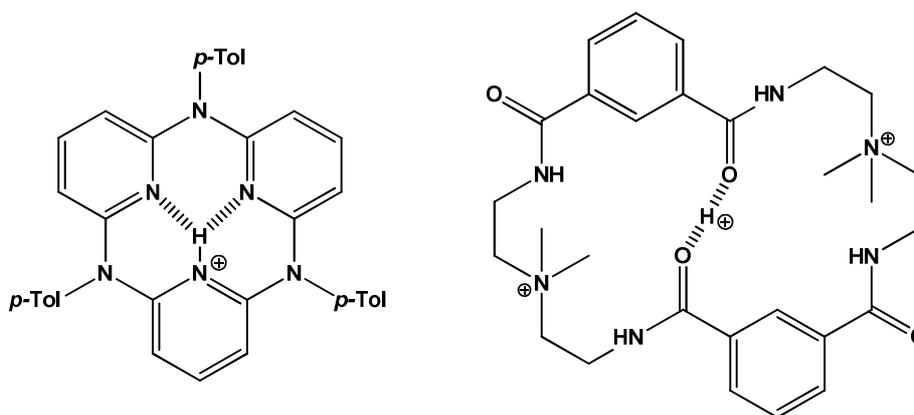


Figure II. 8 : Exemples de macrocycles complexant des protons

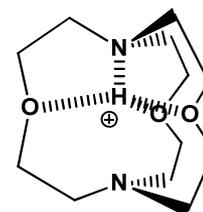
Le premier est un système tripyridinique de symétrie C_3 permettant de capter le proton par la mise en commun de la densité électronique des trois azotes pyridiniques, disposés au sein de la molécule aux sommets d'un triangle équilatéral. Le proton vient alors se fixer sur l'atome d'azote d'une des trois pyridines, tout en étant stabilisé par liaison hydrogène avec les deux autres azotes pointant dans sa direction, comme le prouve la structure obtenue par diffraction des rayons X. Un effet synergétique de chélation permet d'obtenir un pK_{BH} dans l'acétonitrile estimé par une expérience RMN 1H de compétition à 23,1 (soit supérieur de huit ordres de grandeur au pK_{BH} de la diaminopyridine 14,56), faisant du macrocycle une superbasse.

Le second, quant à lui, est un tétra-amide aromatique cyclique ayant la faculté de piéger un proton entre les carbonyles de deux de ces fonctions amides. Le complexe, obtenu fortuitement par acidification du macrocycle par l'acide sulfurique, eut sa nature révélée grâce à l'isolation de son monocristal, dont la résolution par diffraction des rayons X permit d'observer sa structure moléculaire et la présence du proton séquestré dans le cycle. La courte distance séparant les deux oxygènes (2,453 Å) suggéra l'existence au sein de la structure d'une liaison hydrogène dite à barrière basse.¹⁵³

¹⁵³ Les liaisons hydrogènes « à barrière basse » sont des liaisons hydrogènes très fortes de courte distance, au sein desquelles il n'existe pas de « puit » de potentiel énergétique relatif à la position du proton entre les deux hétéro-éléments le partageant, ce dernier est donc libre de se déplacer à loisir entre eux, n'appartenant plus vraiment à l'un ou à l'autre, voir : Hibbert, F. and Emsley J., *Adv. Phys. Org. Chem.* **1990**, 26, 255-279

b) Complexes de protons macrobicycliques tridimensionnels

Le [1.1.1]-cryptand, déjà évoqué au cours de ce manuscrit,¹⁵⁴ fut le premier édifice supramoléculaire tridimensionnel à être utilisé afin de complexer un proton. Le *cryptate* de proton en résultant, vu son pK_A évalué comme supérieur à 17,8 et sa vitesse de déprotonation près de 10^9 de fois plus faible par rapport à une amine classique, faisant de lui simultanément un représentant de la classe des superbases et des « éponges à protons ».



$H^+@Cryptand [1,1,1]$

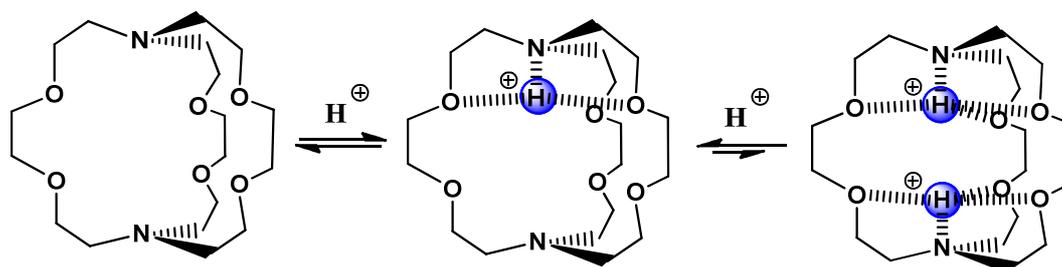
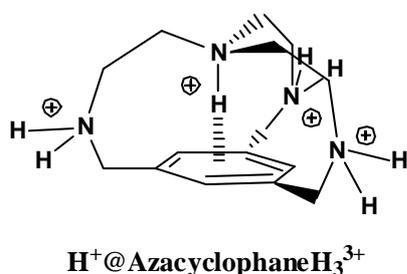


Figure II. 9 : Double protonation du [2.2.2]-cryptand

D'autres cryptands et polyaza-cryptands furent testés. Comme attendu, les cryptands de tailles supérieures ne s'accommodèrent pas aussi bien d'un proton que leur analogues [1.1.1], mais montrèrent néanmoins des réductions de la vitesse de transfert de proton au sein de leur cavité. Le pK_A du $H^+@[2.2.2]$ -cryptand ne fut évalué qu'à 9,68, la cage montra néanmoins un caractère dibasique avec l'encapsulation de deux protons dans des conditions basiques très fortes (Figure II. 9).

Un dernier cas particulièrement intéressant de *cryptate* de proton reste l'exemple d'un cyclophane de type azaphane formé par le greffage d'une fonction tren sur un mésitylène.¹⁵⁵



$H^+@AzacyclophaneH_3^{3+}$

Dans ce cas, une structure cristallographique ainsi que des calculs théoriques permirent de montrer qu'une fois rentré dans la cavité, en plus d'interagir avec l'azote tertiaire de la fonction tren, le proton interagit également avec le cycle aromatique riche en électrons par le biais d'une interaction N-H π aromatique de nature cationique. Les pK_A du système

¹⁵⁴ Smith P.B., Dye J.L., Cheney J. and Lehn J.-M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 6044-6048

¹⁵⁵ Ilioudis C.A., Bearpark M.J. and Steed J.W., *New J. Chem.*, **2005**, 29(1), 64-67

furent ensuite évalués par simple titrage à 10.21, 8.50, 7.46 et 2.56, ne montrant pas de réel impact de l'interaction NH π sur la basicité globale de la structure.

c) Un cas particulier : les complexes supramoléculaires de bases protonnées

En 2007, un exemple original d'augmentation de la basicité d'un système par le biais de la chimie supramoléculaire a été rapporté par Raymond.¹⁵⁶ Grâce à l'utilisation d'une structure « métal-organique » (structures plus connues sous l'acronyme anglais MOF correspondant au terme Metal Organic Framework) anionique hydrosoluble, son équipe et lui furent en mesure d'augmenter de deux à quatre ordres de grandeur la basicité d'amines simples telles que la triéthylamine, la tripropylamine ou la diisopropylamine (Schéma II. 1).

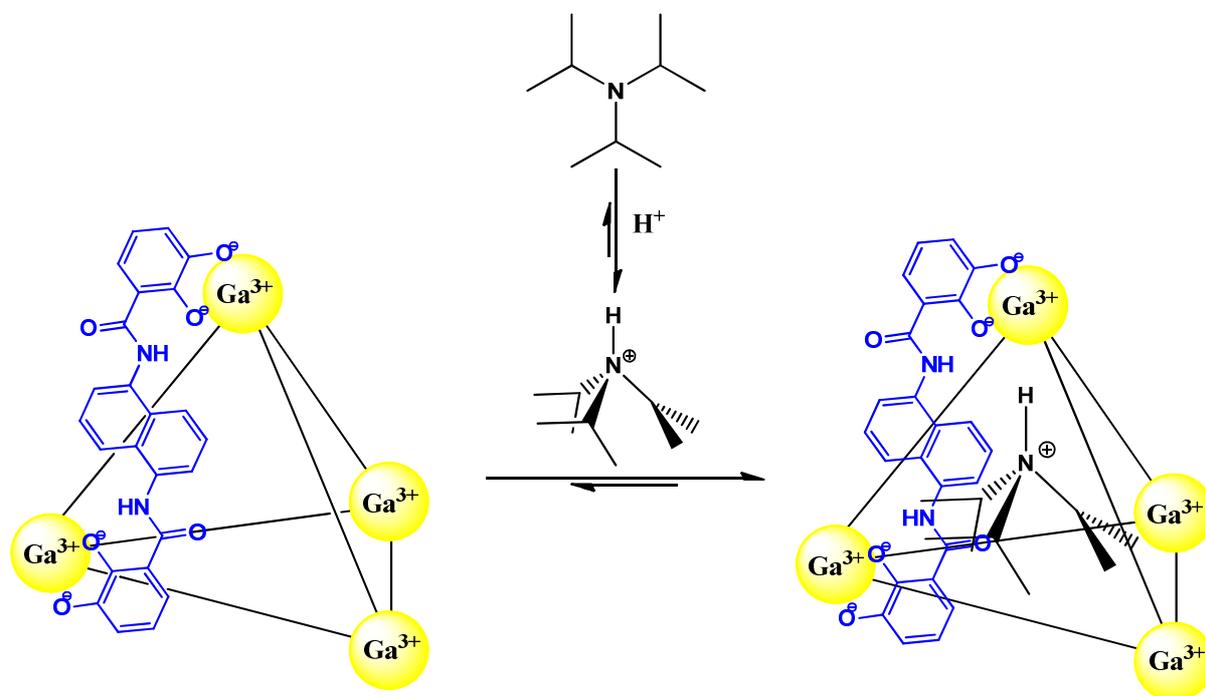
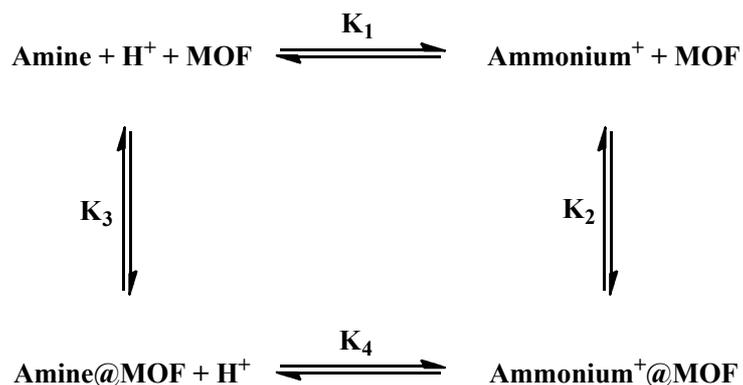


Schéma II. 1 : Augmentation de la basicité de la $i\text{-Pr}_3\text{N}$ par encapsulation sélective de sa forme ammonium

Le concept repose sur l'encapsulation préférentielle par le MOF de la forme ammonium du couple ammonium/amine. La forte association de cet ammonium avec le MOF va alors déplacer l'équilibre thermodynamique du couple étudié de la forme basique vers la forme acide, ce qui correspond formellement à une augmentation de son pK_A .

¹⁵⁶ Pluth M.D, Bergman R.G. and Raymond K.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 11459-11467



Équation II. 2 : Cycle thermodynamique de l'encapsulation du couple ammonium/amine

L'amine sous sa forme complexée et l'ammonium sous sa forme décomplexée n'étant pas observables en solution, le gain net de basicité de l'amine peut être assimilé à la valeur de K_2 , la constante de complexation de l'ammonium par le MOF (Équation II. 2).

A la vue de ces différents résultats, il nous apparut donc comme particulièrement intéressant, dans le but d'augmenter la basicité d'un système comme les proazaphosphatranes, de procéder à leur encapsulation au sein d'une structure supramoléculaire. Dans cette optique, il serait possible de profiter conjointement de l'effet *cryptate* par séquestration du proton, à la manière des multiples publications relatives aux cryptands et autres complexes de protons tridimensionnels, ainsi que du choix judicieux de l'édifice supramoléculaire destiné à former la cavité accueillant le proton.

2. Utilisation des hémicryptophanes

La recherche d'une structure susceptible de servir de base pour un proazaphosphatranes supramoléculaire nous orienta naturellement vers les structures de type cyclotrivératrylène (ou CTV), dont le savoir-faire de l'équipe en termes de synthèse et d'études physico-chimiques n'était plus à démontrer.

2.1 CTV et cryptophanes

2.1.1 Présentation de la famille des CTV et autres dérivés du cyclotribenzylène

Le CTV est une molécule poly-aromatique issue de la triple condensation cyclisante de l'alcool vératrylique (ou vératrol) sur lui-même (Schéma II. 2). L'une des particularités de

cet édifice est la présence d'une courbure dans le sens de son axe de symétrie C_3 , lui donnant la forme d'un bol.

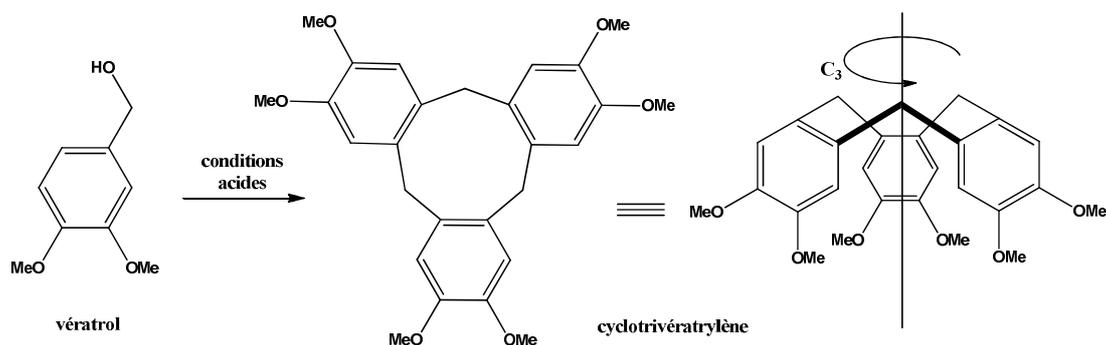


Schéma II. 2 : Principe d'obtention du cyclotrivratriylène

Grâce à cette forme incurvée et à la présence de ses trois cycles aromatiques riches en électrons, il est capable de complexer à l'état solide (sous forme cristalline) des molécules comme le chloroforme, le toluène, le THF ou encore le DMF.¹⁵⁷ Des dérivés du CTV fonctionnalisés sur les phénols sont quant à eux capables de complexer en solution des cations alcalins, des cations alcalino-terreux,¹⁵⁸ ou encore des fullerènes.¹⁵⁹

2.1.2 Les cryptophanes

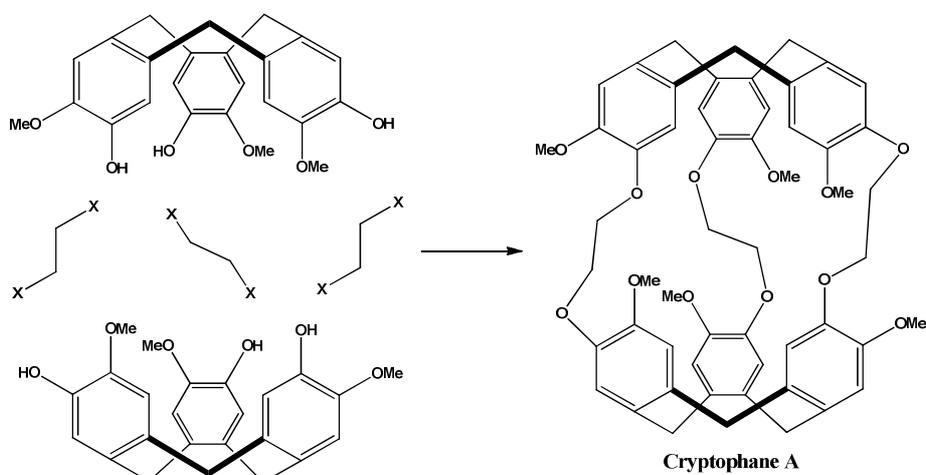


Schéma II. 3 : Concept du design du cryptophane A premier membre de la famille des cryptophanes

En 1981,¹⁶⁰ A. Collet rapporte la synthèse d'une cage supramoléculaire constituée de deux CTV reliés entre eux par trois bras alkyls, chaque bras alkyl connectant un à un chacun des trois cycles aromatiques de chaque CTV (Schéma II. 3).

¹⁵⁷ Collet A., *Tetrahedron*, **1987**, 43(24), 5725-5749

¹⁵⁸ Hyatt J.A. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43(9), 1808-1811

¹⁵⁹ Steed J.W., Junk P.C., Atwood J.L., Barnes M.J., Raston C.L. and Burkhalter R.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116(22), 10346-10347

¹⁶⁰ Gabard J. and Collet A. *Chem. Comm.*, **1981**, 1137-1138

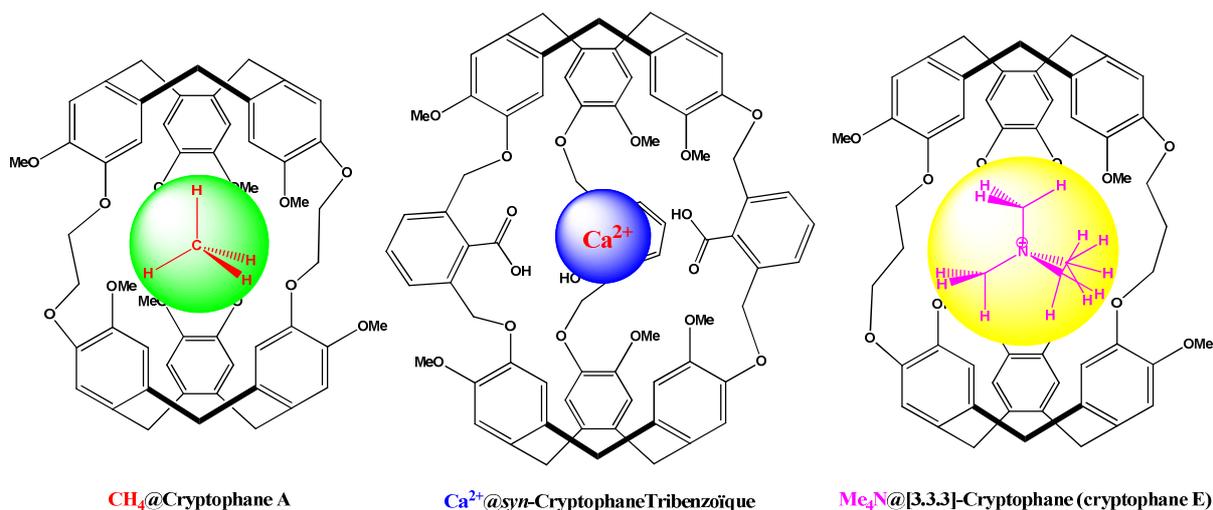


Figure II. 10 : Exemple de cryptophanes complexant divers substrats

La nouvelle famille de containers moléculaires obtenue, baptisée cryptophanes par leur inventeur, montra très rapidement des aptitudes à la complexation (Figure II. 10). Ainsi, le caractère lipophile des groupements aromatiques permit la complexation de molécules neutres telles que des alcanes (méthane, éthane, éthylène...),¹⁶¹ des halogénoalcanes (chloroforme, dichlorométhane, tétrachloroéthane, iodométhane) dans les solvants organiques, ou encore de radicaux nitroxylys (TEMPO et dérivés) dans l'eau.¹⁶² La richesse électronique des cycles aromatiques permet également, par le biais d'interactions de type π -cations, de réaliser la complexation efficace d'alkyls ammoniums tels que le tri- ou le tétra- méthyles ammonium,¹⁶³ ou encore la complexation de cations alcalins et alcalino-terreux par ajout de fonctions carboxylates sur les bras reliant les CTV.¹⁶⁴

Récemment enfin, une modification ingénieuse de Holman,¹⁶⁵ faisant appel à l'utilisation de complexes de ruthénium très électro-attracteurs venant se greffer sur la face extérieure des cycles aromatiques des CTV d'un cryptophane, a inversé la polarité des deux sites de complexation du récepteur moléculaire (Schéma II. 4). L'appauvrissement électronique des cycles aromatiques résultant a alors permis de réaliser l'encapsulation d'anions lipophiles tels que l'ion triflate ou hexafluoro antimoniate.

¹⁶¹ Garel L., Dutasta J.P. and Collet, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, 32, 1169

¹⁶² Garel L., Vezin H., Dutasta J.-P. and Collet A., *Chem. Commun.*, **1996**, 719

¹⁶³ Garcia C., Humilière D., Riva N., Collet A. and Dutasta J.P., *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2207

¹⁶⁴ Roesky C.E. O., Weber E., Rambusch T., Stephan H., Gloe K. and Czugler M., *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 1104.

¹⁶⁵ Fairchild R. and Holman K.T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127(47), 16364-16365

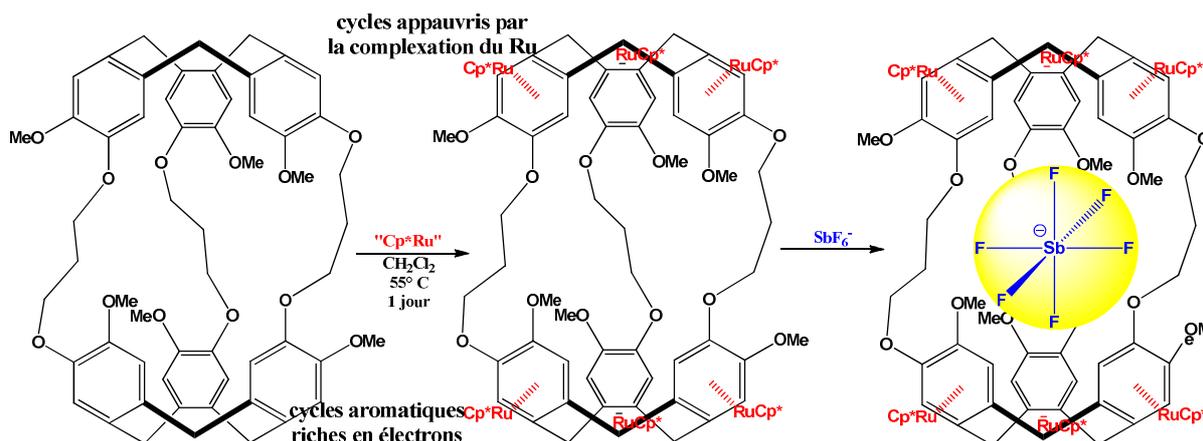
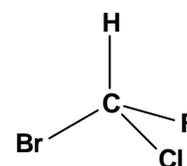


Schéma II. 4 : Principe de l'inversion de polarité des CTVs par complexation métallique

A côté de ces résultats dans le domaine de la chimie supramoléculaire, plusieurs faits remarquables sont à imputer à la chimie des cryptophanes.

Le premier est la discrimination puis la détermination de la configuration absolue des deux énantiomères du CHFCIBr, la plus petite molécule chirale existante. Grâce à l'énantiomère (-)-cryptophane C, une complexation stéréosélective de l'énantiomère (-)-CHFCIBr put être réalisée.¹⁶⁶ Une modélisation théorique de l'énergie libre de complexation des deux énantiomères du CHFCIBr permet alors de déterminer que l'énantiomère R possédait la plus grande affinité pour le (-) cryptophane C. La configuration absolue du R(-)-CHFCIBr put finalement être attribuée à la lueur de ces résultats expérimentaux et théoriques.¹⁶⁷



Le second est la complexation du xénon par le cryptophane A. En 1998, A. Collet et J.P. Dutasta montrèrent que le cryptophane A est un bon récepteur du xénon dans le solvant tétrachloroéthane, avec une constante d'association estimée à environ 3900 à 278 K.¹⁶⁸ Ce résultat, qui put être obtenu par l'utilisation de la RMN du ¹²⁹Xe, fut le coup d'envoi d'une série de publications exploitant l'affinité du xénon pour les cryptophanes dans le but de faire des bio-sondes dédiées à l'imagerie médicale et biologique par RMN.¹⁶⁹

¹⁶⁶ Canceill J., Lacombe L. and Collet A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107(24), 6993-6996

¹⁶⁷ Costante-Crassous J., Marrone T.J., Briggs J.M., McCammon J.A. and Collet A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 3818-3823

¹⁶⁸ Bartik K., Luhmer M., Dutasta J.P., Collet A. and Reisse J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120(4), 784-791

¹⁶⁹ Brotin T. and Dutasta J.P., *Chem Rev*, **2009**, 109, 88-130

2.2 Les hémicryptophanes

Très rapidement, à côté des cryptophanes homoditopiques, A. Collet s'intéressa également à la synthèse de récepteurs hétéroditopiques¹⁷⁰ composés d'une unité de type CTV et d'une seconde unité présentant généralement aussi un axe de symétrie C₃ par commodité, afin de diversifier les aptitudes à la reconnaissance moléculaire de ses récepteurs.

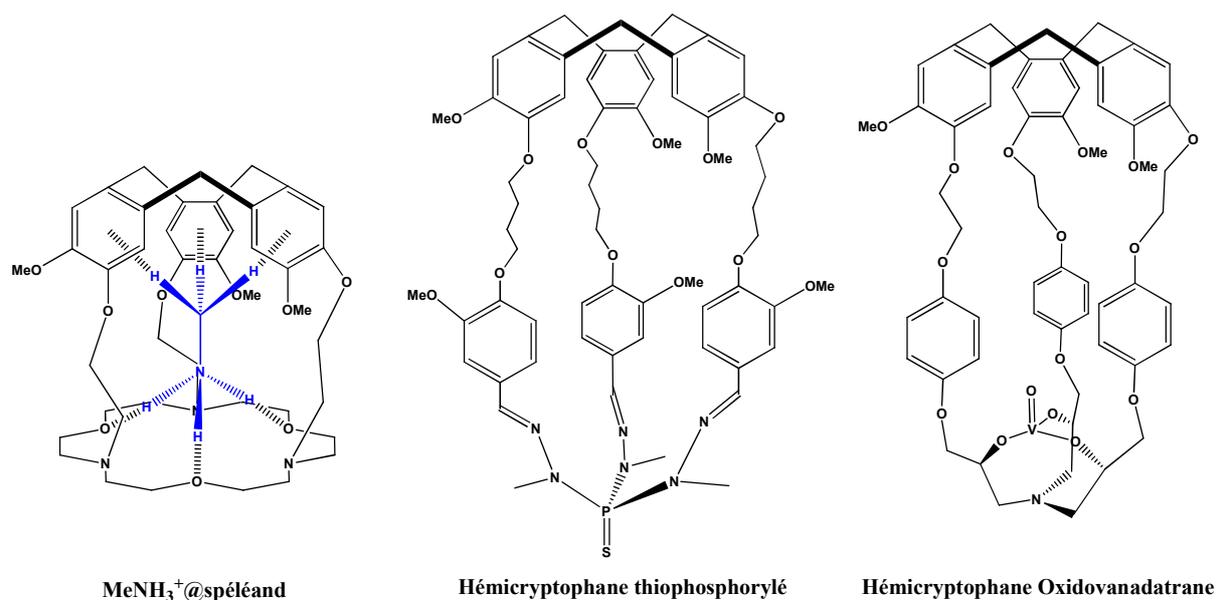


Figure II. 11 : Exemples de précédents hémicryptophanes

Le premier membre de cette famille, baptisée hémicryptophanes en référence à la présence d'une seule unité CTV (d'où sa nature de « moitié » de cryptophane), fut obtenu par la mise en commun d'un éther-couronne et d'un CTV, et permit la complexation de l'ion méthyle ammonium (Figure II. 11).¹⁷¹ Une période de plus de quinze ans s'est alors écoulée avant la synthèse d'un nouvel hémicryptophane. Le nouvel arrivé, un hémicryptophane thiophosphorylé (Figure II. 11), a été obtenu par greffage de bras porteur de fonctions aldéhydes terminales. Le CTV-trialdéhydes a alors été cyclisé par réaction en milieu très dilué avec un thiophosphotrihydrazide afin de donner l'hémicryptophane attendu.¹⁷² Le troisième membre de cette famille, un hémicryptophane oxidovanadatrane (Figure II. 11) dont la synthèse est parue en 2006,¹⁷³ est le premier hémicryptophane ayant eu une application en catalyse supramoléculaire. Grâce à la présence de son motif triéthanolamine, un

¹⁷⁰ Consulter les annexes de cette thèse afin d'avoir une définition de la notion de topicité en chimie supramoléculaire, ainsi que des caractères homotopiques et hétérotopiques

¹⁷¹ Cet hémicryptophane porte le nom évocateur de « spéléand » : Canceill J., Collet A., Gabard J., Kotzyba-Hibert F. and Lehn J.M., *Helvetica Chimica Acta*, **1982**, 65, 1894-1897

¹⁷² Gosse I., Dutasta J.P., Perrin M. and Thozet A., *New J. Chem.*, **1999**, 23, 545-548

¹⁷³ Gautier A., Mulatier J.C., Crassous J. and Dutasta J.P., *Org. Lett.*, **2006**, 7(7), 1207-1210

oxidovanadium put être complexé dans le ligand supramoléculaire. Le centre réactif, partiellement désolvaté au sein de la cavité, a alors montré une activité catalytique supérieure à son modèle moléculaire dépourvu de la partie CTV au cours de réactions d'oxydation de sulfure en sulfoxyde.¹⁷⁴

A la lumière de tous les antécédents relatifs à l'amélioration de la thermodynamique des systèmes basiques au sein de structures supramoléculaires et dans la continuité des premiers résultats très prometteurs obtenus grâce aux hémicryptophanes en catalyse supramoléculaire, la perspective d'utiliser une unité de type CTV possédant un axe de symétrie C_3 commun aux proazaphosphatranes dans le but d'améliorer leurs performances basiques et catalytiques nous apparut comme une bonne perspective.

3. Design de la molécule cible et voie synthétique d'approche

Afin de mener à bien ce projet d'hémicryptophane proazaphosphatrane, il fallut d'abord lui définir un design moléculaire précis ainsi qu'une voie de synthèse appropriée à son obtention.

3.1 Choix de la partie reliant le CTV au proazaphosphatrane

Le concept de la superbase supramoléculaire reposait donc sur la fonctionnalisation du groupement proazaphosphatrane par une unité CTV ayant sa partie concave correctement orientée de manière à localiser le phosphore réactif à l'intérieur de la cavité supramoléculaire.

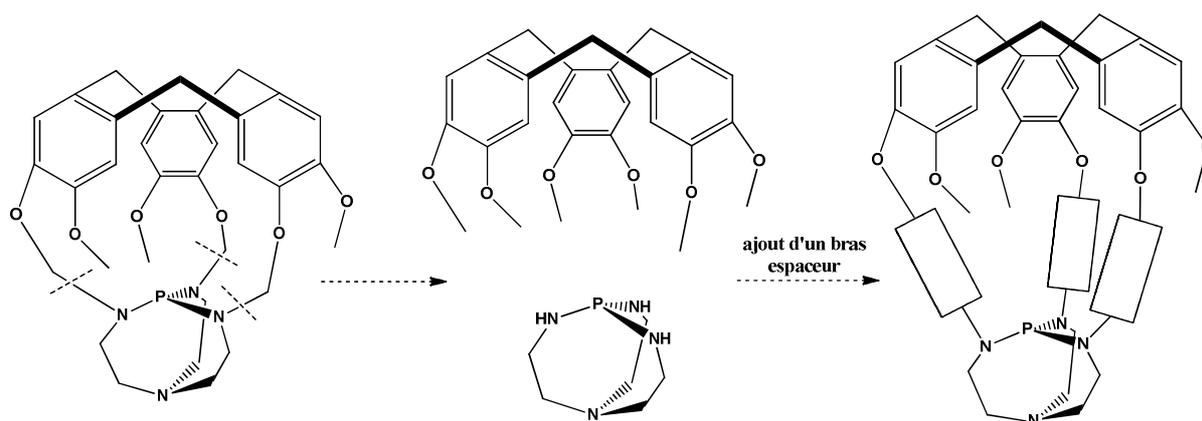
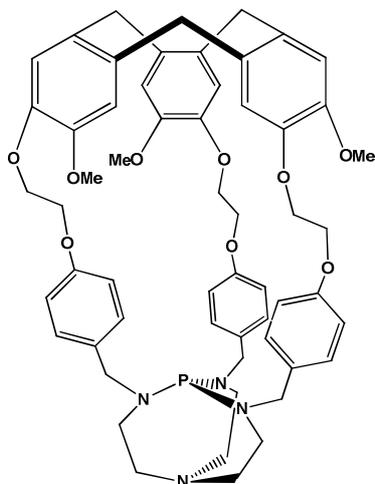


Figure II. 12 : Apport du bras espaceur pour la taille de la cavité

¹⁷⁴ Martinez A. and Dutasta J.P., *J. Cat.*, **2009**, 267(2), 188-192

La présence d'un bras espaceur destiné à séparer les deux unités fut privilégiée dans

l'optique de pouvoir conserver une cavité de taille suffisante pour permettre la complexation d'une molécule substrat dans le cadre d'une éventuelle catalyse supramoléculaire (Figure II. 12).



Par analogie avec l'hémicyptophane oxidovanadatrane et par souci d'octroyer une certaine rigidité à la cavité, l'utilisation de groupements aromatiques substitués en position *para* fut retenue.

Afin de conserver une certaine flexibilité dans l'ouverture des « fenêtres » de la cavité supramoléculaire, il fut également choisi de rajouter, encore une fois à l'instar de l'hémicyptophane oxidovanadatrane, des groupements aliphatiques de part et

d'autre des cycles aromatiques.

Ainsi, la présence des cycles aromatiques constituant les bras espaceurs de l'hémicyptophane devrait faciliter l'encapsulation de substrats organiques et leur forte densité électronique devrait permettre d'augmenter la basicité du proazaphosphatane par interactions stabilisantes de type P-H π cationique (Schéma II. 5).

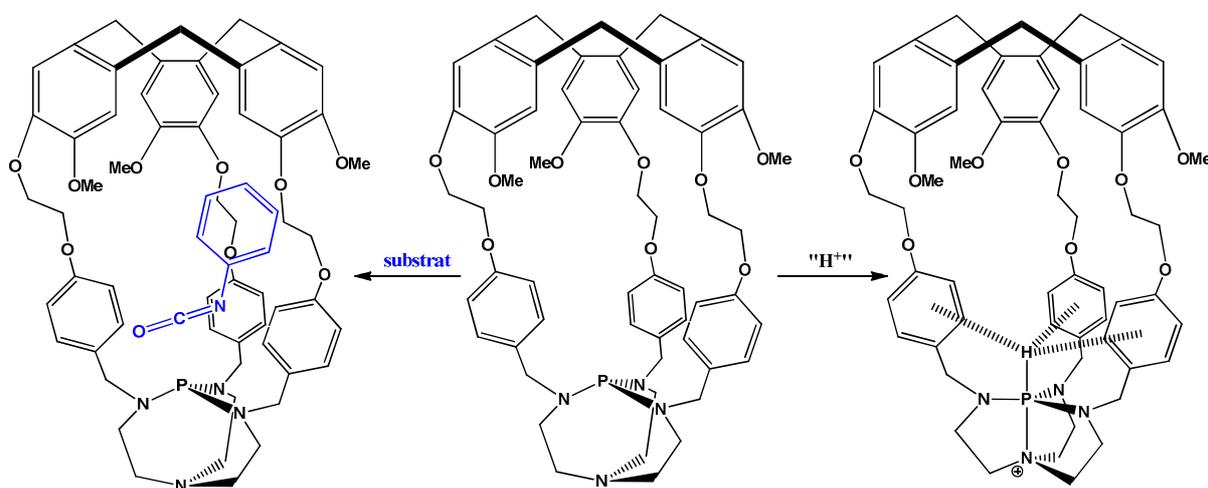


Schéma II. 5 : Encapsulation de substrats organiques ou d'un proton par l'hémicyptophane

3.2 Choix de la voie de synthèse

Afin d'obtenir le proazaphosphatrane désiré, la première transformation rétrosynthétique appliquée fut la déconnexion du phosphore (Schéma II. 6), dont l'introduction synthétique doit s'effectuer en dernier pour des raisons pratiques. En effet, l'obtention du tren supramoléculaire en fin de synthèse permet d'envisager de le reconvertir en d'autres dérivés atranes que le proazaphosphatrane ou de s'en servir comme d'un récepteur supramoléculaire, à la manière de d'autres dérivés supramoléculaires du tren ayant déjà été utilisés pour la coordination du cuivre¹⁷⁵ ou du zinc¹⁷⁶ ou la reconnaissance de petits ammoniums.¹⁷⁷

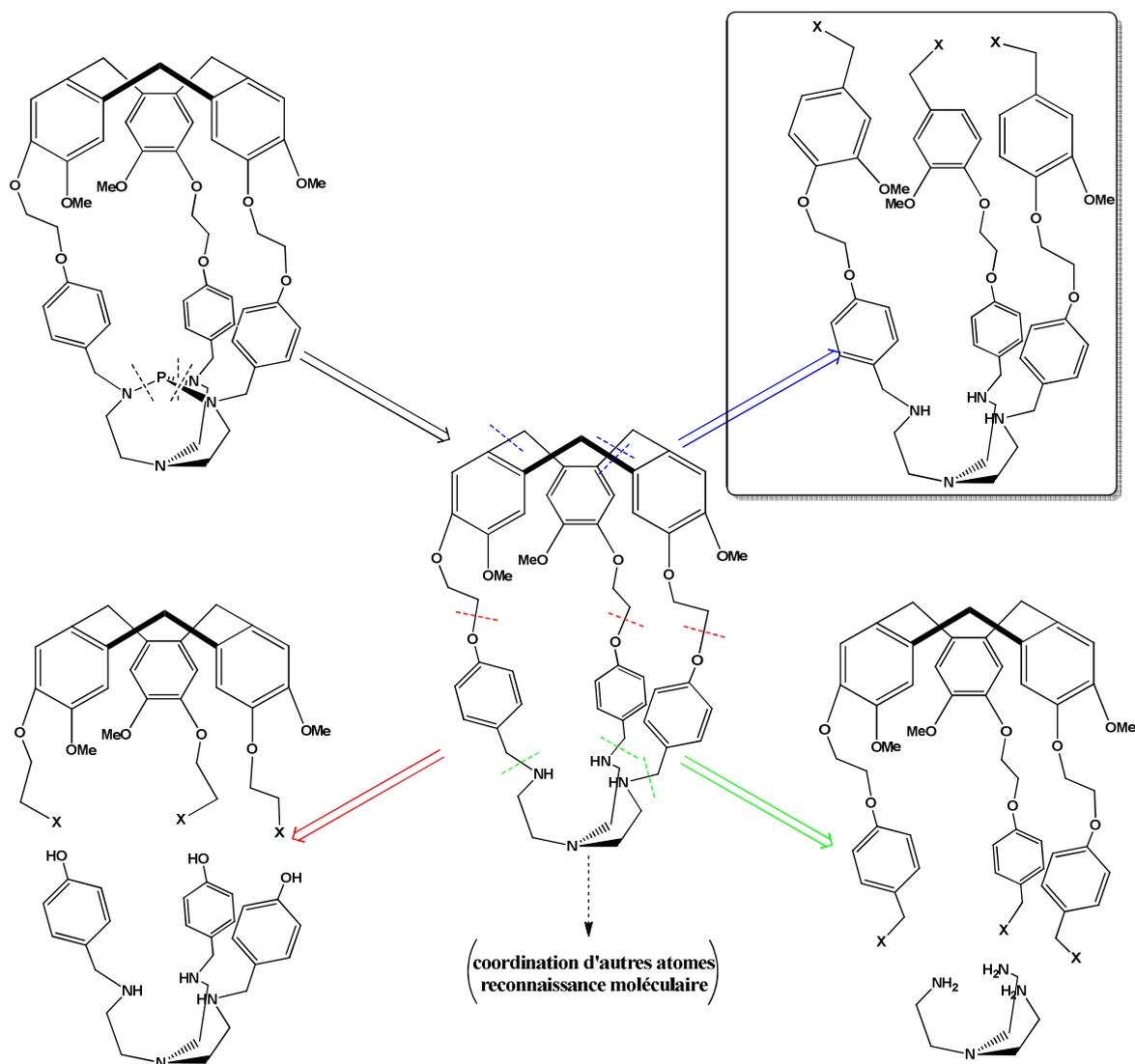


Schéma II. 6 : Différentes voies rétrosynthétiques envisageables

¹⁷⁵ Izzet G., Douziech B., Prangé T., Tomas A., Jabin I., Le Mest, Y. and Reinaud O., *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **2005**, 102, 6831–6836.

¹⁷⁶ Darbost U., Zeng X., Rager M.N., Giorgi M., Jabin I. and Reinaud O., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 22, 4371–4374.

¹⁷⁷ Darbost U., Giorgi M., Reinaud O. and Jabin I., *J. Org. Chem.*, **2004**, 79(15), 4879–4884

L'hémicryptophane tren, quant à lui, peut alors s'obtenir de plusieurs façons, selon que l'on s'emploie à former le CTV avant d'y rajouter le tren, à cycliser le tren par la formation du CTV ou à assembler deux parties pré-synthétisées séparément (Schéma II. 6).

Ce fut la voie permettant de synthétiser l'hémicryptophane par cyclisation lors de la formation du CTV qui fut finalement préférée, étant donnée le savoir-faire antérieur de l'équipe dans l'obtention des structures de type CTV. Cette stratégie de synthèse fait appel à une méthode dite « template »¹⁷⁸ très usitée dans la synthèse des cryptophanes dans le but d'obtenir la seconde unité CTV. Dans cette stratégie de synthèse, les trois groupements aromatiques précurseurs du CTV se cyclisent par des réactions de $S_{E}Ar$ successives grâce à la présence d'alcools benzyliques protégés sous forme d'acétal du tétrahydropyranne (THP) (Schéma II. 7).¹⁷⁹

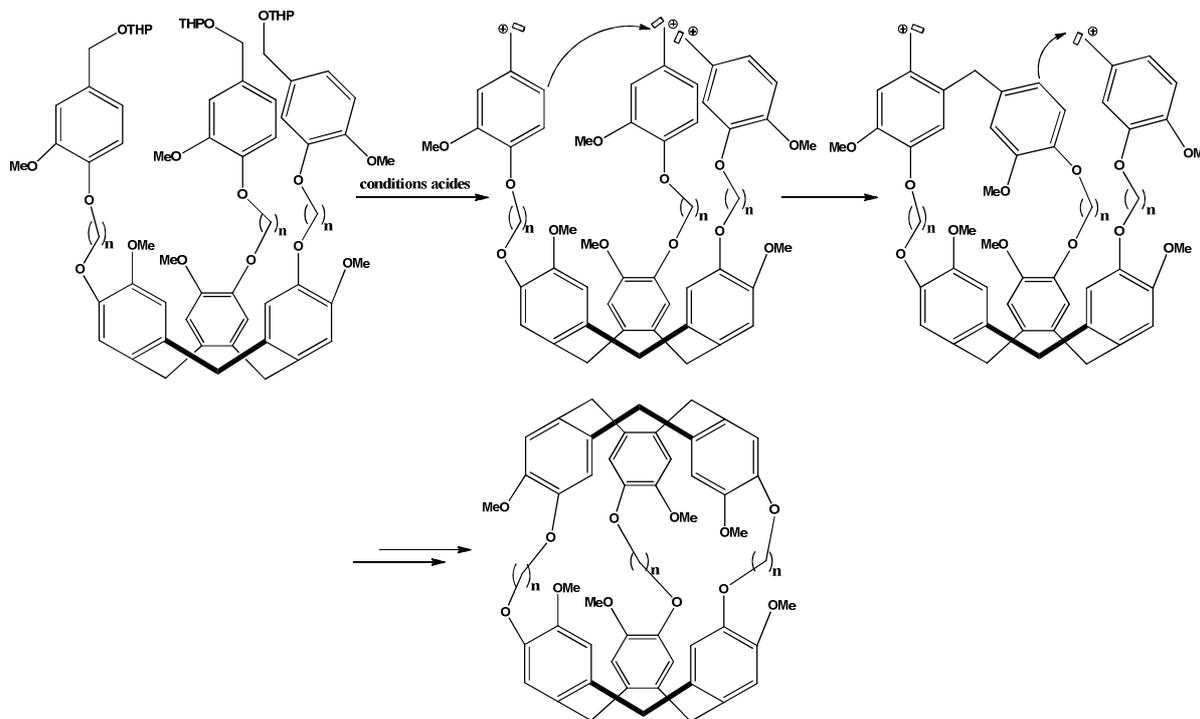


Schéma II. 7 : Synthèse « template » des cryptophanes

¹⁷⁸ La synthèse « template » des cryptophanes désigne la stratégie de synthèse des cryptophanes se servant de la pré-organisation apporté par le premier CTV déjà synthétisé dans le but d'obtenir la seconde unité CTV plus facilement, cette voie de synthèse s'oppose à la méthode dite « directe », dans laquelle les deux CTVs sont obtenus dans la même étape (cf Annexes pour un dessin illustrant le concept de la méthode « directe » d'obtention des cryptophanes).

¹⁷⁹ La présence des acétals sur la fonction alcool benzylique n'a pas à proprement parler une fonction protectrice dans le cadre de la synthèse des cryptophanes et hémicryptophanes. Leur présence sur les produits trifonctionnalisés précurseurs de cyclisation va surtout permettre d'augmenter leur solubilité globale dans les solvants organiques, ainsi que faciliter leur purification par chromatographie en augmentant leur vitesse d'éluion.

Les groupements acétals sont tout d'abord être éliminés en conditions acides, puis les carbéniums benzyliques électrophiles obtenus vont alors subir des réactions de S_EAr de la part d'un autre cycle aromatique issu d'un autre bras de la même molécule. Le fait que les trois groupements aromatiques soient déjà sur la même molécule offre une certaine pré-organisation au système (par opposition à la simple synthèse d'un CTV qui aurait nécessité la mise en présence de trois molécules d'alcool vératrylique distinctes).

Les groupements aromatiques précurseurs du CTV peuvent alors être obtenus par la fonctionnalisation puis le greffage de l'alcool 4-hydroxy-3-méthoxy benzylique, plus connu sous le nom d'alcool vanillique (Schéma II. 8). Ici encore, en s'inspirant de la synthèse du cryptophane A et de son utilisation du synthon dérivé de la bromoéthylation de l'alcool vanillique, il est tout à fait possible d'effectuer la déconnexion rétrosynthétique au niveau du phénol du groupement aromatique relié au tren.

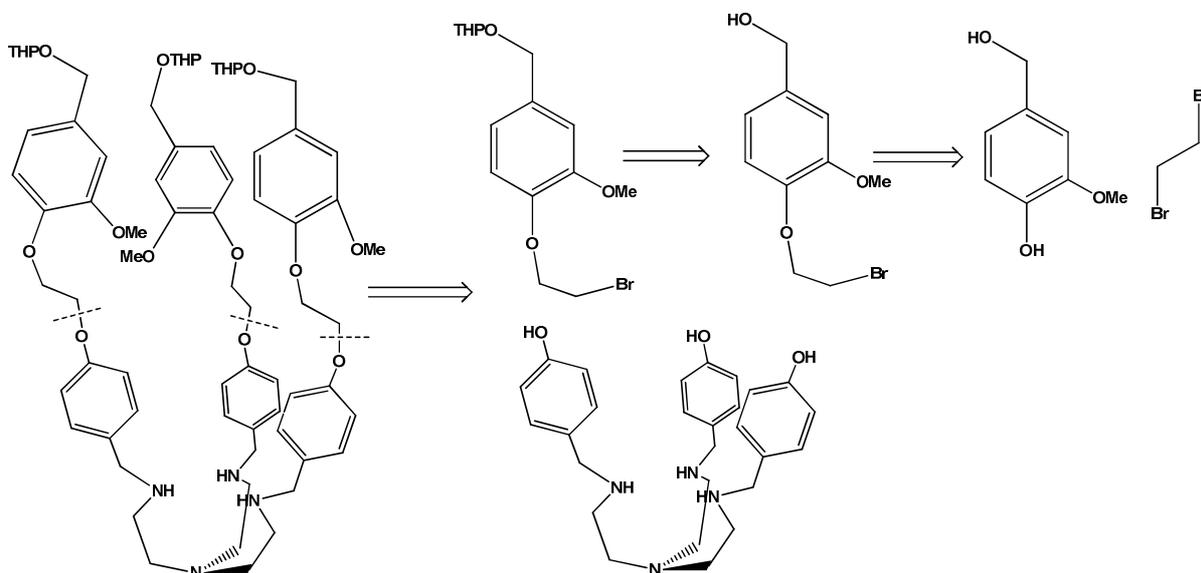


Schéma II. 8 : Déconnexion du synthon vanillique et rétrosynthèse de son obtention

Le synthon vanillique est alors facilement anticipé par l'installation du groupement protecteur acétal à partir du dihydropyranne (DHP) et par la condensation sélective du dibromoéthane sur la fonction phénol (Schéma II. 8). Le tripode triphénol tren peut être obtenu par triple alkylation réductrice du tren par le *para*-hydrobenzaldéhyde (Schéma II. 9).

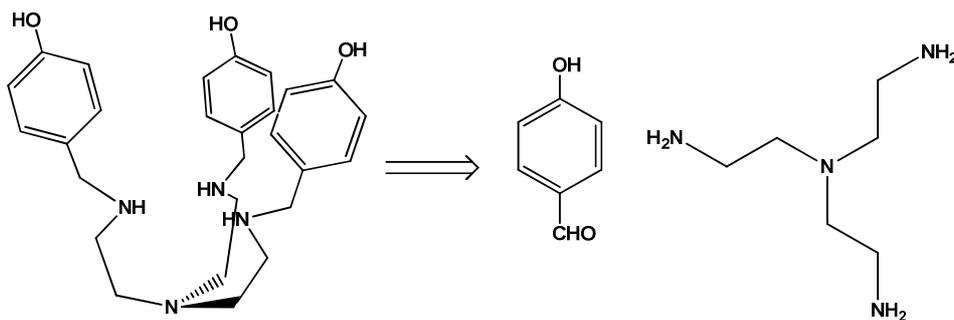


Schéma II. 9 : Rétrosynthèse du tripode triphénol tren

3.3 Utilisation de groupements protecteurs

Après avoir réalisé le travail préparatoire de déconnexion rétro-synthétique de la structure hémicryptophane, il convient de s'intéresser à l'utilisation de groupements protecteurs destinés à pallier les éventuelles incompatibilités en terme de chimiosélectivité ou de régiosélectivité qui pourraient apparaître au cours de la synthèse. Parmi les fonctions dont la réactivité pourrait influencer négativement le cours d'une des étapes, les fonctions amines secondaires du tren semblent susceptibles d'interférer lors de l'étape de couplage entre le triphénol et le dérivé bromoéthylique de l'alcool vanillique, en réagissant préférentiellement avec ce dernier par rapport aux fonctions phénols.¹⁸⁰ Une stratégie efficace à suivre pourrait consister à annihiler leur réactivité nucléophile au moyen d'un groupement chimique mésomère attracteur leur étant directement relié afin de délocaliser leurs densités électroniques. L'utilisation d'un groupement - M carbonyle, sous la forme d'une fonction amide ou d'une fonction carbamate, nous apparut dans cette optique comme une bonne initiative. Une publication de Verkade, se servant d'une fonction amide intermédiaire afin de synthétiser un dérivé tren,¹⁸¹ nous encouragea à utiliser la même stratégie afin de pallier la réactivité des fonctions amines du tren (Schéma II. 10).

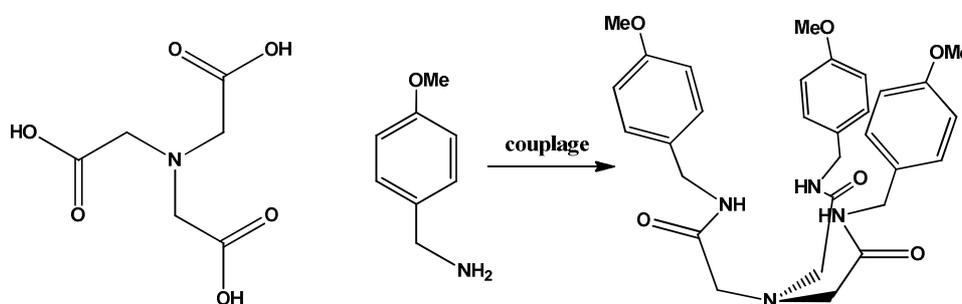


Schéma II. 10 : Introduction du groupement protecteur sur les amines du tren

¹⁸⁰ La présence de la fonction tren s'est avérée également néfaste à l'étape de cyclisation du CTV lors de travaux annexes destinés à synthétiser d'autres dérivés hémicryptophanes : Chatelet B., Résultats non publiés.

¹⁸¹ Liu X., Ilankumaran P., Guzei I.A. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **2000**, 65(3), 701-706

En partant de l'acide nitrilotriacétique, il est possible de réaliser son triple couplage avec la *p*-méthoxybenzylamine (le groupement méthyle sur le phénol servant à éviter sa condensation sur l'acide nitrilotriacétique, il peut être retiré dès l'étape suivante). Le nitrilotriacétamide obtenu, fait alors office de tren « masqué » tout au long de la synthèse. Il est alors possible de le révéler au moment où sa réactivité est nécessitée par une réaction de réduction des amides en amines.

Ce groupement nitrilotriacétamide, en plus de servir de groupement tren caché, permet également en fin de synthèse d'obtenir un nouvel hémicryptophane de type nitrilotriacétamide (abrégé en hémicryptophane triamide ou HC triamide) (Schéma II. 11).

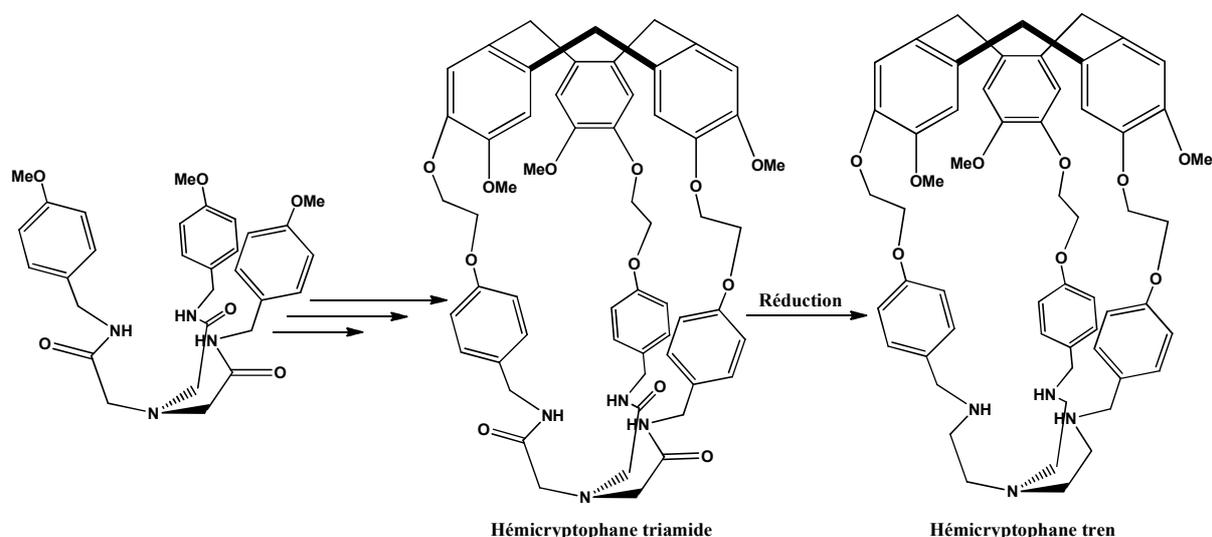


Schéma II. 11 : Obtention des hémicryptophanes triamide et tren

Les nitrilotriacétamides, à l'instar des tren, ont été également utilisés en chimie de coordination pour la complexation du zinc, du fer ou du cuivre, ou encore pour la reconnaissance d'anions grâce à la présence des trois protons amides très appauvris en électrons. La synthèse d'un hémicryptophane triamide précurseur de l'hémicryptophane tren devrait donc permettre d'obtenir par la même occasion un autre récepteur supramoléculaire d'intérêt.

3.4 Récapitulatif de la voie de synthèse de l'hémicryptophane proazaphosphatrane

La synthèse envisagée de l'hémicryptophane proazaphosphatrane est donc une synthèse convergente en neuf étapes. Elle permet d'une part de synthétiser en deux étapes la partie basse de la cage, sous la forme d'un tren masqué en nitrilotriacétamide doté de groupements hydroxybenzyliques, à partir de l'acide nitrilotriacétique et de la *p*-méthoxybenzylamine (Schéma II. 12).

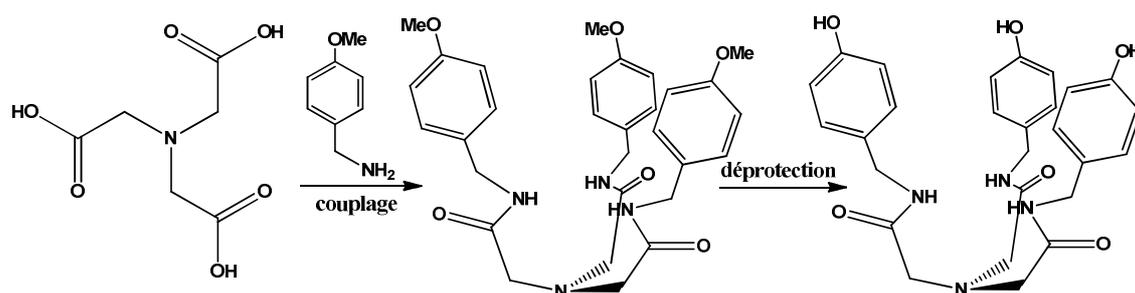


Schéma II. 12 : Obtention de la partie tren sous la forme nitrilotriacétamide

D'un autre côté, la partie CTV est amenée sous la forme d'un groupement aromatique précurseur obtenu en deux étapes à partir de l'alcool vanillique et du dibromoéthane (Schéma II. 13).

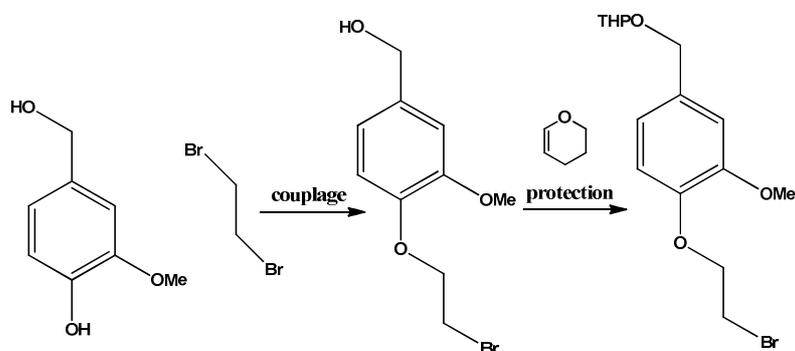


Schéma II. 13 : Synthèse du précurseur du CTV

Une fois les deux parties couplées, l'hémicryptophane peut être cyclisé puis l'unité tren peut-être récupérée (Schéma II. 14).

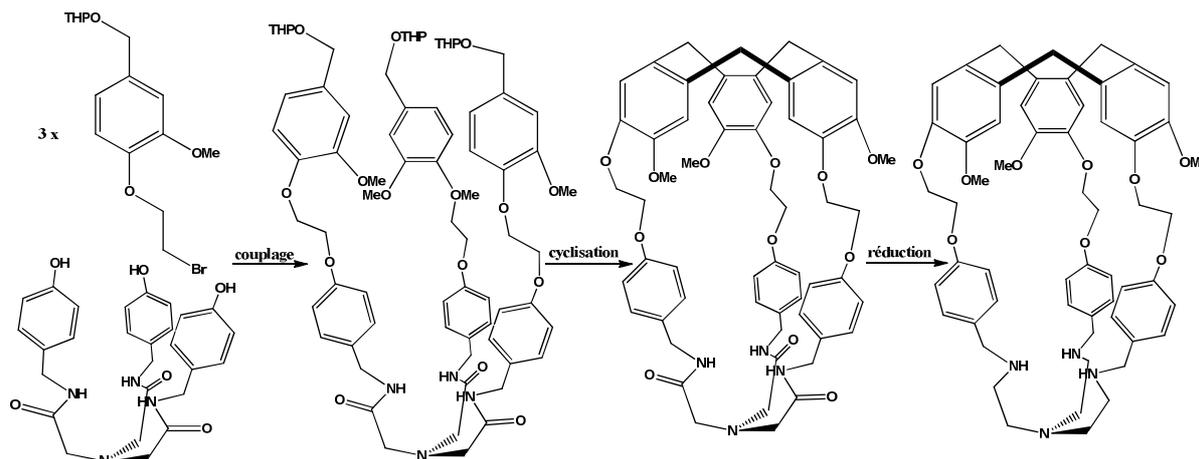


Schéma II. 14 : Couplage des deux parties, cyclisation et récupération du tren

Une fois le ligand supramoléculaire obtenu, il ne reste alors plus qu'à y introduire le phosphore, d'abord sous sa forme protonnée azaphosphatane, puis à déprotonner l'azaphosphatane en hémicryptophane proazaphosphatane (Schéma II. 15).

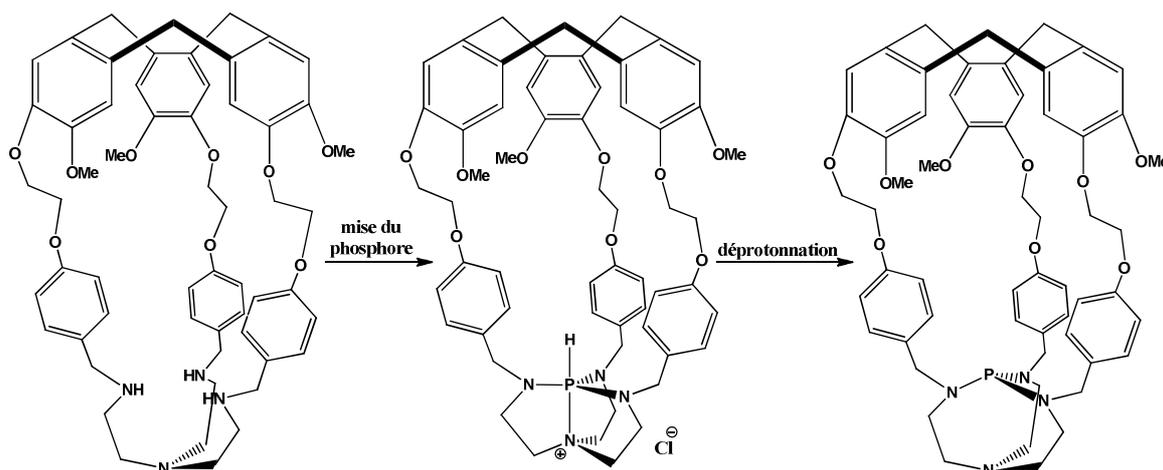


Schéma II. 15 : Insertion du phosphore basique en deux étapes

4. Synthèse préliminaire d'un proazaphosphatane modèle

Après avoir établi le plan de synthèse de l'hémicryptophane, il ne restait donc plus qu'à se lancer dans la réalisation de sa synthèse proprement dite. Néanmoins, dans le but de tester les protocoles de mise du phosphore sur une molécule moins complexe, il fut tout d'abord entrepris de réaliser la synthèse d'un ligand modèle afin d'en obtenir le proazaphosphatane équivalent. L'évaluation des propriétés basiques et catalytiques de la superbasse modèle résultante devrait en effet permettre de réaliser une comparaison efficace de l'effet apporté par la structure supramoléculaire sur la réactivité du phosphore.

4.1 Choix et voie de synthèse du proazaphosphatane modèle

La structure choisie pour le proazaphosphatane modèle correspond à la superbase supramoléculaire sans la présence de son CTV. En conservant les cycles aromatiques porteurs d'un groupement de type méthoxy, il est possible d'obtenir un proazaphosphatane ayant les mêmes caractéristiques électroniques que l'hémicryptophane superbasique, mais ne profitant pas de l'effet pré-organisant du CTV sur la disposition spatiale des aromatiques, ainsi que de l'effet éventuel sur la cinétique de catalyse et d'échange de protons de la mise en espace confiné du centre phosphoré.

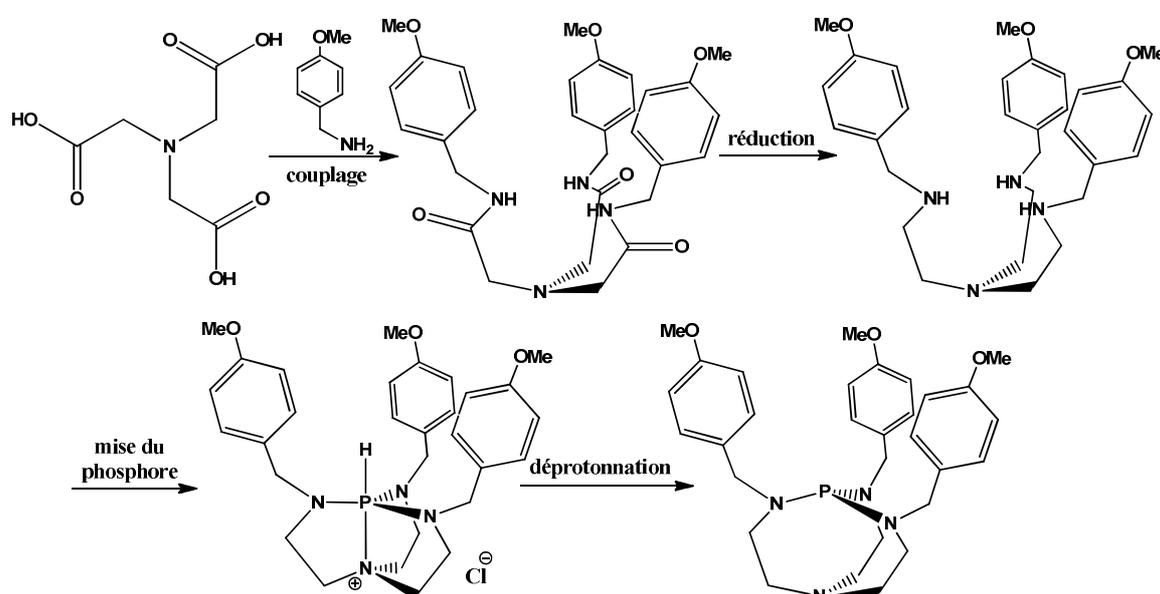
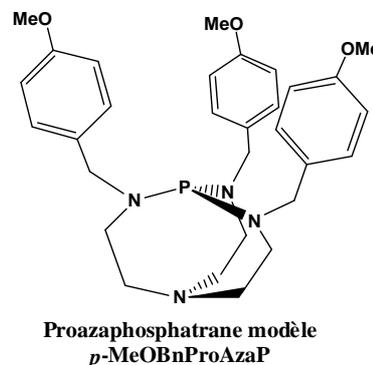


Schéma II. 16 : Voie de synthèse du proazaphosphatane modèle

Le proazaphosphatane modèle, qui sera nommé *p*-MeOBnProAzaP dans la suite de ce manuscrit, put s'obtenir par la conversion directe en tren du nitrilotriacétamide résultant de la première étape de synthèse du proazaphosphatane supramoléculaire. L'insertion d'un phosphore dans le ligand tris(*p*-méthoxybenzyle)tren suivie de sa déprotonation permet alors d'isoler la superbase désirée (Schéma II. 16).

4.2 Couplage de l'acide nitrilotriacétique avec la *p*-méthoxybenzylamine

La première étape de la synthèse suit un protocole de Verkade¹⁸² lui-même inspiré d'un protocole de Borovik.¹⁸³ Dans ce protocole, la triphénylphosphite fut utilisée comme agent de couplage,¹⁸⁴ afin de réaliser la triple fonctionnalisation de l'acide nitrilotriacétique avec la *p*-méthoxybenzylamine (Schéma II. 17).

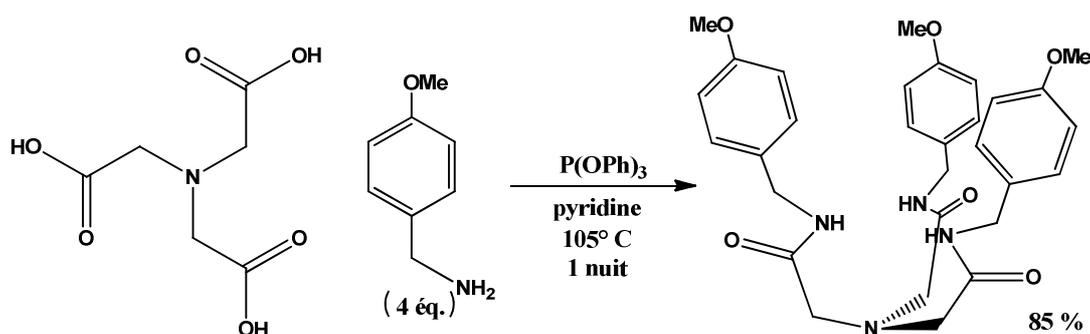


Schéma II. 17 : Conditions expérimentales du couplage acide nitrilotriacétique et *p*-méthoxybenzylamine

Comme dans les publications de Verkade et Borovik, un excès d'amine dut être utilisé pour faciliter l'arrivée à complétion de la réaction. Une précipitation par ajout de pentane et d'acétone à une solution de dichlorométhane du résidu obtenu après traitement de la réaction permit de s'affranchir d'une purification chromatographique, et d'obtenir le triamide désiré avec un rendement de 85 %.

4.3 Réduction du nitrilotriacétamide en tren

Cette étape s'inspire à nouveau de la publication de Verkade citée plus haut. L'aluminohydrure de lithium LiAlH₄ en large excès dans le THF à reflux fut utilisé pour convertir par réduction totale les trois fonctions amides secondaires en amines équivalentes (Schéma II. 18).

¹⁸² Liu, X.; Ilankumaran, P.; Guzei, I. A.; and Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 701–706.

¹⁸³ Hammes, B. S.; Ramos-Maldonado, D.; Yap, G. P. A.; Liable-Sands, L.; Rheingold, A. L.; Young, V. G.; and Borovik, A. S. *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 3210.

¹⁸⁴ Yamazaki N. and Higashi F., *Tetrahedron Letters*, **1974**, 30, 1323-1326

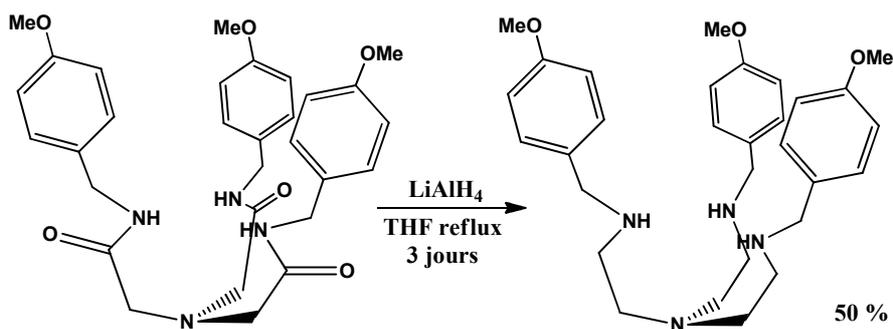


Schéma II. 18 : Conditions expérimentales de l'obtention du ligand modèle

Après un traitement basique aqueux destiné à hydrolyser les restes du LiAlH₄, les sels d'alumine obtenus subirent une extraction par le THF à reflux. Curieusement, à la différence de Verkade qui rapporta un rendement quasi-quantitatif pour la réaction sur son substrat, de multiples essais d'extractions de la gangue de sels d'aluminium ne nous permirent pas d'excéder les 50 % de rendement. La pureté du produit obtenu sans purification particulière nous autorisa néanmoins à poursuivre notre synthèse, ce que nous fîmes à ce moment là sans nous poser davantage de questions.

4.3 bis Synthèse du tren modèle par alkylation réductrice

Une autre voie de synthèse du tren modèle, plus directe, fut mise au point plus tard par l'intermédiaire d'une réaction classique de la chimie des dérivés du tren. Par le biais d'une triple réaction de condensation d'aldéhyde sur le tren simple, il fut possible d'obtenir le produit triimines équivalent. Une simple réduction *one-pot* des trois fonctions imines en amines par un donneur d'hydrure tel que le borohydrure de sodium NaBH₄ permit alors de parachever la synthèse de la molécule désirée (Schéma II. 19).

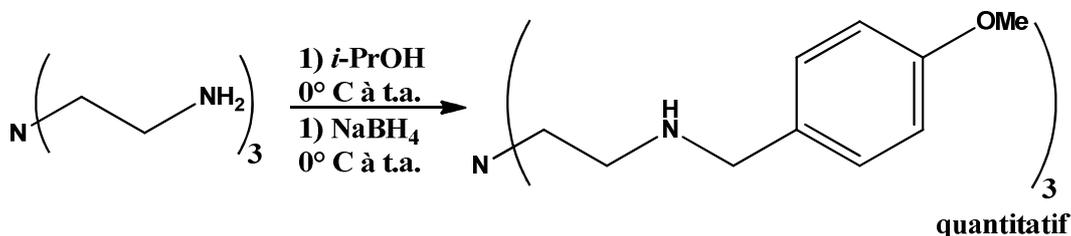


Schéma II. 19 : Conditions expérimentales de l'obtention directe du tris(*p*-méthoxybenzyle)tren

La purification se fit au moyen d'un passage par le sel de chlorhydrate de la tétraamine, obtenu par l'intervention d'une solution de chlorure d'hydrogène dissous dans le dioxane. Après quelques lavages successifs de l'alcool *p*-méthoxybenzylique en excès par du

dichlorométhane et de l'éther diéthylique, un retour à la forme basique du ligand au moyen d'un lavage à la soude permet de l'obtenir pur de manière quantitative.

4.4 Mise du phosphore dans le ligand modèle

Encore une fois, c'est une publication de Verkade qui fut suivie afin de réaliser la coordination du phosphore sous sa forme protonnée au sein du ligand modèle.¹⁸⁵ Le protocole utilisant un tiers molaire de trichlorure de phosphore PCl_3 et deux tiers molaire de tris(diméthylamino)phosphine $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$, fut utilisé afin de synthétiser *in situ* le réactif $\text{PCl}(\text{NMe}_2)_2$ (Schéma II. 20).

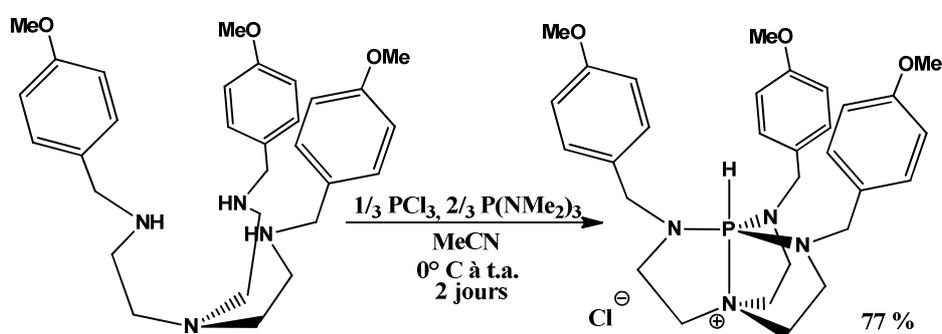
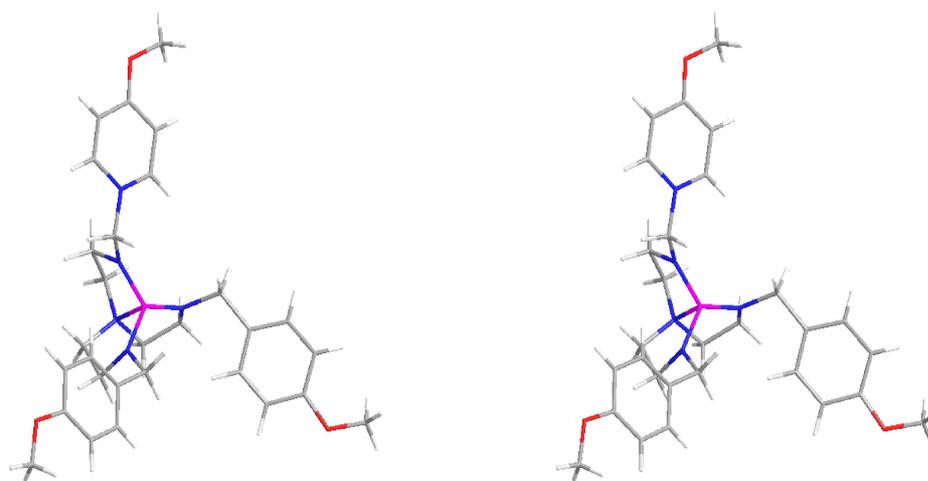


Schéma II. 20 : Conditions expérimentales de l'obtention de l'azaphosphatane modèle

L'azaphosphatane fut purifié par le biais d'un traitement basique suivi d'une colonne chromatographique. Un premier azaphosphatane put ainsi être isolé par notre équipe avec un rendement de 77 %. Une cristallisation fortuite réalisée dans le THF deutéré d'un tube RMN permit également d'obtenir sa structure par résolution de la diffraction des rayons X.



Vue Stéréo II. 1 : Structure cristallographique du *p*-MeOBnAzaPH⁺

¹⁸⁵ Liu, X.; Ilankumaran, P.; Guzei, I. A.; and Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 701–706.

Le caractère azaphosphatrane fut confirmé par la présence de la liaison transannulaire ($d_{P-N} = 1,953 \text{ \AA}$) et d'une disposition quasi-planaire des azotes équatoriaux autour du phosphore (somme des trois angles $N_{\text{éq.}}-P-N_{\text{éq.}} = 358.76^\circ$),¹⁸⁶ ainsi que par la présence en RMN 1H d'un signal doublet à $\delta = 5,77 \text{ ppm}$ ($^1J_{P-H} = 497 \text{ Hz}$), et d'un unique signal doublet à $\delta = -12,38 \text{ ppm}$ en RMN ^{31}P présentant une constante de couplage $^1J_{P-H}$ identique.

4.5 Déprotonation du phosphore

Le proazaphosphatrane fut lui aussi obtenu au moyen d'un protocole utilisé par Verkade à cet effet.¹⁸⁷ La déprotonation du phosphore fut donc réalisée par un excès de tertibutylate de potassium *t*-BuOK dans le THF anhydre (Schéma II. 21).

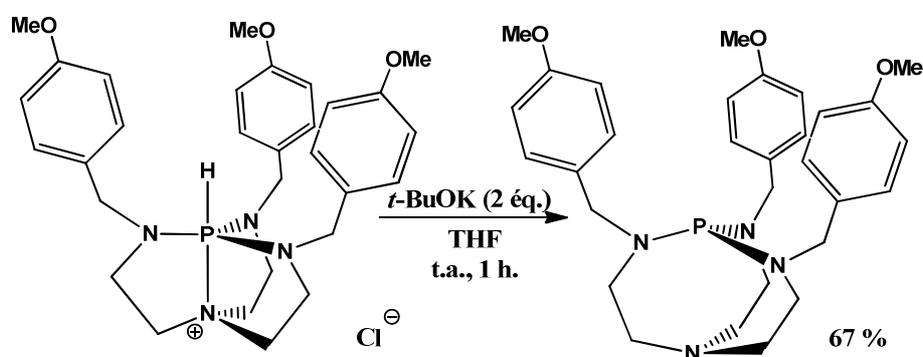


Schéma II. 21 : Conditions expérimentales de déprotonation de l'azaphosphatrane modèle

La molécule fut ensuite purifiée par dissolution sélective dans du toluène. L'azaphosphatrane non déprotonné et le *t*-BuOK en excès, non soluble dans le solvant apolaire, purent facilement être séparés par filtration du « précieux » proazaphosphatrane. Cette dernière étape permit d'obtenir la superbases avec un rendement de 67 %, pour un rendement total de 21.9 % sur quatre étapes pour la synthèse par réduction du triamide, et un rendement total de 51.6 % sur trois étapes pour la voie de synthèse par obtention directe du tren. Sa nature fut confirmée par la présence en RMN ^{31}P d'un unique singulet large à $\delta = 125.30 \text{ ppm}$ ainsi que par la disparition en RMN 1H du couplage $^3J_{P-H}$ de type $P-N_{ax}-C-H$.¹⁸⁸

¹⁸⁶ L'unité asymétrique du réseau cristallin dans lequel l'azaphosphatrane a été résolu contenant quatre azaphosphatranes distincts, les valeurs données pour la longueur de la liaison transannulaire ainsi que pour la somme des angles $N_{\text{éq.}}-P-N_{\text{éq.}}$ sont les moyennes des valeurs obtenues pour les quatre azaphosphatranes différents.

¹⁸⁷ Liu, X.; Ilankumaran, P.; Guzei, I. A.; and Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 701–706.

¹⁸⁸ Cf. page 33 de ce manuscrit pour un rappel sur l'importance de la présence de ce couplage

5. Synthèse du ligand hémicryptophane tren

Après avoir achevé la synthèse de la molécule modèle, vint la réalisation de la synthèse de l'hémicryptophane proazaphosphatane. Dans un premier temps sera décrite la synthèse détaillée de l'hémicryptophane triacétamide et du ligand hémicryptophane tren.

5.1 Obtention du nitrilotriacétamide hydroxybenzylé

La synthèse débute donc par l'obtention de la partie tren masquée, nécessitant la déprotection des éthers méthyliques portés par les trois groupements benzyles ornant les azotes du nitrilotriacétamide. La déprotection des éthers méthyliques fut réalisée grâce à l'acide de Lewis tribromure de bore BBr_3 , réactif couramment usité dans ce genre de réaction (Schéma II. 22).

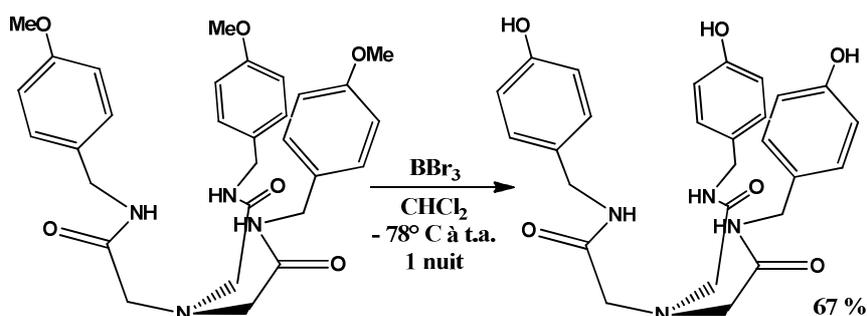


Schéma II. 22 : Conditions expérimentales de la déprotection des éthers méthyliques

Un ajout goutte-à-goutte d'une solution de BBr_3 sur le milieu réactionnel préalablement refroidi à -78°C permet de déprotéger proprement et efficacement les trois fonctions éthers avec un rendement de 87 %. Le principal inconvénient de cette étape tient au caractère amphotère et à la bonne solubilité dans l'eau du triphénolamine obtenu. Un mélange acétate d'éthyle/méthanol fut nécessaire afin d'extraire efficacement la molécule de la phase aqueuse due au traitement post-réactionnel. La difficulté à récupérer le produit s'avéra néanmoins contrebalancée par sa forte pureté, qui nous évita à nouveau une purification par chromatographie sur silice. La nature et la pureté de la molécule furent confirmées d'une part par la disparition du signal singulet en RMN ^1H correspondant à la fonction méthyle protégeant le phénol, et d'autre part grâce à l'apparition du signal fortement déblindé correspondant au proton phénolique.¹⁸⁹

¹⁸⁹ A noter que l'insolubilité de la molécule dans les solvants halogénés fréquemment utilisés, ainsi que sa forte solubilité dans les solvants polaires que sont le méthanol, le DMSO et l'acétone, semblent conforter également la nouvelle nature fortement polaire du dérivé triphénolique.

5.2 Obtention du dérivé de l'alcool vanillique

Cette synthèse en deux étapes reprend en partie deux protocoles rapportés par Brotin et Collet pour l'étape de condensation du dibromoéthane sur l'alcool vanillique, avec un temps de réaction ramené à 6 heures et l'utilisation de la base carbonate de potassium dans l'éthanol porté au reflux (Schéma II. 23).¹⁹⁰

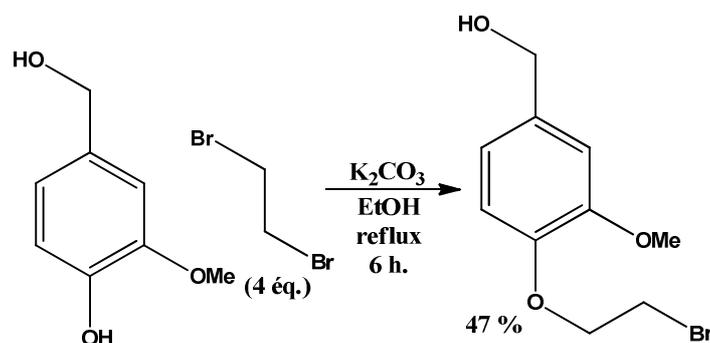


Schéma II. 23 : Conditions expérimentales de la condensation du dibromoéthane sur l'alcool vanillique

Après avoir précipité sélectivement le produit de double condensation de l'alcool vanillique sur le dibromoéthane puis avoir éliminé par traitement basique l'alcool vanillique n'ayant pas réagi, le résidu obtenu fut purifié par solubilisation sélective du dérivé bromoéthyle vanillique dans l'éther diisopropylique bouillant pour être obtenu avec 47 % de rendement.

La fonction alcool est ensuite protégée par un acétal de tétrahydropyranne, obtenu par addition du 2,3-dihydropyranne sur la fonction alcool benzylique en présence du catalyseur acide de Bronsted pyridinium de *p*-toluènesulfonate (Schéma II. 24).

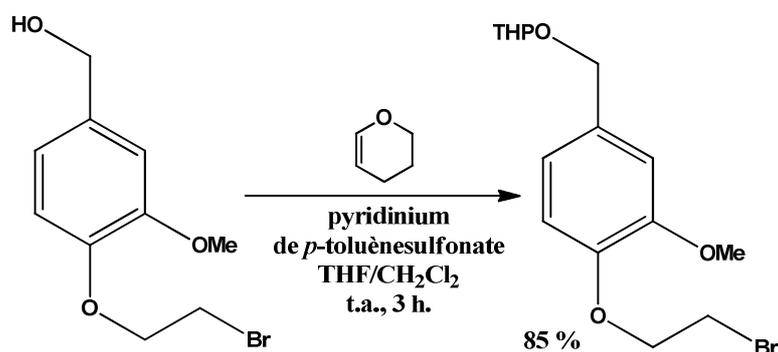


Schéma II. 24 : Conditions expérimentales de la protection de l'alcool benzylique

La purification de l'acétal s'effectua par une simple filtration sur silice qui nous donna un rendement de 85 %. Une comparaison des spectres RMN ¹H et ¹³C obtenus pour les deux

¹⁹⁰ Brotin T., Devic T., Lesage A., Emsley L. and Collet A., *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7(7), 1561-1573

produits consécutifs avec les spectres publiés dans la littérature nous permet de vérifier la nature des deux molécules.

5.3 Synthèse de l'hémicryptophane triamide

Arrivés à ce stade-là de la synthèse, il ne nous restait plus qu'à coupler les deux différentes parties du futur hémicryptophane puis à réaliser la cyclisation « template ».

5.3.1 Obtention du précurseur de cyclisation

Le précurseur s'obtient par une réaction de Williamson entre les trois phénols situés sur la partie nitrilotriacétamide et le bras bromoéthyle rajouté sur l'alcool vanillique (Schéma II. 25). Des conditions classiques de ce genre de réaction de type S_N2 , à savoir l'utilisation d'un solvant polaire aprotique tel que le DMF, furent utilisés à cette fin. Le carbonate de césium fut choisi en tant que base d'après un protocole décrit par Brotin pour une réaction similaire dans le cadre de la synthèse du cryptophane A.¹⁹¹

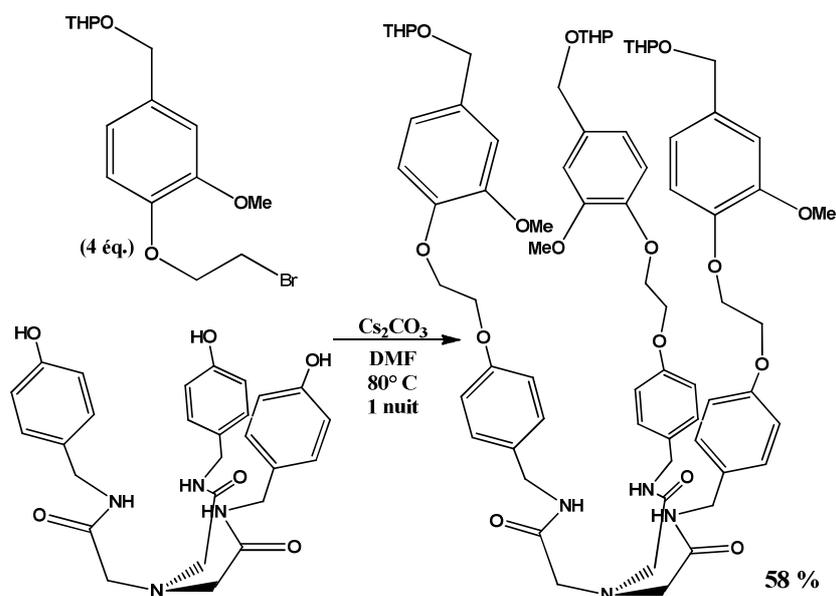


Schéma II. 25 : Conditions expérimentales de synthèse du précurseur de cyclisation

Un léger excès de dérivé de l'alcool vanillique fut utilisé afin d'assurer la fonctionnalisation totale des trois positions phénols. Une purification du résidu post-traitement basique par la précipitation dichlorométhane/éther diéthylique nous permit une nouvelle fois de nous affranchir d'utiliser la chromatographie afin d'obtenir la molécule désirée avec un rendement de 58 %. L'exacte nature du précurseur fut ensuite confirmée par

¹⁹¹ Brotin T., Roy V. and Dutasta J.P., *J. Org. Chem.*, **2005**, 70(16), 6187-6195

la disparition en RMN ^1H du signal déblindé correspondant à la fonction phénol, l'obtention d'un spectre ne montrant pas de perte de symétrie, ainsi que la présence unique en spectrométrie de masse d'un signal correspondant à la fonctionnalisation exhaustive des phénols.

5.3.2 La cyclisation en hémicryptophane triamide

Cette réaction, fonctionnant en temps normal soit dans des conditions acides de Bronsted (acide perchlorique, acide formique), soit des conditions acides de Lewis (triflate de scandium), nécessita dans notre cas un certain travail d'optimisation afin de donner des résultats satisfaisants. Un premier essai avec les conditions utilisant le triflate de scandium ne nous donna pas de résultats probants (pas de produit observable ni en spectrométrie RMN ni en spectrométrie de masse). Nous dûmes alors nous rabattre sur les conditions acides de Bronsted. Afin d'éviter les écueils éventuels liés à l'utilisation d'un réactif aussi dangereux qu'un périodate, l'acide formique dilué dans le chloroforme fut naturellement privilégié. Plusieurs conditions furent passées en revue (Tableau II. 1), faisant varier les conditions réactionnelles de température, de temps de réaction et de proportion en $\text{HCO}_2\text{H}/\text{CHCl}_3$, ainsi que des conditions utilisant l'acide acétique en lieu et place de l'acide formique.

Tableau II. 1 : Passage en revue des conditions de cyclisation

$\text{HCO}_2\text{H}/\text{CHCl}_3$ (50/50) 60° C 4 heures	$\text{HCO}_2\text{H}/\text{CHCl}_3$ (50/50) 70° C 10 heures	$\text{HCO}_2\text{H}/\text{CHCl}_3$ (50/50) 70° C >30 heures	$\text{HCO}_2\text{H}/\text{CHCl}_3$ (50/50) 70° C 24 heures	$\text{HCO}_2\text{H}/\text{CHCl}_3$ (75/25) 70° C 24 heures	HCO_2H Température ambiante 24 heures	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ Température ambiante 24 heures	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ 45 ° C 24 heures
Cyclisation incomplète	Amélioration de la cyclisation	Oligomérisation partielle	Oligomérisation partielle	Oligomérisation partielle	Protocole retenu	Pas de déprotection des acétals	Début de déprotection mais pas de cyclisation

Les conditions retenues furent trouvées de manière fortuite. Alors que des tentatives étaient menées afin de définir le meilleur temps de réaction possible et les meilleures proportions d'acide formique et de chloroforme, une panne dans le fonctionnement du thermostat de notre plaque chauffante nous permit de réaliser que les conditions de température ambiante en solvant purement constitué d'acide formique étaient bien plus adaptées à l'obtention de notre cage que les conditions à plus haute température (Schéma II. 26). Deux tentatives supplémentaires de cyclisation dans l'acide acétique ne donnèrent pas de

résultats, le produit n'ayant même pas commencé à se déprotéger au niveau des fonctions acétals, vraisemblablement pour des raisons de différence de pouvoir ionisant des deux solvants acides.

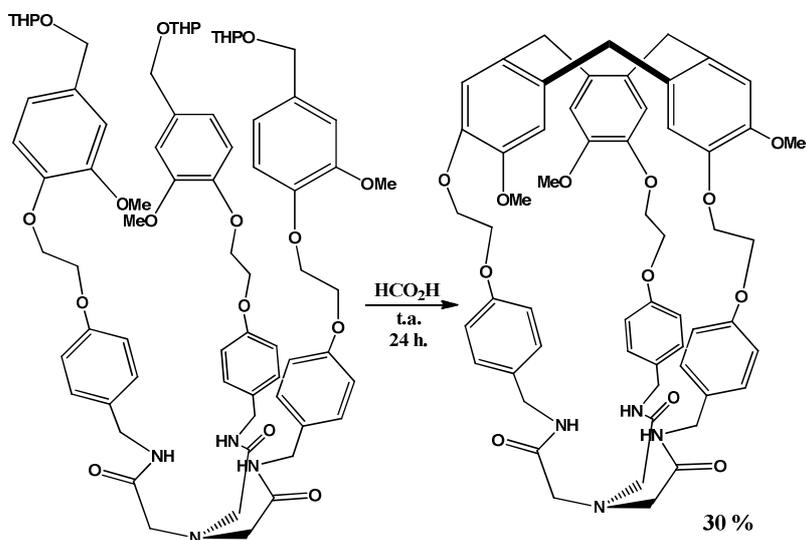
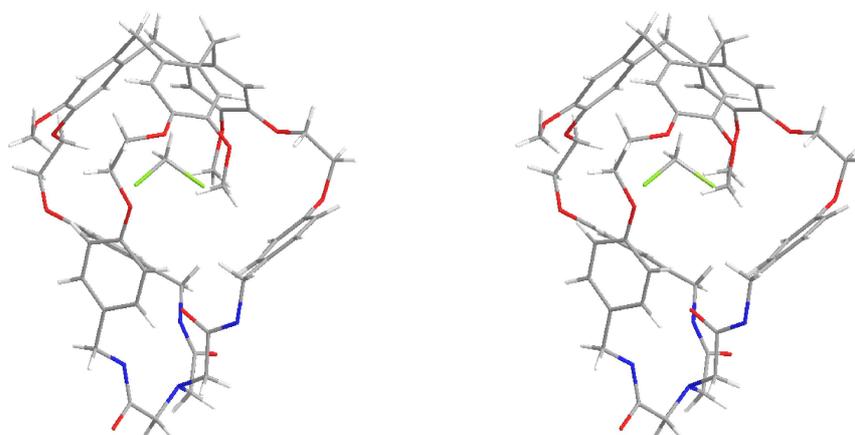


Schéma II. 26 : Conditions optimales pour la cyclisation de l'hémicryptophane triamide

La purification fut réalisée grâce à une précipitation sélective de l'hémicryptophane par dissolution du résidu post-traitement basique dans le dichlorométhane. L'hémicryptophane, seul produit insoluble, put ainsi être séparé du reste des oligomères sous-produits de la réaction. Une resolubilisation de l'hémicryptophane dans le CHCl_3 bouillant, suivie d'une filtration des résidus insolubles obtenus, permet de le purifier définitivement des restes de sels inorganiques récupérés lors de l'étape de précipitation dans le dichlorométhane, pour un rendement final de 30 %. Lors d'une de ces précipitations, il fut par chance possible de récupérer grâce à l'évaporation lente du dichlorométhane un monocristal de la cage qui put être résolu par diffraction des rayons X (Vue Stéréo II. 2).



Vue Stéréo II. 2 : Structure cristallographique de l'hémicryptophane triamide

Contrairement aux analyses spectroscopiques de RMN ^1H et ^{13}C , la molécule obtenue présente à l'état solide une brisure de l'axe de symétrie C_3 . Alors que deux des bras se trouvent en dehors de la cavité supramoléculaire, le troisième semble subir une auto-complexation de sa partie amide par la cavité de l'hémicryptophane. Ce fait, ajouté à la présence d'une molécule de dichlorométhane incluse dans la partie supérieure de la cage, nous parut être un bon signe de la nature ditopique et du potentiel de reconnaissance moléculaire de notre hémicryptophane.

5.3.3 Réduction de l'hémicryptophane triamide en hémicryptophane tren

La dernière étape de cette synthèse, bien qu'elle ne devait à la base n'être qu'une simple réduction des trois fonctions amides permettant de récupérer la réactivité des amines secondaires de l'unité tren, s'avéra beaucoup plus laborieuse à mettre en œuvre que ce à quoi nous nous étions attendu. En effet, cette réduction, qui ne devait être au début qu'une simple transposition de l'étape de réduction du nitrilotriacétamide de départ (cf. partie 4.3 de ce chapitre), ne fonctionna pas aussi bien que cette dernière.

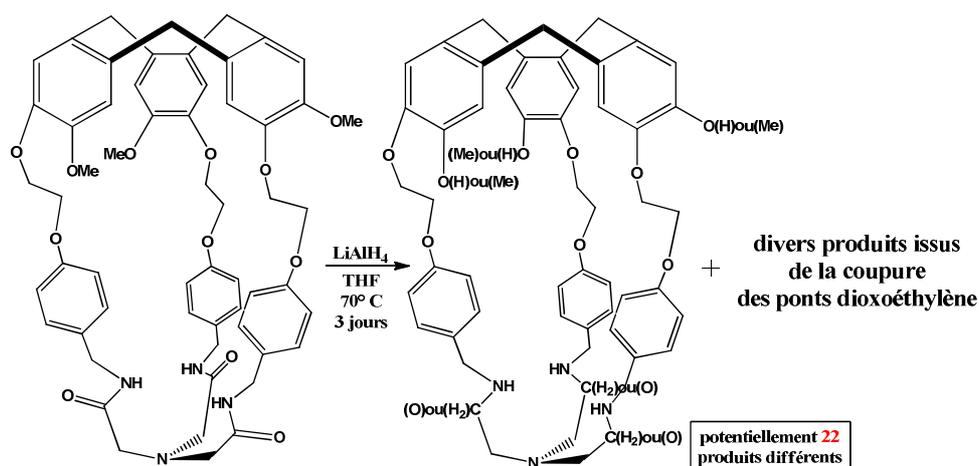


Schéma II. 27 : Échec de la réduction de l'hémicryptophane triamide par le LiAlH_4

Les groupements méthoxys, situés sur le CTV, ne résistèrent en effet pas à l'action du LiAlH_4 , et présentèrent une vitesse de déprotection similaire à la vitesse de réduction des fonctions amides en amines (Schéma II. 27). Un mélange composé des divers produits envisageables par toutes les combinaisons présentant tous les degrés de réduction et de déprotection possibles fut obtenu (soit vingt deux produits potentiels !!). Plusieurs tentatives de modification de la température de réaction ou de modification du nombre d'équivalents de LiAlH_4 furent entreprises sans résultats probants, les vitesses de réduction et de déprotection

étant vraisemblablement trop similaires pour obtenir une réaction chimiosélective.¹⁹² Une tentative de réaction poussée jusqu'à la formation unique du produit de totale déprotection et de totale réduction fut également tentée, dans le but de travailler sur ce produit en lieu et place de son équivalent perméthylé. Cependant, une autre série de produits apparut à des temps de réactions supérieurs, présentant vraisemblablement des signes d'une coupure de la cage au niveau des ponts reliant le CTV au reste de la molécule.

La recherche d'un réactif plus chimiosélectif nous mena alors vers l'utilisation du réactif borane BH_3 . Trois protocoles furent employés afin d'introduire le borane, le complexe $BH_3.THF$ (1M) dans le THF, le $BH_3.SMe_2$ (2M) dans le THF et la synthèse *in situ* du borane par réaction entre le borohydrure de sodium $NaBH_4$ et le diiode I_2 . Alors que le complexe $BH_3.THF$ et la préparation par $NaBH_4$ et I_2 ne donnèrent pas de résultats probants, le complexe $BH_3.SMe_2$ nous permit après plusieurs semaines d'essais de convertir l'hémicryptophane triamide en ligand supramoléculaire avec un rendement de 30 % (Schéma II. 28).

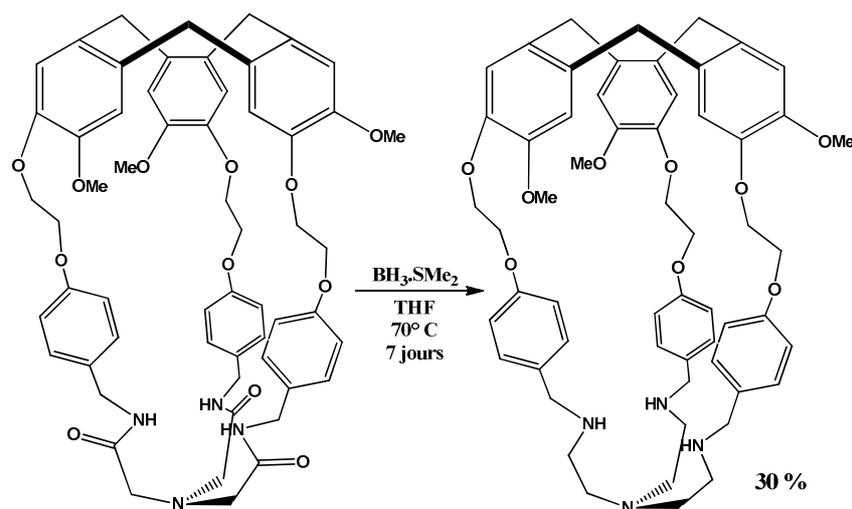
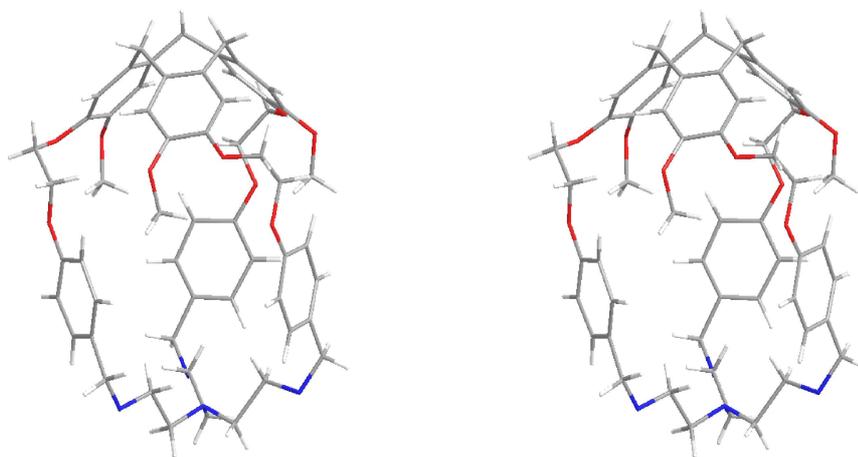


Schéma II. 28 : Conditions expérimentales de réduction de l'hémicryptophane triamide

La réaction, malgré les nouvelles conditions chimiosélectives, continua tout de même à présenter de sérieuses failles. Son temps de réaction en premier lieu, nécessitant près d'une semaine afin d'arriver à une conversion acceptable du produit de départ. Son temps de

¹⁹² Ce résultat nous permit au passage de justifier du faible rendement obtenu lors de la réduction du triamide modèle. En effet, une partie des fonctions phénols ayant du être déprotégée, lors de l'étape subséquente de traitement basique aqueux, les molécules ayant subi une déméthylation, partielle ou totale n'ont eu d'autre choix que de passer dans la phase aqueuse sous forme de phénolates. Ainsi, il est possible par cette hypothèse d'expliquer dans un même temps la perte remarquable de rendement de la réaction ainsi que la forte pureté du produit, débarrassé malgré tout des sous-produits de déméthylation. Dans le cas de notre hémicryptophane, une différence flagrante d'hydrophobicité n'a pas permis aux sous-produits déméthylés de passer en phase aqueuse lors du traitement basique, nous amenant à nous retrouver à la fin du traitement avec l'intégralité des sous-produits issus de l'hémicryptophane de départ.

traitement en deuxième lieu, réquérant une semaine supplémentaire d'alternances entre de longs traitements basiques et de longs traitements acides, afin de se débarrasser des résidus de bore accrochés aux fonctions amines du tren. En troisième lieu, la nécessité de conclure par une colonne chromatographique laborieuse¹⁹³ entraînant la perte d'une partie du produit final, ne permettant pas d'excéder les 30 % de rendement. Malgré ces restrictions, il nous fut néanmoins possible d'isoler l'hémicryptophane tren en sept étapes avec un rendement global de 3 %, puis de procéder à sa caractérisation par les techniques spectroscopiques usuelles. La recherche de conditions de cristallisation permit également d'obtenir un monocristal de qualité suffisante afin de réaliser la résolution de sa structure par diffraction des rayons X, grâce à la diffusion lente de pentane dans une solution saturée de l'hémicryptophane dans le dichlorométhane (Vue Stéréo II. 3).¹⁹⁴



Vue Stéréo II. 3 : Structure cristallographique de l'hémicryptophane tren

La molécule montra cette fois-ci, à la différence de l'hémicryptophane triamide, une conservation de la symétrie C_3 aussi bien dans sa structure solide qu'en solution, une molécule de pentane, non présente sur l'illustration présentée, siégeant au centre de la cavité.^{195,196}

¹⁹³ Nécessité d'utiliser de la triéthylamine afin de faire éluer sur silice le tren polyamine.

¹⁹⁴ A la différence de son prédécesseur nitrilotriacétamide qui est soluble dans le chloroforme mais pas dans le dichlorométhane, l'hémicryptophane tren présente une excellente solubilité que ce soit dans le dichlorométhane ou le chloroforme.

¹⁹⁵ Le travail de cette partie de ma thèse, relatant la synthèse de deux nouveaux hémicryptophanes aux structures très prometteuses en termes de complexation de métaux ou de reconnaissance ionique et moléculaire, a fait l'objet d'une publication : Dimitrov Raytchev P. Perraud O., Aronica C., Martinez A. and Dutasta J.P., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75(6), 2099-2102

¹⁹⁶ Les deux hémicryptophanes furent également activement exploités dans des phénomènes de reconnaissances de paires d'ions, de zwitterions et de biomolécules, et ont donné lieu à diverses publications : a) Perraud O., Robert V., Martinez A. and Dutasta J.P., *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 4177-4182 ; b) Perraud O., Martinez A. and Dutasta J.P., *Chem. Comm.*, 47, 5861-5863

6. Synthèse alternative de l'hémicryptophane tren

Devant la difficulté manifeste et le caractère chronophage de la première synthèse de l'hémicryptophane tren, une alternative fut recherchée plus récemment. En reprenant une autre possibilité de déconnexion évoquée dans la partie 3 de ce chapitre, proposant de regrouper les parties tren et CTV obtenues séparément, il apparut envisageable de procéder dans le sens synthétique à une cyclisation faisant intervenir une triple réaction d'amination réductrice entre le tren original et un CTV substitué par trois groupements éthyles porteurs de fonctions aldéhydes (Schéma II. 29).

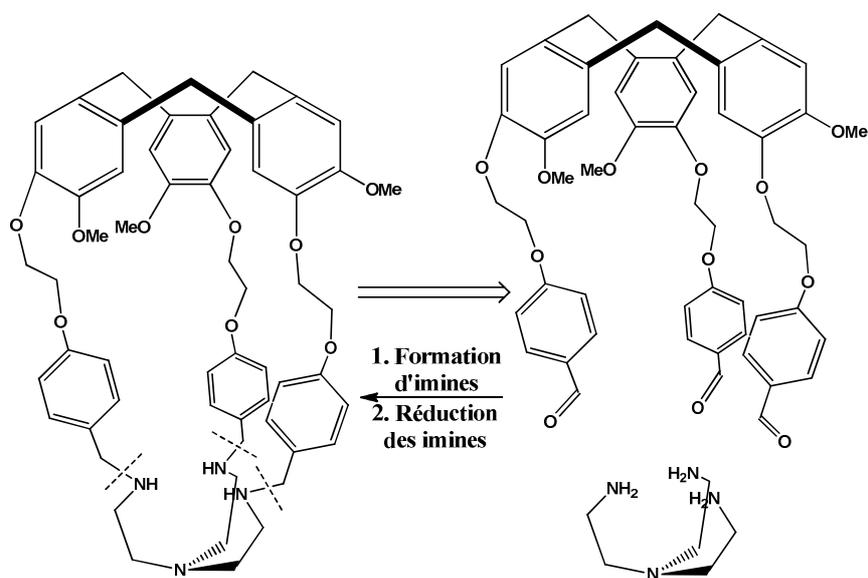


Schéma II. 29 : Étape « clé » de la seconde voie de rétrosynthèse de l'hémicryptophane

L'obtention du trialdéhyde pouvant se faire, quant à elle, par une seconde déconnexion au niveau de la fonction phénol située en bout de chaîne. (Schéma II. 30).

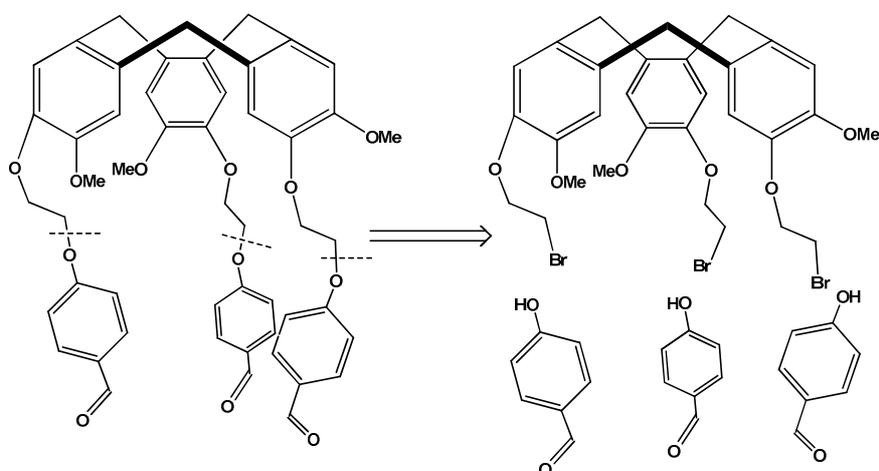


Schéma II. 30 : Rétrosynthèse de la seconde synthèse de l'hémicryptophane tren

Le CTV porteur de trois groupements bromoéthyles est quant à lui, déjà décrit dans la littérature, et s'obtient par la macrocyclisation de trois équivalents d'alcool bromoéthyle vanillique.

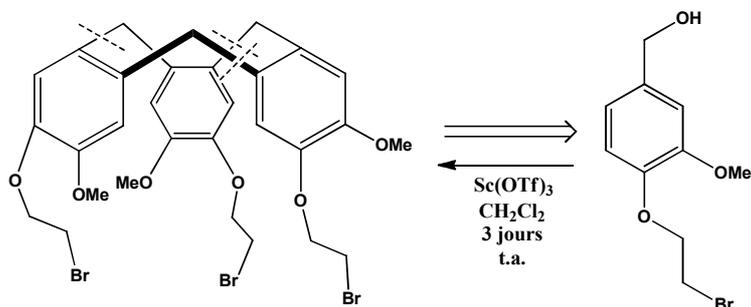


Schéma II. 31 : Déconnexion et synthèse du CTV triéthylbromé

Cette synthèse nécessita donc la mise au point de deux étapes. La première fait réagir le phénolate dérivé du *p*-hydroxybenzaldéhyde sur le CTV tribromé. Cette réaction fut réalisée à l'aide d'un protocole impliquant le Cs_2CO_3 en tant que base stœchiométrique destinée à déprotonner la fonction phénol (Schéma II. 32).

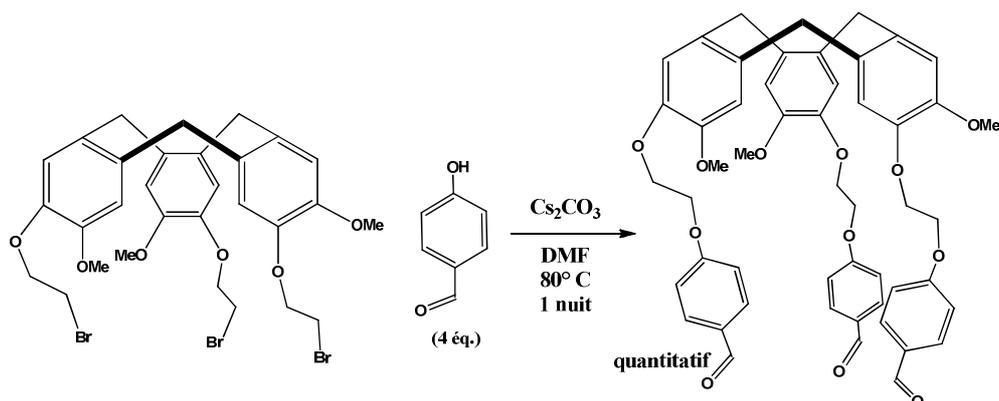


Schéma II. 32 : Conditions expérimentales du couplage entre le CTV tribromé et le *p*-hydroxybenzaldéhyde

L'utilisation d'un excès d'hydroxybenzaldéhyde, facilement éliminable lors du traitement post réactionnel par des lavages basiques, permet de réaliser quantitativement sa condensation, et d'ainsi obtenir le CTV trialdéhyde avec une pureté satisfaisante sans recourir à une quelconque purification. La molécule fut caractérisée par sa RMN ^1H et la spectrométrie de masse.

Pour la dernière étape, des conditions d'amination réductrice en conditions de haute dilution permirent d'obtenir l'hémicryptophane tren en une nuit (Schéma II. 33).

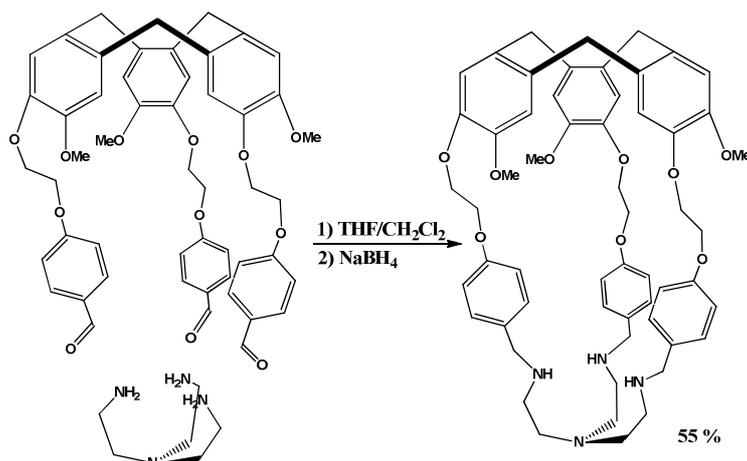


Schéma II. 33 : Conditions expérimentales de cyclisation du tren hémicryptophane par la nouvelle voie de synthèse

Une séparation sur colonne chromatographique permet d'obtenir le ligand supramoléculaire avec un rendement très correct de 77 %, pour un rendement global de 8 % à partir de l'alcool vanillique en 4 étapes de synthèse.¹⁹⁷ Un changement d'échelle de la réaction réussie nous permet également d'obtenir rapidement la molécule à l'échelle du gramme.¹⁹⁸

7. Mise du phosphore et évaluation du proazaphosphatrane obtenu

Une fois le ligand obtenu, il fallut y introduire le phosphore afin d'obtenir la superbase supramoléculaire. Comme pour les autres proazaphosphatranes de Verkade, la meilleure stratégie de synthèse consiste à l'introduire sous sa forme protonnée puis à réaliser sa déprotonnation. La forme protonnée intermédiaire doit cependant déjà nous permettre de procéder à l'évaluation des propriétés. Il devrait alors être possible de les comparer avec les résultats obtenus pour l'équivalent moléculaire dont la synthèse a déjà été rapportée dans la partie 4 de ce chapitre.

¹⁹⁷ Pour rappel, la première synthèse, réalisée en sept étapes nécessitant un temps total de quatre semaines, ne permet d'obtenir qu'un rendement global de 3 %.

¹⁹⁸ Cette synthèse, modulable au niveau de la nature de l'hydroxybenzaldéhyde utilisé, permet d'obtenir un nombre conséquent de nouveaux hémicryptophanes tren analogues, ne variant vis-à-vis de l'original qu'au niveau de la substitution ou de la géométrie du cycle aromatique. Ce travail, ajouté au travail décrit dans ce manuscrit, a fait l'objet d'une publication : Chatelet B., Payet E., Perraud O. Dimitrov Raytchev P., Chapellet L.L., Dufaud V., Martinez A. and Dutasta J.P., *Org. Lett.*, **2011**, 13, 3706-3709

7.1 Introduction du phosphore dans l'hémicryptophane tren

La mise du phosphore s'est faite par le protocole habituel dans l'acétonitrile utilisant le réactif obtenu *in situ* « $\text{PCl}(\text{NMe}_2)_2$ » (Schéma II. 34). Nous dûmes cependant adapter le nombre d'équivalents nécessaire, en utilisant 1.5 éq. au lieu des 1 éq. habituels, ainsi que chauffer légèrement (40°C) afin de pallier la baisse de réactivité occasionnée par la structure supramoléculaire rigide et encombrée.

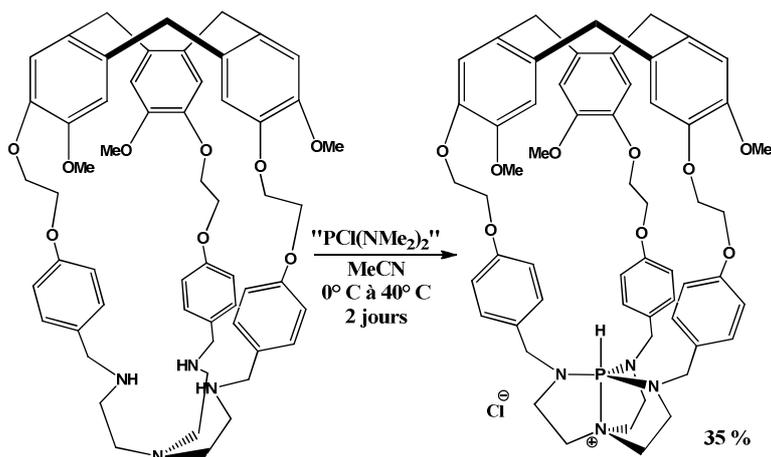
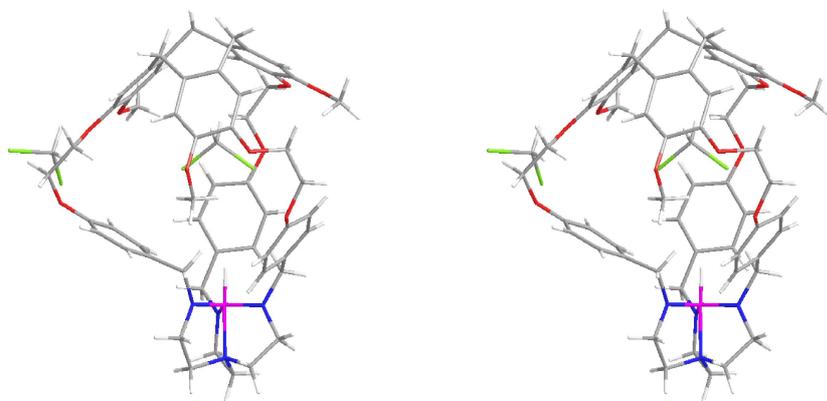


Schéma II. 34 : Conditions expérimentales d'obtention de l'hémicryptophane azaphosphatranne

La synthèse, réalisée sur de petites quantités de ligand de départ, occasionna des difficultés lors de l'étape de purification. Une séparation du produit désiré par élution sur une plaque de silice préparative fut nécessaire afin d'isoler correctement l'hémicryptophane azaphosphatranne avec un rendement très modeste de 35 %. La nature et la pureté du sel furent confirmées par l'utilisation de la spectroscopie RMN ^1H , ^{13}C et ^{31}P . La RMN ^1H montra à $\delta = 4.42$ ppm l'apparition d'un doublet présentant une très forte constante de couplage $^1J_{\text{P-H}}$ de 490 Hz, correspondant au proton P-H de l'azaphosphatranne. Son blindage apparent par rapport à l'azaphosphatranne modèle ($\delta = 5.77$ ppm), se montra en accord avec le blindage observé en RMN ^{31}P ($\delta = -32.51$ ppm contre -12.38 ppm pour le *p*-MeOBnAzaPH $^+$) pour les atomes de phosphore portant ces protons. En plus des signaux si particuliers du phosphore et du proton P-H, la présence du couplage $^3J_{\text{P-H}}$ se propageant par la liaison transannulaire permit de conforter la nature azaphosphatranne de l'entité chimique. Sur un autre plan la RMN ^1H montra également des déplacements chimiques relatifs aux protons de l'unité CTV ($\delta = 7,30$ et $6,95$ ppm) fortement déblindés par rapport aux signaux obtenus pour les deux hémicryptophanes précédents, quasi-identiques entre eux ($\delta = 7,04$ et $6,82$ ppm pour le triamide, $\delta = 7,01$ et $6,82$ ppm pour le tren). L'existence d'une rigidification du système, amenée par la complexation du phosphore, pourrait rendre compte de cette observation. Une

solution saturée de l'hémicryptophane dans le dichlorométhane dans laquelle vint lentement diffuser de l'éther diéthylique permit par la suite d'obtenir des cristaux aptes à la résolution par diffraction des rayons X (Vue Stéréo II. 4).



Vue Stéréo II. 4 : Structure cristallographique de l'hémicryptophane azaphosphatane

La structure cristallographique confirma définitivement la nature azaphosphatane de l'entité chimique obtenue. Une liaison transannulaire de 1.924 Å, fut observée, dans la gamme des liaisons transannulaires observées avec les analogues moléculaires synthétisés antérieurement, tandis que la somme des angles $N_{\text{éq.}}\text{-P-N}_{\text{éq.}}$ fut évaluée à 358.66°. ¹⁹⁹ La présence, à nouveau, d'une molécule de dichlorométhane située au dessus du phosphore dans la cavité supramoléculaire parut encourageante dans la perspective d'appliquer notre superbase supramoléculaire à la catalyse.

7.2 Déprotonation du phosphore

Une fois que la preuve de l'insertion du phosphore dans la cavité de notre récepteur moléculaire fut établie avec certitude, il ne nous restait plus que la dernière étape de déprotonation afin d'achever la synthèse du premier proazaphosphatane supramoléculaire. Le protocole classique, impliquant le tertiobutylate de potassium dans le THF, fut appliqué avec succès afin de déprotonner l'azaphosphatane (Schéma II. 35).

¹⁹⁹ Rappel des propriétés physiques du *p*-MeOBnAzaPH⁺ : liaison transannulaire (1.953 Å), somme des angles $N_{\text{éq.}}\text{-P-N}_{\text{éq.}}$: 358.76°.

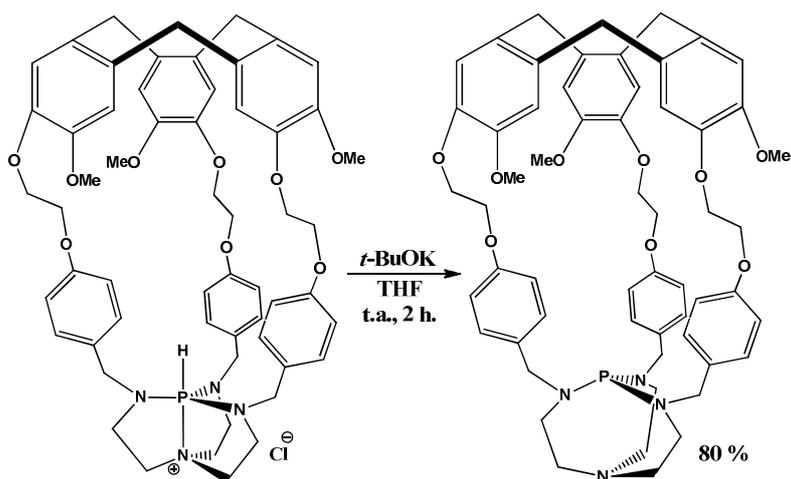


Schéma II. 35 : Conditions expérimentales de la déprotonation de l'hémicryptophane azaphosphatrane

Après la purification habituelle par solubilisation sélective dans le toluène, la caractérisation finale de la superbase, obtenue avec un rendement de 80 % (soit un rendement de 24 %, à partir de l'hémicryptophane tren, ou encore un rendement total de 2.2 % pour la synthèse totale), put être entreprise. La disparition totale en RMN ^{31}P du doublet situé à $\delta = -32.50$ ppm au profit d'un singulet à $\delta = 120.64$ ppm, confirma le passage d'une phosphore protonné pentavalent de géométrie **BPT** à un phosphore tétraédrique. A cette information se rajouta la disparition du couplage $^3\text{J}_{\text{P-H}}$ traversant la liaison transannulaire. Les signaux RMN ^1H du CTV, précédemment déblindés par comparaison avec leurs équivalents au sein des hémicryptophanes triamide et tren, se blindèrent pour atteindre des déplacements chimiques inférieurs à ceux des deux hémicryptophanes non phosphorés ($\delta = 6,81$ et $6,69$ ppm), laissant suggérer une certaine décongestion de la structure supramoléculaire occasionnée par le changement de géométrie du phosphore ainsi que par la disparition de la liaison transannulaire P-N.

7.3 Conséquences thermodynamiques de l'encapsulation d'un proazaphosphatrane

Maintenant que nous avons réalisé la synthèse complète du premier hémicryptophane proazaphosphatrane, il ne nous restait plus qu'à en évaluer les propriétés thermodynamiques et cinétiques de son phosphore basique, puis à les comparer avec son analogue moléculaire.

7.3.1 Évaluation de la basicité du proazaphosphatrane modèle

Les premiers essais d'évaluation de la basicité d'un proazaphosphatrane furent tout d'abord réalisés sur le proazaphosphatrane modèle *p*-MeOBnProAzaP, au moyen d'un protocole de compétition décrit par Verkade.²⁰⁰ Par mise en présence dans un solvant tel que l'acétonitrile deutéré CD₃CN de notre base sous sa forme protonnée avec un proazaphosphatrane ProAzaP issu d'un couple AzaPH⁺/ProAzaP de pK_A connu,²⁰¹ il est alors possible, via l'intermédiaire de l'anion CD₂CN⁻, d'atteindre après compétition basique entre les deux entités proazaphosphatranes, un équilibre thermodynamique où vont coexister les quatre entités phosphorées issues des deux couples HC-AzaPD⁺/HC-ProAzaP et AzaPD⁺/ProAzaP (Schéma II. 36).

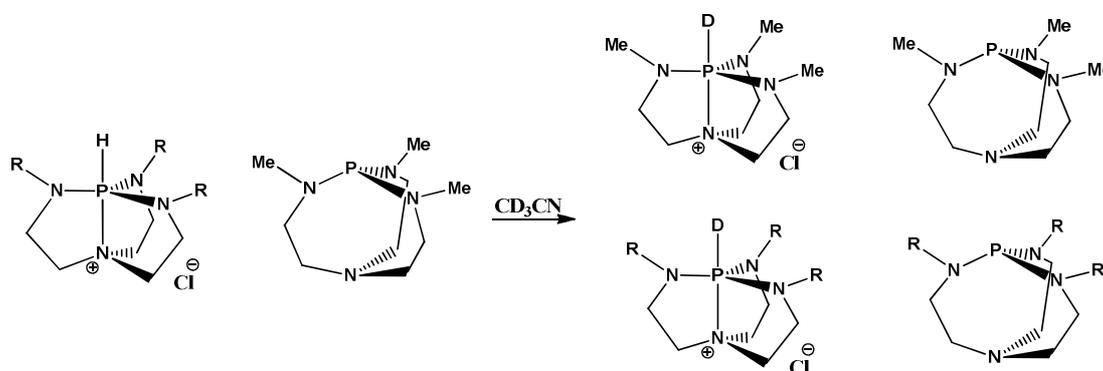


Schéma II. 36 : Principe de l'expérience de compétition pour l'évaluation du pK_A

Une fois l'équilibre atteint, les concentrations des différentes espèces en présence doivent théoriquement respecter l'équation du rapport K_{A1}/K_{A2} entre deux constantes d'acidité (Équation II. 3).

$$K_{A1}/K_{A2} = \frac{[A_1^-] \cdot [A_2H]}{[A_1H] \cdot [A_2^-]}$$

Équation II. 3 : Relation entre les constantes d'acidité

Pour résoudre cette équation, il suffit alors de connaître la valeur d'un des deux K_A, ainsi que la valeur des concentrations relatives de chacune des espèces rencontrées dans l'équation. Dans le cas de notre expérience d'évaluation du K_A du proazaphosphatrane modèle, cela se résume à réaliser une simple RMN ³¹P du mélange dans lequel notre réaction de compétition a été réalisée, afin d'y voir figurer les signaux intégrables de chacune des entités phosphorées. La RMN ³¹P pouvant être une analyse quantitative avec des paramètres

²⁰⁰ Kisanga P.B., Verkade J.G and Schwesinger R., *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 5431-5432

²⁰¹ Le plus simple étant de prendre le proazaphosphatrane commercial MeProAzaP, appartenant au couple MeAzaPH⁺/MeProAzaP de K_A estimé à 1,26 x 10⁻³³ et de pK_A estimé à 32,90 dans l'acétonitrile.

optimisés, les intégrations relatives des signaux de chacune des espèces peuvent directement venir compléter l'équation II.3.

Il est alors possible, grâce aux concentrations relatives des espèces et à la connaissance d'un des K_A , de résoudre l'équation et de calculer l'autre K_A , correspondant à la constante d'acidité du couple dont on cherche à évaluer la thermodynamique de transfert d'hydron.²⁰² Dans le cas présent, la RMN ^{31}P obtenue nous permet de correctement intégrer chacune des entités phosphorées que nous avons pris soin de caractériser séparément (Figure II. 13).

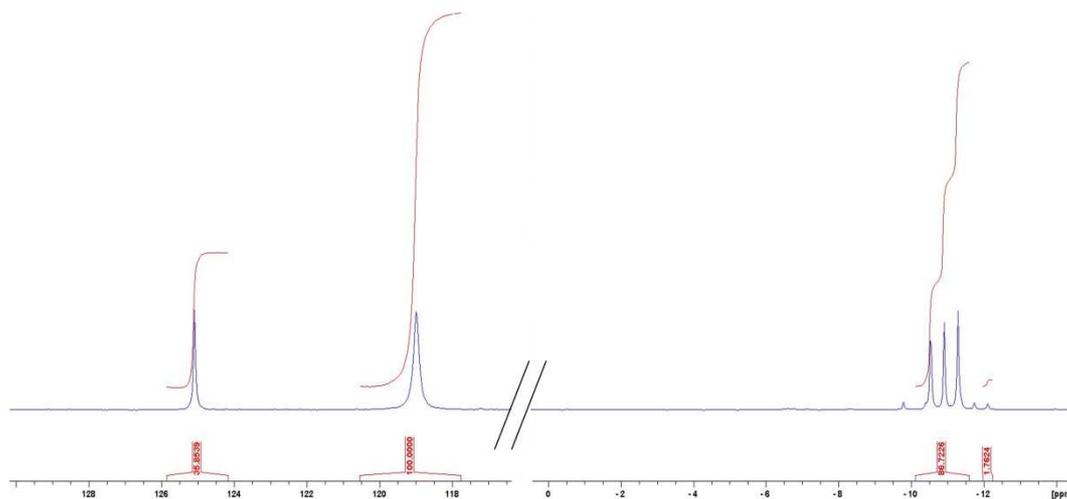


Figure II. 13 : RMN ^{31}P de l'estimation du $\text{p}K_A$ de la superbasse modèle

Grâce aux valeurs d'intégration 35.85 ; 100 ; 86.72 et 5.29 correspondant aux valeurs respectives des concentrations relatives du *p*-MeOBnProAzaP, du MeProAzaP, du MeAzaPH⁺ et du *p*-MeOBnAzaPH⁺, une valeur de 5.88 peut ainsi être calculée pour le rapport entre le K_A du couple *p*-MeOBnAzaPH⁺/*p*-MeOBnProAzaP et le K_A du couple MeAzaPH⁺/MeProAzaP,²⁰³ soit un K_A de $7,25 \times 10^{-33}$ pour le *p*-MeOBnProAzaP, pour une estimation finale du $\text{p}K_A$ à 32,14.

²⁰² Le terme hydron (IUPAC goldbook, hydron : <http://goldbook.iupac.org/H02904.html>) définit toutes les entités cationiques n'étant formées que d'un proton et d'un nombre variable de neutrons, et englobe donc l'appellation générale des protons sous toutes leurs formes isotopiques. Pour toute la partie relative à la thermodynamique et à la cinétique basiques des proazaphosphatranes, le terme hydron, pouvant aussi bien convenir au proton ou au deutéron (cation du deutérium), sera donc préféré au terme trop restrictif et donc inexact de proton.

²⁰³ $K_{A1}/K_{A2} = (35,8539 \times 86,7226) / (100 \times 5,2872)$

7.3.2 Évaluation de la basicité de l'hémicryptophane proazaphosphatrane

Alors que le travail effectué vis-à-vis de la superbase modèle s'avéra dénué d'une quelconque difficulté expérimentale, deux faits remarquables vinrent compliquer l'estimation de la thermodynamique de transfert d'hydron de la superbase supramoléculaire. Un problème de résolution nous empêcha tout d'abord de pouvoir nous servir directement du spectre RMN ^{31}P afin de calculer le K_A du couple HC-AzaPH $^+$ /HC-ProAzaP (Figure II. 14).

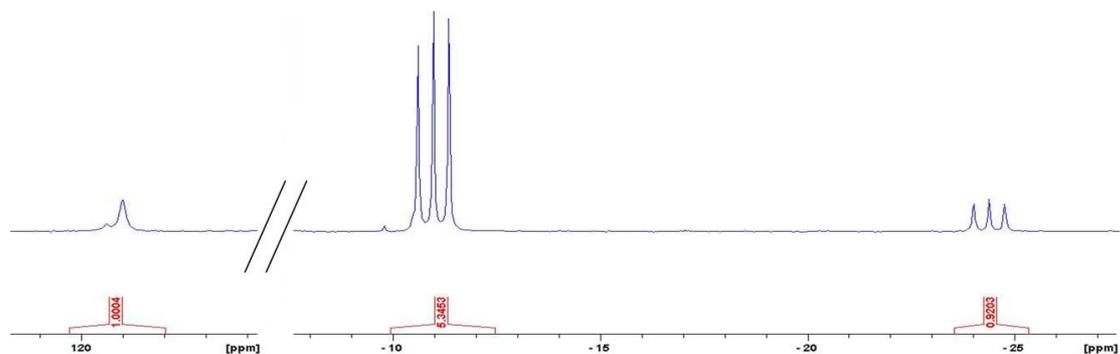


Figure II. 14 : RMN ^{31}P de l'estimation du $\text{p}K_A$ de la superbase supramoléculaire

Tandis que les signaux des formes acides azaphosphatranes étaient suffisamment bien résolus (partie droite par rapport à la coupure du spectre), les signaux des deux proazaphosphatranes se chevauchant (partie gauche) ne purent nous autoriser à réaliser l'estimation du K_A désirée. Nous dûmes pour cela avoir recours à un second spectre RMN pour nous permettre de récupérer l'information qui nous faisait défaut sur le spectre RMN ^{31}P (Figure II. 15). Grâce au spectre RMN ^1H , nous pûmes extraire dans la partie des déplacements chimiques habituellement réservée aux protons aromatiques le rapport entre les concentrations de la superbase supramoléculaire sous sa forme protonnée ainsi que sous sa forme basique.

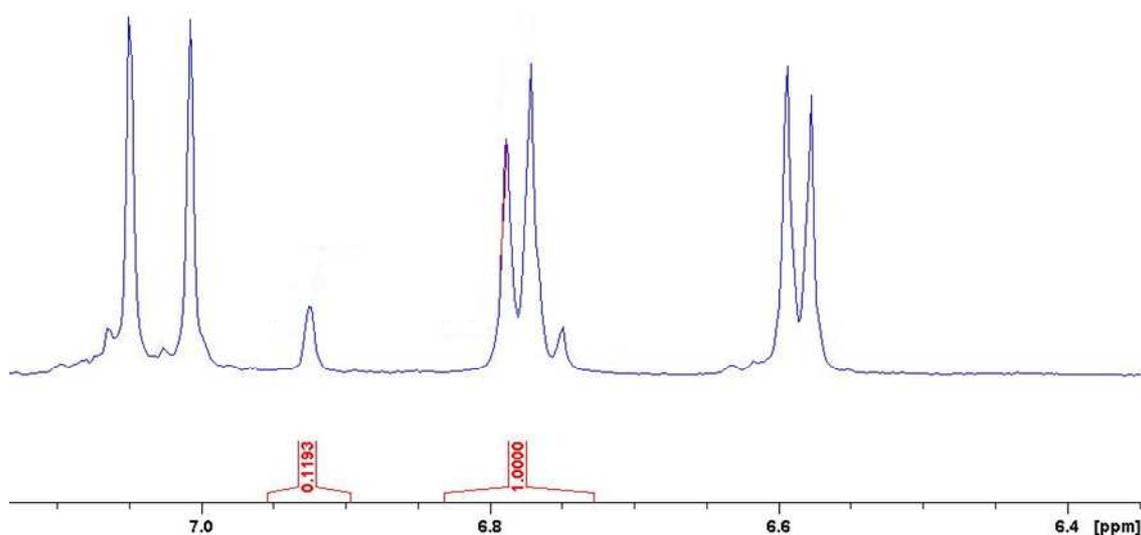


Figure II. 15 : RMN ^1H auxiliaire dans l'estimation du $\text{p}K_A$ de la superbase supramoléculaire

En extrayant les valeurs de concentration relatives suivantes sur le spectre ^1H , à savoir 0,1193 pour le HC-ProAzaP et 1,000 pour le HC-AzaPH⁺, puis en les reportant sur le spectre RMN ^{31}P décrit précédemment, il fut possible d'y appliquer une règle de trois afin de calculer la valeur de 0,1098 pour la concentration relative de HC-ProAzaP par rapport à la valeur de concentration relative de 0,9203 pour le HC-AzaPH⁺. Une soustraction permit alors de calculer la valeur de concentration relative du MeProAzaP à 0,8902. Le second problème rencontré fut relatif à la cinétique de transfert d'hydron de notre hémicryptophane proazaphosphatane. Alors que le temps d'équilibration du système pour la superbase modèle était quasi-instantané, le temps d'équilibration du système pour la superbase supramoléculaire nécessita de longues heures avant de s'assurer d'une non-évolution du système.

Une fois surmontés ces deux paramètres particuliers relatifs au proazaphosphatane supramoléculaire, grâce à l'intégralité des valeurs de concentration relatives des différentes entités phosphorées, soit 0,1098 pour le HC-ProAzaP ; 0,8902 pour le MeProAzaP ; 5,3453 pour le MeAzaPH⁺ et enfin 0,9203 pour le HC-AzaPH⁺, il fut possible d'évaluer le rapport des K_A à 0,81 ;²⁰⁴ pour en déduire la valeur du K_A du couple HC-AzaPH⁺/HC-ProAzaP à $1,03 \times 10^{-33}$, équivalent à un $\text{p}K_A$ de 32,99. Ce résultat, en plus de démontrer que la structure hémicryptophane n'avait en rien affecté l'avidité du proazaphosphatane pour les hydrons, révéla que la basicité du proazaphosphatane supramoléculaire se trouvait être sept fois supérieure à la basicité du proazaphosphatane modèle. Bien que modeste, ce gain thermodynamique est imputable en totalité à la pré-organisation supramoléculaire de l'hémicryptophane par rapport à la structure modèle possédant la même substitution sur les azotes équatoriaux de son phosphore basique.

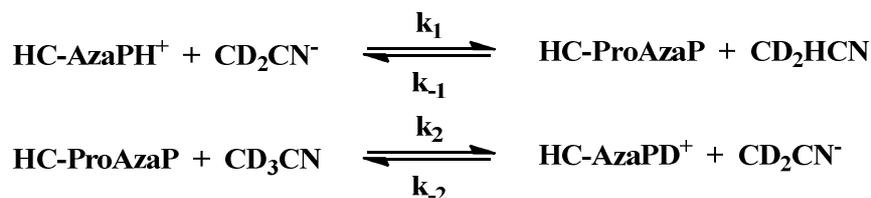
7.4 Observation et évaluation d'un effet cinétique sur le transfert d'hydron

Dans le but d'évaluer la cinétique du transfert d'hydron observée lors de l'estimation de la basicité de la superbase supramoléculaire, de nouvelles études un peu plus poussées sur les vitesses de déhydronnation et d'hydronnation du couple HC-AzaPH⁺/HC-ProAzaP furent réalisées.

Concrètement, l'observation qui fut réalisée lors de la première tentative d'évaluation de la basicité de la superbase supramoléculaire fut une disparition très lente du signal RMN ^{31}P correspondant au HC-AzaPH⁺ introduit en début de réaction, au profit de la formation du

²⁰⁴ $K_{A1} / K_{A2} = (0,1098 \times 5,3453) / (0,8902 \times 9203)$

HC-ProAzaP, alors que l'apparition du nouveau signal correspondant à la superbasse deutérée, HC-AzaPD⁺, mit près de cinq heures avant d'être observable.



Équation II. 4 et Équation II. 5

Sur la base de ces observations, plusieurs considérations relatives aux équations décrivant le système d'échange d'hydrons entre l'hémicryptophane proazaphosphatane et le solvant pur sont émises. Tout d'abord, la concentration de la molécule CD₂HCN, issue de la déprotonation de la superbasse par l'anion CD₂CN⁻, étant à tout moment négligeable devant la concentration de solvant CD₃CN, le proton, une fois arraché de HC-AzaPH⁺, est donc plus ou moins noyé dans un océan de deutérium. La réaction inverse de reprotonation de HC-ProAzaP peut donc être admise comme négligeable. En second lieu, l'entité HC-AzaPD⁺, issue de la deutération de HC-ProAzaP, n'apparaissant pas en RMN ³¹P avant un délai d'au moins cinq heures. Sur cette période, les réactions relatives à la deutération puis la dédeutération de la superbasse supramoléculaire peuvent donc également être considérées comme négligeables. Pendant cette période, la vitesse de formation de HC-ProAzaP peut donc être exprimée sous la forme :

$$\frac{d[\text{HC-ProAzaP}]}{dt} = - \frac{d[\text{HC-AzaPH}^+]}{dt} = k_1 \cdot [\text{HC-AzaPH}^+] \cdot [\text{CD}_2\text{CN}^-]$$

Équation II. 6

Afin d'exprimer l'équation en terme de rapport de concentrations, il est alors possible de procéder à la manipulation mathématique suivante :

$$\frac{d([\text{HC-ProAzaP}]/[\text{HC-AzaPH}^+])}{dt} = k_1 \cdot [\text{CD}_2\text{CN}^-] \cdot (1 + [\text{HC-ProAzaP}]/[\text{HC-AzaPH}^+])$$

Équation II. 7

Puis, il est enfin possible d'exprimer la concentration en CD₂CN⁻, dont la concentration directe nous est inconnue, en fonction des concentrations relatives de la base de Verkade MeProAzaP et de sa forme protonnée MeAzaPH⁺.

$$[\text{CD}_2\text{CN}^-] = \frac{K_e \cdot [\text{MeProAzaP}]}{K_A \text{Verkade} \cdot [\text{MeAzaPH}^+]}$$

Équation II. 8

Permettant d'obtenir une équation reliant la constante de vitesse de déprotonation k_1 , aux concentrations relatives des différents protagonistes phosphorés présents dans notre système réactionnel.

$$\frac{d([\text{HC-ProAzaP}]/[\text{HC-AzaPH}^+])}{dt} = \frac{k_1 \cdot K_e \cdot [\text{MeProAzaP}] \cdot (1 + [\text{HC-ProAzaP}]/[\text{HC-AzaPH}^+])}{K_A \cdot [\text{MeAzaPH}^+]}$$

Équation II. 9

Grâce aux résultats d'un suivi cinétique effectué consécutivement à l'introduction des deux protagonistes phosphorés, il est alors possible de calculer en plusieurs points la constante de vitesse de déprotonation de HC-AzaPH^+ en début de cinétique. Une moyenne des différentes valeurs obtenues nous a ainsi permis d'estimer cette constante k_1 à la valeur de $1,88 \cdot 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

Pour le *p*-MeOBnProAzaP, le système étant beaucoup plus rapide, les hypothèses menant à l'équation II.8, exprimant la concentration en $[\text{CD}_2\text{CN}^-]$ ne peuvent être considérées comme acceptables au début de l'étude cinétique (le système formé par le solvant déprotonné et le couple $\text{MeAzaPH}^+/\text{MeProAzaP}$ étant en constante évolution). Il fallut donc réaliser nos estimations de cinétique à un moment plus avancé du processus. Les résultats obtenus, moins précis car ne rendant pas compte du début de l'évolution du système, nous permirent tout de même de calculer une valeur approximative finale de $1,06 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ pour la constante de vitesse k_1 relative à la vitesse de déprotonation de la superbasse modèle *p*-MeOBnProAzaP, soit une différence de près de trois ordres de grandeur en faveur de la superbasse modèle par rapport à la réactivité de son équivalent supramoléculaire.

Finalement, l'utilisation des valeurs de K_A des deux superbases et de leur vitesse de déprotonation k_1 nous permet de calculer les valeurs des constantes de vitesse de protonation k_{-1} .

$$k_{-1} = \frac{K_e}{K_A} \cdot k_1$$

Équation II. 10

Des valeurs de $1,16 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ pour la protonation du HC-ProAzaP et de $0,93 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ pour la protonation de *p*-MeOBnProAzaP furent calculées, démontrant

là encore une forte entrave au transfert d'hydron pour le système supramoléculaire par rapport à son équivalent.

La présence de la cavité supramoléculaire a donc un double effet sur la chimie du proazaphosphatane. D'un point de vue thermodynamique, la cavité a permis de stabiliser, bien que faiblement, la forme cationique « hydronnée » de la fonction proazaphosphatane, permettant d'obtenir une force basique sept fois supérieure pour le HC-ProAzaP par rapport à son équivalent moléculaire. Cependant, la réactivité relative à la vitesse de transfert d'hydron, que ce soit dans le sens rentrant ou sortant, s'en est trouvée fortement entravée de par la présence de la cavité de l'hémicryptophane.²⁰⁵

8. Dédoublément des différents hémicryptophanes obtenus

Lors du chapitre précédent, une partie de la bibliographie relative aux proazaphosphatanes fut consacrée à la mise en application de ces catalyseurs à la synthèse asymétrique. Il y fut notamment rapporté que bien que plusieurs approches furent tentées afin de réaliser la déssymétrisation de la structure porazaphosphatane, aucune ne permit d'atteindre des résultats encourageant en termes d'excès énantiomérique (Figure II. 16).²⁰⁶

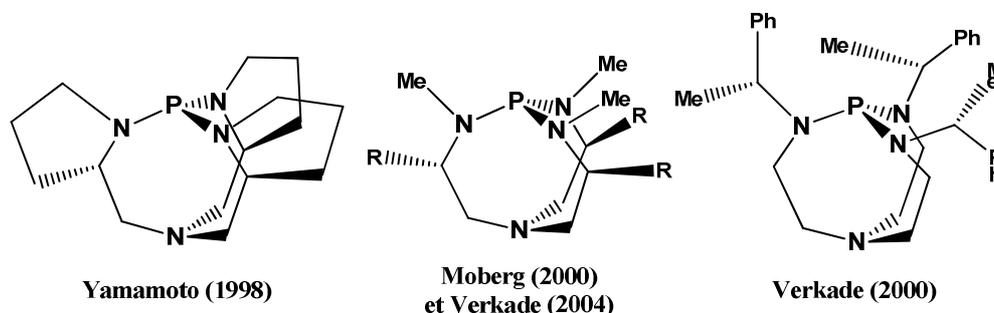


Figure II. 16 : Proazaphosphatanes chiraux

Les CTV contenus dans les hémicryptophanes étant chiraux, l'idée d'exploiter la chiralité inhérente de notre superbasse supramoléculaire afin de l'appliquer à long terme en catalyse asymétrique nous apparut comme une bonne perspective pour le développement de la chimie de notre proazaphosphatane. Des tentatives de séparation par chromatographie liquide

²⁰⁵ L'intégralité du travail portant sur la synthèse de l'HC-AzaPH⁺, sa déprotonation, l'évaluation thermodynamique de sa basicité ainsi que l'évaluation de sa vitesse de déprotonation, suivie de la synthèse et de la comparaison avec un modèle moléculaire, a fait l'objet d'une publication : Dimitrov Raychev P., Martinez A., Gornitzka H. and Dutasta J.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 2157-2159

²⁰⁶ a) Ishihara K., Karumi Y., Kondo S. and Yamamoto H., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 5692-5695 ; b) Lake F., Hagberg L., Svensson M. and Moberg C., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2000**, 65, 570-576 ; c) You J., Wroblewski A.E. and Verkade J.G., *Tetrahedron*, **2004**, 60, 7877-7883 ; d) Liu X., Ilankumaran P., Guzei I.A. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 701-706

sur phase chirale furent entreprises sur chacune des paires d'énantiomères des trois hémicryptophanes envisageables.²⁰⁷

8.1 Dédoublément de l'hémicryptophane triamide

L'utilisation d'une colonne chirale de type Whelk-O1 fut envisagée en premier lieu, cette phase stationnaire ayant déjà prouvé son efficacité dans la discrimination de la chiralité des CTV lors de la séparation des formes énantiomères du cryptophane E²⁰⁸ et de son analogue soufré.²⁰⁹ Des conditions d'élution furent tout d'abord mises au point en version analytique grâce à une colonne de modèle (S,S)-Whelk-O1 (Figure II. 17).

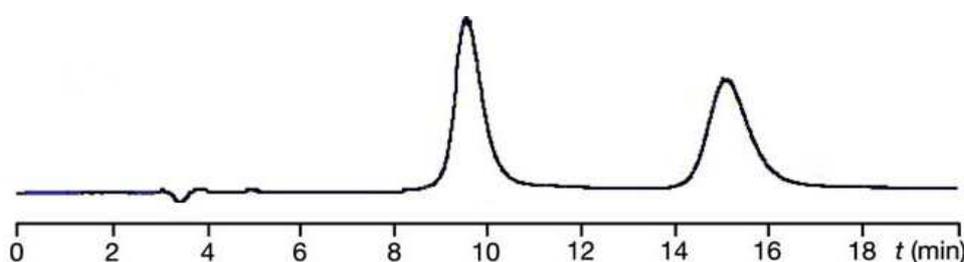


Figure II. 17 : Séparation analytique des deux énantiomères du HC triamide sur (S,S) Whelk-O1 (THF/Hexane : 85/15 ; débit 1 mL.min-1)

Grâce à une élution au THF, une séparation efficace des deux énantiomères fut réalisée. Un mélange de solvant moins polaire, composé de THF/Hexane à 85/15 fut ensuite utilisé afin de réaliser la séparation semi-préparative grâce à une colonne de semi-préparative de modèle équivalent (S,S) Whelk-O1. Les deux énantiomères purent ainsi être séparés efficacement, comme le prouvèrent les vérifications réalisées par injection analytique (Figure II. 18).

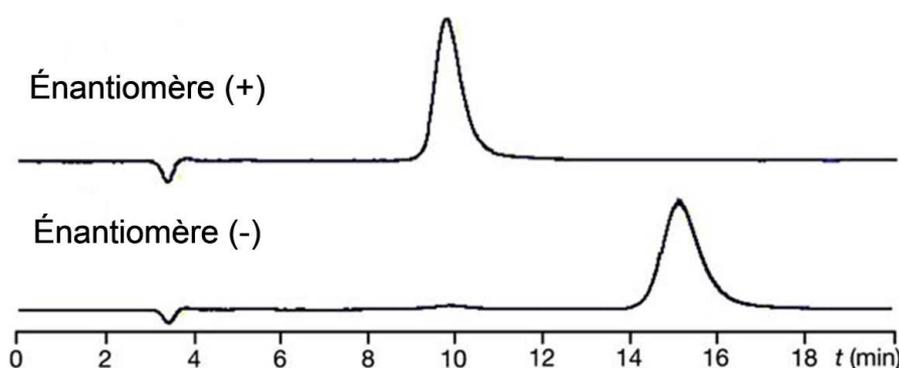


Figure II. 18 : Analyse des deux énantiomères après leur séparation

²⁰⁷ Soit l'hémicryptophane triamide, l'hémicryptophane tren et l'hémicryptophane azaphosphatane, le dédoublement de l'hémicryptophane proazaphosphatane n'ayant pas été tenté pour des raisons évidentes d'incompatibilité due à la fragilité de la molécule en conditions de séparation chromatographique

²⁰⁸ Brotin T. and Dutasta J.P., *Chem Rev*, **2009**, 109, 88-130

²⁰⁹ Soulard P., Asselin P., Cuisset A., Aviles Moreno J.R., Huet T.R., Petitprez D., Demaison J., Freedman T.B., Cao X., Nafie L.A. and Crassous J., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2006**, 8, 79-92

Les deux énantiomères, dont les sens et les valeurs de rotation spécifique de la lumière polarisée furent respectivement évalués par polarimétrie à ${}_D[\alpha]^{25} = +151$ et ${}_D[\alpha]^{25} = -157$, s'avérèrent énantiomériquement purs à 99 % pour le (+) et 96 % pour le (-). Ce travail fut finalement achevé par l'attribution de la configuration absolue des deux énantiomères, qui se fit par l'intermédiaire de la spectroscopie de dichroïsme circulaire électronique des deux énantiomères (Figure II. 19).

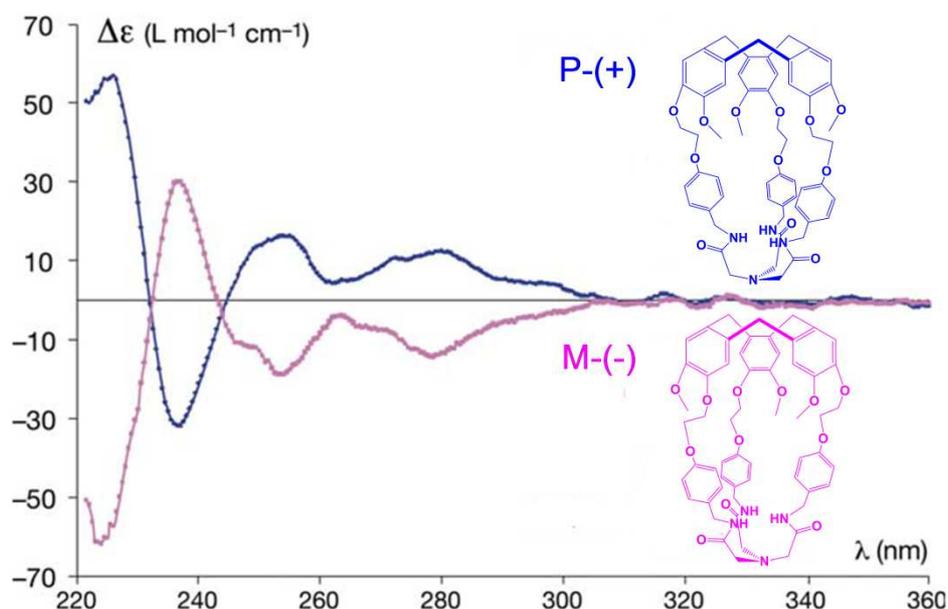


Figure II. 19 : Attribution des configurations absolues par ECD

Une analogie des spectres ECD obtenus avec les résultats des premiers travaux d'attribution de la configuration absolue d'un cryptophane de symétrie D_3 ,²¹⁰ résolue grâce à la théorie du couplage excitonique,²¹¹ nous permet d'attribuer la configuration *P* au produit dextrogyre (le premier élué), tandis qu'au produit lévogyre (le second en ordre d'élué) fut attribuée la configuration *M*.²¹²

8.2 Échec du dédoublement de l'hémicryptophane tren

Dans la continuité du travail réalisé avec le dérivé triamide, des essais de dédoublement furent également réalisés avec l'hémicryptophane tren. La colonne Whelk-O1

²¹⁰ Canceill J., Collet A., Gottarelli G. and Palmieri P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 6454-6464

²¹¹ Canceill J., Collet A., Gabard J., Gottarelli G. and Spada G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 1299-1308.

²¹² Les résultats de ces travaux sur le dédoublement et l'attribution de la configuration absolue de l'hémicryptophane triamide ont fait l'objet d'une publication lors d'une édition spéciale du journal *Chirality* destiné à la mémoire du Pr. André Collet, grand spécialiste de la stéréochimie et inventeur des cryptophanes et hémicryptophanes : Perraud O., Dimitrov Raytchev P., Martinez A. and Dutasta J.P., *Chirality*, **2010**, 22, 885-888

fut d'abord mise à contribution, mais ne donna pas de résultats probants malgré divers essais de solvants. Un échantillon d'hémicryptophane fut alors envoyé à une équipe de chimistes analytiques dans le but qu'ils nous mettent au point des conditions de dédoublement efficace.²¹³ Malgré une batterie d'essais réalisés sur plusieurs colonnes de phase stationnaire chirale, aucune condition de séparation valable du racémique de l'hémicryptophane tren ne put être mise en évidence.

8.3 Dédoublement de l'hémicryptophane azaphosphatane

La dernière partie de cette thématique sur le dédoublement de racémiques concerne la séparation par chromatographie suivie de l'attribution de la configuration absolue de l'hémicryptophane azaphosphatane. Comme pour l'hémicryptophane tren, le criblage de colonnes et des conditions de séparation fut réalisé par une équipe de chimistes extérieure au laboratoire.

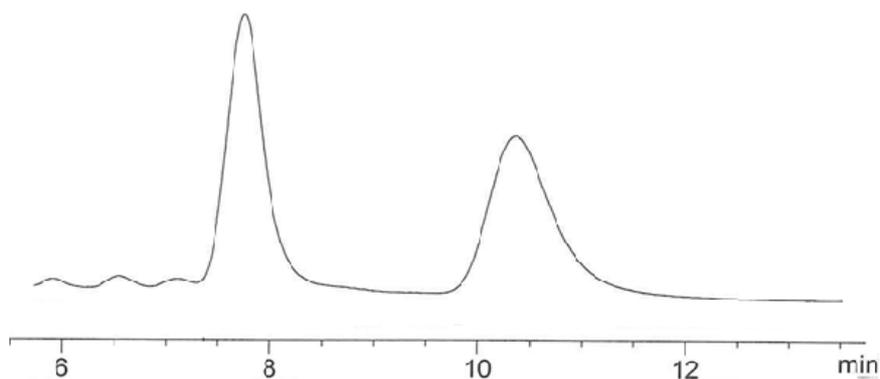


Figure II. 20 : Séparation analytique des deux énantiomères du HC-AzaPH⁺ sur Chiralpak IC (EtOH/MeOH/TEA/TFA : 50/50/0,5/0,3 ; débit 1,5 mL.min⁻¹)

Un protocole de dédoublement, employant une colonne chirale de modèle Chiralpak IC éluée par un mélange inattendu de EtOH/MeOH/TEA/TFA dans les proportions 50/50/0,5/0,3, fut trouvé. Après avoir remis au point les conditions en analytique puis en semi-préparatif sur notre propre matériel de chromatographie liquide à haute pression, le dédoublement proprement dit fut mené de la même manière que lors de la séparation des énantiomères de l'hémicryptophane triamide.

²¹³ Chiral Technologies Europe, Parc d'innovation, 67404 Illkirch

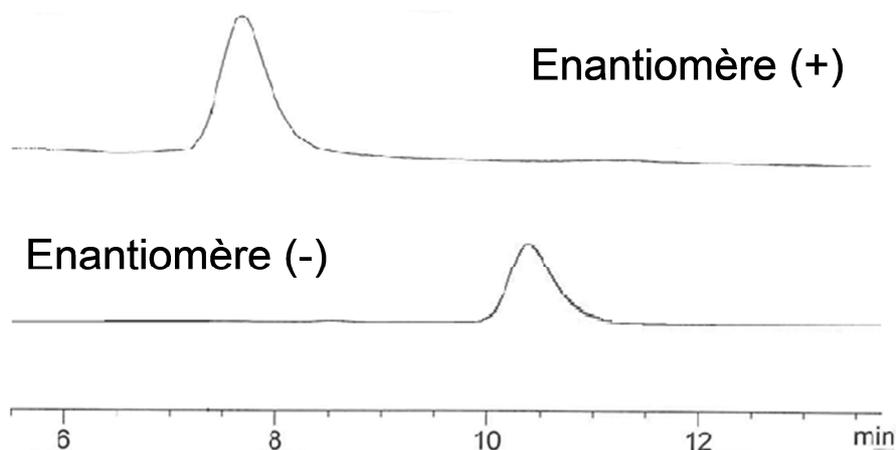


Figure II. 21 : Analyse des deux énantiomères après leur séparation

Grâce à ce protocole, les deux énantiomères purent donc être isolés en quantités et en puretés suffisantes (99 % e.e. pour le (+) et 97 % e.e. pour le (-)) afin de procéder aux caractérisations chiroptiques habituelles. La polarimétrie nous donna les valeurs de ${}_D[\alpha]^{25} = +72$ et pour le premier hémicryptophane élué et de ${}_D[\alpha]^{25} = -73$ pour le second. De la même manière que pour l'hémicryptophane triamide, les configurations absolues des deux énantiomères purent être déterminées par le dichroïsme circulaire électronique.

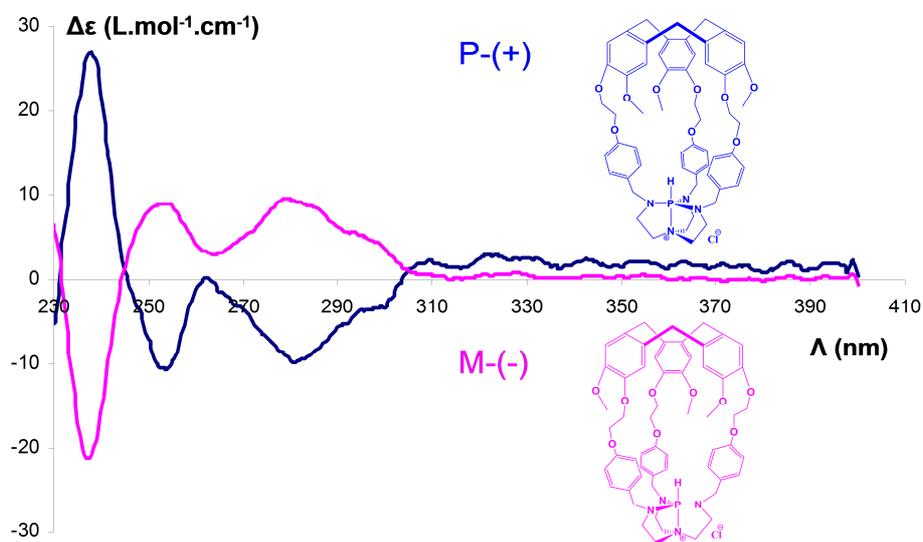


Figure II. 22 : Attribution des configurations absolues par ECD

En analogie avec les résultats obtenus avec l'hémicryptophane triamide, l'énantiomère dextrogyre (le premier en ordre d'élution) s'avéra être celui de configuration *P* au niveau de son CTV, tandis que l'hémicryptophane lévogyre (le second en ordre d'élution) se retrouva être celui de configuration *M*.

9. Conclusion et perspectives

Au cours des trois ans de travail qui se sont écoulés, une voie de synthèse fiable et reproductible de deux hémicryptophanes nitrilotriacétamide et tren a pu être développée. Les deux récepteurs macrobicycliques obtenus ont déjà donné lieu à de nombreuses applications, notamment en reconnaissance moléculaire ou ionique, et leur voie de synthèse sert de base aux synthèses de nouveaux hémicryptophanes dérivés, aux propriétés physico-chimiques actuellement en cours d'investigation au sein de l'équipe. Mais surtout, la fonctionnalisation par un atome de phosphore de l'hémicryptophane tren a donné lieu à la synthèse du premier proazaphosphatane supramoléculaire jamais rapporté à ce jour. Bien que le temps imparti n'ait pas permis de réaliser de la catalyse supramoléculaire, des caractérisations spectroscopiques poussées ont pu démontrer que la nature superbasiq ue de l'entité obtenue avait été correctement conservée, tandis que sa cinétique de transfert de protons avait subi une sévère restriction en comparaison avec une base non supramoléculaire servant de modèle.

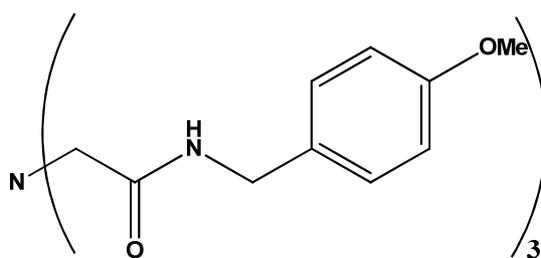
Les perspectives futures de ce travail sont déjà en route, grâce au travail d'un doctorant continuant dans la lancée des investigations ayant déjà été menées. Outre la future mise en œuvre de la catalyse supramoléculaire, une nouvelle synthèse de l'hémicryptophane tren plus versatile et plus efficace en terme de rendements et de durée a déjà permis d'obtenir une série de nouveaux ligands tren à la fonctionnalisation ou à la géométrie légèrement modifiée. L'étude de l'influence de ces modifications sur la basicité du phosphore, ou sur la réactivité de tout autre atome que l'on pourrait être amené à introduire au sein de ces ligands supramoléculaires, semble ouvrir la porte d'une multitude de projets, qui occuperont sûrement encore longtemps les chimistes en devenir qui viendront participer au projet.

10. Partie expérimentale

All reactions, except for the synthesis of the tris(4-methoxybenzyl)tren, were performed in oven-dried glassware under a positive pressure of argon. Fritted glass were subsequently neutralized with saturated NaHCO₃ solution, twice rinsed with distilled water and acetone, and finally oven-dried. THF and toluene were dried and degassed on a solvent station by passage through an activated alumina column followed by an argon flush. Acetonitrile was dried by distillation from calcium hydride. Other solvents were used without further purification. All reagents were purchased from Aldrich, Acros or Alfa Aesar with the best available quality grade. Separations, when necessary, were performed with a silica preparative layer chromatography (PLC). TLC and PLC were visualized by exposure to UV light (254 nm). All NMR spectra (¹H, ¹³C, ³¹P and 2D experiments) were performed on Bruker spectrometers at 500.1, 125.7 and 202.4 MHz respectively. Mass spectra were performed by the Service Central d'Analyses, CNRS, France.

10.1 Proazaphosphatrane modèle

10.1.1 Couplage entre l'acide nitrilotriacétique et la *p*-méthoxybenzylamine



Synthesis of Tris(4-methoxybenzylcarbamoylmethyl)-amine.

To a solution of nitrilotriacetic acid (9.00 g, 47.1 mmol) in pyridine (80 mL) was added under vigorous stirring *p*-methoxybenzyl amine. (19 mL, 145.6 mmol). The solution was warmed to 50° C, and triphenyl phosphite (49 mL, 187.2 mmol) was added. The mixture was heated at 110° C for 1 day, and then the pyridine was removed under vacuum. The orange residue was dissolved in chloroform (400 mL) and was successively washed with 10% aq NaHCO₃ (2 × 200 mL) and distilled water (1 × 200 mL). The organic layers were dried with Na₂SO₄, and

chloroform was removed under reduced pressure. The white solid obtained was dissolved in chloroform, precipitated, and washed with petroleum ether to give pure Tris(p-methoxybenzylcarbamoylmethyl)-amine as a white powder (18.1 g, 70%).

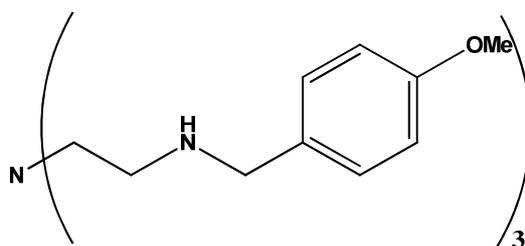
ESI-MS m/z obsd 571.2548 ($[M + Na]^+$, calcd 571.2533 for $C_{30}H_{36}N_4O_6Na$).

1H NMR ($CDCl_3$, 297 K, 497.80 MHz): δ 7.36 (t, 3H, $^3J = 5.83$ Hz, $NHC=O$), 7.11 (d, 6H, $^3J = 8.66$ Hz, ArH), 6.80 (d, 6H, $3J=8.66$ Hz, ArH), 4.26 (d, 6H, $^3J = 5.83$ Hz, $ArCH_2$), 3.76 (s, 9H, ArOMe), 3.26 (s, 6H, $N(CH_2)_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 297 K, 125.17 MHz): δ 170.0 ($NHC=O$), 158.9 (CArO), 130.0 (CAr), 129.0 (CAr), 114.0 (CAr), 60.3 ($NCH_2C=O$), 55.2 (OMe), 42.8 ($NHCH_2Ar$).

Anal. Calcd for $C_{30}H_{36}N_4O_6$: C, 65.68; H, 6.61; N, 10.21. Found: C, 65.72; H, 6.54; N, 9.83.

10.1.2 Réduction en tren



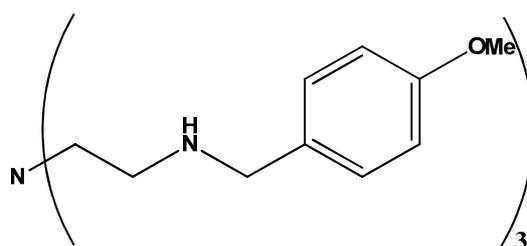
Synthesis of tris(4-methoxybenzylaminoethyl)amine :

In an ice-bath cooled round bottom flask, $LiAlH_4$ (3 g, 79 mmol) was dissolved in THF (35 mL) and a THF solution (25 mL) containing Tris(4-methoxybenzylcarbamoylmethyl)-amine (1g, 1,825 mmol) was added dropwise. Once the addition finished, the mixture was refluxed for four days. Then, the excess hydride was hydrolysed with a KOH 10% solution (50 mL). CH_2Cl_2 (50 mL) was added and the aluminium salts cake was filtrated on a fritted glass and washed thoroughly with CH_2Cl_2 (50 mL). The two phases were separated and the aqueous was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 25 mL). The combined organic were dried over Na_2SO_4 , filtrated and reduced under vacuo to afford pure tris(4-methoxybenzylaminoethyl)amine as a yellow oil (460 mg, 50 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 298K, 497.80 MHz): δ 7.18 (d, $3J = 8.40$ Hz, 6H, ArH); 6.82 (d, $3J = 8.40$ Hz, 6H, ArH); 3.78 (s, 9H, ArOCH₃); 3.68 (s, 6H, ArCH₂N); 2.66 (t, $3J = 5.80$ Hz, 6H, N(CH₂)₂N); 2.58 (t, $3J = 5.80$ Hz, 6H, N(CH₂)₂N).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298K, 125.17 MHz): δ 158.55; 132.56; 129.26; 113.75; 55.21; 54.34; 53.44; 47.07

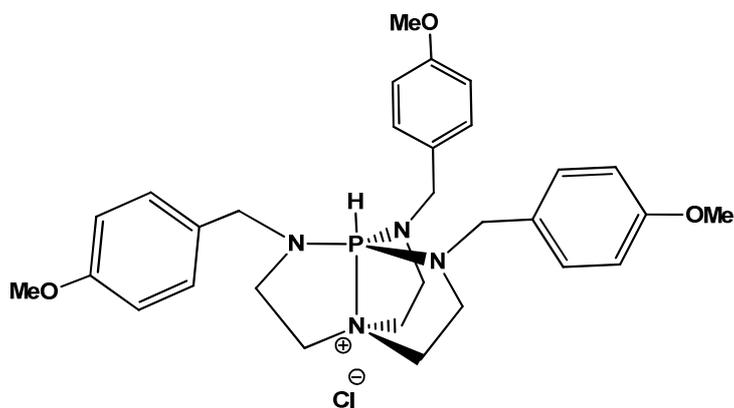
10.1.3 Synthèse directe du ligand modèle



Synthesis of tris(4-methoxybenzylaminoethyl)amine :

In a round bottom flask, tris(2-aminoethyl)amine (tren) (1.36 g, 9.30 mmol) was dissolved in *i*-propanol (25 mL) and ice-bath cooled. Then, *p*-anisaldehyde (5.07 g, 3.72 mmol) was added drop-wise. The reaction was slowly warmed to room temperature for three hours, and methanol (20 mL) was then added. Subsequent portions of NaBH₄ (4.5 g, 119 mmol) were added over a one-hour period. A solution of 10% NaOH in water was added (25 mL), and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 40 mL) and the combined organic layers were then washed with a 10% aqueous solution of NaI (50 mL). The organic layers were dried over Na₂SO₄, filtrated, and the solvent was removed under reduced pressure to give a yellow oil. The resulting oil was dissolved in CH₂Cl₂ (5 mL) and diethyl ether (5 mL), ice-bath cooled, and a 4 M HCl solution in 1,4-dioxane (5 mL) was added drop-wise. The white solid that precipitated was filtered and washed with CH₂Cl₂ and diethyl ether. It was then dissolved in distilled water (50 mL), ice-bath cooled, and NaOH pellets were added under vigorous stirring until yellow oily droplets appeared in the aqueous phase. The resulting mixture was extracted CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). The combined organic layers were dried, filtrated and concentrated in vacuo to give tris(4-methoxybenzyl)tren as a yellow oil (4.20 g; 88 % yield).

10.1.4 Mise du phosphore



Synthesis of *p*-MeOBnAzaPH⁺ :

In an ice-bath cooled round bottom flask, tris(dimethylamino)phosphine (0.81 mL, 4.42 mmol) was dissolved in acetonitrile (60 mL). Phosphorus trichloride (0.22 mL, 2.51 mmol) was then added drop-wise. The reaction mixture was vigorously stirred at 0° C for 0.5 h, and a solution of tris(4-methoxybenzyl)tren (3.46 g; 6.83 mmol) in acetonitrile (20 mL) was added drop-wise. The reaction mixture was then stirred for 3 days at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting yellow oil was dissolved in CH₂Cl₂ (100 mL). The organic phase was successively washed with a 10% aqueous solution of NaOH (2 x 20 mL), brine (20 mL), and then concentrated in vacuo to give a yellow solid. This was then washed with diethyl ether to give pure *p*-MeOBnAzaPH⁺ as a white powder (2,8 g; 77 % yield).

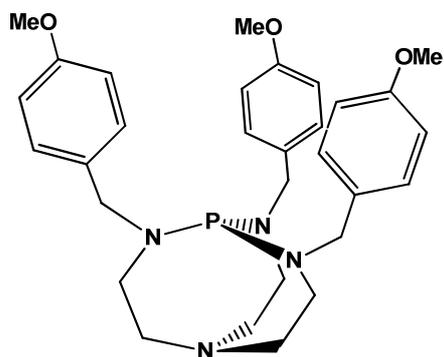
ESI-HRMS m/z calcd for C₃₀H₄₀N₄O₃P (M⁺) 535.2838, found 535.2849.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.04 (d, ³J = 8.60 Hz, 6H, ArH); 6.83 (d, ³J = 8.60 Hz, 6H, ArH); 5.77 (d, ¹J_{P-H} = 497 Hz, 1H, P-H); 4.06 (d, ³J_{P-H} = 17.05 Hz, 6H, ArCH₂N); 3.77 (s, 9H, ArOCH₃); 3.57-3.50 (m, 6H, N(CH₂)₂N); 3.07-2.99 (m, 6H, N(CH₂)₂N).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 159.30; 129.05; 129.00; 114.37; 55.36; 50.81; 47.00; 39.16.

³¹P NMR (CDCl₃): δ -12.38 (d, ¹J_{P-H} = 496 Hz).

10.1.5 Déprotonation



Synthesis of *p*-MeOBnProAzaP:

Azaphosphatrane *p*-MeOBnAzaPH⁺ (1,20 g; 2.24 mmol) was placed in a Schlenk flask and dissolved in THF (40 mL). Then, *t*-BuOK (540 mg, 4.82 mmol) was added and the mixture was stirred vigorously for two hours. The solvent was evaporated with a vacuum pump and toluene (20 mL) was added. The mixture was stirred for an additional 0.5 h and then the suspension was let to settle, and filtered under argon on a fritted glass. The filtrate was placed in a Schlenk tube and the solvent was removed under vacuum to give pure *p*-MeOBnProAzaP as a yellow oil (750 mg; 67% yield).

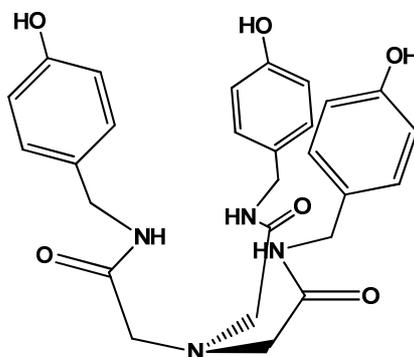
¹H NMR (THF-d₈): δ 5.42 (d, ³J = 8.55 Hz, 6H, ArH); 5.01 (d, ³J = 8.55 Hz, 6H, ArH); 2.29 (d, ³J_{P-H} = 9.25 Hz, 6H, ArCH₂N); 1.92 (s, 9H, ArOCH₃); 0.96-0.87 (m, 12H, N(CH₂)₂N).

¹³C NMR (THF-d₈): δ 157.00; 131.33; 127.02; 111.48; 52.4; 50.57; 48.99; 43.08.

³¹P NMR (THF-d₈): δ 125.30.

10.2 Ligands hémicryptophanes triamide et tren

10.2.1 Obtention du nitrilotriacétamide hydroxybenzylé



Synthesis of Tris(p-hydroxybenzylcarbamoylmethyl)-amine.

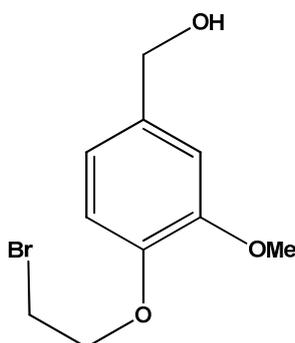
A 1 M boron tribromide solution in CH_2Cl_2 (200 mL, 200 mmol) was added dropwise at -78°C to a well-stirred solution of **9** (19.7 g, 35.9 mmol) in CH_2Cl_2 (450 mL). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 day. The solution was cooled to 0°C , and 10% aqueous solution of NaHCO_3 (600 mL) was added slowly. After addition of methanol (10 mL) the organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate ($3 \times 500\text{ mL}$). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , and the organic solvent was removed to give Tris(p-hydroxybenzylcarbamoylmethyl)-amine as a white solid (15.8 g, 87%).

ESI-MS m/z obsd 529.2075 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd 529.2063 for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6\text{Na}$).

^1H NMR (d_6 -DMSO, 297 K, 497.80 MHz): δ 9.30 (s, 3H, ArOH), 8.53 (t, 3H, $^3\text{J} = 5.47\text{ Hz}$, $\text{NHC}=\text{O}$), 7.025 (d, 6H, $^3\text{J} = 8.22\text{ Hz}$, ArH), 6.68 (d, 6H, $^3\text{J} = 8.22\text{ Hz}$, ArH), 4.165 (d, 6H, $^3\text{J} = 5.47\text{ Hz}$, ArCH_2), 3.27 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$).

^{13}C NMR (d_6 -DMSO, 297 K, 125.17 MHz): δ 169.8 ($\text{NHC}=\text{O}$), 156.2 (C_{ArO}), 129.4 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 115.0 (C_{Ar}), 58.0 (NCH_2), 41.4 (NCH_2).

10.2.2 Couplage entre l'alcool vanilique et le dibromoéthane



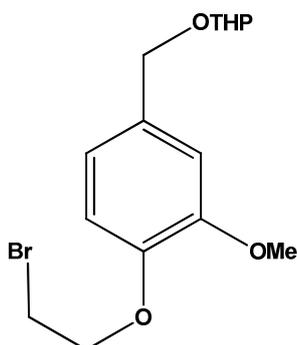
Synthesis of (4-(2-bromoethoxy)-3-methoxyphenyl)methanol

In a round bottom flask, vanillic alcohol (45 g, 292 mmol) and potassium carbonate (45 g, 326 mmol) were dispersed in absolute ethanol (500 mL). The mixture was warmed up to 50° C and dibromoethane (100 mL, 1.155 mol) was added. The temperature was raised to 100° C and the mixture was vigorously stirred for 6 hours. Then, the volatils were distilled under reduced pressure. The residue was dissolved and vigorously stirred overnight in a biphasic mixture of AcOEt (300 mL) and distilled water (300 mL). Then, 11.5 g of ((ethane-1,2-diylbis(oxy))bis(3-methoxy-4,1-phenylene))dimethanol²¹⁴ were filtrated on a fritted glass, and the filtrate was separated in a separatory funnel. The aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 150 mL), then the combined organic layers were subsequently washed with 10 % aqueous NaOH (3 x 100 mL). The combined organic layers were reduced under vacuo to afford a light brown solid. The solid was dissolved in boiling *i*-Pr₂O, and an immiscible oily brown phase decanted from the etherous phase. The two phases were separated in a separatory funnel, then the etherous phase was reduced under vacuo to afford pure (4-(2-bromoethoxy)-3-methoxyphenyl)methanol as a white solid (36 g, 47 %).

The purity of the product was assessed by comparison with a previously reported synthesis.

²¹⁴ Le produit de dicondensation de l'alcool vanillique sur le dibromoéthane

10.2.3 Protection par le tétrahydropyrane



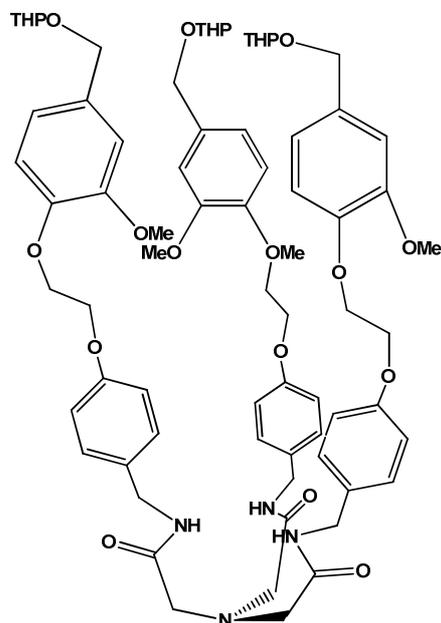
Synthesis of 2-((4-(2-bromoethoxy)-3-methoxybenzyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran

In a round bottom flask, (4-(2-bromoethoxy)-3-methoxyphenyl)methanol (36 g, 138 mmol), pyridinium *p*-toluene sulfonate (3,6 g, 14.3 mmol) and 2,3-dihydropyran (21.6 mL, 255 mmol) were dissolved in a 85/15 mixture of THF/CH₂Cl₂ (360 mL) and vigorously stirred for 3 hours at room temperature. Then, the solvents were distilled under reduced pressure and the residue was dissolved in CH₂Cl₂ (150 mL) and washed with distilled water (150 mL). The organic phase was reduced under vacuo and the residue was filtrated through flash chromatography on a silica gel with a 60/40 of petroleum ether/Et₂O to afford pure 2-((4-(2-bromoethoxy)-3-methoxybenzyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran as a white solid (41.5g, 88 %).

As for the precedent synthesis, the purity of the product was assessed by comparison with a previously reported synthesis.

10.2.4 Hémicryptophane triamide

a) Le précurseur de cyclisation



Synthesis of the cyclisation precursor.

Compounds Tris(*p*-hydroxybenzylcarbamoylmethyl)-amine (6.63 g, 13.1 mmol) and 2-((4-(2-bromoethoxy)-3-methoxybenzyle)oxy)tetrahydro-2H-pyran (14.87 g, 43.1 mmol) and Cs_2CO_3 (18.89 g, 57.9 mmol) were dissolved in DMF (60 mL). The solution was heated at 80 °C for 1 day. The mixture was cooled to room temperature, and distilled water (250 mL) was added. The aqueous mixture was then extracted with ethyl acetate (4 × 150 mL). The combined organic layers were washed with distilled water (2 × 150 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under vacuum. The crude product was dissolved in CH_2Cl_2 and precipitated with diethyl ether to give pure cyclisation precursor as a white powder (9.9 g, 58%).

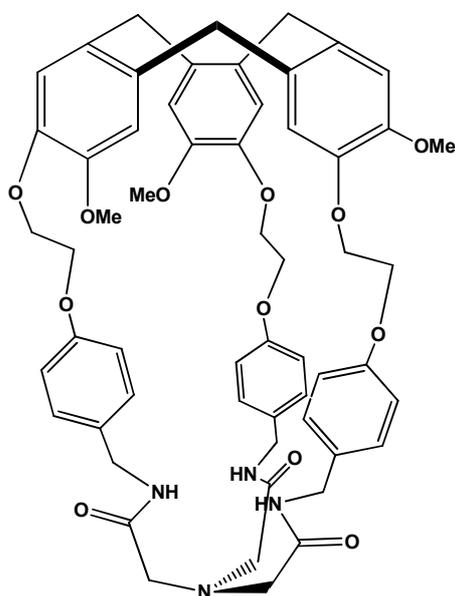
ESI-MS m/z obsd 1321.6171 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd 1321.6148 for $\text{C}_{72}\text{H}_{90}\text{N}_4\text{O}_{18}\text{Na}$).

^1H NMR (CDCl_3 , 297 K, 497.80 MHz): δ 7.41 (t, 3H, $^3\text{J}=5.52$ Hz, $\text{NHC}=\text{O}$), 7.10 (d, 6H, $^3\text{J} = 8.62$ Hz, ArH), 6.86-6.90 (m, 9H, ArH), 6.83 (d, 6H, $^3\text{J} = 8.66$ Hz, ArH), 4.70 (d, 3H, $^2\text{J} = 11.71$ Hz, ArCH_2O), 4.66 (t, 3H, $^3\text{J} = 3.64$ Hz, OTHP), 4.42 (d, 3H, $^2\text{J} = 11.71$ Hz, ArCH_2O), 4.23-4.34 (m, 18H, ArCH_2N ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3.91 (m, 3H, OTHP), 3.82 (s, 9H, ArOMe), 3.53 (m, 3H, OTHP), 3.25 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$) 1.47-1.89 (m, 18H, OTHP).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 297 K, 125.17 MHz): δ 170.1 (NHC=O), 158.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$), 149.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$), 147.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$), 131.8 (C_{Ar}), 130.4 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 120.5 (C_{Ar}), 114.8 (C_{Ar}), 114.0 (C_{Ar}), 112.0 (C_{Ar}), 97.6 (OCO), 68.7 (CH_2O), 67.8 (CH_2O), 66.5 (CH_2O), 62.3 (CH_2O), 60.2 (NCH_2), 55.9 (OMe), 42.8 (NCH_2), 30.6, 25.4, 19.5 (OTHP).

Anal. Calcd for $\text{C}_{72}\text{H}_{90}\text{N}_4\text{O}_{18} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 63.33; H, 6.70; N, 4.05. Found: C, 63.65; H, 6.68; N, 4.21.

b) L'hemicryptophane triamide



Synthesis of HC-Triamide

Cyclisation precursor (2.50 g, 1.93 mmol) was dissolved in formic acid (2.5 L). The mixture was stirred for 1 day at room temperature, and then the formic acid was removed under vacuum. The brown residue was dissolved in chloroform (100 mL), and aqueous K_2CO_3 (10%, 50 mL) was added. The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with chloroform (2×100 mL). The combined organic layers were dried with Na_2SO_4 , and then the organic solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using a 15:3 mixture of chloroform and methanol as eluent to give HC-Triamide (575 mg, 30%) as a white powder. Crystallization from CH_2Cl_2 gave suitable material for X-ray crystallography analysis.

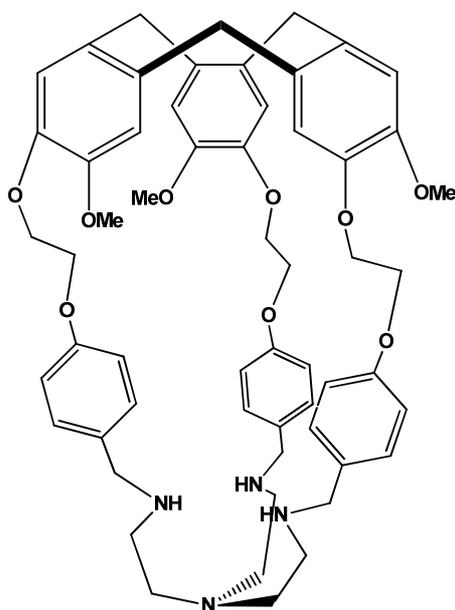
ESI-MS m/z obsd 1015.4093 ($[M + Na]^+$, calcd 1015.4105 for $C_{57}H_{60}N_4O_{12}Na$).

1H NMR ($CDCl_3$, 297 K, 497.80 MHz): δ 7.04 (s, 3H, ArH), 6.82 (s, 3H, ArH), 6.75 (l, 3H, NHC=O), 6.655 (d, 6H, $^3J = 8.56$ Hz, ArH), 6.35 (d, 6H, $^3J = 8.56$ Hz, ArH), 4.77 (d, 3H, $^2J = 13.69$ Hz, Ha), 4.49-4.55 (m, 3H, $O(CH_2)_2O$), 4.31-4.37 (m, 3H, $O(CH_2)_2O$), 4.20-4.28 (m, 6H, $O(CH_2)_2O$; ArCH₂N), 4.13-4.19 (m, 3H, $O(CH_2)_2O$), 3.70 (dd, 3H, ArCH₂N), 3.64 (s, 9H, ArOMe), 3.55 (d, 3H, $^2J = 13.69$ Hz, He), 3.18 (d, 3H, $^2J = 16.49$ Hz, $N(CH_2)_3$), 3.12 (d, 3H, $^2J = 16.49$ Hz, $N(CH_2)_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 297 K, 125.17 MHz): δ 169.5 (NHC=O), 157.7 ($C_{Ar}O$), 148.3 ($C_{Ar}O$), 146.3 ($C_{Ar}O$), 132.9 (C_{Ar}), 131.8 (C_{Ar}), 130.35 (C_{Ar}), 128.76 (C_{Ar}), 116.61 (C_{Ar}), 114.92 (C_{Ar}), 113.6 (C_{Ar}), 67.9 (OCH_2), 67.3 (OCH_2), 60.9 (NCH_2), 55.8 (OMe), 42.7 (NCH_2), 36.5 (ArCAr).

Anal. Calcd for $C_{57}H_{60}N_4O_{12} \cdot 2CH_2Cl_2$: C, 60.93; H, 5.55; N, 4.82. Found: C, 60.63; H, 5.58; N, 5.01.

10.2.5 Hémicryptophane tren



Synthesis of Tren-hemicryptophane.

Compound HC-triamide (310 mg) was dissolved under vigorous stirring in a 2 M solution of $H_3B.SMe_2$ in THF (15 mL). The solution was stirred for 1 week at 65 °C. After the mixture

cooled to room temperature, methanol (6 mL) and aqueous 1 M HCl (1 mL) were successively added dropwise. The solution was then heated at 40 °C for 1 day. The solvents were removed under vacuum, and the residue was dissolved in chloroform (10 mL). Methanol (7 mL) and aqueous 1 M HCl (1 mL) were then added, and the mixture was stirred for 2 days at 60 °C. The solvents were removed, and the residue was dissolved in chloroform (50 mL) and aqueous 1 M NaOH (50 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with chloroform (3 × 40 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using a 90:10:2 mixture of CH₂Cl₂, methanol, and triethylamine to give HC-tren as a white solid (89 mg, 30%). Crystals suitable for X-ray crystallography were obtained by allowing pentane to slowly diffuse in a concentrated solution of HC-tren in CH₂Cl₂ at 5 °C.

ESI-MS *m/z* obsd 951.4916 ([M + H]⁺, calcd 951.4908 for C₅₇H₆₇N₄O₉). ¹H NMR (CDCl₃, 297 K, 497.80 MHz): δ 7.01 (s, 3H, ArH), 6.91 (br, 6H, ArH), 6.82 (s, 3H, ArH), 6.48 (d, 6H, ³J = 7.56 Hz, ArH), 4.75 (d, 3H, ²J = 13.63 Hz, Ha), 4.14-4.42 (m, 12H, O(CH₂)₂O), 3.65 (s, 9H, OMe), 3.54 (d, 3H, ²J = 13.63 Hz, He), 3.43-3.54 (br, 6H, ArCH₂N), 2.48-2.70 (br, 12H, N(CH₂)₂N).

¹³C NMR (CDCl₃, 297 K, 125.17 MHz): δ 157.4 (NHC=O), 148.3 (C_{Ar}O), 146.4 (C_{Ar}O), 133.0 (C_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 131.7 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 116.8 (C_{Ar}), 114.7 (C_{Ar}), 113.5 (C_{Ar}), 67.7 (OCH₂), 67.6 (OCH₂), 55.9 (OMe), 55.6 (NCH₂), 53.0 (NCH₂), 47.0 (NCH₂), 36.5 (ArCAr).

10.2.6 X-ray Crystallography.

HC-triamide □ CH₂Cl₂: C₅₈H₆₂Cl₂N₄O₁₂, Mw 1078.05 monoclinic P21/n, a = 10.997(5) Å, b = 18.282(5) Å, c = 28.996(5) Å, β = 95.320(5), V = 5804(3) Å³, D_c = 1.230 g cm⁻³, Z = 4, μ = 0.17 mm⁻¹, R₁ = 0.136, wR₂ = 0.144 for 3218 reflections with I > 2σ(I).

HC-tren □ Pentane : C₆₂H₇₈N₄O₉, Mw 1023.32 trigonal R-3, a = 16.61(2) Å, b = 16.61(8) Å, c = 37.24(1) Å, V = 8897(3) Å³, D_c = 1.148 g cm⁻³, Z = 2, μ = 0.08 mm⁻¹, R₁ = 0.139, wR₂ = 0.171 for 1469 reflections with I > 2σ(I).

Crystal Structure Determinations of HC-triamide □ CH₂Cl₂ and HC-Tren □ pentane

The crystallization of HC-triamide from a CH₂Cl₂ solution gave suitable material for X-ray crystallography analysis. Suitable crystals of HC-Tren for X-ray analysis were obtained by allowing pentane to slowly diffuse in a concentrated solution of HC-Tren in CH₂Cl₂ at 5 °C. Both compounds afforded solvates HC-triamide □ CH₂Cl₂ and HC-Tren □ pentane.

Data collection: Processing of the data was performed by the KappaCCD analysis softwares.²¹⁵ The lattice constants were refined by least-square refinement. No absorption correction was applied to the data sets. Structure solution and refinement: Each system was attributed according to the observed systematic extinctions and the structures have been solved in the appropriate space group. For each compound the structure was solved by direct methods using the SIR97 program²¹⁶ combined to Fourier difference syntheses and refined against F using reflections with $[I/\sigma(I) > 2]$ with the CRYSTALS program.²¹⁷ Atomic displacements parameters for non-hydrogen atoms have been refined with anisotropic terms. After anisotropic refinement, all the hydrogen atoms are found with a Fourier Difference. Table II.S1 summarizes the crystallographic data and refinement details for each compound.

²¹⁵ Nonius, Kappa CCD Program Package: COLLECT, DENZO, SCALEPACK, SORTAV, Nonius B.V., Delft, The Netherlands, 1999.

²¹⁶ Cascarano G., Altomare A., Giacovazzo C., Guagliardi A., Moliterni A.G.G., Siliqi D., Burla M.C., Polidori G. and Camalli M., *Acta Crystallogr.*, **1996**, A52, C-79

²¹⁷ Watkin D.J., Prout C.K., Carruthers, J. R., Betteridge, P. W., CRISTAL Issue 11, CRISTAL Issue 11, Chemical Crystallography Laboratory, Oxford, UK, 1999

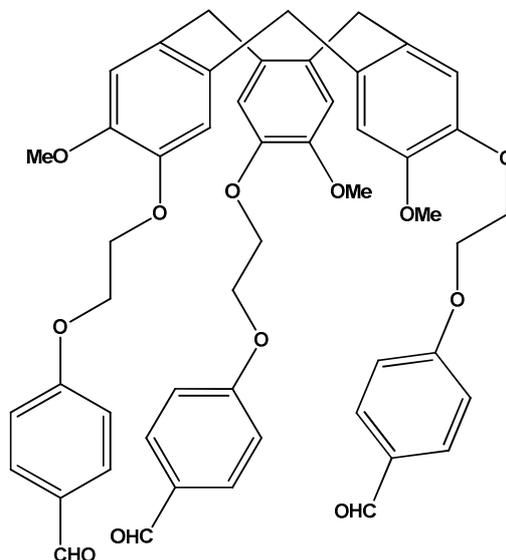
Table II.S1 : Crystal Data and Structure Refinement for HC-Triamide • CH₂Cl₂ and HC-tren • pentaneTable S1. Crystal Data and Structure Refinement for **HC-Triamide** and **HC-Tren**

	HC-Triamide	HC-Tren
molecular formula	C ₃₈ H ₆₂ Cl ₂ N ₄ O ₁₂	C ₆₂ H ₇₈ N ₄ O ₉
formula weight	1078.05	1023.32
crystal system	Monoclinic	Trigonal
space group	P21/n (No. 14)	R-3 (No. 148)
Z	4	2
a (Å)	10.997(5)	16.61(2)
b (Å)	18.282(5)	16.61(8)
c (Å)	28.996(5)	37.24(1)
α (°)	90	90
β (°)	95.320(5)	90
γ (°)	90	120
V (Å ³)	5804(3)	8897(3)
T (K)	300	300
λ (Mo K _α)	0.71069	0.71069
D _c (g cm ⁻³)	1.230	1.148
μ (mm ⁻¹)	0.17	0.08
h	0 - 11	-16 - 14
k	0 - 19	-15 - 19
l	-31 - 31	-38 - 42
parameters	685	232
absorption correction	none	none
reflections collected/unique	7620/7376	7275/2998
unique reflections I > 2σ(I)	3218	1469
θ _{max} (°)	22.8	24.2
R _{int}	0.000	0.073
Goodness-of-fit	1.02	1.13
R ₁ (I > 2σ(I)) ^a	0.136	0.139
wR ₂ (I > 2σ(I)) ^b	0.144	0.171
Δρ _{min} / Δρ _{max} (e Å ⁻³)	-0.51 / 1.55	-0.51 / 0.61

$$^a R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}; \quad ^b wR_2 = \frac{\sum [w((F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w F_o^4)]^{1/2}}$$

10.3 Synthèse alternative de l'hémicryptophane tren

10.3.1 Couplage entre le CTV tribromé et le parahydroxybenzaldéhyde



Synthesis of the Tris(benzaldehyde)CTV

A solution of Tris(ethylbromide)CTV, *p*-hydroxybenzaldehyde (3.3 eq) and Cs₂CO₃ (4.41 eq) in DMF was stirred overnight at 80°C.

The mixture was cooled to room temperature, the solvent was evaporated off and distilled water was added (100 mL). The aqueous mixture was extracted with ethyl acetate and/or CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed with 10% aqueous NaOH (200 mL) and with distilled water (200mL), then dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under vacuum to give the precursor of cyclization, which was then reacted in the next step without further purification.

¹H NMR (CDCl₃, 298 K, 500.1 MHz) δ : 9,90 (s, 3H, CHO) ; 7,81 (d, J = 5 Hz, 6H, ArH) ; 7,02-6,95 (m, 9H, ArH) ; 6.86 (s, 6H, ArH) ; 4.78 (d, J = 13,8 Hz, 3H, ArCH₂Ar) ; 4,43-4,32 (m, 12 H, OCH₂CH₂O) ; 3,79 (s, 9H, OCH₃) ; 3.57 (d, J = 13.5 Hz, ArCH₂Ar)

¹³C NMR (CDCl₃, 298 K, 125.7 MHz) δ : 190.80 (CHO) ; 163.62 (C_{Ar}) ; 148.86 (C_{Ar}) ; 146.70 (C_{Ar}) ; 133.52 (C_{Ar}O) ; 131.96 (C_{Ar}H) ; 131. (C_{Ar}O) ; 130.33 (C_{Ar}O) ; 117.25 (C_{Ar}H) ; 114.89 (C_{Ar}H) ; 114.04 (C_{Ar}H) ; 68.18 (OCH₂) ; 66.93 (OCH₂) ; 56.22 (OCH₃) ; 36.48 (ArCAr).

ESI-MS m/z obsd 875.3025 ([M+Na]⁺, calcd 875.3038 for C₅₁H₄₈O₁₂Na).

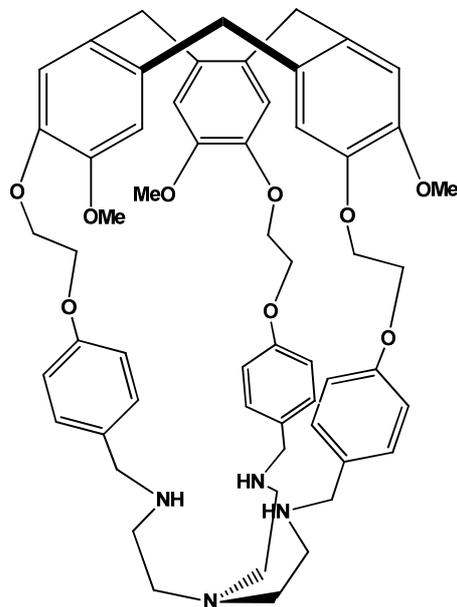
IR (KBr) ν = 2931; 2831; 1685; 1601; 1577; 1510 cm^{-1} .

mp > 300°C

Scale-up procedure for the synthesis of Tris(benzaldehyde)CTV.

In a 100 mL three necked round bottom flask, compound Tris(ethylbromide)CTV (2.00 g, 2.74 mmol) was dissolved in DMF (40 mL). Then, Cs_2CO_3 (2.95 g, 9.04 mmol, 3.3 eq.) was added, followed by phydroxybenzaldehyde (1.1 g, 9.02 mmol, 3.3 eq.). The mixture was vigorously stirred at 40° C overnight, and subsequently transferred in a separatory funnel. The organic phase was diluted with ethyl acetate (250 mL) and successively washed with H_2O (2 x 100 mL), 10% aqueous NaOH (2 x 100 mL) and H_2O (1 x 100 mL). Then, the organic phase was dried over Na_2SO_4 prior to evaporation of removed under reduced pressure. Tris(benzaldehyde)CTV (2.15 g, 2.52 mmol, 92% yield) was obtained as a yellowish solid and used without further purification.

10.3.2 Cyclisation



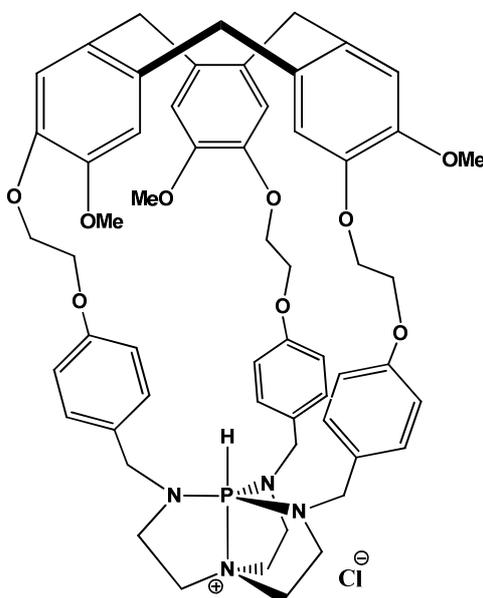
Scale-up procedure for the synthesis of compound HC-Tren

A solution of tris(2-aminoethyl)amine (404 mg, 2.77 mmol, 1.1 eq.) in a mixture of chloroform and methanol (400 mL, v/v 1/1) was added dropwise to a solution of

Tris(benzaldehyde)CTV (2.15g, 2.52 mmol, 1 eq.) in a mixture of chloroform and methanol (800 mL, v/v 1/1) for 24 h. The reaction mixture was stirred for 24h. Sodium borohydride (3 g, 79.3 mmol, 30 eq.) was then added to the reaction mixture cooled to 0°C, which was then allowed to warm up to room temperature and stirred for 3 h. The solvents were removed under vacuum. The residue was dissolved in chloroform (300 mL) and 10% aqueous NaOH (300 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with chloroform (2×300 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the organic solvent was removed under vacuum. The crude compound (2.46 g) was recovered and polymeric species were then precipitated in dichloromethane and diethylether and the filtrate was evaporated to give pure compound HC-Tren (1.88 g, 19.7 mmol, 77 % yield). NMR, mass spectrometry, and IR spectra were found identical to those reported in our previous synthesis (cf. 10.2.5).

10.4 Hémicryptophane azaphosphatrane

10.4.1 Introduction du phosphore



Synthesis of HC-AzaPH+

In an ice-bath cooled round bottom flask, tris(dimethylamino)phosphine (0.075 mL; 0.41 mmol) was dissolved acetonitrile (6 mL) and phosphorous trichloride (0.020 mL; 0.23 mmol)

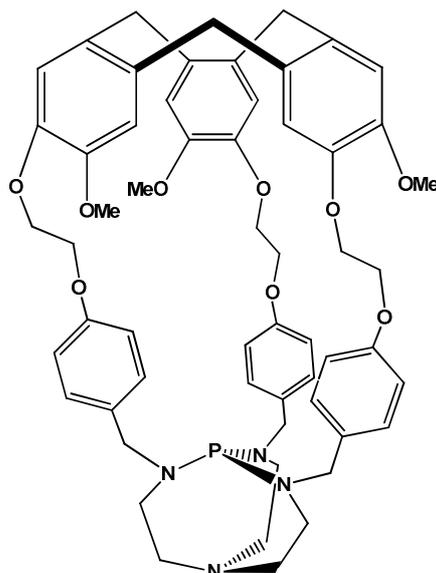
was then added drop-wise. The reaction mixture was vigorously stirred at 0°C for 0.5 h, and a solution of hemicyptophane HC-Tren (380 mg; 0.40 mmol) in acetonitrile (3 mL) was added dropwise. The mixture was then heated to 40°C for 2 days. The solvent was then removed under vacuum and the residue was eluted on a PLC plate with CH₂Cl₂/MeOH (15/2) to give pure HC-AzaPH⁺ (130 mg; 35% yield) as a white solid.

ESI-HRMS *m/z* calcd for C₅₇H₆₄N₄O₉P (M⁺) 979.4411, found 979.4417.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.30 (s, 3H, ArH); 6.95 (s, 3H, ArH); 6.13 (d, 3J = 8.25 Hz, 6H, ArH); 5.98 (d, 3J = 8.25 Hz); 4.81-4.91 (m, 3H, O(CH₂)₂O); 4.86 (d, 2J = 13.8 Hz, 3H, Ha); 4.42 (d, 1JP-H = 490 Hz, 1H, P-H); 4.41-4.17 (m, 9H, O(CH₂)₂O); 3.88-3.76 (m, 3H, N(CH₂)₂N); 3.66 (d, 2J = 13.8 Hz, 3H, He); 3.59 (s, 9H, ArOCH₃); 3.43 (dd, 3JP-H = 34.6 Hz, 3JH-H = 15.2 Hz, 3H, ArCH₂N); 3.33-3.15 (m, 9H, N(CH₂)₂N); 2.70 (dd, 3JP-H = 13.6 Hz, 3JH-H = 15.2 Hz, 3H, ArCH₂N). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.27; 147.20; 146.45; 132.03; 131.71; 131.31; 129.01; 114.95; 114.61; 112.74; 70.23; 65.65; 55.12; 50.38; 47.63; 42.54; 36.80. ³¹P NMR (CDCl₃): δ -32.51 (d, 1JP-H = 490 Hz).

10.4.2 Déprotonation du phosphore

Synthesis of HC-ProAzaP



HC-AzaPH⁺ (60 mg; 0.059 mmol) was placed in a Schlenk flask, and dissolved in THF (4 mL). Then t-BuOK (14 mg, 0.125 mmol) was added and the mixture was stirred vigorously for 2 h. The solvent was evaporated directly with a vacuum pump and toluene (4 mL) was added. The mixture was stirred for an additional 0.5 h, and then the suspension was let to settle, and filtered under argon on a fritted glass. The filtrate was placed in a Schlenk tube and the solvent was removed under vacuum to give pure HC-ProAzaP as a white solid (47 mg; 80% yield).

¹H NMR (toluene-d₈): δ 6.88 (d, ³J = 8.60 Hz, 6H, ArH); 6.81 (s, 3H, ArH); 6.69 (s, 3H, ArH); 6.54 (d, ³J = 8.60 Hz, 6H, ArH); 4.59 (d, ²J = 13.50 Hz); 4.04-3.91 (m, 12H, O(CH₂)₂O); 3.88 (dd, 3H, ArCH₂N); 3.81 (dd, 3H, ArCH₂N); 3.47 (s, 9H, ArOCH₃); 3.39 (d, ²J = 13.50 Hz, 3H, He); 2.90-2.82 (m, 3H, N(CH₂)₂N); 2.76-2.70 (m, 6H, N(CH₂)₂N); 2.65-2.58 (m, 3H, N(CH₂)₂N).

¹³C NMR (toluene-d₈): δ 157.38; 149.64; 147.24; 134.06; 133.54; 132.06; 128.54; S4118.55; 115.16; 114.88; 68.73; 67.22; 55.87; 55.49; 52.46; 48.87; 36.19.

³¹P NMR (toluene-d₈): δ 120.64.

10.5 Expériences de déprotonation

10.5.1 Determination of pKa

Determination of pKa of HC-ProAzaP.

To a solution of MeProAzaP (15.2 mg 0.070 mmol) in dry CD₃CN (0.40 mL) in an NMR tube was added 11.4 mg (0.011 mmol) of MeAzaPH⁺ salt. The thermodynamic equilibration was reached once the values of the integration of the ³¹P NMR signals, representing the four species shown in Eq.S1, keep constant with time. As the ³¹P NMR signals of HC-ProAzaP and MeProAzaP overlap, ¹H NMR was used to determined the **HC-ProAzaP/HC-AzaPH⁺** ratio. Both set of data afforded the molar ratios and hence the Ka values. The pKa = -log Ka was then calculated. The ³¹P NMR integration values were substituted for the concentrations of the individual species in Eq. II.S1.

$$K_{A1}/K_{A2} = \frac{[A_1^-] \cdot [A_2H]}{[A_1H] \cdot [A_2^-]}$$

Equation II.S1 : Relation entre les constantes d'acidité

10.5.2 Determination of pKa of *p*-MeOBnProAzaP.

To a solution of MeProAzaP (15.2 mg 0.070 mmol) in dry CD₃CN (0.40 mL) in an NMR tube was added 11.4 mg (0.011 mmol) of *p*-MeOBnAzaPH⁺ salt. The thermodynamic equilibration was reached once the values of the integration of the ³¹P NMR signals, representing the four species keep constant with time. No overlapping of the signals was observed in that case. This afforded the molar ratios of the species in solution, and the pKa = - log Ka value was then calculated from the derived relationship. The ³¹P NMR integration values were substituted for the concentrations of the individual species.

10.5.3 Kinetic experiments

Rate constant of proton transfer for HC-ProAzaP and *p*-MeOBnProAzaP was determined using the same procedure as those described for pKa measurement, except that ³¹P and ¹H NMR spectra were taken at different times. The values of the integration of the NMR signals were substituted for the concentrations of the individual species.

X-ray crystallography

X-ray diffraction data for HC-AzaPH⁺Cl⁻ were collected at low temperatures with use of an oil-coated shock cooled crystal on a Bruker-AXS APEX2 diffractometer with MoKa radiation (λ = 0.71073 Å). The structure was solved by direct methods (SHELXS-97)²¹⁸ and all non-hydrogen atoms were refined anisotropically by the least-squares method on F².²¹⁹ The low data quality is due to very weak diffracting crystals and only main features of the structure can be discussed.

Crystal data for HC-AzaPH⁺Cl⁻: C_{61.5}H₇₈Cl₁₀N₄O_{11.5}P, *M* = 1442.75, monoclinic, *C*2/*c*, *a* = 27.8(3) Å, *b* = 26.2(3) Å, *c* = 21.3(2) Å, *V* = 12907(258) Å³, *Z* = 8, *T* = 173(2) K, 48340 reflections (7075 independent, *R*_{int} = 0.4040), largest electron density residue: 0.719 e Å⁻³, *R*1

²¹⁸ SHELXS-97, G. M. Sheldrick, Acta Crystallogr. 1990, A46, 467.

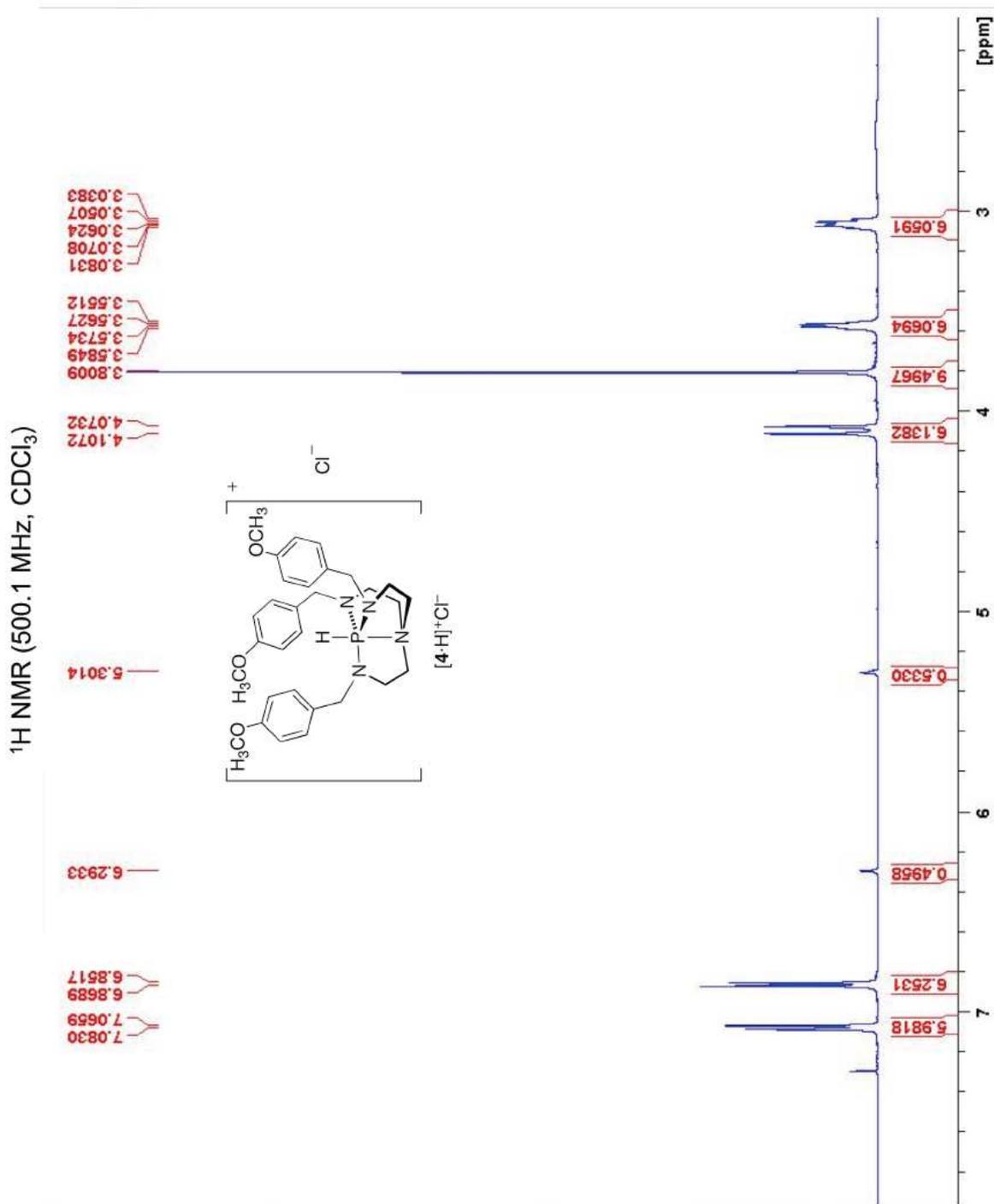
²¹⁹ SHELXL-97, Program for Crystal Structure Refinement, G. M. Sheldrick, University of Göttingen 1997

(for $I > 2\sigma(I)$) = 0.1305 and $wR2$ = 0.4145 (all data). CCDC 799109 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

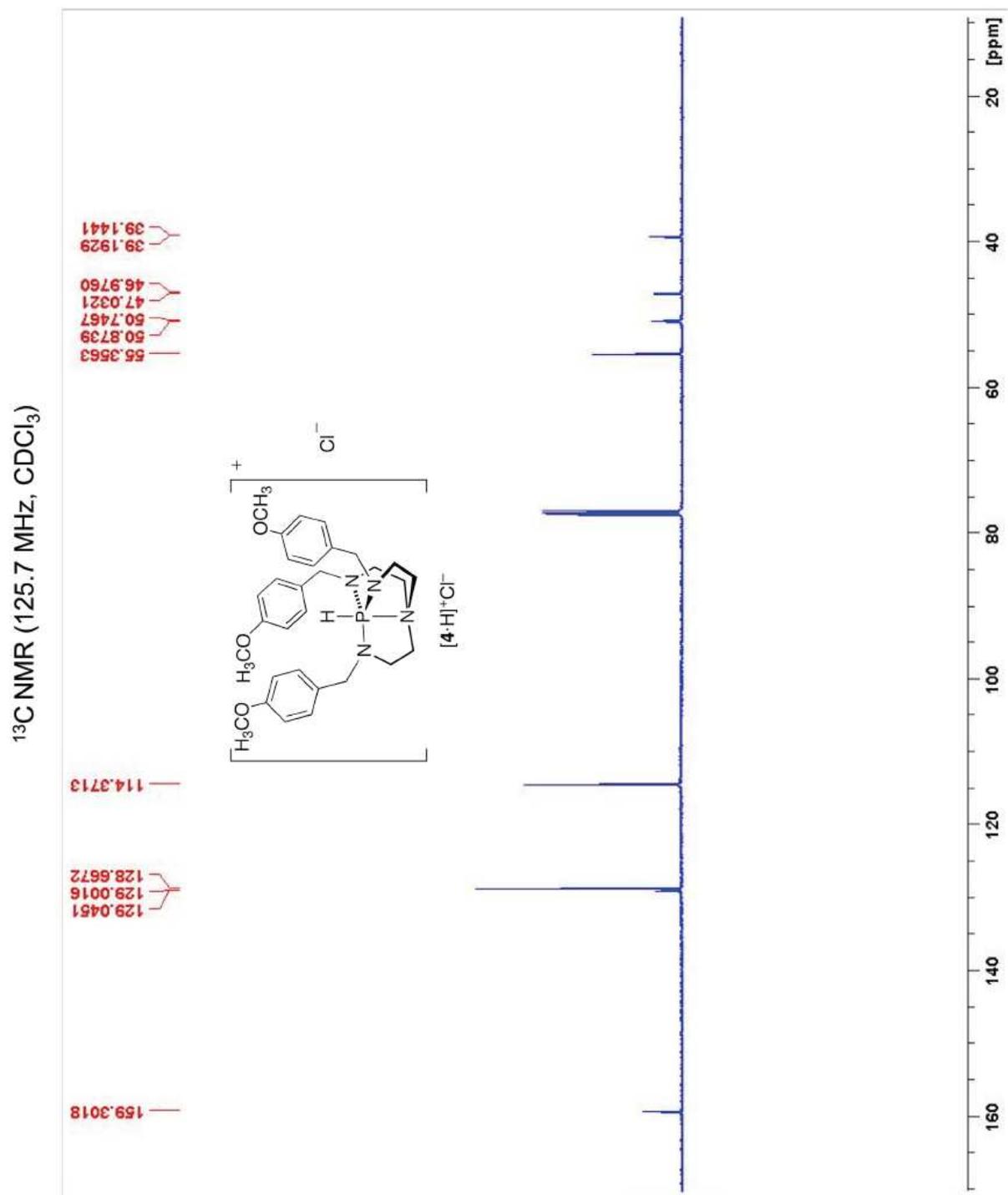
10.6 Spectres RMN

i) NMR spectra of *p*-MeOBnAzaPH⁺

¹H NMR spectrum of *p*-MeOBnAzaPH⁺

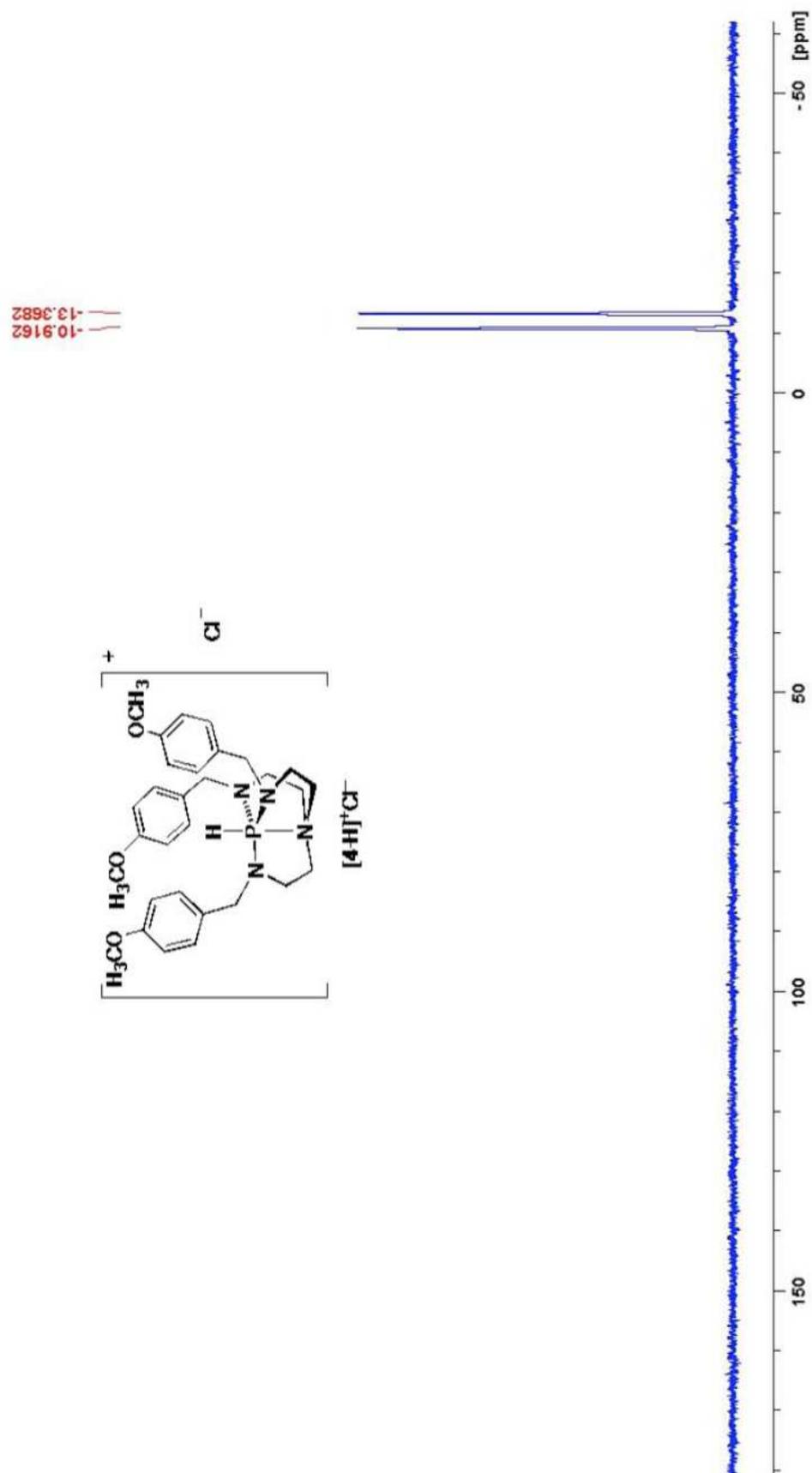


^{13}C NMR spectrum of *p*-MeOBnAzaPH⁺



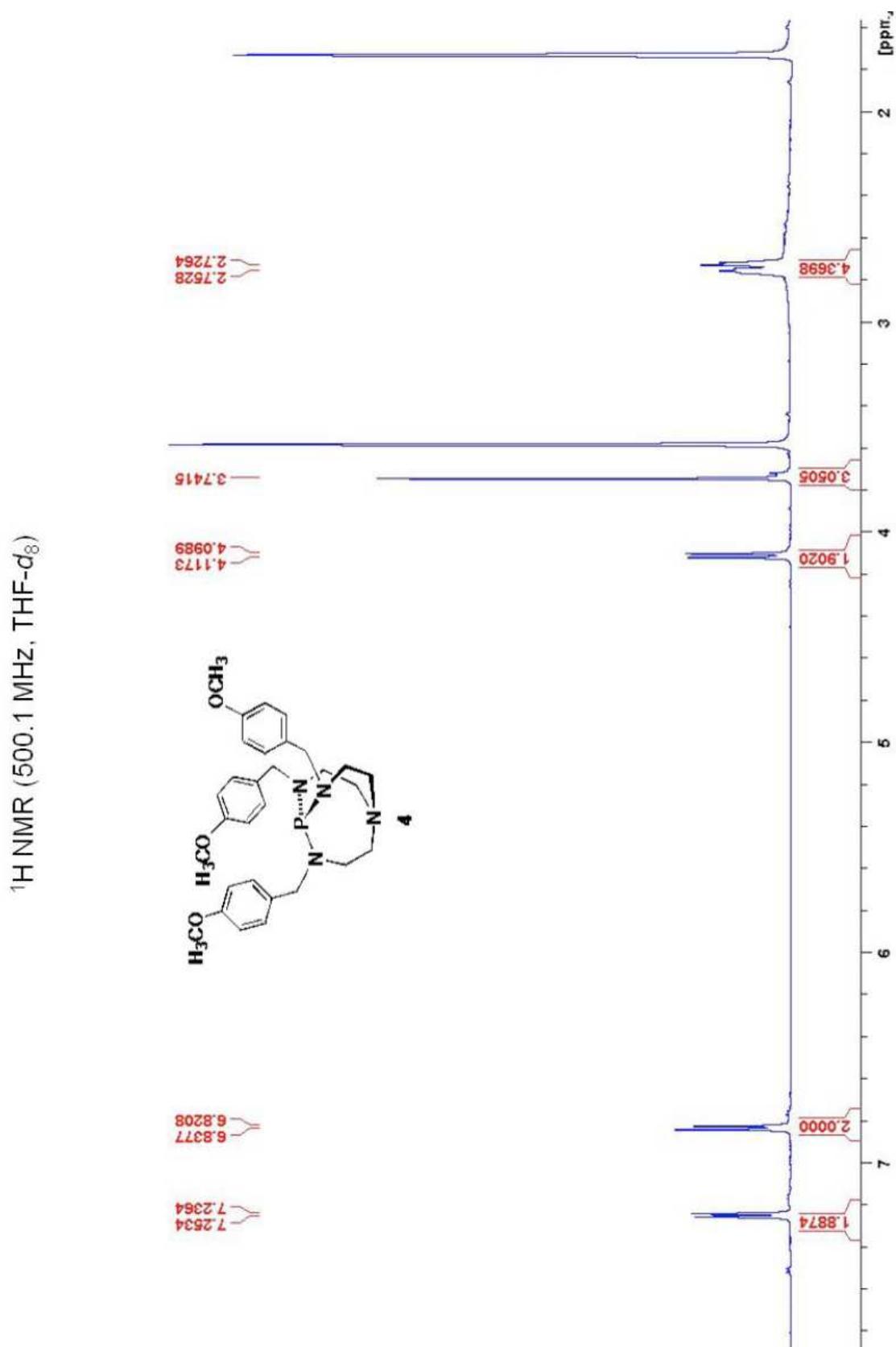
^{31}P NMR spectrum of *p*-MeOBnAzaPH⁺

^{31}P NMR (202.4 MHz, CDCl_3)

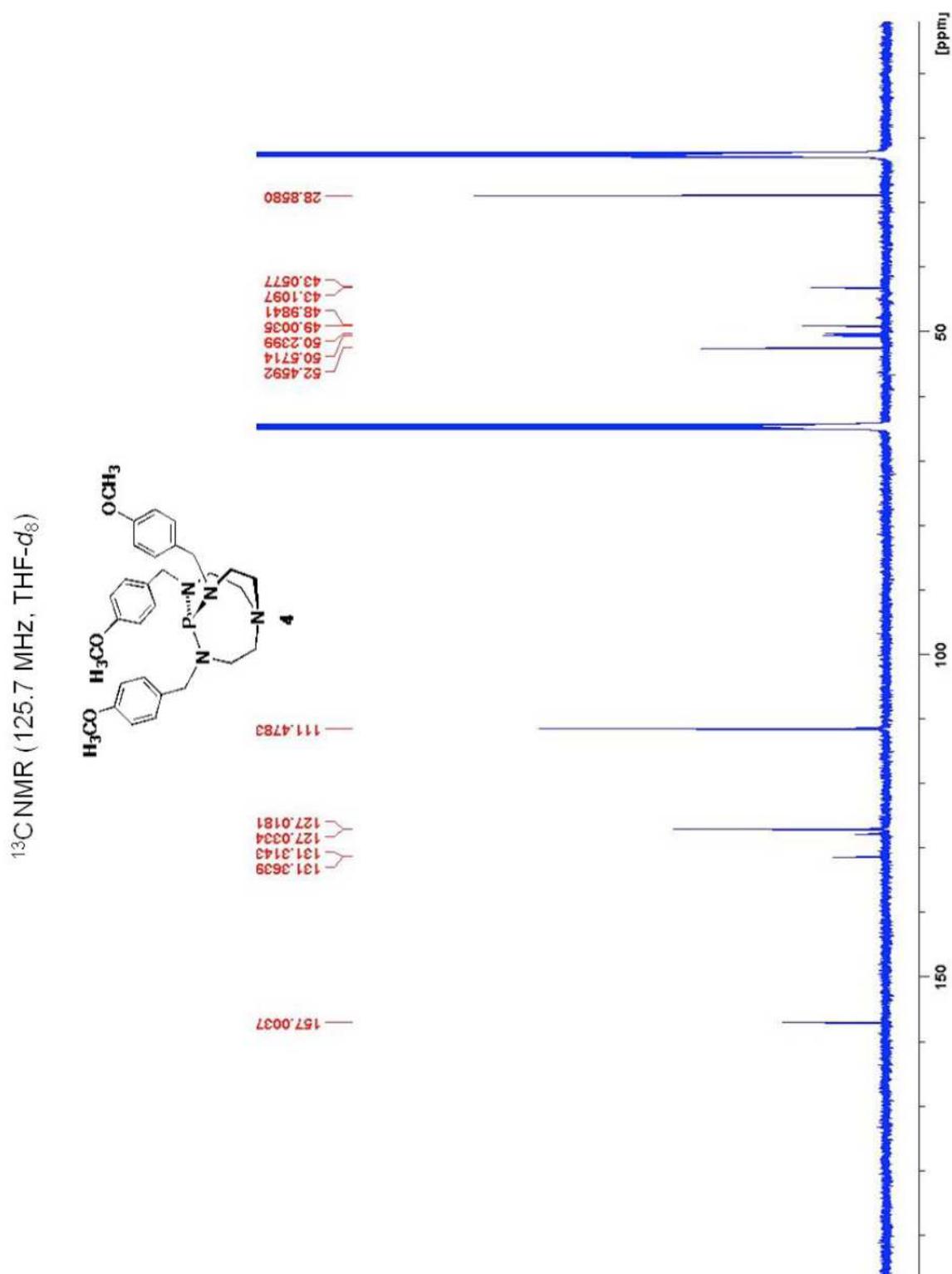


ii) NMR spectra of *p*-MeOBnProAzaP

¹H NMR spectrum of *p*-MeOBnProAzaP

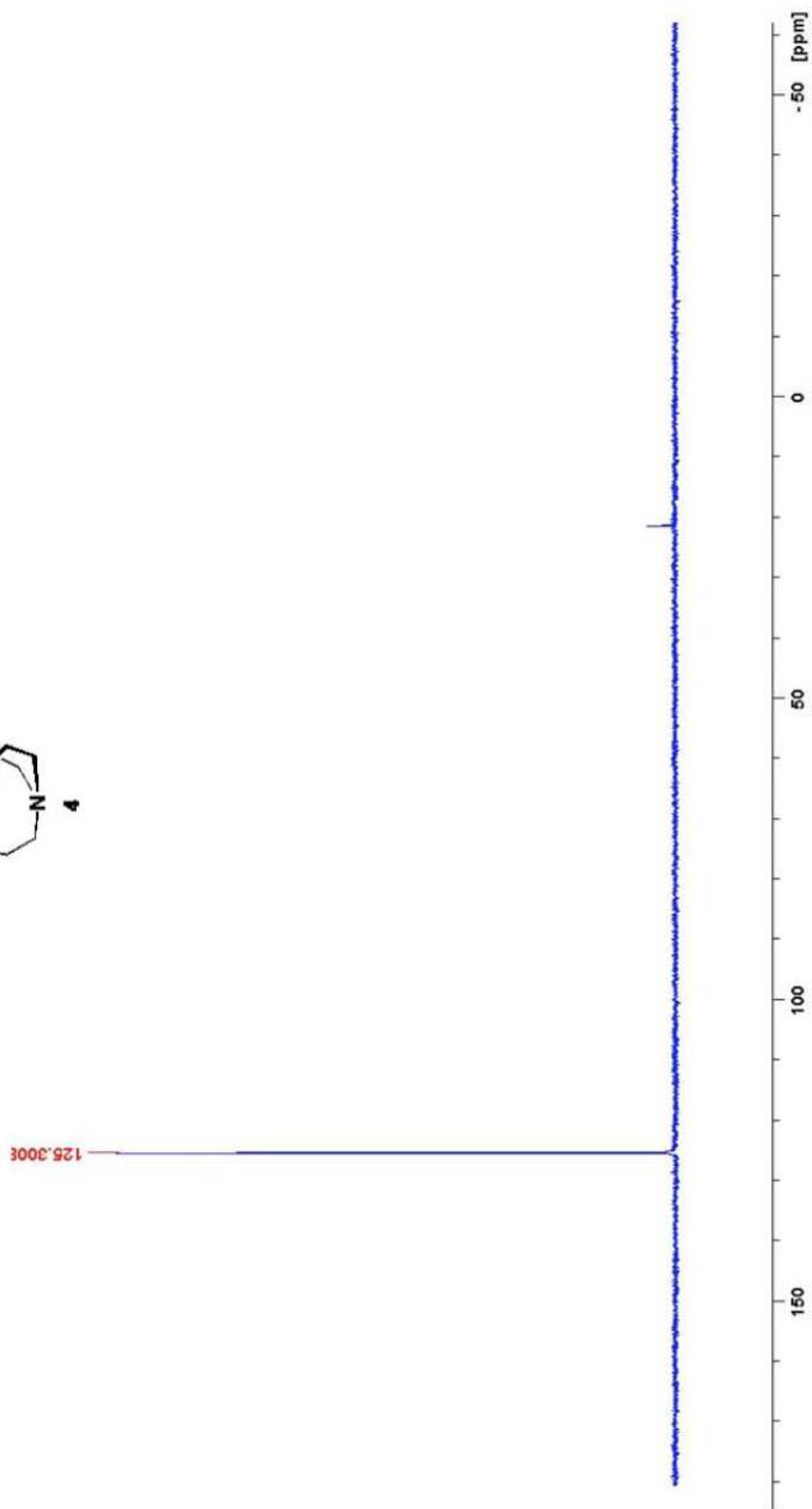
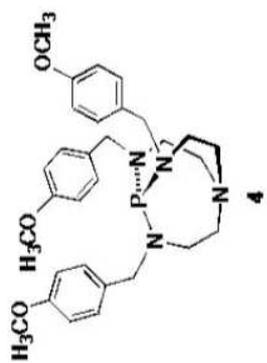


^{13}C NMR spectrum of *p*-MeOBnProAzaP



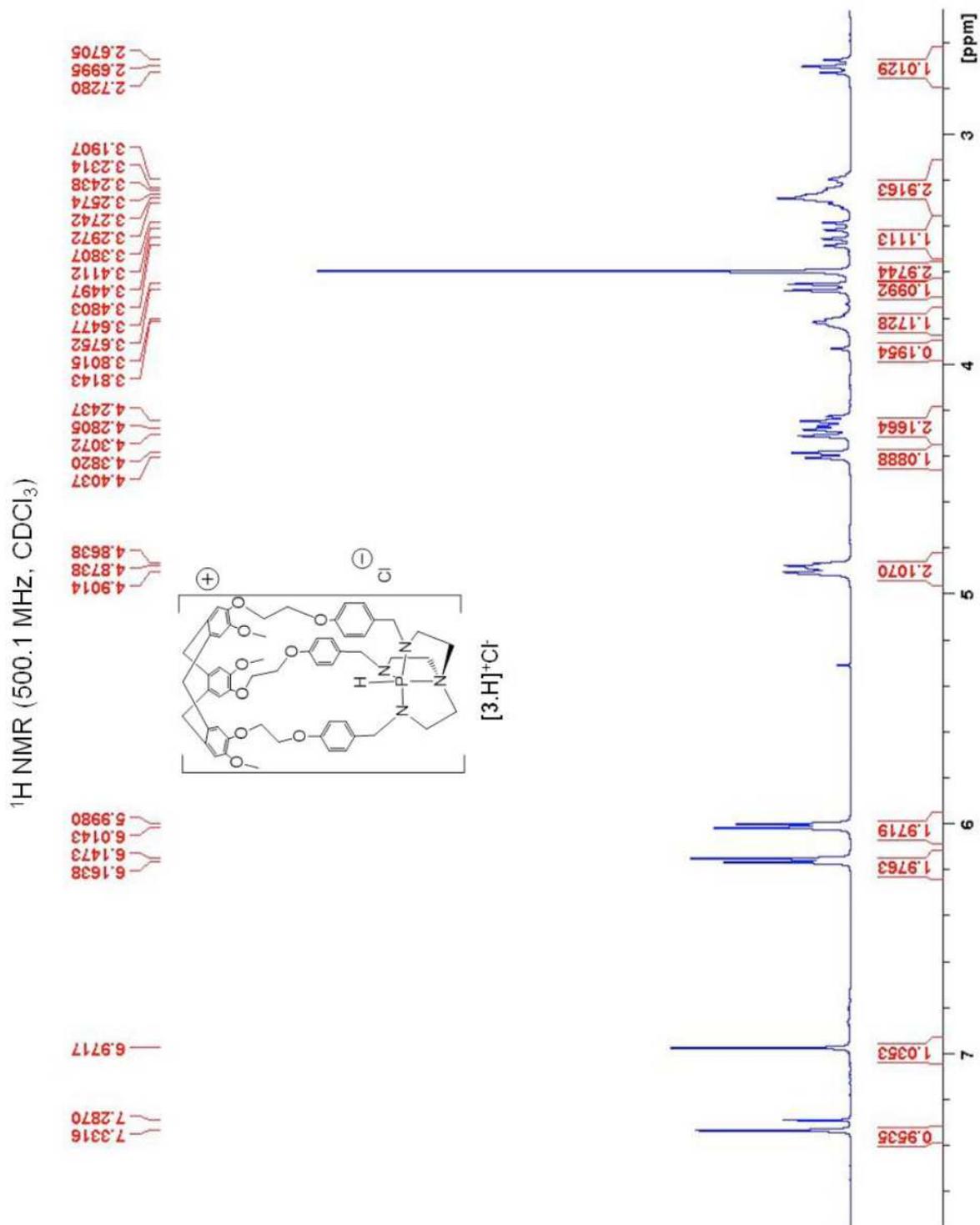
^{31}P NMR spectrum of *p*-MeOBnProAzaP

^{31}P NMR (202.4 MHz, THF- d_8)

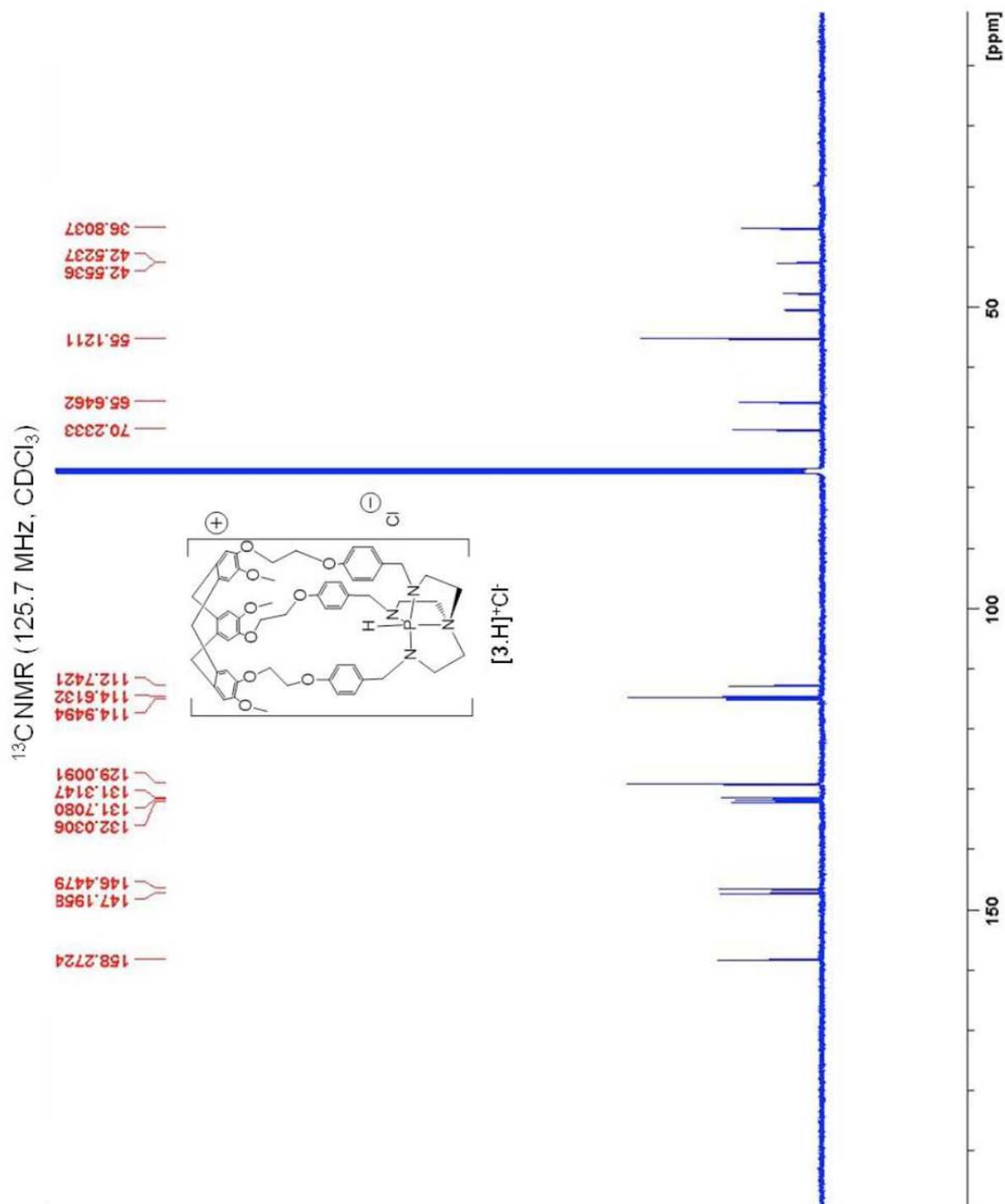


iii) NMR spectra of **HC-AzaPH⁺**

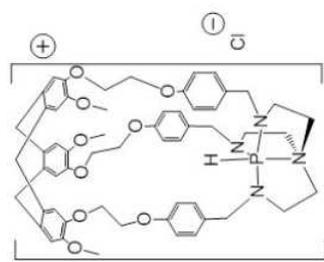
¹H NMR spectrum of **HC-AzaPH⁺**



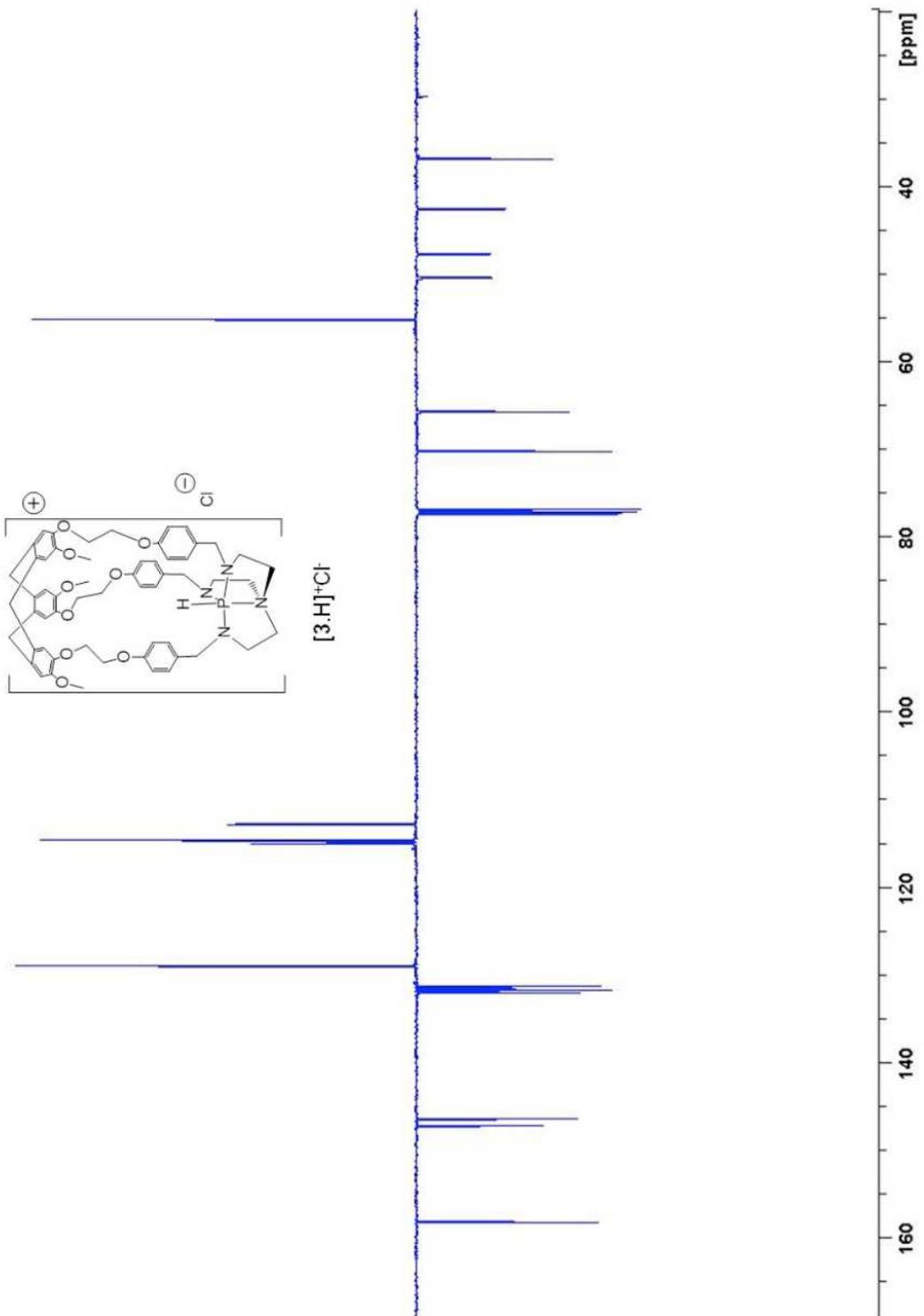
^{13}C NMR spectrii of **HC-AzaPH⁺**



^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3)

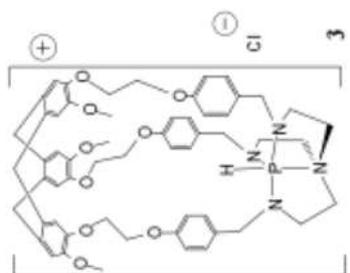


[3.H]⁺Cl⁻

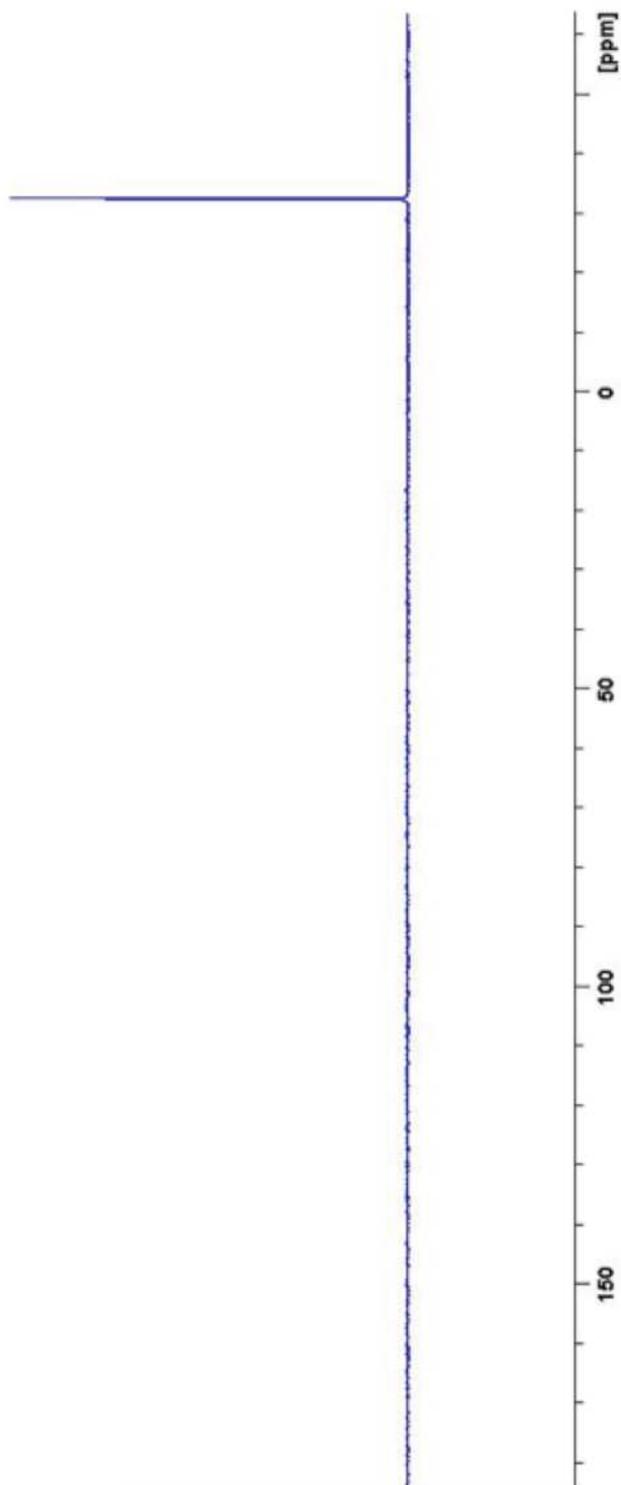


^{31}P NMR spectrii of **HC-AzaPH⁺**

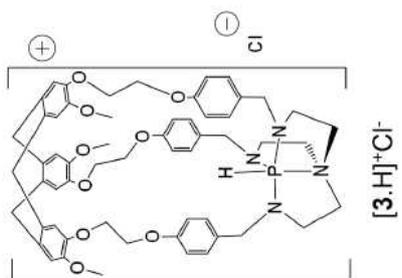
^{31}P NMR (^1H decoupled) (125.17 MHz, CDCl_3)



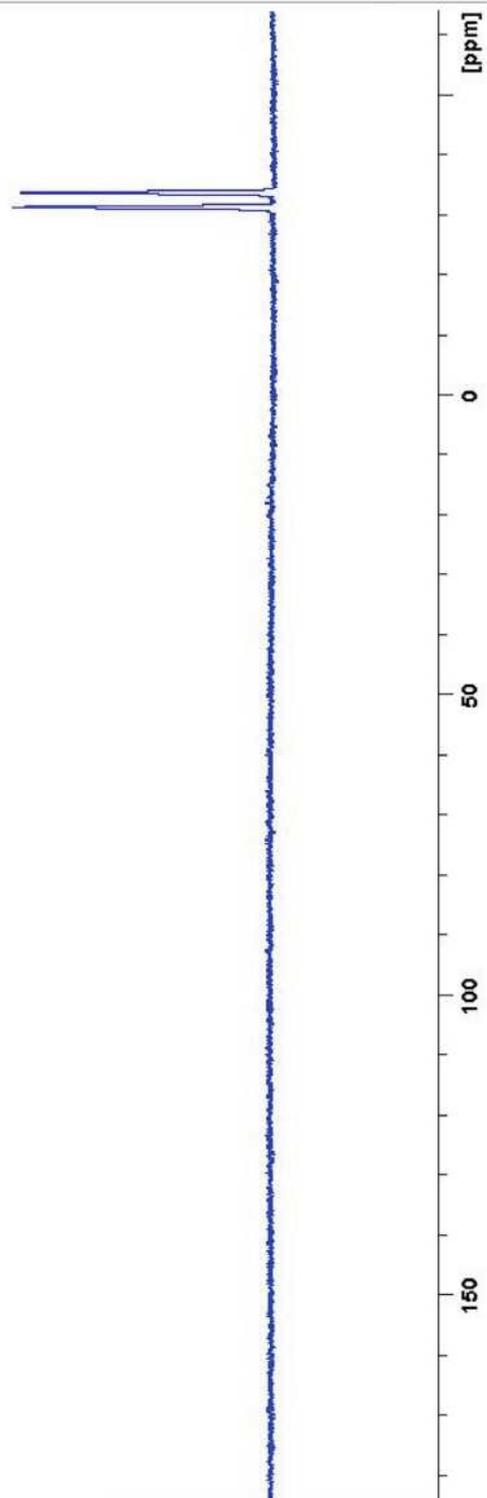
— -32.5079



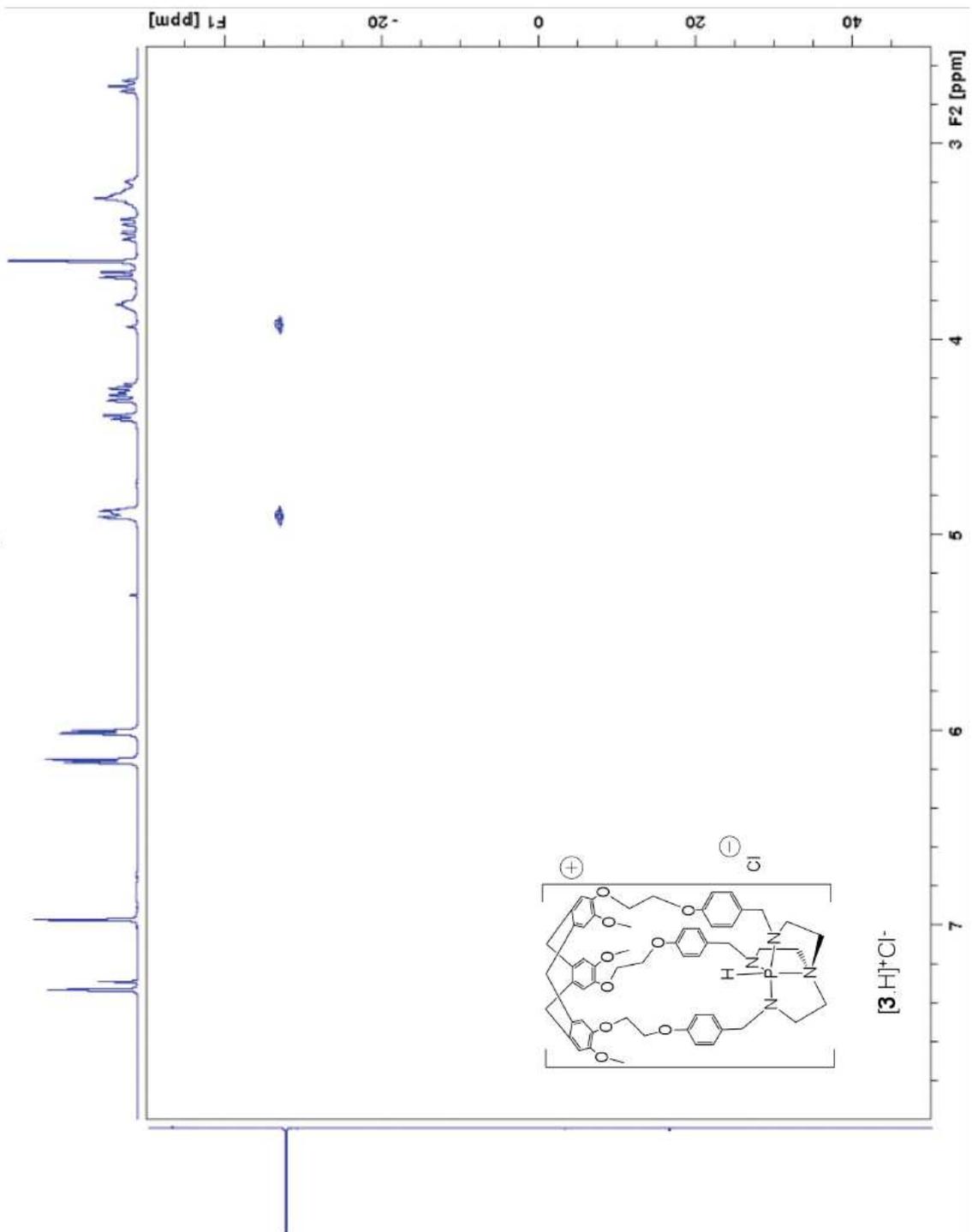
^{31}P NMR (202.4 MHz, CDCl_3)



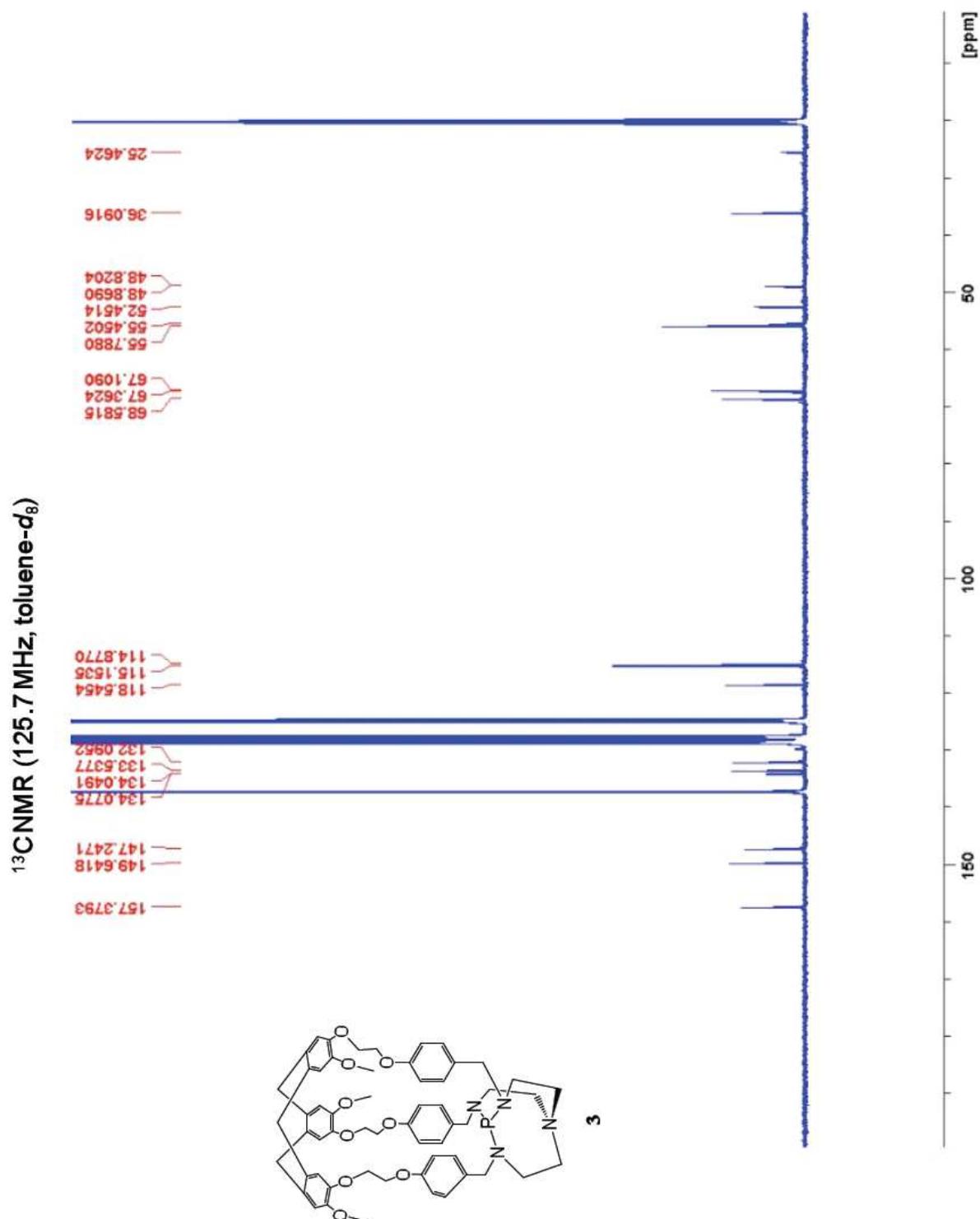
— -31.3575
— -33.7794



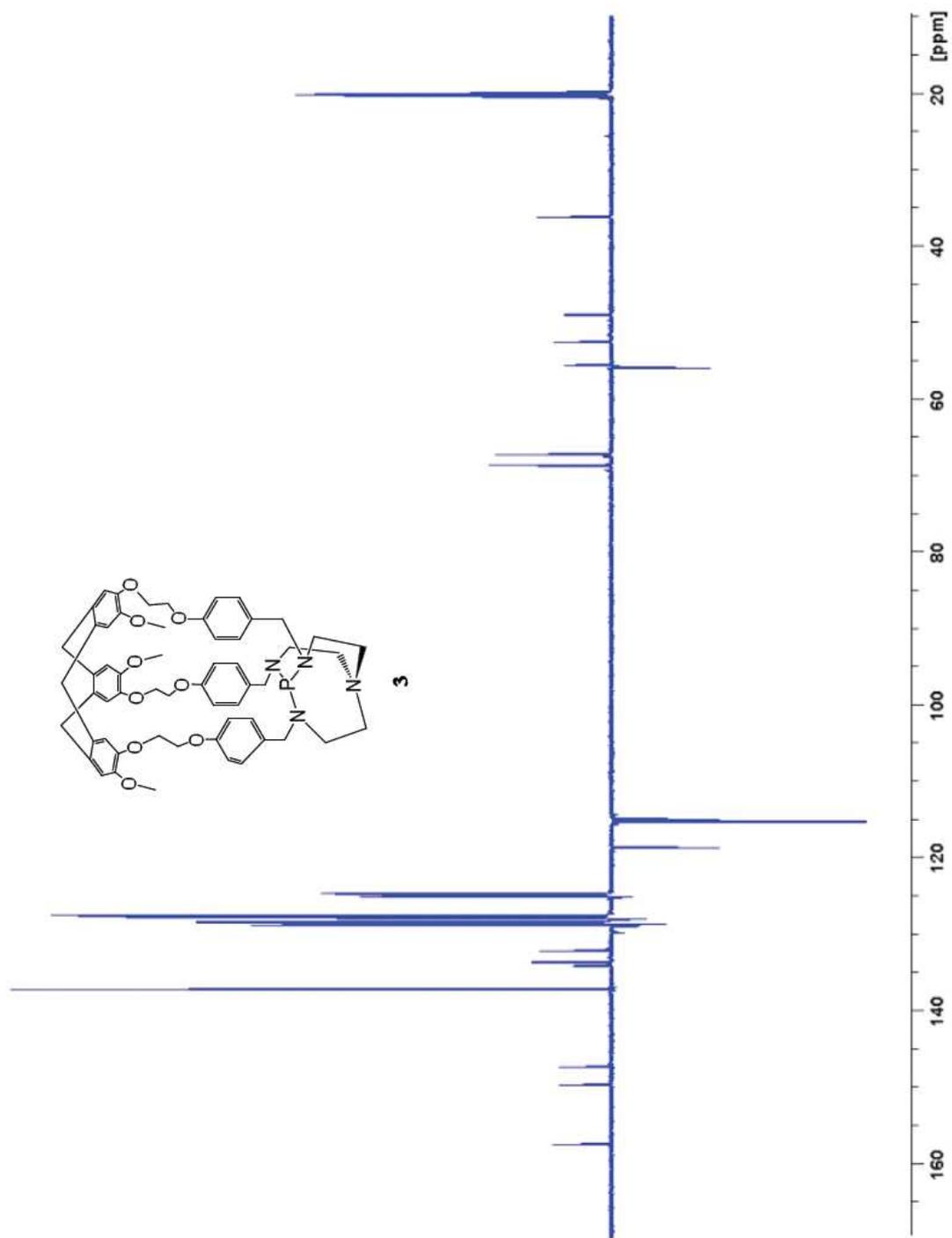
HMQC (^{31}P - ^1H , CDCl_3)



¹³C NMR spectrii of **HC-ProAzaP**



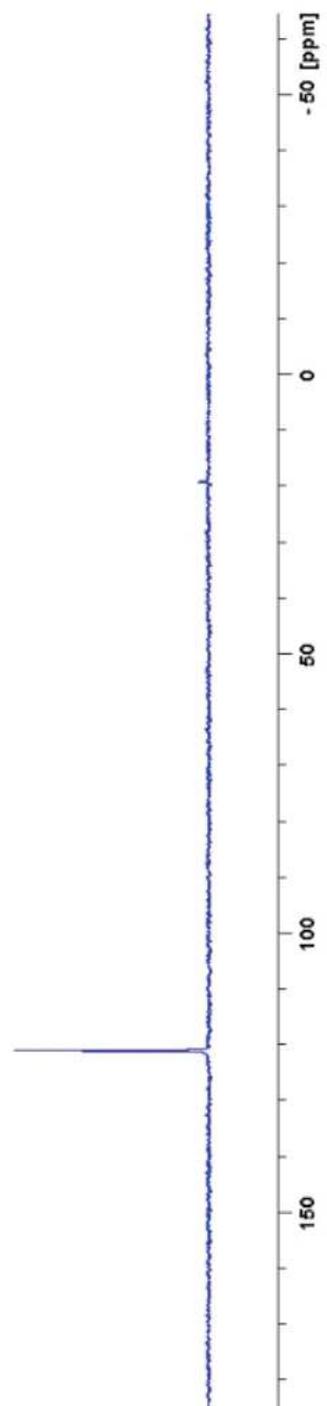
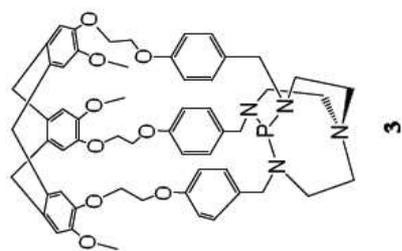
¹³C NMR (125.7 MHz, toluene-d₈)



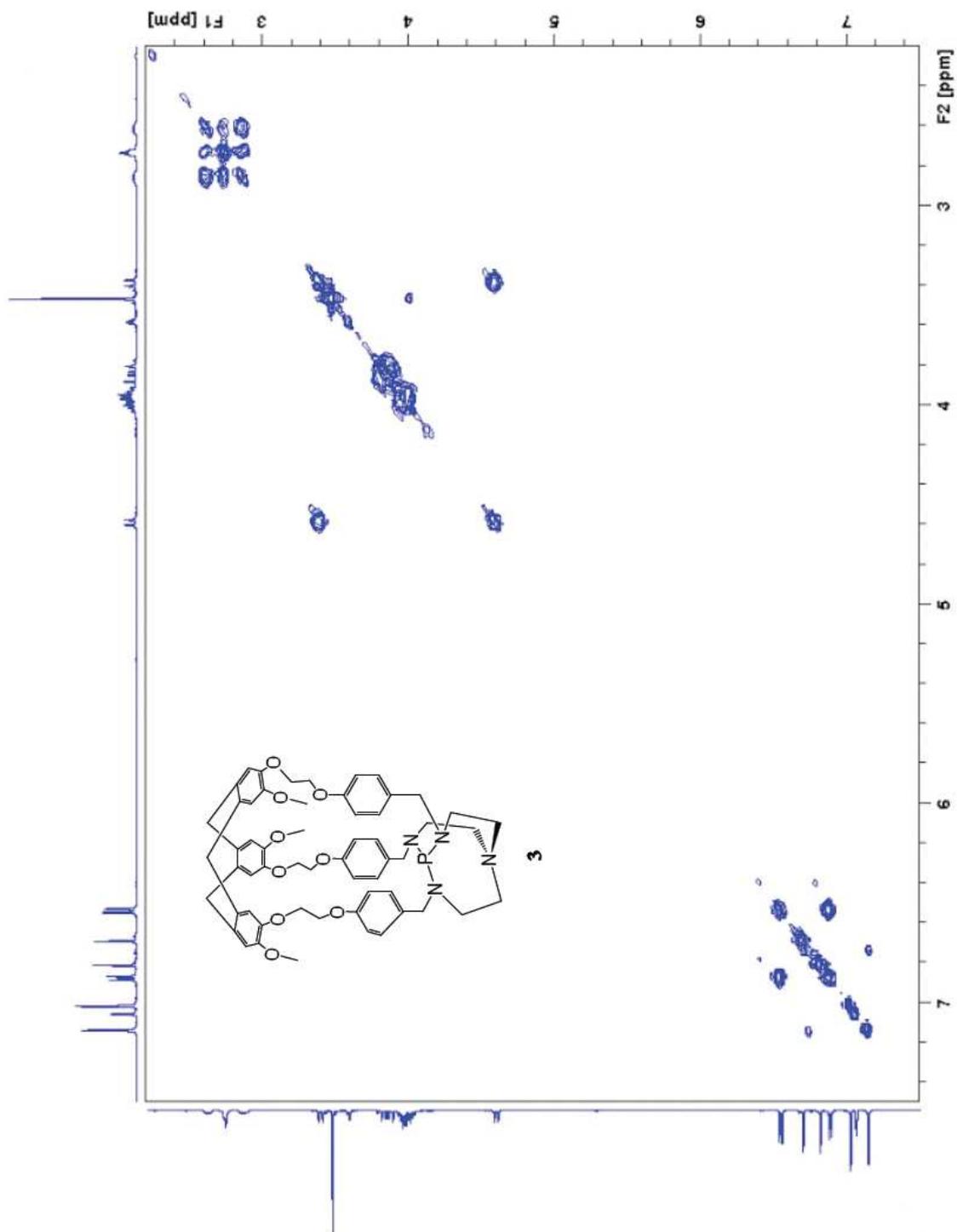
^{31}P NMR spectrii of **HC-ProAzaP**

^{31}P NMR (202.4 MHz, toluene- d_6)

120.9234

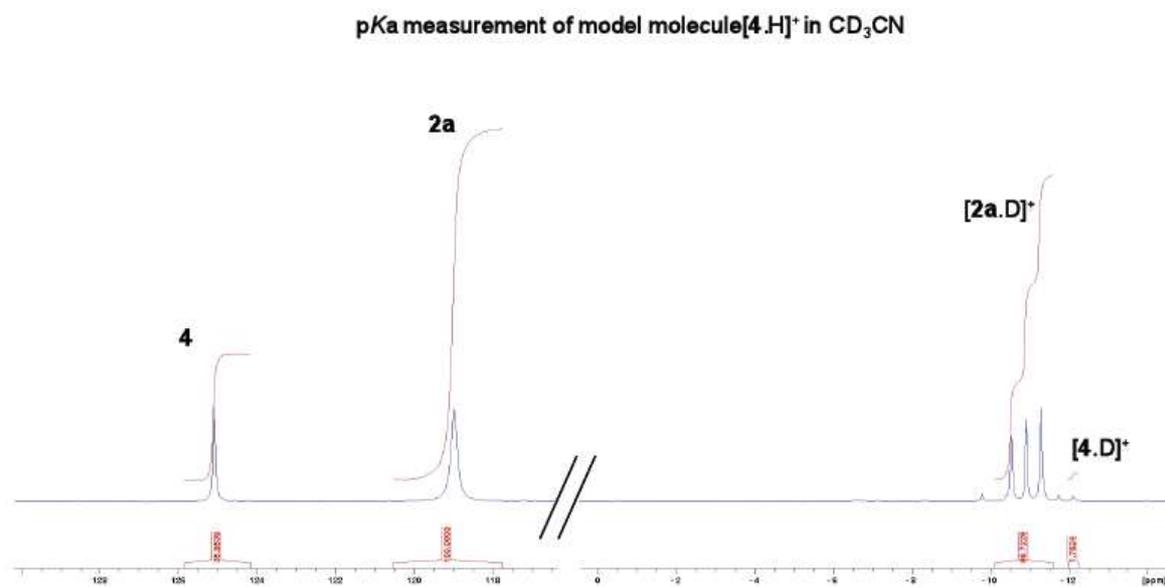


COSY experiment for **3** in toluene- d_8



e) pKa measurements

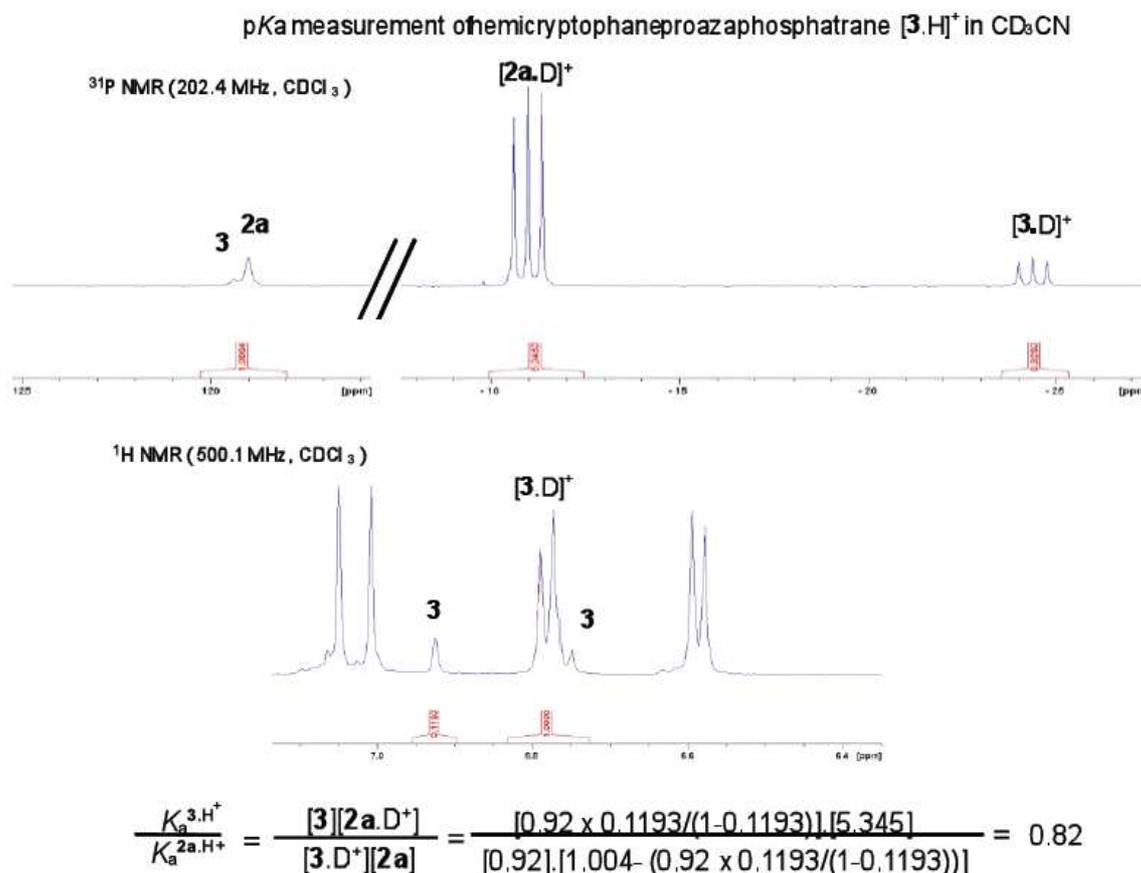
i) pKa measurement of *p*-MeOBnAzaPH⁺



$$\frac{K_a^{4.H^+}}{K_a^{2a.H^+}} = \frac{[4][2a.D^+]}{[4.D^+][2a]} = 5.76$$

With **2a** = MeProAzaP and **4** = *p*MeOBnProAzaP

ii) pKa measurement of HC-AzaPH⁺



With **2a** = MeProAzaP and **3** = ProAzaP-hemicryptophane

10.7 Dédoulements

10.7.1 Hémicryptophane triamide

Specific rotations (in g⁻¹ ml dm⁻¹) were measured on a Jasco-P1010 polarimeter with a 1 dm length quartz cell thermostated at 25°C. Circular dichroism spectra were recorded on a Chirascan dichrograph equipped with a Peltier temperature controller. Measurements were carried out at 20°C using a 1 mm path length quartz cell with ~0.05 mg/ml solutions in spectrophotometric grade CHCl₃. Semipreparative and analytic HPLC enantioseparations were performed on a unit composed of a Varian Prostar/Dynamax 800 system manager, Varian pump, a 500 μl or 20 μl sample loop and a Varian UV detector. The semipreparative (250 mm × 310 mm) and analytical (250 mm × 34.6 mm) columns used were Pirkle Covalent

(S,S) Whelk-O1 5/100 and Pirkle Covalent (S,S) Whelk-O1 10/100, respectively. THF and hexane were HPLC grade.

Resolution of HC-triamide

Semipreparative resolution of HC-triamide was achieved by successive injections (every 20 min) of 500 μ l of a 8.0 mg/ml solution of HC-triamide in CHCl_3 on a chiral column Pirkle Covalent (S,S) Whelk-O1 5/100 thermostated at 25° C eluted with THF/hexane (85/15) at 5 ml/min and using a UV detection at 280 nm. The collected fractions were washed with diethylether to give the (+) and (-) enantiomers. Enantiomeric purity of each enantiomer was determined by analytical HPLC on Pirkle Covalent (S,S) Whelk-O1 10/100 column using THF as eluant at 1 ml/min.

(+)-HC-triamide : RMN ^1H (CDCl_3) d 6.96 (s, 3H); 6.75 (s, 3H); 6.59 (br, 3H); 6.58 (d, 3H, J 5 8.5 Hz); 6.28 (d, 3H, J 5 8.5 Hz); 4.69 (d, 3H, J 5 13.8 Hz); 4.41–4.45 (m, 3H); 4.24–4.28 (m, 3H); 4.06–4.18 (m, 9H); 3.58 (dd, 3H, J 5 4.5 Hz and 14.3 Hz); 3.56 (s, 9H); 3.47 (d, 3H, J 5 13.8 Hz); 3.12 (d, 3H, J 5 16.5 Hz); 3.06 (d, 3H, J 5 16.5 Hz). Rt 5 9.5 min on Pirkle Covalent (S,S) Whelk-O1 10/100 column (elution: THF at 1 ml/min). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +151$ (c 0.1, CHCl_3).

(-)-HC-triamide : RMN ^1H (CDCl_3) d 6.96 (s, 3H); 6.75 (s, 3H); 6.59 (b, 3H); 6.58 (d, 3H, J 5 8.5 Hz); 6.28 (d, 3H, J 5 8.5 Hz); 4.69 (d, 3H, J 5 13.8 Hz); 4.41–4.45 (m, 3H) 4.24–4.28 (m, 3H); 4.06–4.18 (m, 9H); 3.58 (dd, 3H, J 5 4.5 Hz and 14.3 Hz); 3.56 (s, 9H); 3.47 (d, 3H, J 5 13.8 Hz); 3.12 (d, 3H, J 5 16.5 Hz); 3.06 (d, 3H, J 5 16.5 Hz). Rt 5 15.0 min on Pirkle Covalent (S,S) Whelk-O1 10/100 column (elution: THF at 1 ml/min). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -157$ (c 0.1, CHCl_3).

10.7.2 Hémicryptophane azaphosphatrane

Specific rotations (in $\text{g}^{-1} \text{ml dm}^{-1}$) were measured on a Jasco-P1010 polarimeter with a 1 dm length quartz cell thermostated at 25°C. Circular dichroism spectra were recorded on a Chirascan dichrograph equipped with a Peltier temperature controller. Measurements were carried out at 20°C using a 1 mm path length quartz cell with ~0.05 mg/ml solutions in spectrophotometric grade CHCl_3 . Semipreparative and analytic HPLC enantioseparations were performed on a unit composed of a Varian Prostar/Dynamax 800 system manager, Varian pump, a 500 μ l or 20 μ l sample loop and a Varian UV detector. The semipreparative

(250 mm × 310 mm) and analytical (250 mm × 34.6 mm) columns used were Chiralpak IC 5/100 both.

Resolution of HC-AzaPH⁺

Semipreparative resolution of HC-AzaPH⁺ was achieved by successive injections of a saturated solution of HC-AzaPH⁺ in MeOH/EtOH/TEA/TFA on a chiral column Chiralpak IC 5/100 thermostated at 25° C eluted with MeOH/EtOH/TEA/TFA (50/50/0.5/0.3) at 5 ml/min and using a UV detection at 254 nm. The collected fractions were washed with NaOH 10 % aqueous solution. Enantiomeric purity of each enantiomer was determined by analytical HPLC on Chiralpak IC 5/100 column using the same solvent as semipreparative resolution as eluant at 1 ml/min.

Chapitre III :

Catalyse hétérogène

Sommaire du chapitre III : Catalyse hétérogène

1. Introduction sur les proazaphosphatranes et autres systèmes basiques immobilisés sur polymères	168
1.1 Les proazaphosphatranes greffés sur polymères	168
1.2 Les autres superbases en catalyse supportée	172
2. Les matériaux mésoporeux : introduction	173
2.1 Synthèse des silices mésoporeuses	173
2.2 Fonctionnalisation basique inorganique des matériaux mésoporeux	175
2.3. Fonctionnalisation basique organique des matériaux mésoporeux	176
3. Synthèse d'une superbase de Verkade sur silice	182
3.1 Choix, synthèse et caractérisation de la silice mésoporeuse de départ	182
3.2 Choix de la stratégie de fonctionnalisation destinée au greffage de nos catalyseurs	183
3.3 Synthèse et caractérisation des azidophosphatranes	185
3.3 Immobilisation sur la silice par post-greffage	191
3.4 Caractérisation des solides fonctionnalisés obtenus	191
4. Application des matériaux hybrides en catalyse basique	200
4.1 La réaction de Diels-Alder basico-catalysée	200
4.2 Synthèse one-pot des coumarines	212
5. Premier Constat et ouvertures	215
5.1 Bilan sur cette première génération de catalyseurs supportés	215
5.2. Catalyseurs de seconde génération	215
6. Constat final et perspectives	218
7. Partie expérimentale / Experimental part	219
7.1 Commercial products and treatment	219
7.2. Synthesis of silylated azidophosphatranes	219
7.3 Immobilization of Azidophosphatrane on SBA-15 and characterization	221
7.4 Basic catalyzed reaction	228
7.5 Second generation catalysts	231
7.6 Characterisation techniques	231

Liste des figures

Figure III. 1 : Famille de matériaux M41S : a) MCM-41 hexagonal 2D ; b) MCM-48 cubique ; c) MCM-50 lamellaire	174
Figure III. 2 : Mécanismes de formation des silices MCM-41 selon Beck <i>et al.</i> ²⁴²	175
Voie a : initiation par une phase cristal liquide préexistante.....	175
Voie b : initiation par l'introduction des silicates dans le milieu.....	175
Figure III. 3 : Exemples illustrant les modes d'obtention du fragment organique muni d'un « bras » trialkoxysilane	178
Schéma III. 7 : Obtention par post-greffage du matériau guanidine/SBA-15.....	179
Figure III. 4 : Rupture de la symétrie C ₃ lors du passage du proazaphosphatrane à l'azidophosphatrane	189
Figure III. 5 : Formes mésomères des azidophosphatranes	189
Figure III. 6 : Hypothèse de la libre rotation le long de l'axe P=N ₃	190
Figure III. 7 : Illustration de la gêne stérique à la libre rotation pour le NeoPentylAzidoP ..	190
Figure III. 8 : DRX petits angles des trois matériaux mésoporeux	193
Figure III. 9: Représentation des plans réticulaires d'indices de Miller 100 et 110 d'un matériau hexagonal en 2D.....	193
Figure III. 10 : Isothermes d'adsorption et de désorption du diazote à 77 K.....	194
Figure III. 11 : Analyse thermogravimétrique des trois matériaux basiques	196
Figure III. 12 : Nomenclature des espèces à base de silicium utilisée en RMN solide.....	197
Figure III. 13 : RMN CP-MAS ²⁹ Si des trois matériaux hybrides	198
Figure III. 14 : Superposition du spectre RMN CP-MAS ¹³ C de MeAzidoP@SBA-15 et du spectre RMN ¹³ C de MeAzidoP dans le C ₆ D ₆	199
Figure III. 15 : Superposition du spectre RMN CP-MAS ³¹ P de MeAzidoP@SBA-15 et du spectre RMN ³¹ P de MeAzidoP dans le C ₆ D ₆	199
Figure III. 16 : Réaction de Diels-Alder et sa version acido-catalysée	200
Figure III. 17 : Réaction de Diels-Alder basico-catalysée de l'antrone	201
Figure III. 18 : RMN ¹ H d'une catalyse avec attribution des signaux des différents protagonistes.....	204
Figure III. 19 : Suivis cinétiques azidophosphatranes supportés (gauche) et moléculaires (droite).....	208
Figure III. 20 : Résultats des tests de recyclage du <i>p</i> -MeOBnAzidoP@SBA-15	210
Figure III. 21 : Structures des coumarines synthétisées	213

Figure III. 22 : Suivis cinétiques de la synthèse de la coumarine 3ECC	214
--	-----

Liste des schémas

Schéma III. 1 : Obtention de l'azaphosphatane supporté sur polymère.....	168
Schéma III. 2 : Déhydrohalogénéation des alcanes par azaphosphatane supporté sur résine de Merrifield	169
Schéma III. 3 : Synthèse de l'azidophosphatane supporté.....	169
Schéma III. 4 : Synthèse du dendrimère polyazidophosphatane	171
Schéma III. 5 : Principe d'utilisation d'une fonction universelle d'ancrage sur le matériau.	177
Schéma III. 6 : Concept du greffage progressif des organosilane trialkoxy sur les silices mésoporeuses	177
Schéma III. 7 : Obtention par post-greffage du matériau guanidine/SBA-15.....	179
Schéma III. 8 : Déprotonation synergique acide/base du cyanoacétate d'éthyle par le DMAN@MCM-41	180
Schéma III. 9 : Stratégie de fonctionnalisation via des chlorures d'alkyles	184
Schéma III. 10 : Stratégie de fonctionnalisation par un bras alcoxysilane sur l'un des azotes équatoriaux	184
Schéma III.11 : Fonctionnalisation par le phosphore.....	185
Schéma III.12 : Synthèse du 3-azidopropyle triéthoxysilane.....	186
Schéma III.13 : Obtention du ligand tris(neopentyl)tren par triple alkylation réductrice.....	187
Schéma III.14 : Premier essai de reproduction du protocole de Verkade et Kisanga pour le NeoPentylAzaPH+	187
Schéma III. 15 : Mécanisme de mise du phosphore dans le ligand tris(neopentyl)tren.....	188
Schéma III. 16 : Addition du NMM et du diméthyle fumarate sur l'anthrone.....	205
Schéma III. 17 : Addition du NMM et tentative d'addition du DMFu sur la 3H2P	205
Schéma III. 18 : Mécanisme de la synthèse <i>one-pot</i> des coumarines en catalyse basique	212
Schéma III. 19 : Conditions de la synthèse <i>one-pot</i> des coumarines	213
Schéma III. 20 : Illustration des bénéfices attendus par la silylation de surface.....	216
Schéma III. 21 : Obtention du matériau Azido@Me ₃ SiSBA-15.....	217
Schéma III. 22 : Obtention du matériau silylé par voie de greffage indirecte du fragment azidophosphatane	217

Liste des tableaux

Tableau III. 1 : Tableau récapitulatif des données structurales et texturales des matériaux obtenus	192
Tableau III. 2 : Résultats des additions du NMM et du DMFu sur l'anthrone	206
Tableau III. 3 : Résultats de l'addition du NMM sur la 3H2P	209
Tableau III. 4 : Résultats en termes de rendements de la synthèse des coumarines	213

1. Introduction sur les proazaphosphatranes et autres systèmes basiques immobilisés sur polymères

1.1 Les proazaphosphatranes greffés sur polymères

Comme nous l'avons évoqué en fin du chapitre introductif, après avoir criblé un nombre assez conséquent de réactions de synthèse en phase homogène, Verkade tenta une ouverture vers la chimie des bases supportées, en immobilisant son catalyseur sur des polymères organiques, dans le but de leur adjoindre un aspect « chimie verte ». En effet, les avantages attendus de l'immobilisation d'un catalyseur sur un support solide sont multiples, avec notamment des facilités de purification par séparation aisée du système catalytique du reste du mélange réactionnel, la possibilité de récupérer le catalyseur afin de le recycler, l'augmentation de sa robustesse et de sa commodité de manipulation, ou encore son adaptabilité à l'utilisation en procédé industriel en flux continu.

Une résine polystyrène de type Merrifield²²⁰ fut le seul et même support utilisé pour les quatre publications qui en résultèrent. La première, en 1999, relate le greffage direct de la forme azaphosphatrane protonnée, HAzaPH⁺, sur la résine Merrifield par substitution via l'intermédiaire d'un des azotes équatoriaux du phosphore²²¹ (Schéma III. 1).

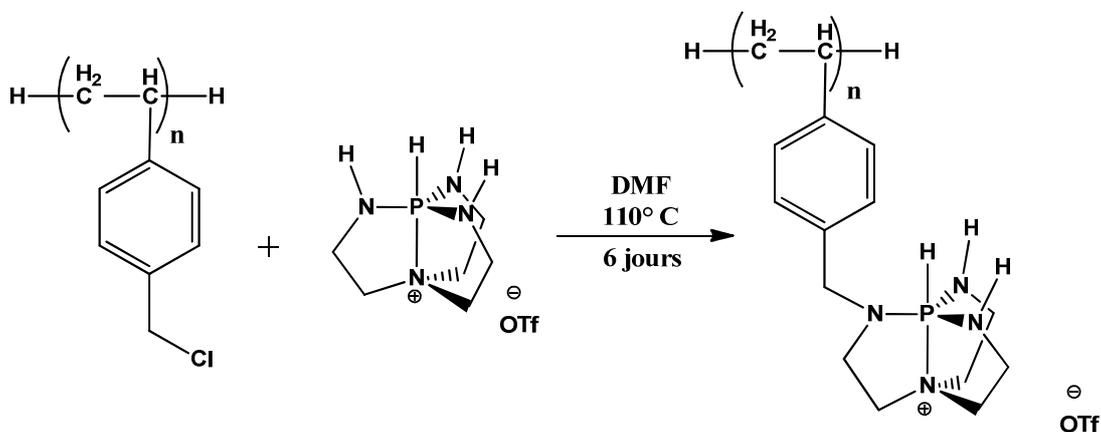


Schéma III. 1 : Obtention de l'azaphosphatrane supporté sur polymère

Le polymère fonctionnalisé obtenu put, dans un premier cas, être utilisé comme catalyseur des réactions de déhydrohalogénéation et de débromination d'alcènes en présence

²²⁰ Merrifield R.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2149-2154

²²¹ Liu X. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 4840-4843

d'hydruide de sodium (Schéma III. 2). Ce dernier génère *in situ* l'entité active de la réaction, le proazaphosphatane, par déprotonation de l'azaphosphatane tout au long de la réaction.

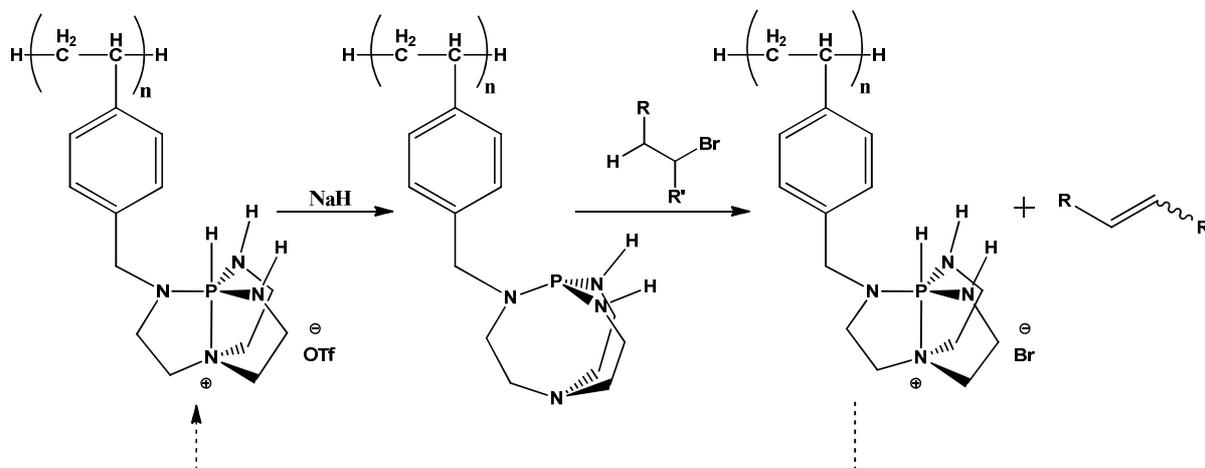


Schéma III. 2 : Déhydrohalogénéation des alcanes par azaphosphatane supporté sur résine de Merrifield

Dans la seconde publication,²²² le catalyseur fut légèrement modifié vis-à-vis de son contre-ion négatif. C'est en effet un anion nitrate qui est utilisé en lieu et place de l'anion triflate du premier exemple et qui sert de catalyseur. Le catalyseur obtenu fut alors testé dans des réactions de Strecker et des additions 1,4 de thiols et d'amines sur des esters, des cétones et des nitriles α,β -insaturés.²²³

En 2007, Verkade utilisa également une seconde stratégie d'immobilisation de ses superbases impliquant le greffage direct du phosphore par l'intermédiaire d'un azido organique, par une réaction apparentée à la première étape de la réaction de Staudinger (Schéma III. 3).²²⁴

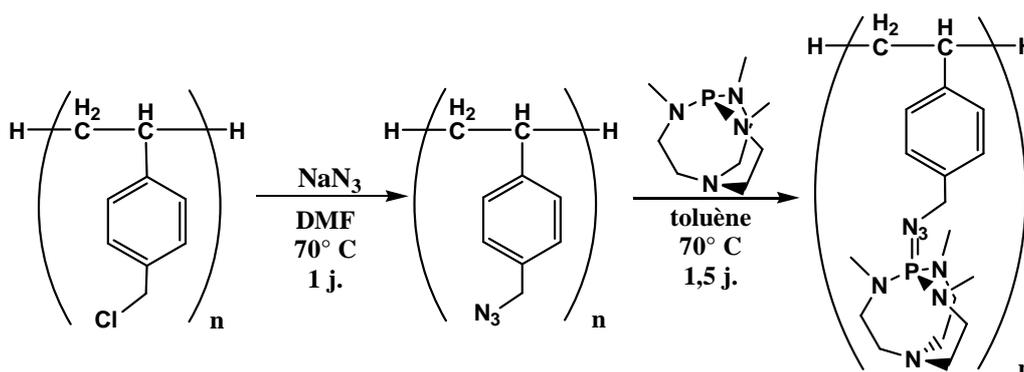


Schéma III. 3 : Synthèse de l'azidophosphatane supporté

²²² Fetterly B.M., Jana N.K. and Verkade J.G., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 440-456

²²³ Cette réaction fonctionnant par la présence de l'ion nitrate servant de « tunnel à proton », le mécanisme proposé par Verkade pour en rendre compte est exposé plus loin dans ce manuscrit (cf. CH. IV)

²²⁴ Liu X., Thirupathi N., Guzei I.A. and Verkade J.G., *Inorg. Chem.*, **2004**, 43(23), 7431-7440

Après substitution des chlorures de la résine de Merrifield par l'azoture de sodium, le poly-azido fut directement fonctionnalisé par le proazaphosphatane, permettant d'obtenir le polystyrène porteur de l'azidophosphatane. Le catalyseur synthétisé permit de réaliser des additions 1-4 de méthylènes activés (nitro, malonate, céto-ester, nitrilo-ester) sur des cétones, nitriles et esters α,β -insaturés,²²⁵ ainsi que la transestérification par le méthanol des acides gras issus de l'huile de soja dans le but de synthétiser du biodiesel.²²⁶ Dans chacun des deux cas, le catalyseur put être recyclé respectivement douze et onze fois sans perte apparente d'activité catalytique.

A noter que c'est en 2004 que Verkade publia la première synthèse d'un système de type multi-azidophosphatane (Schéma III. 4).²²⁷ Via la fonctionnalisation d'un dendrimère porteur de seize fonctions azoture, il put obtenir le dendrimère polyazidophosphatane correspondant, qu'il utilisa afin de réaliser quelques réactions classiques de la chimie des proazaphosphatanes, telles que la réaction de Henry, les additions 1,4 de méthylènes activés ou encore la trimérisation de l'isocyanate de phényle.

²²⁵ Venkat Reddy C.R. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 3093-3096

²²⁶ Venkat Reddy C.R., Fetterly B.M. and Verkade J.G., *Energy Fuels*, **2007**, 21(4), 2466-2472

²²⁷ Sarkar A., Ilankumaran P., Kisanga P.B. and Verkade J.G., *Adv. Synth. Cat.*, **2004**, 346, 1093-1096

Avant le début de cette thèse, les deux exemples de matériaux cités ci-dessus demeuraient les seuls exemples de molécules de type proazaphosphatane ayant été immobilisées sur des supports solides.

A côté des proazaphosphatanes, beaucoup d'autres systèmes basiques, aussi bien inorganiques qu'organiques, furent immobilisés sur des polymères organiques de type polystyrène. Dans un souci de concision, je me contenterai de n'évoquer que les quelques exemples de superbases supportées, qui ont récemment donné lieu à une revue.²²⁸

1.2 Les autres superbases en catalyse supportée

La plupart des systèmes superbasiques présentés lors du chapitre introductif furent transposés sur polymères dans le but de les appliquer à la catalyse supportée.

Des exemples d'amidines,²²⁹ de guanidines,²³⁰ ou encore de phosphazènes²³¹ supportés sur des polystyrènes apparentés aux résines de Merrifield parurent dans la littérature à partir des années 1980.

Ces nouveaux solides basiques trouvèrent des applications dans des réactions classiques de la chimie organique, avec notamment des catalyses basiques d'acylation des alcools²³² et des amines,²³³ d'addition 1,4 de composés à méthylène activé²³⁴ ou encore d'ouverture d'époxydes par des nucléophiles.²³⁵

Dans le cadre des investigations relatives à ma thèse, en s'intéressant à la recherche de nouvelles utilisations des proazaphosphatanes en catalyse sur support solide, le but de la démarche était d'apporter une évolution par rapport aux travaux déjà préexistants dans la littérature. Dans la continuité des résultats déjà obtenus auparavant en chimie supramoléculaire, la poursuite de la thématique relative à l'encapsulation et à l'activation des proazaphosphatanes par mise en espace confiné apparut comme une bonne source d'inspiration. Sur ce postulat de départ, l'utilisation de matériaux inorganiques poreux structurés, dans l'optique de fonctionnaliser leurs cavités par des proazaphosphatanes afin

²²⁸ Ishikawa T., *Superbases for Organic Reactions*, John Wiley & Sons

²²⁹ Tomoi M., Kato Y. and Kakiuchi H., *Macromol. Chem. Phys.*, **1984**, 185, 2117–2124.

²³⁰ Tamura, Y., Fukuda, W., Tomoi, M. and Tokuyama, S., *Synth. Commun.*, **1994**, 24, 2907–2914.

²³¹ Schwesinger, R., Willaredt and J., Schlemper, H., *Chem. Ber.*, **1994**, 127, 2435–2454.

²³² Ilankumaran P. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 9063-9066

²³³ Kim K. and Le K., *Synlett*, **1999**, 1957-1959

²³⁴ Bensa D., Constantieux T. and Rodriguez J., *Synthesis*, **2004**, 923-927

²³⁵ Fringuelli F., Pizzo F., Vittoriani C. and Vaccaro L., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1231-1236

d'obtenir des solides basiques poreux et de les appliquer en catalyse, constitua ainsi la seconde partie de mes travaux de recherche.

2. Les matériaux mésoporeux : introduction

Notre choix se porta alors sur les matériaux poreux mésostructurés pré-assemblés par micelles. Ces matériaux à l'architecture ordonnée, appartenant en grande majorité à la famille des silicates et des aluminosilicates connaissent en effet un engouement croissant en catalyse depuis plusieurs années de par les nombreux avantages intrinsèques qu'apporte leur structure. Moins limités en taille de cavité que leurs homologues zéolithes ($<15 \text{ \AA}$), le diamètre de leurs pores peut atteindre jusqu'à 10 nm, pour des surfaces internes spécifiques avoisinant les $1000 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, permettant de mettre en jeu une grande surface de contact et la libre diffusion des molécules internalisées (à la différence des zéolithes qui ne permettent pas, par exemple, la circulation des coupes pétrolières les plus lourdes dans le cas des catalyseurs zéolithiques utilisés pour le craquage).

2.1 Synthèse des silices mésoporeuses

Au début des années 1990 a été rapportée la première synthèse de silice mésoporeuse.²³⁶ Le premier de ces matériaux, appelé MCM-41 pour « Mobile composition of matter », fut synthétisé par les ingénieurs chimistes de Mobil, et donna par extension naissance à une famille de matériaux apparentés désignés sous le terme de matériaux de phase M41S. Les silices mésoporeuses sont classiquement synthétisées via un procédé sol-gel qui permet d'obtenir des céramiques oxydes par chimie douce. Dans le cas des silices mésoporeuses, les chercheurs de Mobil ont utilisé des assemblages supramoléculaires comme agents directeurs de structure : en effet, la porosité est générée par des molécules tensioactives de type alkylammonium organisées en micelles qui servent de gabarit pour la polymérisation *in situ* de la silice. La source de silice est généralement le tétraéthylorthosilicate (TEOS) condensé sous forme de SiO_2 en catalyse basique autour de ces gabarits. Différentes familles de matériaux ont ainsi été obtenues, la phase du matériau dépendant de la structure du cristal liquide servant de gabarit (phase hexagonale, phase cubique ou encore phase lamellaire) (Figure III. 1).

²³⁶ Kresge C.T., Leonowicz M.E., Roth W.J., Vartuli J.C. and Beck J.S., *Nature*, **1992**, 359, 710-712

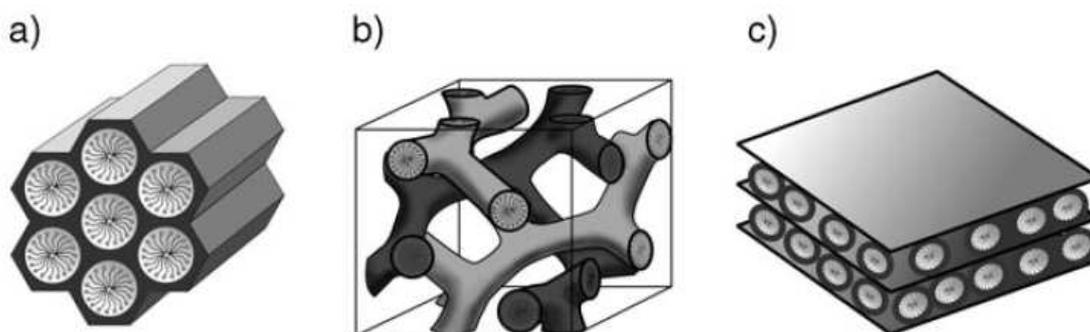


Figure III. 1 : Famille de matériaux M41S : a) MCM-41 hexagonal 2D ; b) MCM-48 cubique ; c) MCM-50 lamellaire²³⁷

Depuis leur découverte, les matériaux mésostructurés ont été utilisés dans une large gamme d'applications où leurs volumes poreux, leurs surfaces spécifiques internes, l'étroitesse de la distribution de leur taille de pore et leur robustesse mécanique et chimique ont été mis à profit (séparation et stockage des gaz, biosenseurs, vecteurs de médicaments, phase stationnaire de chromatographie).

La synthèse repose sur la formation sous une haute concentration en tensio-actifs de structures composées d'empilement de micelles cylindriques organisées sous une phase ordonnée (hexagonale dans le cas de la MCM-41, cubique dans le cas de la MCM-48 et lamellaire dans le cas de la MCM-50). Le type d'arrangement dépend de la concentration en tensioactifs et de la température. Le concept de la synthèse des silices mésoporeuses en phase aqueuse a été expliqué par plusieurs modèles. Le premier mécanisme de formation proposé par Beck *et al.*²³⁸ implique la préorganisation des molécules de tensioactifs en micelles d'abord sphériques puis tubulaires et enfin en cristal liquide de symétrie hexagonale. Ensuite, dans un second temps, les précurseurs de silice se déposent pour couvrir la partie hydrophile de l'assemblage supramoléculaire. Dans la seconde voie, la formation de la phase cristal liquide fait intervenir une coopérativité entre les silicates et un assemblage de tensioactifs. Une fois le cristal liquide obtenu, le TEOS, qui s'hydrolyse dans les conditions basiques utilisées, va se polycondenser par libération de molécules d'eau. Dans les deux cas, après condensation des silanols et établissement d'une structure silicique amorphe ordonnée autour des gabarits cylindriques, le tensio-actif est retiré par extraction avec un solvant approprié ou

²³⁷ F. Hoffmann, M. Corneliu., J. Morell and M. Fröba, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 3216-3251

²³⁸ J. S. Beck, J. C. Vartuli, W. J. Roth, M. E. Leonowicz, C. T. Kresge, K. D. Schmitt, C. T. W. Chu, D. H. Olson, E. W. Sheppard, S. B. McCullen, J. B. Higgins and J. L. Schlenker, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 10834-10843.

par calcination sous air (chauffage à une température entre 300 et 500 °C) afin de ne conserver que le solide pré-organisé (Figure III. 2).

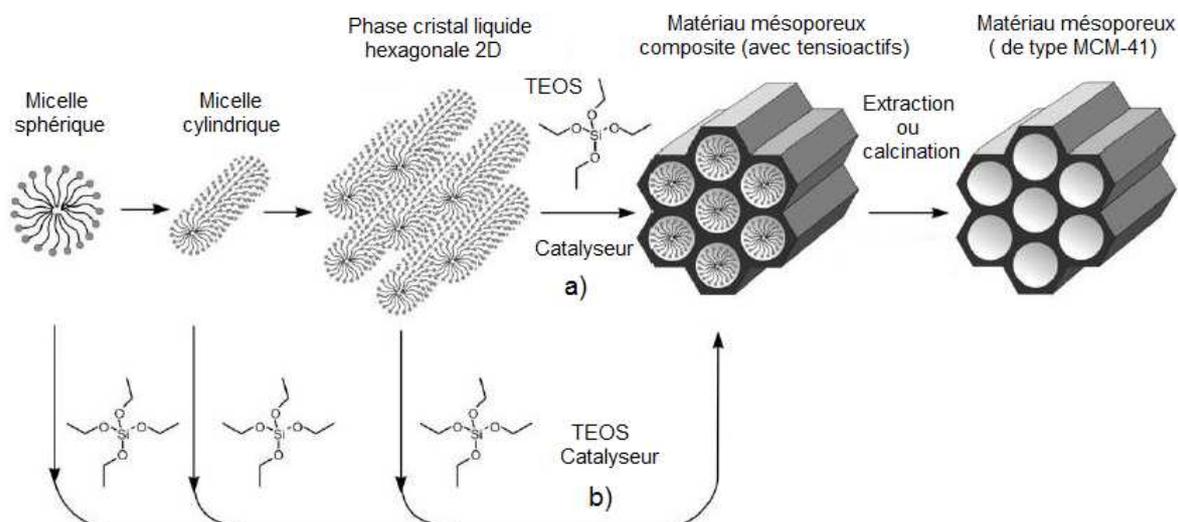


Figure III. 2 : Mécanismes de formation des silices MCM-41 selon Beck *et al.*²⁴²
Voie a : initiation par une phase cristal liquide préexistante
Voie b : initiation par l'introduction des silicates dans le milieu

A côté des M41S, une autre famille de silices mésoporeuses ordonnées fit également son apparition dans le courant des années 1990. Alors que les M41S sont synthétisées à partir du TEOS en conditions basiques en présence d'un tensio-actif cationique, le remplacement du tensio-actif ionique par un tensio-actif neutre de type copolymère tri-bloc et le remplacement des conditions basiques de condensation du TEOS par des conditions acides mènent à l'obtention des silices de type SBA²³⁹ (pour « Santa Barbara amorphous », en référence au nom de la ville où elles avaient été synthétisées). Ces silices hexagonales compactes, avec à leur tête leur chef de file la SBA-15, se différencient des autres silices analogues par leur diamètre de pore large (6-7 nm) et la forte épaisseur de leur mur (4-5 nm).

2.2 Fonctionnalisation basique inorganique des matériaux mésoporeux

Une fois obtenu, le support solide est prêt à subir l'immobilisation de l'entité catalytique sur sa surface interne afin d'obtenir le catalyseur hétérogène désiré. Une grande diversité de systèmes catalytiques a déjà été transposée en version hétérogène par immobilisation sur silice mésoporeuse. Des matériaux incluant des acides inorganiques, organiques, des complexes de métaux de transition, ainsi que des bases inorganiques ou

²³⁹ Yang P., Zhao D., Margolese D.I., Chmelka B.F. and Stucky G.D., *Nature*, **1998**, 396, 152-155

organiques ont déjà été publiés depuis la vingtaine d'années qui s'est écoulée depuis la synthèse de la silice MCM-41.

Dans le cas des solides mésoporeux fonctionnalisés par des bases inorganiques, des γ -aluminés mésoporeux fonctionnalisés au potassium furent par exemple obtenues par synthèse one-pot grâce à la co-condensation de K_2CO_3 ainsi présent dès le début de la synthèse.²⁴⁰

Une méthode d'incorporation d'azote inorganique fut mise au point par traitement post-synthèse d'une MCM-41 par un flux d'ammoniac sous gradient de température. Le solide est donc obtenu dans un premier temps. Dans un second temps, l'ammoniac est alors mis en jeu et capable de se condenser dans la structure de l'oxyde de silicium, afin d'obtenir un nouveau matériau de type oxynitride.²⁴¹

2.3. Fonctionnalisation basique organique des matériaux mésoporeux

A côté de ces deux exemples de fonctionnalisation spécifiques aux conditions réservées à la synthèse de catalyseurs purement inorganiques, les techniques de synthèse de matériaux inorganiques fonctionnalisés par des fragments organiques (les matériaux dits « hybrides »), nécessitent, de par la plus grande fragilité de ces fragments organiques, la mise au point et l'utilisation de techniques d'immobilisation adaptées.

Divers modes d'immobilisation au sein du matériau peuvent a priori être envisagés. Une immobilisation non covalente reposant sur des interactions ioniques ou faibles (de type Van der Waals ou liaisons hydrogène) semble de prime abord attrayante parce qu'elle ne nécessite pas de modification chimique de l'entité que l'on veut supporter. Toutefois, cette approche n'a rencontré qu'un succès limité en raison de la faible stabilité de l'immobilisation ainsi réalisée. Ainsi, une immobilisation par liaison(s) covalente(s) entre l'entité à greffer et le support s'avère plus intéressante pour créer un ancrage fort entre le catalyseur et son support. Devant la grande diversité des structures rencontrées en chimie organique, l'utilisation d'un mode de greffage covalent universel facilement adaptable à un grand nombre de molécule est apparue nécessaire.

²⁴⁰ Sun L.B., Yang J., Kou J.H., Gu F.N., Chun Y., Wang Y., Zhu J.H. and Zou Z.G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 3418-3421

²⁴¹ Xia Y. and Mokaya R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 2639-2644

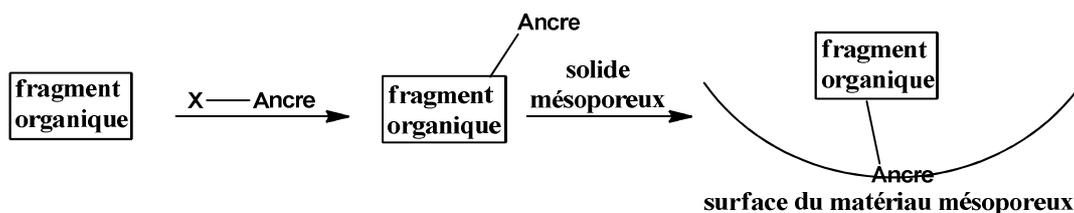


Schéma III. 5 : Principe d'utilisation d'une fonction universelle d'ancrage sur le matériau

L'utilisation d'une fonction spécifique ayant la capacité de se lier de manière covalente avec les silanols de surface, qui servirait ainsi d'ancre moléculaire après son introduction sur le fragment organique (Schéma III. 5), s'imposa donc comme une très bonne solution au problème d'immobilisation de fragments organiques.

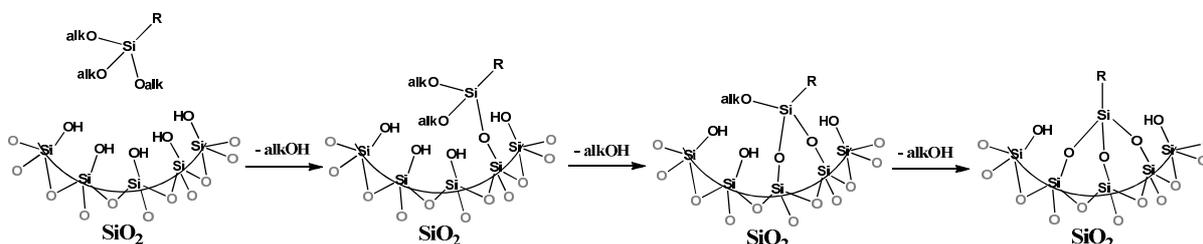


Schéma III. 6 : Concept du greffage progressif des organosilane trialkoxy sur les silices mésoporeuses

Actuellement, la technique de choix pour réaliser l'immobilisation covalente de fragments organiques dans des silices mésoporeuses passe par l'emploi des fonctions trialkoxys silanes (Schéma III. 6). Ces fonctions, de formule générale $R-Si(Oalk)_3$, sont en effet capables de subir des substitutions successives des alcoxys situés sur leur silicium par les silanols de la silice, afin de se greffer à sa surface avec des degrés de coordination multiples, assurant une fixation plus fiable que par l'intermédiaire d'une seule liaison covalente. De manière similaire quoique moins fréquente peuvent être utilisés des silazanes $HN(SiR_3)_2$ ou des chlorosilanes Cl_3SiR qui donnent également lieu à des attaches covalentes (respectivement une ou plusieurs).

Pour être greffées de manière covalente au sein des M41S et des SBA, les molécules organiques doivent donc être au préalable pourvues d'un ou plusieurs « bras » silanes (trialkoxys-, chloro- silane ou silazane). La synthèse de ces dérivés peut soit partir d'un silane commercial contenant déjà le point d'ancrage et qui peut être dérivatisé pour accéder à la fonction organique désirée, soit prendre pour substrat la molécule organique à greffer et y introduire le point d'ancrage. Dans ce second cas, le silane peut être incorporé soit par l'intermédiaire d'une réactivité nucléophile (par exemple sous la forme du 3-amino-propyle trialkoxysilane), soit par l'intermédiaire d'une réactivité électrophile (par exemple sous la forme d'un 3-halogénure de propyle trialkoxysilane) (Figure III. 3).

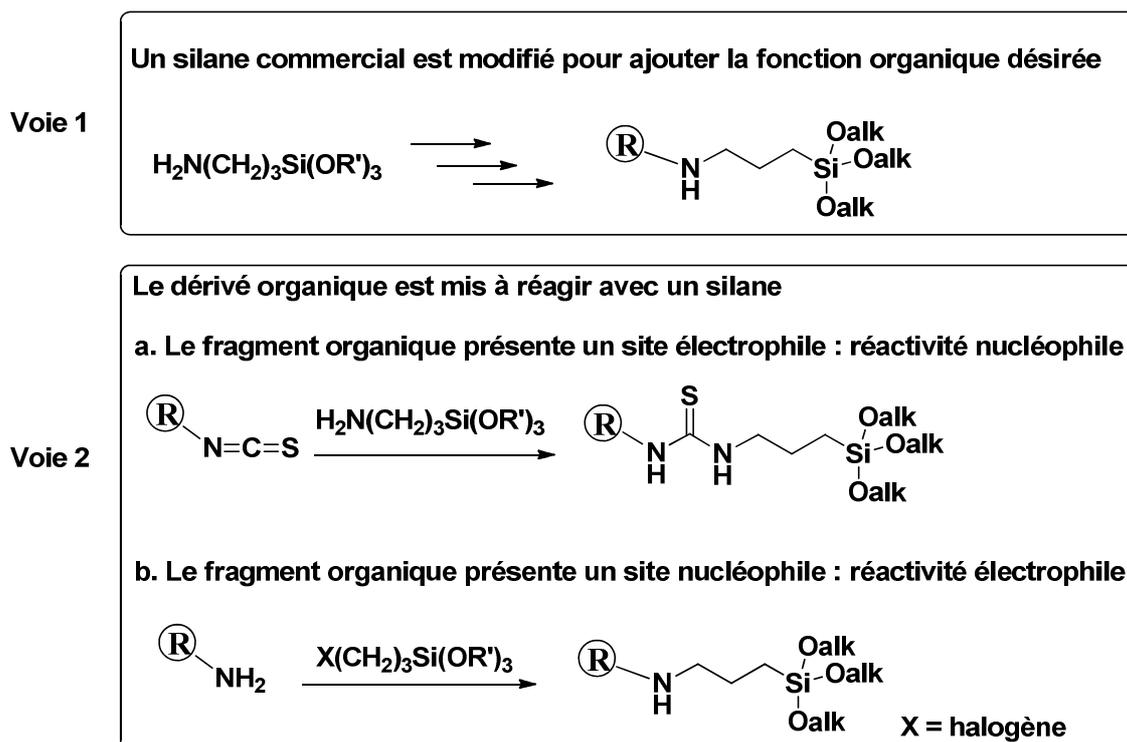


Figure III. 3 : Exemples illustrant les modes d'obtention du fragment organique muni d'un « bras » trialkoxysilane

Une fois l'organosilane obtenu, deux protocoles distincts sont actuellement considérés afin de réaliser l'immobilisation du fragment organique après sa fonctionnalisation par le trialkoxysilane.²⁴²

2.3.1 L'immobilisation par post-greffage

La première approche, appelée post-greffage, s'effectue généralement, comme son nom le laisse sous-entendre, sur un matériau ayant déjà été synthétisé au préalable. Après une période variable de mise en présence en solution du matériau dispersé et du précurseur moléculaire silylé, à une température relativement basse (généralement la température ambiante), destinée à permettre au fragment organique de correctement diffuser dans les mésopores, une montée en température suffit en général à provoquer l'immobilisation chimique par réaction des silanols de surface avec la fonction trialkoxysilane. Le principal avantage de cette technique réside dans le fait que la post-fonctionnalisation d'un matériau déjà synthétisé n'apporte que peu de perturbation sur sa structure, permettant en général de conserver son ordre à longue distance. Néanmoins, la nécessité de devoir faire diffuser au préalable le précurseur moléculaire à l'intérieur du solide peut avoir pour effet d'aboutir à une

²⁴² Hoffmann F., Cornelius M., Morell J. and Fröba M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 3216-3251

fonctionnalisation non uniforme de la surface interne dans le cas où des zones poreuses seraient restées inaccessibles. La condensation d'une quantité trop importante de fragments organiques à l'entrée d'un pore peut également avoir pour effet de bloquer celui-ci. L'activité catalytique ultérieure, dépendant directement de la bonne diffusion des réactifs dans la cavité poreuse du solide, s'en trouve de ce fait nécessairement entravée.

Un exemple de superbase supportée sur silice mésoporeuse synthétisée par ce procédé fut récemment rapporté par Meloni, qui a fonctionnalisé une SBA-15 par la guanidine cyclique 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène²⁴³ (TBD) (Schéma III. 7). Cette guanidine a été dans un premier temps fonctionnalisée sur l'un de ses azotes par le 3-glycidyloxypropyle triméthoxysilane puis a ensuite été immobilisée par post-greffage avec divers taux de greffage.

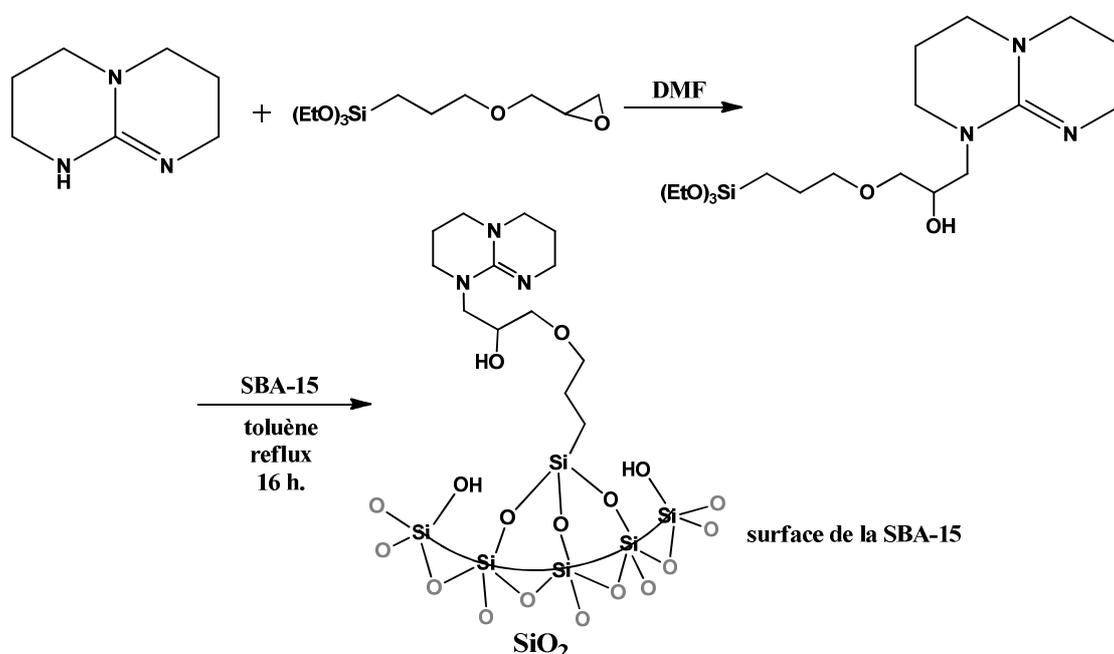


Schéma III. 7 : Obtention par post-greffage du matériau guanidine/SBA-15

Les matériaux obtenus, dont la conservation de la structure et de l'intégrité fut vérifiée par les techniques physico-chimiques habituelles (diffraction des rayons X sur poudre, porosimétrie au N₂, MET, spectroscopie IRTF, analyse élémentaire), furent ensuite mis à l'épreuve en catalyse basique dans le cadre de la réaction de transestérification de l'huile de soja. Bien que moins actifs à nombre de moles équivalent que la version moléculaire du TBD, les solides obtenus se révélèrent particulièrement actifs en comparaison avec une version supportée sur polystyrène disponible dans le commerce. L'apport de l'immobilisation sur

²⁴³ Meloni D., Monaci R., Zedde Z., Cutrufello M.G., Fiorilli S. and Ferino I., *Applied Catalysis B : Environmental*, **2011**, 102, 505-514

silice par rapport à l'immobilisation sur polymère apparut de manière notable, le matériau au plus fort taux de greffage arrivant à complétion en quatre heures de catalyse à 10 %mol de catalyseur (contre 74 % de rendement en 24 h pour le catalyseur sur polystyrène), avec un très faible taux de lixiviation sur la période d'activité catalytique (passage de 4.4 à 4.3 % massique de catalyseur pour le matériau catalyseur contre 10.9 à 4.2 % massique pour le catalyseur polymère sur les 24 heures de catalyse).

Un autre exemple de superbase supportée sur silice fut publié il y a une dizaine d'années avec l'immobilisation de la fameuse « proton sponge » DMAN déjà présentée dans le chapitre bibliographique. Après son post-greffage sur une MCM-41, le catalyseur obtenu fut engagé dans une réaction de Knoevenagel entre le cyanoacétate d'éthyle et le benzaldéhyde.²⁴⁴ L'observation d'une plus forte activité du catalyseur supporté par rapport à son équivalent moléculaire fut imputée à l'activation électrophile du cyanoacétate vis-à-vis de la déprotonation par interaction entre la fonction carboxyle et les silanols de surface de la silice (Schéma III. 8). Les essais de recyclage, réalisés dans l'éthanol, par filtration et lavage du solide, ne montrèrent étonnamment qu'une très faible perte d'activité.

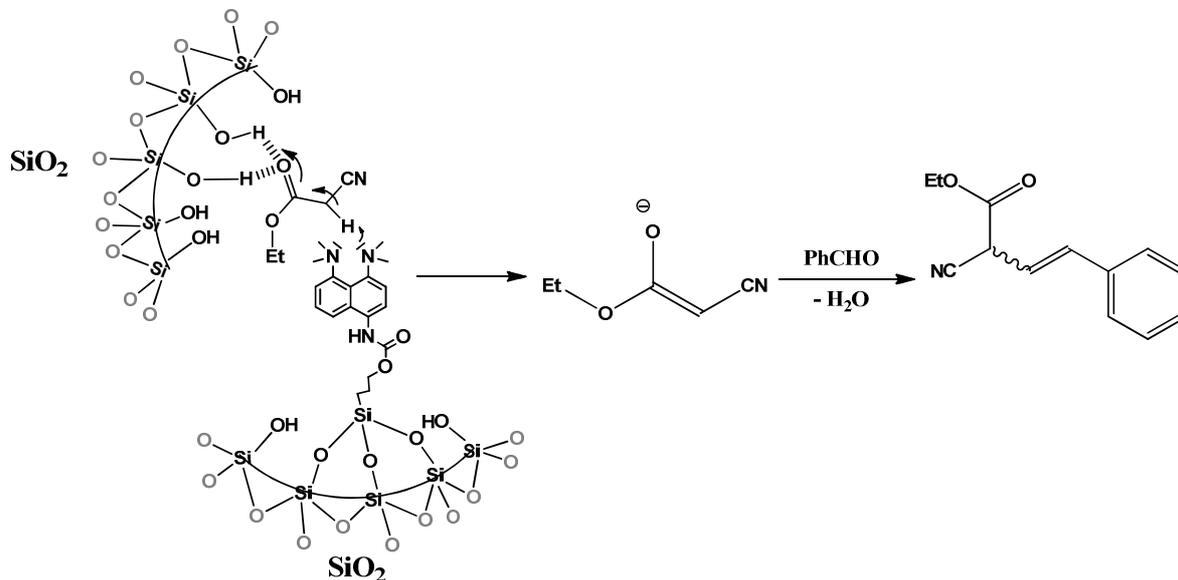
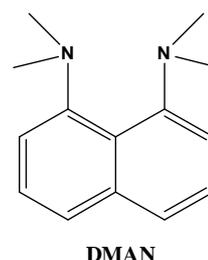


Schéma III. 8 : Déprotonation synergique acide/base du cyanoacétate d'éthyle par le DMAN@MCM-41

²⁴⁴ Corma A., Iborra S., Rodriguez I. and Sanchez F. *J. Cat.* **2002**, 1, 208-215

2.3.2 L'immobilisation par co-condensation

La seconde approche, communément appelée co-condensation ou synthèse directe, permet d'obtenir en une seule étape le matériau fonctionnalisé par la mise en présence du précurseur silicique et de l'organosilane lors de la synthèse assistée par tensio-actifs. Lors de la condensation des différents alkoxy silanes en présence, les fragments organiques peuvent alors se retrouver plus ou moins incrustés dans le mur de silice ou projeté dans le pore, selon leur nature et celle du tensio-actif utilisé. Les avantages de cette synthèse, par rapport à la synthèse par post-greffage, sont principalement dus au fait que l'organosilane fait partie intégrante de la matrice silicique dès le départ. Ainsi, il est possible en premier lieu d'avoir un contrôle supérieur sur la répartition des sites catalytiques le long de la structure silicique. En second lieu, ce mode de fonctionnalisation permet également d'éviter le phénomène de blocage de l'entrée des pores. Cependant, la présence des organosilanes au sein du réseau a tendance à perturber l'ordre à longue distance de manière proportionnelle à leur taux.

Macquarrie a décrit l'incorporation de groupements N,N-diméthylaminopropyles au sein d'une silice mésoporeuse hexagonale par une technique de co-condensation ainsi que par post-greffage sur une silice amorphe. Ces synthèses mettent en œuvre le dérivé N,N-diméthylaminopropyltriméthoxysilane qui est présent dès le début de la synthèse avec le TEOS et le tensioactif dans le cas de la co-condensation ou qui est greffé sur une silice amorphe préalablement obtenue dans le second cas. Le matériau mésoporeux obtenu par co-condensation a démontré de meilleures performances catalytiques pour l'addition de Michael sur des nitroalcanes et des composés carbonylés que son homologue amorphe (conversions respectives de 85% et 60 %).²⁴⁵

Le dernier protocole, inspiré directement de la co-condensation, en diffère par le fait que le fragment organosilane destiné à être incorporé dans la silice comporte au moins deux fonctions trialkoxy silanes au sein de la même molécule. La propension du fragment organique à se trouver dans la matrice silicique plutôt que d'être projeté dans les pores s'en trouve alors augmentée, le fragment faisant alors partie intégrante des murs du matériau. Les solides obtenus, dont la structure est composée d'une part organique et d'une part silicique, sont alors appelés PMO (pour periodic mesoporous organosilica : organosilice de mésoporosité périodique).

Très récemment, Corma a décrit dans une publication la synthèse de trois catalyseurs mésoporeux reposant sur l'introduction de la base hétérocyclique connue sous le nom de base

²⁴⁵ Mdoe J.E.G., Clark J.H. and Macquarrie D.J., *Synlett*, **1998**, 6, 625

de Tröger. Après avoir été bi-fonctionnalisée symétriquement par des groupements triéthoxy silane, la base fut incorporée au matériau par trois procédés différents, un greffage post-synthétique et deux techniques différentes de synthèse d'un PMO (l'une permettant l'obtention d'une silice mésoporeuse ordonnée et l'autre une silice mésoporeuse flexible).²⁴⁶

3. Synthèse d'une superbase de Verkade sur silice

Lorsque nous avons envisagé l'immobilisation des superbases sur des silices mésoporeuses, outre l'intérêt purement fondamental qui consistait à effectuer ce travail qui ne connaissait pas d'antécédents dans la littérature, notre objectif était de pouvoir combiner les nombreux avantages que peuvent apporter les matériaux mésoporeux aux qualités catalytiques intrinsèques des proazaphosphatranes. Nous sommes donc partis dans l'idée de synthétiser les versions supportées de trois proazaphosphatranes aux propriétés stéréoélectroniques et stériques différentes, afin de les mettre en application dans des réactions basico-catalysées d'intérêt synthétique.

3.1 Choix, synthèse et caractérisation de la silice mésoporeuse de départ

Le choix de la silice mésoporeuse de départ s'est porté sur la silice de type SBA-15 de géométrie hexagonale en deux dimensions. La mésoporosité organisée en canaux cylindriques est en effet intéressante pour le greffage d'une fonction organique puisque le diamètre des pores est bien régulier sur une longue distance. La structure peut être aisément mise en évidence par diffraction des rayons X sur poudre aux petits angles car les canaux sont organisés à longue distance. Une déformation ou un effondrement de la structure mésoporeuse serait immédiatement observé par cette technique. La silice SBA-15 présente des murs plus épais que sa consœur MCM-41. Cela confère au matériau une plus grande stabilité. De plus, la synthèse de la SBA-15 est bien maîtrisée au laboratoire ce qui en a fait notre matériau support. La silice a été préparée selon une méthode décrite dans la littérature.²⁴⁷ Le TEOS a été condensé lors d'une catalyse acide autour de l'agent directeur de structure de type

²⁴⁶ Poli E., Merino E., Diaz U., Brunel D. and Corma A., *J. Phys. Chem C.*, **2011**, 15, 7573-7585

²⁴⁷ a) a) Zhao D., Feng J., Huo Q., Melosh N., Fredrickson G. H., Chmelka B. F., and Stucky G.D., *Science*, **1998**, 279, 548 ; b) Zhao D., Huo Q., Feng J., Chmelka B. F., and Stucky G. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6024 ; c) Zhao D., Sun J., Li Q., and Stucky G. D. *Chem. Mater.*, **2000**, 12, 275.

polymère tribloc. Le Pluronic 123 (poly(éthylèneglycol)-poly(propylèneglycol)-poly(éthylèneglycol) de masse molaire moyenne de 5 000 g.mol⁻¹ a été utilisé comme gabarit puis retiré des pores de la silice obtenue par calcination à 500 °C sous air.

3.2 Choix de la stratégie de fonctionnalisation destinée au greffage de nos catalyseurs

Comme nous l'avions déjà présenté dans la partie introductive de ce chapitre, un greffage covalent est souvent préférable pour une meilleure stabilité du matériau hybride. Dans ce cadre, l'utilisation de la réactivité des fonctions trialkoxysilanes pour l'immobilisation des fragments organiques sur les supports porteurs de groupements silanols de surface est généralement considérée comme la méthode de choix. Les seuls obstacles techniques se résument en général au choix de la stratégie destinée à fonctionnaliser notre fragment organique puis à sa mise en application. La fonction triéthoxysilane fut tout d'abord choisie en tant qu'ancre moléculaire pour des raisons de meilleure stabilité à l'hydrolyse par rapport à son homologue triméthoxysilane.

Dans le cas d'un proazaphosphatane, en s'inspirant des travaux de Verkade, nous pouvions envisager sa fonctionnalisation par l'un de ses azotes équatoriaux²⁴⁸ ou par son phosphore.²⁴⁹

3.2.1 La fonctionnalisation par l'un des azotes équatoriaux

Le choix d'un azote équatorial aurait pu lui-même se diviser en deux possibilités :

- En effet, nous aurions pu imaginer suivre au concept près la stratégie suivie par Verkade dans le cas de son azaphosphatane supporté sur polymère et faire réagir l'HAzaPH⁺ sur des chlorures d'alkyles déjà préinstallés sur la surface de la silice (Schéma III. 9). Cette technique aurait nécessité d'une part, la fonctionnalisation de notre SBA-15 par une molécule telle que le 3-chloropropyl triéthoxysilane, susceptible de se greffer sur les silanols par la condensation de sa fonction silane mais aussi de manière non souhaitée via substitution de son chlorure. Or, toute réaction doit être la plus sélective possible, en particulier dans le cas d'un greffage sur une surface car les produits secondaires éventuels deviennent très difficiles à éliminer. Un mauvais greffage pourrait de plus donner lieu à des interactions indésirables avec la surface. D'autre part, la nécessité de greffer le HAzaPH⁺ nous aurait empêchés de pouvoir faire

²⁴⁸ Liu X. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 4840-4843

²⁴⁹ Liu X., Thirupathi N., Guzei I.A. and Verkade J.G., *Inorg. Chem.*, **2004**, 43(23), 7431-7440

l'étude sur la relation structure-activité du catalyseur en faisant varier les substituants du catalyseur.

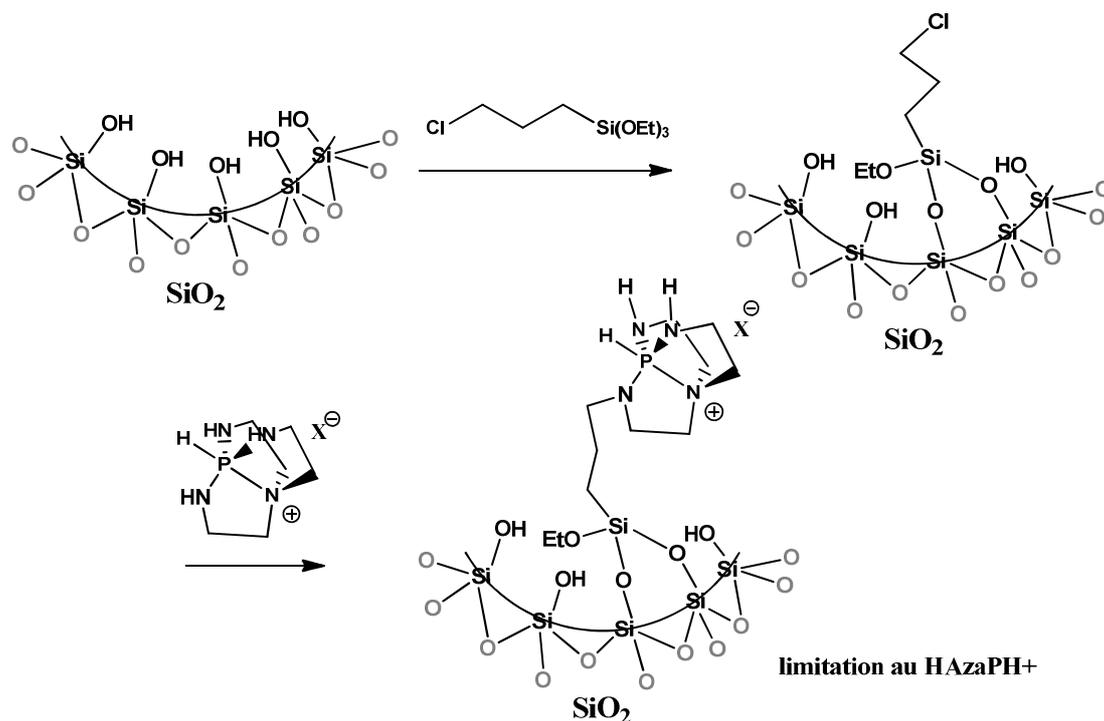


Schéma III. 9 : Stratégie de fonctionnalisation via des chlorures d'alkyles

- Dans une autre stratégie, nous aurions pu fonctionnaliser l'un des azotes équatoriaux du proazaphosphatane par un bras propyle triéthoxysilane avant son greffage (Schéma III. 10). Mais dans ce cas-là encore, des problèmes seraient rapidement apparus avec la nécessité de déssymétriser le tren, auxquels se serait rajouté le besoin de réaliser les étapes de mise du phosphore et de sa déprotonation en présence du trialkoxy silane, potentiellement labile ou oligomérisable en conditions basiques et nucléophiles.

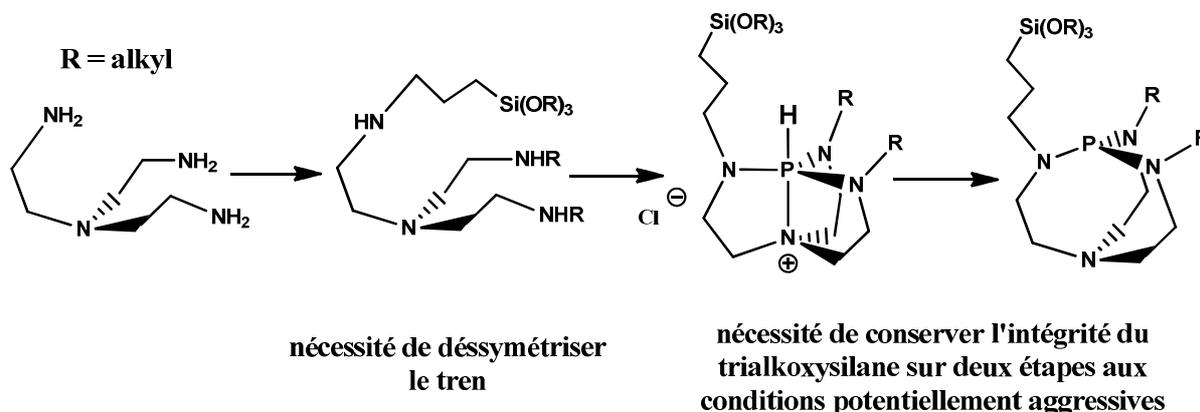


Schéma III. 10 : Stratégie de fonctionnalisation par un bras alcoxysilane sur l'un des azotes équatoriaux

3.2.2 La fonctionnalisation par le phosphore

La fonctionnalisation du proazaphosphatrane par l'intermédiaire de son atome de phosphore, à l'aide d'un azoture organique qui viendrait se lier par une réaction apparentée à la réaction de Staudinger, permet de n'introduire l'ancre triéthoxysilane qu'à l'étape précédant l'immobilisation du catalyseur sur son support (Schéma III.11). Après la synthèse des trois proazaphosphatranes envisagés, il est alors possible de les faire réagir avec un azoture organique tel que le 3-azidopropyle triéthoxysilane, que l'on peut obtenir en deux étapes facilement à partir du 3-chloropropyle triéthoxysilane.

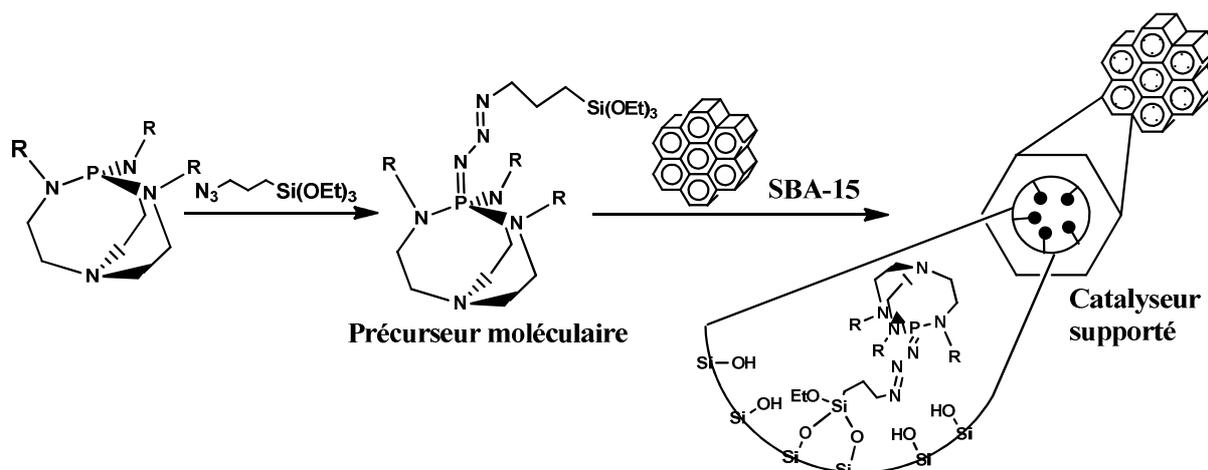


Schéma III.11 : Fonctionnalisation par le phosphore

Cette stratégie, outre sa facilité de mise en œuvre, nous permet de conserver une partie des précurseurs moléculaires, qui nous serviront de modèles moléculaires de comparaison lors des tests catalytiques sur les catalyseurs supportés.

3.3 Synthèse et caractérisation des azidophosphatranes

La synthèse de trois précurseurs moléculaires différents fut donc envisagée, dans le but d'étudier l'influence de la substitution des azotes équatoriaux sur les divers paramètres d'intérêt que sont le taux d'immobilisation sur support, la modification des propriétés structurales et texturales du support après immobilisation et bien évidemment l'activité du catalyseur. Comme référence, furent choisis le MeProAzaP, comme proazaphosphatrane de référence, puis nous choisîmes ensuite le NeoPentylProAzaP, pour le fort encombrement stérique de ses substituants et enfin le *p*-MeOBnProAzaP, pour la nature aromatique la forte densité électroniques de ses substituants.

3.3.1 Synthèse du 3-azidopropyle triéthoxysilane

Le 3-azidopropyle triéthoxysilane peut être aisément obtenu en deux étapes à partir du 3-chloropropyle triéthoxysilane (Schéma III.12).

Une première étape de substitution du chlorure par un iodure, dans le but de faciliter l'introduction ultérieure de la fonction azoture, permet d'obtenir l'iodopropyle triéthoxysilane par réaction avec l'iodure de sodium dans l'acétone. Cette étape, déjà décrite par Matsura,²⁵⁰ permet l'obtention du 3-iodopropyle triéthoxysilane avec un bon rendement (>80 %) et une pureté élevée assurée par une purification par distillation sous pression réduite.

La seconde étape de substitution de l'iodure par l'azoture, réalisée en présence de NaN₃ dans le DMF à température modérément élevée, permet d'obtenir le 3-azidopropyle triéthoxysilane sans purification nécessaire avec un rendement de 85 %, pour un rendement sur les deux étapes avoisinant les 68 %.

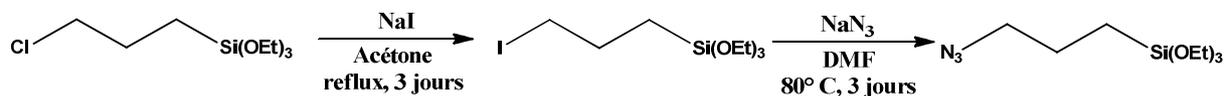


Schéma III.12 : Synthèse du 3-azidopropyle triéthoxysilane

Il est important de souligner que la présence sur la molécule d'une fonction azoture, potentiellement explosive à une trop forte concentration, a nécessité de la conserver et de la manipuler en solution dans un minimum de DMF afin de ne pas prendre de risques inutiles. Pour les réactions ultérieures de greffage de l'azoture sur les trois proazaphosphatranes, la proportion massique exacte de l'azoture dut être évaluée par RMN grâce à l'intégration comparée des signaux du DMF et du 3-azidopropyle triéthoxysilane.

3.3.2 Synthèse des NeoPentylProAzaP et *p*-MeOBnProAzaP

Le proazaphosphatranes MeProAzaP étant disponible dans le commerce, ne restaient uniquement à synthétiser que le NeoPentylProAzaP et le *p*-MeOBnProAzaP.

Le NeoPentylProAzaP avait déjà été rapporté en 2001 par Kisanga et Verkade.²⁵¹ Dans cette publication, le mode opératoire nous fit partir du tren, du pivaldéhyde et du borohydrure de sodium, qui par une triple réaction d'alkylation réductrice nous permit d'obtenir le tris-N,N',N''(neopentyl)tren pur et de manière quantitative, conformément à la publication de Verkade (Schéma III.13).

²⁵⁰ Matsura V., Guari Y., Larionova J., Guerin C., Caneschi A., Sangregorio C., Lancelle-Beltran E., Mehdi A. and Corriu R.J.P, *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*, 3026.

²⁵¹ Kisanga P.B. and Verkade J.G., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 467-475

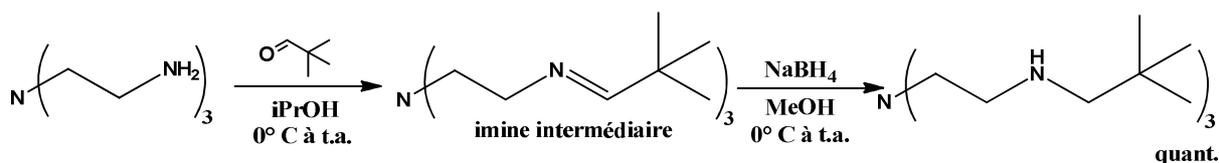


Schéma III.13 : Obtention du ligand tris(neopentyl)tren par triple alkylation réductrice

La deuxième étape cependant, ne s'avéra pas aussi simple que ce que la publication aurait pu nous laisser penser. Alors que Verkade et Kisanga rapportaient un protocole permettant l'obtention du NeoPentylAzaPH⁺ avec près de 90 % de rendement et ne nécessitant qu'une simple précipitation en guise de purification, nous ne pûmes récupérer qu'un modeste rendement de 13 % après trois précipitations successives plutôt laborieuses (Schéma III.14).

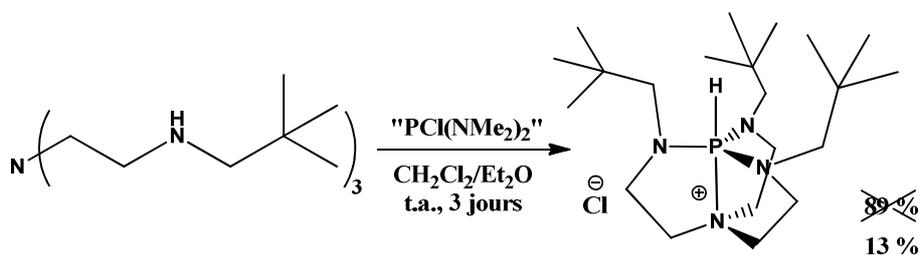


Schéma III.14 : Premier essai de reproduction du protocole de Verkade et Kisanga pour le NeoPentylAzaPH⁺

Ayant suivi la première fois le protocole de Verkade (préconisant l'utilisation à température ambiante d'un mélange 9 : 7 de dichlorométhane et d'éther diéthylique en guise de solvant en lieu et place de l'acétonitrile habituellement utilisé dans ce genre de réaction), des tentatives de modification du protocole furent entreprises afin d'améliorer le rendement de cette étape. Après plusieurs modifications infructueuses et des résultats souvent difficiles à reproduire (séparation par chromatographie et précipitations laborieuses), un rendement définitif de 40 % fut difficilement obtenu suite à une précipitation dichlorométhane/éther diéthylique. Les conditions réactionnelles utilisaient un mélange 2 : 3 de dichlorométhane et de THF pour solvant et mettaient en œuvre un chauffage du milieu réactionnel à 45° C afin de pallier la faible réactivité des amines néopentylées. En effet, ayant récupéré plusieurs fois en quantité importante des produits phosphorés montrant une perte de la symétrie C₃ lors des essais à température ambiante, nous en déduisîmes que l'encombrement croissant du aux additions successives des trois groupements néopentyles devait ralentir de plus en plus le greffage sur le phosphore des amines restantes (Schéma III. 15).

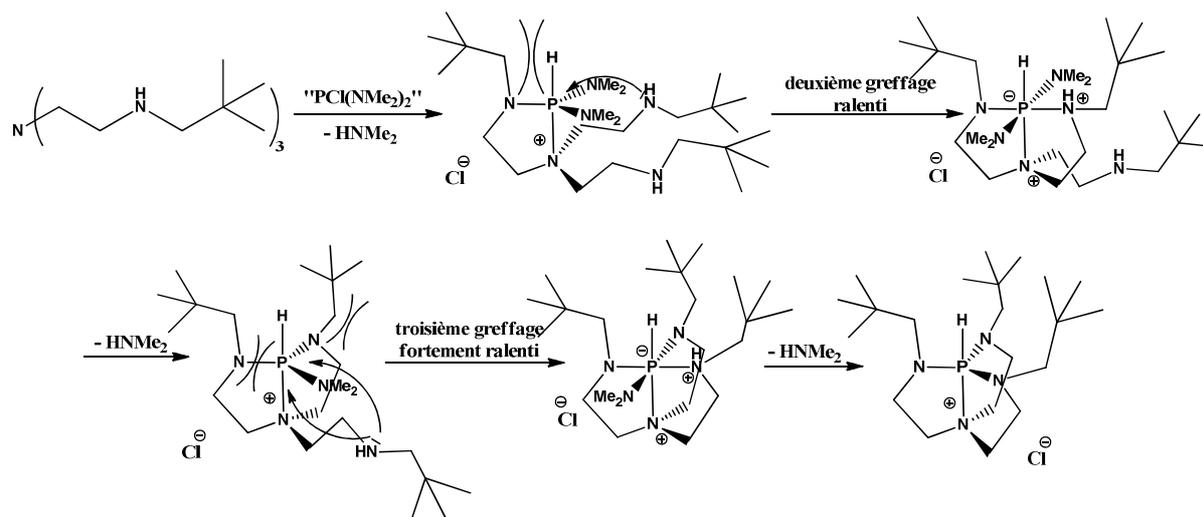


Schéma III. 15 : Mécanisme de mise du phosphore dans le ligand tris(neopentyl)tren

La dernière étape de déprotonation du NeoPentylAzaPH⁺ en NeoPentylProAzaP, se passa bien plus conformément à ce qui était reporté dans la littérature. Grâce au protocole habituel de déprotonation de l'azaphosphatrate en proazaphosphatrate par le *t*-BuOK dans le THF, suivi de la purification par l'extraction sélective dans le toluène, le NeoPentylProAzaP put être isolé avec un rendement de 80 %, pour un rendement final de 32 % sur les trois étapes de synthèse.

La synthèse du *p*-MeOBnProAzaP ayant déjà été décrite dans le précédent chapitre de cette thèse, nous ne la rappellerons donc que brièvement, sachant qu'elle passe par une première étape de triple alkylation réductrice (quant.), suivie de l'étape classique d'introduction du phosphore (77 %) et se terminant par l'étape de déprotonation (67 %) pour un rendement total de 51.6 % sur les trois étapes.

3.3.3 Synthèse des trois azidophosphatranes

Les trois précurseurs moléculaires silylés furent tous obtenus par la même réaction apparentée à la réaction de Staudinger. Le proazaphosphatrate, sous atmosphère inerte, fut d'abord dissous dans le toluène, puis un léger excès (1,2 éq.) de 3-azidopropyle triéthoxysilane dans le DMF fut rajouté, avant de chauffer le mélange réactionnel à 60-70° C sur une période de trois jours. Après évaporation du toluène directement sur la rampe à vide afin de ne pas exposer les azidophosphatranes à l'oxygène et à l'humidité ambiante, les trois huiles obtenues furent reprises et triturées dans le pentane afin d'éliminer les impuretés. Alors que le MeAzidoP et le *p*-MeOBnAzidoP précipitèrent correctement dans ces conditions, il fut nécessaire de précipiter le NeoPentylAzidoP à la température de l'azote liquide. Après

prélèvement du surnageant et séchage sous vide des solides obtenus, chacun des trois azotures se révéla être pur par analyse spectroscopique RMN ^1H , ^{13}C et ^{31}P .

Le NeoPentylAzidoP se singularisa néanmoins à nouveau par l'obtention d'un spectre ^1H présentant dans ses signaux une symétrie différente (C_s) de ses homologues méthylé et méthoxybenzylé (C_3).

Lors du passage du proazaphosphatane à l'azidoproazaphosphatane, la symétrie C_3 du proazaphosphatane devrait théoriquement être rompue pour donner une nouvelle symétrie de type C_s , en accord avec la nature de la double liaison $\text{P}=\text{N}_3$ reliant le phosphore et son azote α , étant sensée proscrire toute libre rotation le long de l'ancien axe C_3 (Figure III. 4).

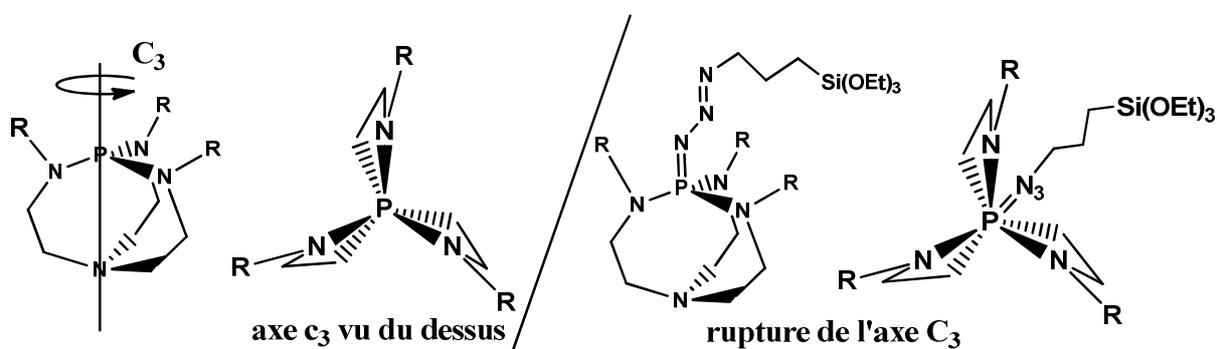


Figure III. 4 : Rupture de la symétrie C_3 lors du passage du proazaphosphatane à l'azidoproazaphosphatane

L'observation d'une symétrie C_3 sur les spectres RMN ^1H des dérivés MeAzidoP et *p*-MeOBnAzidoP laisse donc suggérer la présence d'une libre rotation autour de cette liaison $\text{P}=\text{N}_3$, libre rotation qui peut s'expliquer par la probable existence d'une importante mésomérie sur le système conjugué de l'azidoproazaphosphatane (Figure III. 5).

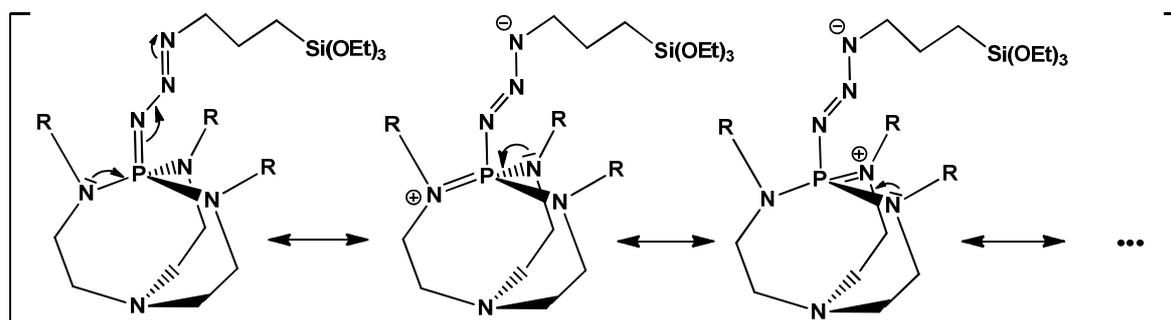


Figure III. 5 : Formes mésomères des azidoproazaphosphatanes

Ces autres formes mésomères, de par l'importance de leur poids statistique dans la représentation exacte des fonctions azidoproazaphosphatanes, donnent vraisemblablement à la liaison $\text{P}=\text{N}_3$ un caractère de liaison simple non négligeable, et lui permettent ainsi une libre rotation le long de l'axe $\text{P}=\text{N}_3$, à la manière d'un gyroscope (Figure III. 6). L'alternance entre

les trois conformations équivalentes se faisant à une échelle de temps plus rapide que l'échelle de temps de la RMN,²⁵² nous en observons une vision moyennée, possédant une symétrie apparente de type C_3 .

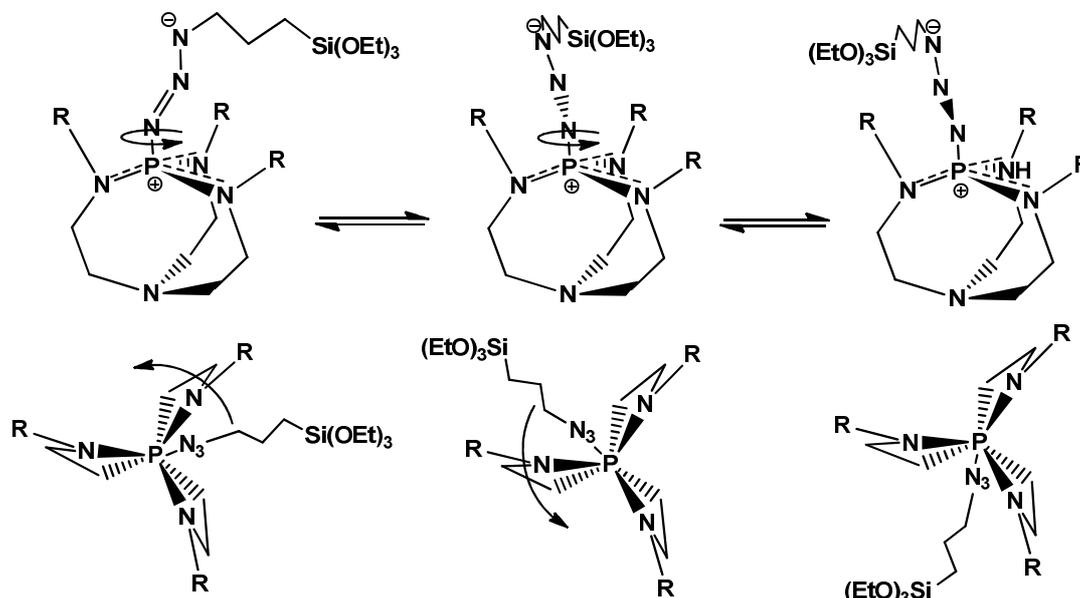


Figure III. 6 : Hypothèse de la libre rotation le long de l'axe $P=N_3$

La symétrie C_s du NeoPentylAzidoP peut alors s'expliquer par l'encombrement supérieur des groupements néopentyles situés sur les azotes équatoriaux (Figure III. 7). En raison de la gêne à la libre rotation occasionnée par ces derniers, le groupement propyle triéthoxysilane n'est plus libre d'alterner rapidement entre les trois positions équivalentes. Les trois conformations passant dans un régime d'échange lent à l'échelle du temps de la RMN, nous n'observons alors plus qu'une seule des trois conformations équivalentes, bloquée dans sa symétrie C_s .

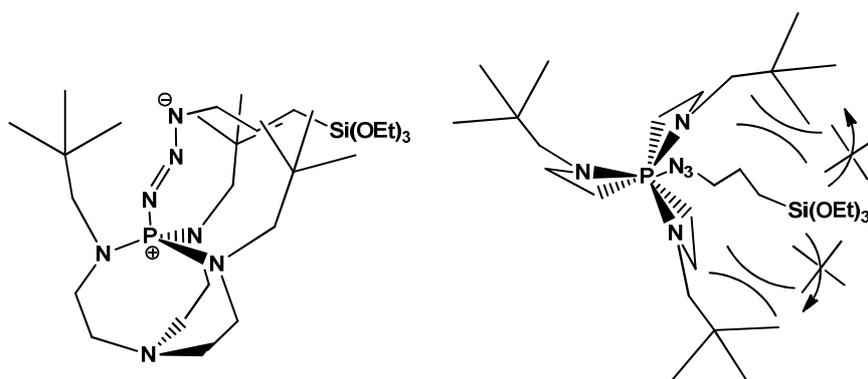


Figure III. 7 : Illustration de la gêne stérique à la libre rotation pour le NeoPentylAzidoP

²⁵² Il est fréquent de parler dans ce cas-là d'échange « rapide » sur l'échelle de temps RMN. Le spectromètre, trop lent pour voir en détail le phénomène permettant au système le passage d'un état à un autre, ne voit qu'une « image » moyennée qui est la superposition pondérée de toutes les espèces en présence. Dans le cas contraire des échanges « lent », le passage d'un état à un autre se fait plus lentement que le « temps de pose » du spectromètre, ce dernier peut alors voir chacune des entités participant au processus telle qu'elle existe dans son état figé.

Dans le but de vérifier cette hypothèse, des essais de spectres RMN ^1H à des températures supérieures furent effectués, afin d'atteindre les conditions d'échange rapide par abaissement de la barrière d'activation permettant le passage d'une conformation à une autre. Malgré une montée progressive de la température du CDCl_3 jusqu'à 55°C , aucun changement flagrant ne put cependant être observé sur les spectres RMN obtenus.

3.3 Immobilisation sur la silice par post-greffage

Une fois la silice SBA-15 synthétisée et les trois précurseurs moléculaires obtenus, leur immobilisation a été réalisée.

La SBA-15, afin d'avoir une surface interne chimiquement optimale pour l'immobilisation, fut séchée sous vide pendant une nuit à 200°C afin d'en chasser les molécules d'eau adsorbées en surface.

Ensuite, trois solutions de toluène contenant environ 1 millimole de chacun des trois précurseurs moléculaires furent mises sous agitation magnétique à température ambiante en présence d'une suspension d'un gramme de la SBA-15, afin de favoriser la diffusion dans les pores du solide du précurseur moléculaire avant son immobilisation.

Une fois un délai de deux heures écoulé, la solution subit une montée en température à plus de 70°C afin de provoquer la condensation des silanols de surface de la silice sur les fonctions triéthoxy silane faisant office d'ancre moléculaire. Après une nuit de réaction, le solide fut filtré sur verre fritté, puis lavé successivement avec du THF et du pentane, afin de nettoyer le matériau obtenu des restes éventuels de 3-azidopropyle triéthoxysilane non greffés.

3.4 Caractérisation des solides fonctionnalisés obtenus

Les trois solides furent ensuite caractérisés d'une part par une série d'analyses physico-chimiques destinées à vérifier la conservation de la structure mésoporeuse ordonnée du matériau après le greffage, ainsi qu'à évaluer ses nouvelles caractéristiques structurales et texturales. D'autre part, des analyses spectroscopiques RMN en phase solide permirent de vérifier que le processus d'immobilisation par post-greffage n'avait en rien altéré l'intégrité moléculaire et fonctionnelle du catalyseur. Des analyses élémentaires destinées à vérifier la

teneur massique en phosphore des différents matériaux, et donc d'en déduire le nombre d'entités catalytiques greffés au gramme, furent également réalisées.

3.4.1 Caractérisations structurales et texturales

Une batterie composée des analyses physico-chimiques habituellement appliquées en caractérisation des matériaux mésoporeux (porosimétrie au diazote ; diffraction des rayons X (DRX) ; thermogravimétrie) ainsi qu'une analyse élémentaire du phosphore massique furent donc réalisées sur les trois matériaux mésoporeux afin de les caractériser structurellement et texturalement.

Un tableau récapitulatif regroupant les différentes données numériques directement ou indirectement (BET, BJH, etc...) obtenues permet de comparer en un clin d'œil les résultats (Tableau III. 1).

Tableau III. 1 : Tableau récapitulatif des données structurales et texturales des matériaux obtenus

Matériau	P (% _{mass.})	d ₁₀₀ (Å)	a ₀ (Å)	Epaisseur des murs (Å)	Volume poreux (cm ³ .g ⁻¹)	Diamètre poreux (Å)	Surface _{BET} (m ² .g ⁻¹)
SBA-15	-	98.1	113.3	47.3	1.04	66	766
MeAzidoP@SBA-15	2.03	98.1	113.3	60.3	0.92	53	595
NeoPentylAzidoP@SBA-15	1.1	98.1	113.3	59.3	0.54	54	341
p-MeOBnAzidoP@SBA-15	1	98.8	114	60	0.53	54	357

a) Diffraction sur poudre des rayons X aux petits angles

Afin de vérifier qu'il y avait bien eu conservation de la structure 2D hexagonale ordonnée lors du passage de la SBA-15 d'origine à ses trois variantes fonctionnalisées, des DRX aux petits angles des trois matériaux mésoporeux furent réalisées (Figure III. 8, Tableau III. 1).

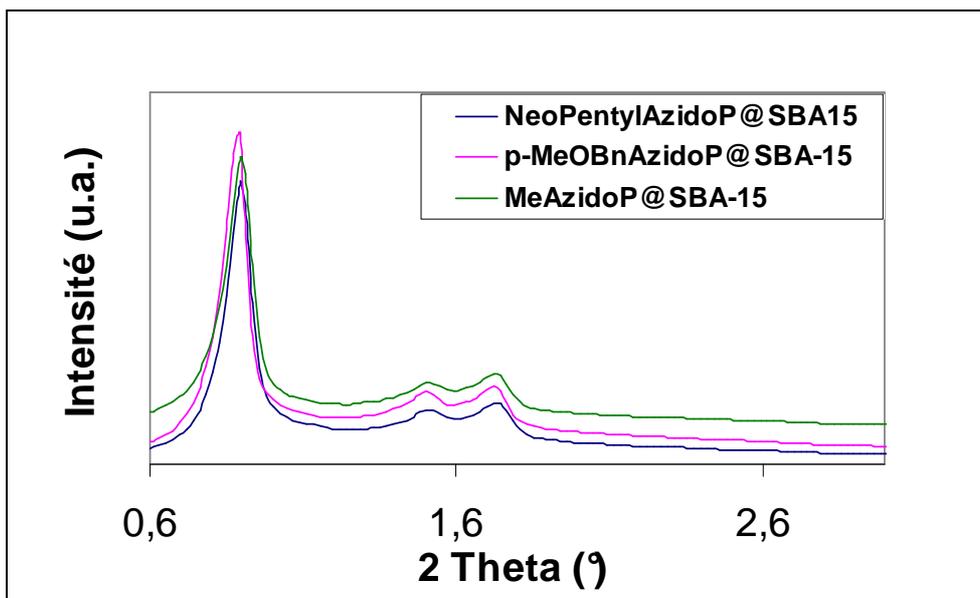


Figure III. 8 : DRX petits angles des trois matériaux mésoporeux

La présence sur les trois diffractogrammes d'une raie intense correspondant au plan réticulaire d'indice (100) et de deux raies de plus faible intensité correspondant aux plans réticulaires d'indice (110) et (200), confirment la conservation de la structure hexagonale et de l'ordre à longue distance dans les trois matériaux obtenus. La position du premier pic permet de calculer un paramètre structural qui correspond à la distance d_{100} et par simple calcul de géométrie de remonter à a_0 la distance entre les centres de deux pores consécutifs (Figure III. 9).

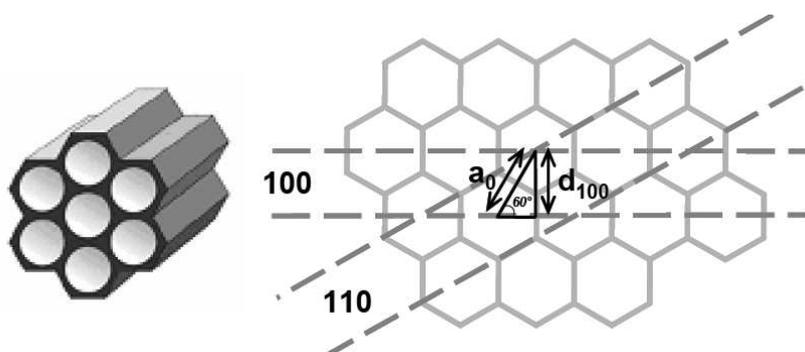


Figure III. 9: Représentation des plans réticulaires d'indices de Miller 100 et 110 d'un matériau hexagonal en 2D

La valeur de a_0 des matériaux greffés à ± 1 Å de la valeur initiale de la SBA-15 de départ semble confirmer l'absence de déformation de la silice par un éventuel gonflement ou rétrécissement de sa charpente.

b) Porosimétrie à l'azote

La porosimétrie à l'azote permet de caractériser les propriétés texturales des matériaux hybrides (taille des pores, surface spécifique et volume poreux). Cette technique consiste à placer une masse précise de l'échantillon poreux en présence de diazote à une température fixée (usuellement 77K). La pression en diazote est augmentée et le diazote est adsorbé dans les pores de la silice puis désorbé. Les résultats obtenus pour les matériaux laissèrent apparaître une isotherme de type IV dans les trois cas ce qui permit de confirmer la conservation de la nature mésoporeuse des matériaux obtenus (Figure III. 10). Une franche cassure de la pente vers 0,6-0,8 P/P_0 semble indiquer une distribution régulière de ces mésopores.

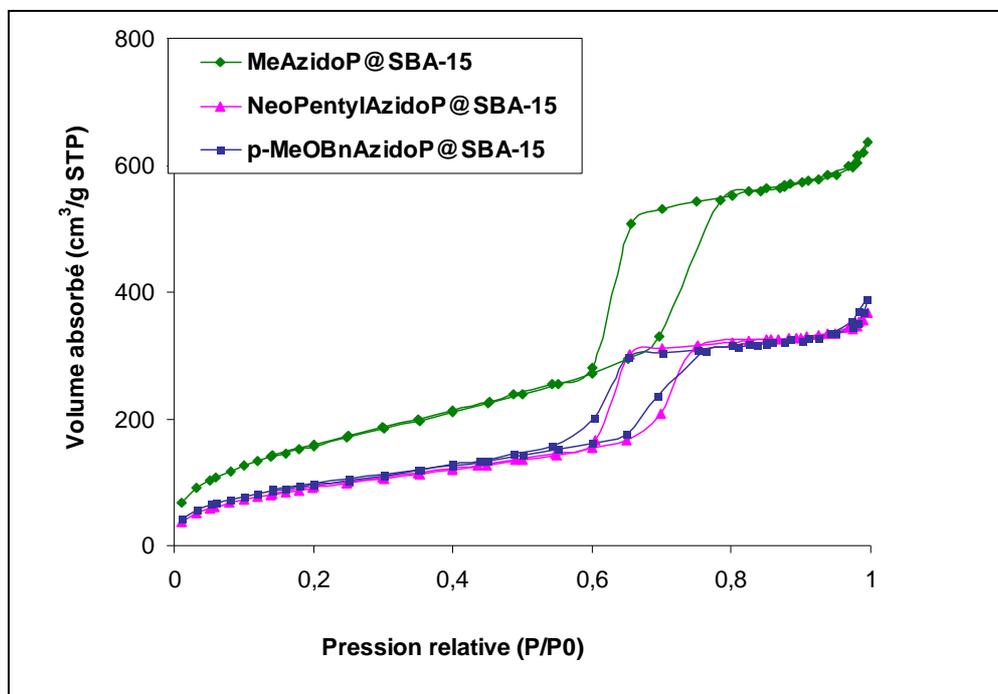


Figure III. 10 : Isothermes d'adsorption et de désorption du diazote à 77 K

Une analyse plus détaillée consiste à faire correspondre les courbes expérimentales d'adsorption et de désorption à ce qui est prévu par les théories BET et BJH permettant ainsi d'obtenir les valeurs du diamètre des pores, de la surface spécifique et du volume poreux.²⁵³

L'isotherme présente trois zones : pour une pression relative faible, le diazote est adsorbé sous la forme d'une monocouche à la surface des pores de la silice. Ensuite, le remplissage des pores a lieu par condensation capillaire pour des pressions relatives entre 0,6 et 0,95. Enfin, pour des pressions partielles supérieures à 0,95, le volume intraparticulaire se

²⁵³ S. Brunauer, L. S. Deming, W. E. Deming and E. Teller, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 1723.

remplit. La position de la marche nous renseigne sur la taille des pores. Une marche abrupte résulte en une distribution étroite de la taille des pores.

Les résultats sont conformes aux attentes puisque la fonctionnalisation de la SBA-15 initiale résulte dans les trois cas en une diminution du diamètre des pores, de la surface spécifique et du volume poreux. Ceci est cohérent avec une fonctionnalisation de la surface interne des pores (Tableau III. 1).

La combinaison des résultats obtenus par diffraction des rayons X (la distance entre les centres des pores) et le diamètre du pore donné par porosimétrie permet par simple soustraction d'obtenir une estimation de l'épaisseur des murs de la silice. Ici encore, les résultats sont cohérents puisque la fonctionnalisation interne par les catalyseurs donne lieu à une augmentation de l'épaisseur des murs désormais constitués de silice et d'une couche organique. Les trois catalyseurs sont très similaires sur le plan du diamètre des pores et de l'épaisseur du mur de silice, ce qui est normal puisque les trois catalyseurs sont de taille comparable.

Cependant, les trois catalyseurs supportés diffèrent de manière significative du point de vue du volume et de la surface accessible. En effet, le catalyseur MeAzidoP@SBA-15 réduit moins la surface interne et le volume poreux accessibles pour le diazote que les catalyseurs *p*-MeOBnAzidoP@SBA-15 et NeoPentylAzidoP@SBA-15. Cela ne s'explique pas par la moindre fonctionnalisation puisque le pourcentage massique de phosphore dans MeAzidoP@SBA-15 est même supérieur à ceux obtenus pour les deux autres catalyseurs. Ainsi, cela peut s'expliquer par le plus fort encombrement stérique des groupements néopentyles et méthoxybenzyles. En effet, nous observons pour le MeAzidoP@SBA-15 une surface spécifique et un volume poreux bien supérieurs à ceux des *p*-MeOBnAzidoP@SBA-15 et NeoPentylAzidoP@SBA-15.

c) Thermogravimétrie et analyse élémentaire du phosphore

L'analyse thermogravimétrique (ATG) permet de mesurer les pertes de masse d'un matériau en fonction de la température lorsque celui-ci est chauffé sous le flux d'un gaz vecteur. La dérivée du signal (DTG) permet de mieux délimiter les zones de pertes de masse pour ainsi les attribuer aux espèces chimiques dégradées.

Cette technique permet d'accéder à la masse de silice d'un échantillon (masse résiduelle), à la quantité d'eau retenue (perte de masse entre 20 °C et 130 °C), et à la quantité de matière organique (perte de masse entre 130 °C et 700 °C). Au-delà, la perte de masse peut

être attribuée à la condensation de silanols de surface. La masse résiduelle à 1000°C est considérée comme étant uniquement dûe à la silice.

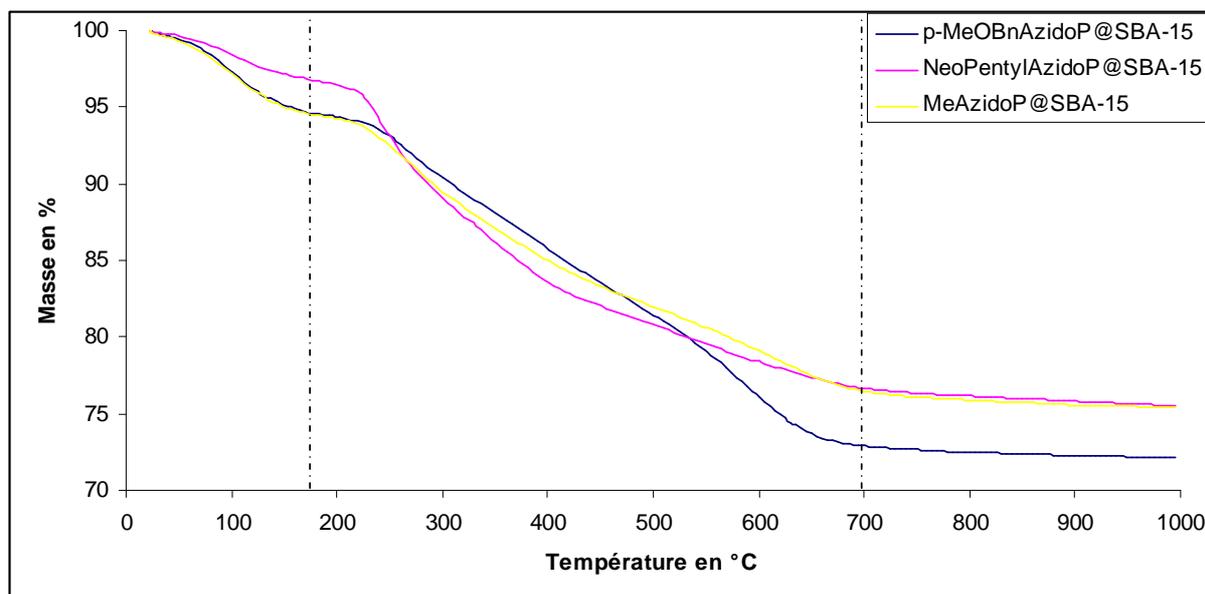


Figure III. 11 : Analyse thermogravimétrique des trois matériaux basiques

Dans le cas de nos catalyseurs (Figure III. 11), la fonctionnalisation par les azidophosphatranes donne lieu, comme attendu, à une perte de masse lorsque le catalyseur est dégradé entre 190 et 700 °C et à une masse résiduelle moins importante que dans le cas de la SBA-15 puisque la part d'organique a augmenté. Cette part organique de nos matériaux est cohérente avec celle estimée via l'analyse élémentaire.

3.4.2 Nature du lien entre les catalyseurs organiques et la surface de silice.

La RMN du solide CP-MAS ^{29}Si est une technique permettant de donner des informations sur la nature du lien entre les catalyseurs organiques et le surface de la silice. En effet, lors de cette expérience RMN, les différences marquées de déplacements chimiques des atomes de silicium en fonction de leur environnement chimique permettent d'affirmer sans équivoque la présence ou l'absence de certaines entités et de certaines liaisons (Figure III. 12). Selon la terminologie définie en chimie du silicium, les atomes de silicium de type M, D, T et Q sont définis comme portant respectivement 3, 2, 1 ou 0 groupements organiques. Un chiffre représente le degré de condensation c'est-à-dire le nombre de d'atomes d'oxygène de la silice liés à l'atome central de silicium.

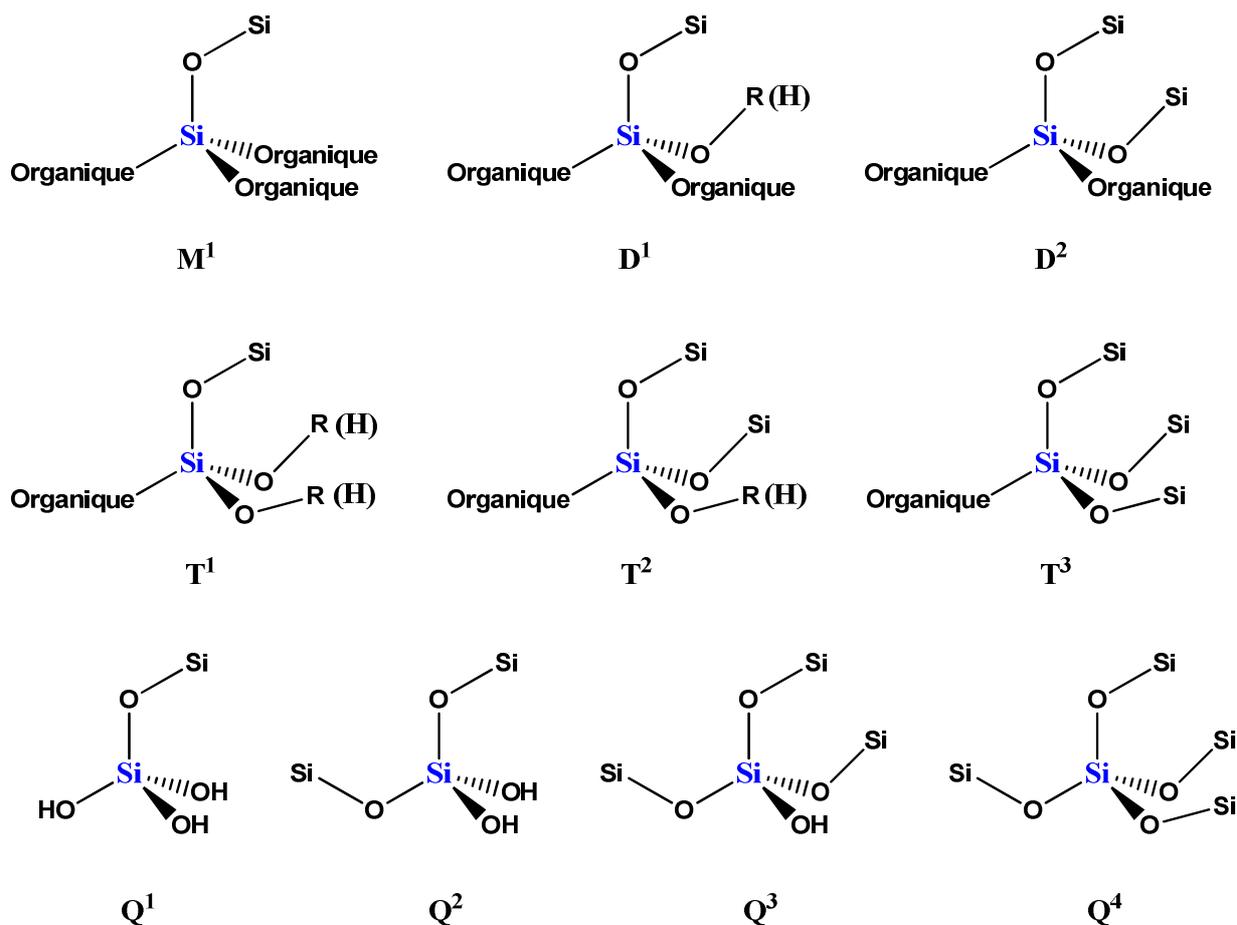


Figure III. 12 : Nomenclature des espèces à base de silicium utilisée en RMN solide

Ainsi, la RMN solide CP-MAS ^{29}Si d'un échantillon de silicium purement inorganique de type silice SiO_2 ne va contenir que des signaux dans la zone dites des sites quaternaires « Q » (entre -80 et -130 ppm), qui correspondent à des atomes de silicium quadruplement liés à des atomes d'oxygènes (des différences de déplacements au sein des sites Q existent, les Q_1 , Q_2 , Q_3 et Q_4 , correspondant au nombre de liaisons siloxanes $\text{O-Si}(\text{O})_3$). Une seconde zone, dite des sites « T » (comprise entre -40 et -80 ppm), correspond à des siliciums organiques possédant un lien covalent avec un atome de carbone et donc trois liens covalents avec des atomes d'oxygène. Une différence de déplacements chimique existe également dans cette zone entre les siliciums organiques, selon la nature des oxygènes leur étant liés (fragments alkoxyates O-alk ou fragments siloxanes $\text{O-Si}(\text{O})_3$), le degré de coordination du silicium à la surface de silice est ainsi directement corrélé à son déplacement chimique, pour donner des signaux T_1 , T_2 et T_3 , appartenant respectivement à des silanes simplement, doublement ou triplement coordonnés à la surface silicique via des liaisons Si-O-Si .

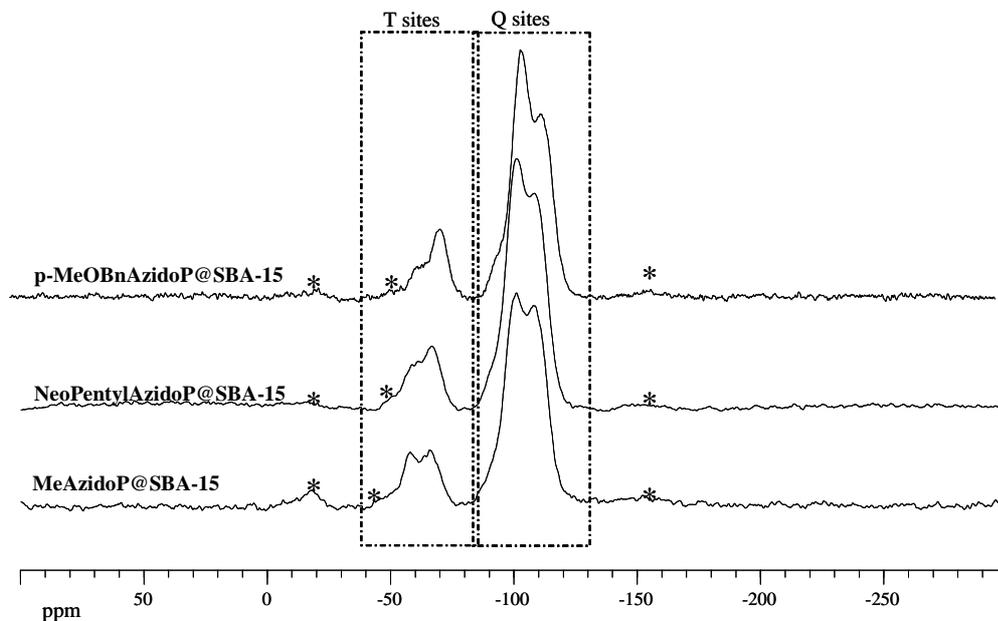


Figure III. 13 : RMN CP-MAS ^{29}Si des trois matériaux hybrides

Dans les trois cas qui nous concernent, la CP-MAS ^{29}Si nous montre bien la présence de sites Q, caractéristiques du réseau silicique, ainsi que la présence de sites T_1 à T_3 , démontrant sans ambiguïté la nature covalente des liens reliant les organosilanes à la surface de la silice mésoporeuse (Figure III. 13).

3.4.3 Caractérisation de l'état moléculaire

Après avoir vérifié d'une part que les solides mésoporeux n'avaient pas subi de modifications trop brutales de leur structure lors du processus de post-greffage, et que nous nous étions assurés d'autre part de la nature covalente du lien qui liait nos fragments organiques avec la surface du support silicique, il restait à démontrer que l'immobilisation du catalyseur n'avait en rien altéré son intégrité moléculaire.

Dans cette optique, deux autres expériences de RMN en phase solide furent réalisées sur chacun des matériaux. Une RMN solide du ^{13}C (Figure III. 14) devait nous assurer que la structure globale du fragment organique avait été conservée, tandis qu'une RMN solide du ^{31}P (Figure III. 15) nous permettrait de vérifier que le site catalytique proprement dit était toujours fonctionnel.

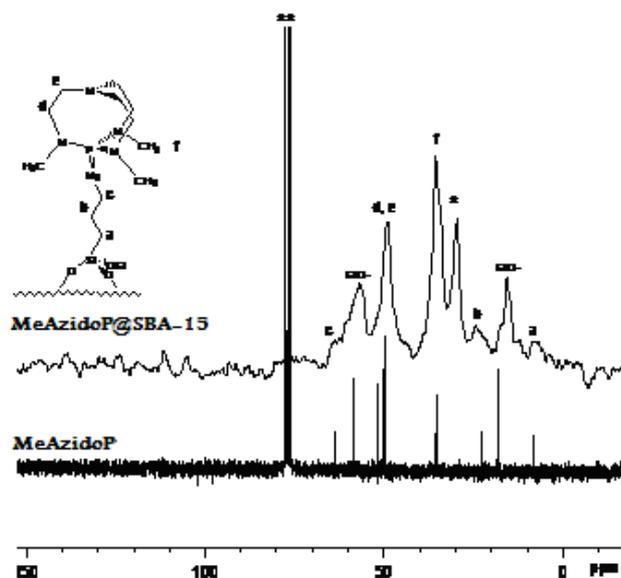


Figure III. 14 : Superposition du spectre RMN CP-MAS ^{13}C de MeAzidoP@SBA-15 et du spectre RMN ^{13}C de MeAzidoP dans le C_6D_6

L'exemple du MeAzidoP@SBA-15,²⁵⁴ représenté en superposition avec le spectre RMN liquide de son précurseur moléculaire MeAzidoP, montre une correspondance satisfaisante entre ses signaux et ceux de sa version moléculaire, permettant d'affirmer une conservation de la structure du fragment organique après son immobilisation.

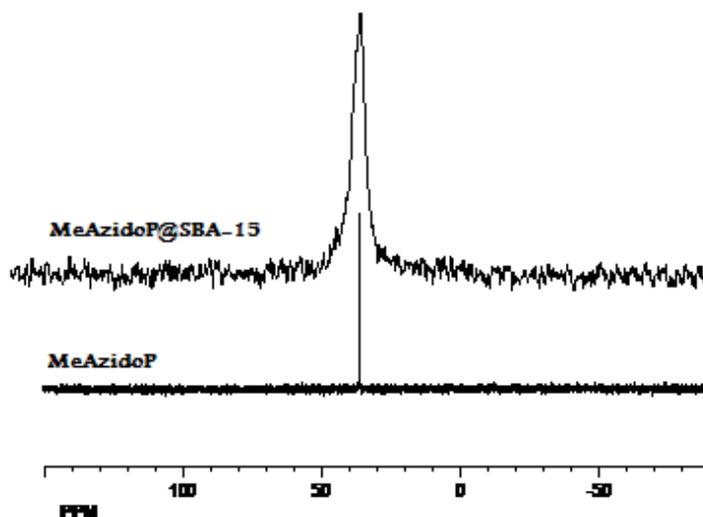


Figure III. 15 : Superposition du spectre RMN CP-MAS ^{31}P de MeAzidoP@SBA-15 et du spectre RMN ^{31}P de MeAzidoP dans le C_6D_6

La même comparaison, cette fois-ci dans le cadre de la RMN du ^{31}P du MeAzidoP@SBA-15 et de son précurseur MeAzidoP, nous permet enfin de nous assurer de la conservation du site actif $\text{P}=\text{N}_3$.

²⁵⁴ Pour des soucis de redondance et d'encombrement inutile, le MeAzidoP@SBA-15 sera le seul exemple illustré dans la partie principale de ce manuscrit, une description des autres résultats spectroscopiques relatifs aux deux autres matériaux est néanmoins disponible dans la partie Annexe de cette thèse.

4. Application des matériaux hybrides en catalyse basique

Une fois que les trois catalyseurs furent totalement caractérisés, et que la stratégie d'immobilisation des dérivés proazaphosphatranes put ainsi être validée, nos investigations se poursuivirent par la mise en application des catalyseurs supportés. Afin de vérifier que la transposition des superbases d'un mode de fonctionnement homogène à un mode de fonctionnement hétérogène n'avait en rien altéré leurs propriétés basico-catalytiques, elles furent testées dans le cadre de deux réactions classiques de la synthèse organique, la réaction de Diels-Alder et la synthèse des coumarines par condensation de Knoevenagel.

4.1 La réaction de Diels-Alder basico-catalysée

4.1.1 Présentation de la réaction de Diels-Alder et de sa version acido-catalysée

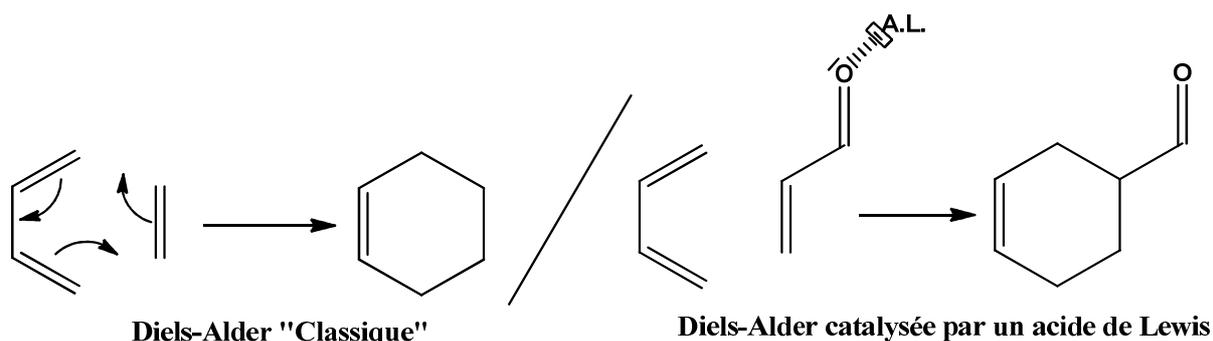


Figure III. 16 : Réaction de Diels-Alder et sa version acido-catalysée

Bien qu'ayant été découverte depuis maintenant plus de 80 ans,²⁵⁵ la réaction de Diels-Alder (Figure III. 16), réaction de cyclo-addition d'intérêt synthétique indiscutable,²⁵⁶ est surtout connue de la communauté des chimistes dans sa version catalysée par les acides de Lewis. Dans ce genre de protocole, un métal électrophile va généralement venir complexer une fonction carbonyle ou carboxyle conjuguée présente sur l'un des deux protagonistes de la réaction.

En appauvrissant électroniquement l'un des deux systèmes conjugués protagonistes de la réaction, il est alors possible de l'activer vis-à-vis de son partenaire réactionnel, qui est lui

²⁵⁵ Diels O. and Alder K., *Liebig Annalen*, **1928**, 460(1), 98-122

²⁵⁶ La réaction de Diels-Alder, est capable, entre autre, de créer dans une même étape de synthèse deux nouvelles liaisons C-C sous la forme d'un cycle à 6 chaînons, avec un contrôle excellent sur le déroulement stéréochimique et donc sur la configuration relative des nouveaux centre stéréogènes obtenus, toutes ces qualités, auxquelles s'ajoute sa facilité de mise en œuvre, en ont fait une réaction incontournable de la synthèse totale

généralement riche en électrons (cas les plus fréquemment rencontrés de réactions de Diels-Alder dite à demande d'électrons).

4.1.2 Introduction aux principes de la réaction de Diels-Alder basico-catalysée

La variante basico-catalysée de la réaction de Diels-Alder subit, comme son nom l'indique, une accélération de sa vitesse réactionnelle sous l'action d'une base de Brönstedt. Cette base, à la différence des acides qui appauvrissent les réactifs en électrons, va plutôt enrichir en électrons l'un des deux réactifs impliqués.

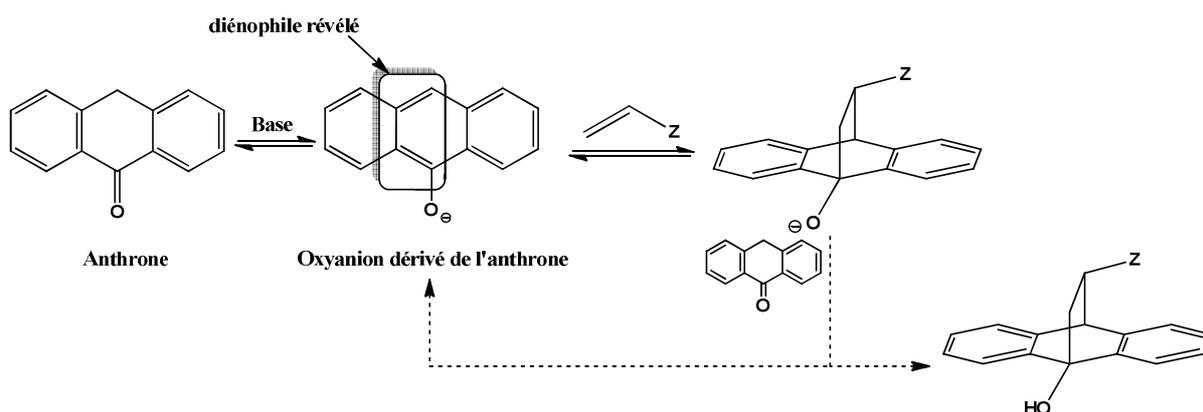
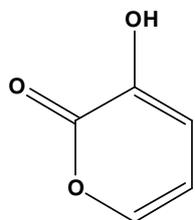


Figure III. 17 : Réaction de Diels-Alder basico-catalysée de l'anthrone

Pour ce faire, son mécanisme d'action (Figure III. 17) va consister à le déprotonner afin de le convertir en un anion. Dans le cas de l'activation de l'anthrone, qui représente le diène modèle utilisé dans ce type de réaction, la déprotonation de cette dernière va conduire à la formation d'un oxyanion hautement réactif. Cet oxyanion réagira alors sur un diénophile naturellement appauvri en électrons, puis le nouvel oxyanion résultant de la cyclisation, plus basique car non-délocalisé, va alors pouvoir déprotonner une autre molécule d'anthrone, afin d'amener la réaction jusqu'à sa complétion. La base classiquement utilisée dans les protocoles ayant été publiés sur la Diels-Alder de l'anthrone en catalyse basique est la triéthylamine à 50 % mol.



3-hydroxy-2-pyrone

A côté de ce diène modèle, un second diène a été exploité dans le cadre de la réaction de Diels-Alder sous catalyse basique. L'accélération de l'addition de la 3-hydroxy-2-pyrone sur divers diénophiles sous l'effet d'une base catalytique a en effet été démontrée dans une première publication,²⁵⁷ avant d'être appliquée dans le cadre de la synthèse totale de

²⁵⁷ Okamura H., Iwagawa T. and Nakatani M., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36(33), 5939-5942

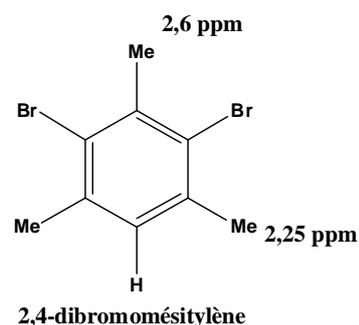
plusieurs molécules d'intérêt thérapeutique,²⁵⁸ ou encore dérivée en version asymétrique.²⁵⁹

4.1.3 Concept de l'estimation des rendements par RMN ¹H avec étalon interne

Pour des raisons de facilité de mise en œuvre, il fut décidé en premier lieu de faire l'estimation des rendements réactionnels des différentes catalyses étudiées par l'intermédiaire de la RMN ¹H. En effet, d'un point de vue expérimental, elle ne nécessite que l'utilisation d'un étalon interne, une molécule ajoutée lors de la préparation de l'échantillon catalytique en proportion pré-définie par rapport au réactif de départ en défaut. Une fois le temps de la catalyse écoulé, et le milieu réactionnel « quenché », une simple RMN du ¹H va alors permettre de pouvoir observer et intégrer les signaux des réactifs de départ, des produits d'arrivée ainsi que de l'étalon interne.

Par la connaissance du rapport d'intégration entre l'un des signaux du produit d'arrivée et l'un des signaux de l'étalon interne, ainsi que du rapport molaire entre les quantités introduites d'étalon interne et du réactif en défaut, il est alors possible d'estimer le rendement final de notre réaction par une simple règle de trois (le rendement final n'étant que le rapport molaire entre la quantité de produit d'arrivée et la quantité de départ du réactif en défaut). Pour pouvoir remplir au mieux son rôle, l'étalon interne doit donc satisfaire à trois conditions indispensables. Premièrement, avoir au moins un de ses signaux RMN ¹H qui ne se recouvre pas avec les signaux RMN ¹H des autres entités présentes, afin de pouvoir être intégré de manière non-équivoque. Deuxièmement, être soluble dans les conditions réactionnelles et le solvant deutéré utilisés, afin d'être présent de manière homogène dans le tube RMN et dans les échantillons lors des prélèvements. Et troisièmement, être inerte dans ces mêmes conditions réactionnelles, afin de ne pas se dégrader pendant la catalyse d'une part et de ne pas interférer avec le processus catalytique d'autre part.

Dans le cadre des catalyses de la réaction de Diels-Alder qui seront décrites ultérieurement, l'étalon interne qui fût choisi est le 2,4-dibromomésitylène (DBM), combinant à lui tout seul d'excellentes facultés de solubilisation dans les divers solvants organiques, la présence de deux singulets distincts d'intégration 1 : 2 en RMN ¹H situés aux alentours de 2,6 et 2,25 ppm



²⁵⁸ a) Okamura H., Shimizu H., Nakamura Y., Iwagawa T. and Nakatani M., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 4147-4150 ; b) Okada M., Ito S., Matsubara A., Iwakura I., Egoshi S. and Ueda M., *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 3065-3073 ; c) Komiyama T., Takaguchi Y. and Tsuboi S., *Synlett*, **2006**, 1, 124-126

²⁵⁹ Wang Y., Li H., Wang Y.Q., Liu Y., Foxman B.M. and Li D., *J. Am. Chem. Soc.*, 129 (20), 6364-6365

(une zone généralement peu chargée en signaux RMN ^1H) dans le CDCl_3 , ainsi qu'une relative inertie chimique de son cycle aromatique aux conditions basiques usitées.

Quatre réactions de Diels-Alder catalysées par les bases synthétisées furent ensuite mises au point au laboratoire, les réactions de l'anthrone avec le N-méthyle maléimide (NMM) et le diméthyle fumarate (DMFu), et les réactions de la 3-hydroxy-2-pyrone (3H2P) avec les mêmes diénophiles.

4.1.4 Mise au point des conditions catalytiques

Dans le cadre de la mise au point de la réaction d'addition du NMM sur l'anthrone,²⁶⁰ afin de pouvoir attribuer sans équivoque les signaux du produit final, le travail d'investigation débuta par la reproduction d'un protocole décrit dans la publication de base, qui devait nous permettre d'obtenir de manière quantitative le produit d'addition.²⁶¹ Une fois le temps de la catalyse écoulé, l'injection dans le milieu réactionnel d'un volume d'une solution d'acide chlorhydrique (4M) dans le dioxane suffisant pour neutraliser l'intégralité du catalyseur permit de quencher la réaction. Puis, une évaporation totale du THF, suivie d'une dissolution du résidu obtenu dans le CDCl_3 suffirent à préparer l'échantillon en vue de l'estimation RMN.

Il fut ainsi possible d'une part de réaliser l'attribution des signaux du produit d'addition, et de vérifier d'autre part que notre protocole d'estimation du rendement était fiable par l'obtention d'un résultat quantitatif après intégration et traitement des données spectroscopiques. Afin d'illustrer de manière plus parlante le concept d'estimation du rendement par RMN ^1H , un spectre tel qu'obtenu lors d'une catalyse classique est présenté (Figure III. 18).²⁶²

²⁶⁰ Les protocoles de mise au point étant les mêmes pour les quatre réactions de Diels-Alder étudiées durant ma thèse, seul le détail de la mise au point de l'addition du NMM sur l'anthrone sera décrit. Pour les trois autres réactions, seules les conditions finales, les observations inattendues ainsi que les conclusions qu'elles apporteront seront rapportées dans ce manuscrit.

²⁶¹ Anthrone (0,514 mmol), NMM (0,514 mmol), DBM (0,129 mmol), Et_3N (0,257 mmol), 5 ml THF, t.a., 30 minutes de réaction.

²⁶² Dans la partie expérimentale sont disponibles les autres RMN détaillant les estimations des rendements des autres réactions de Diels-Alder

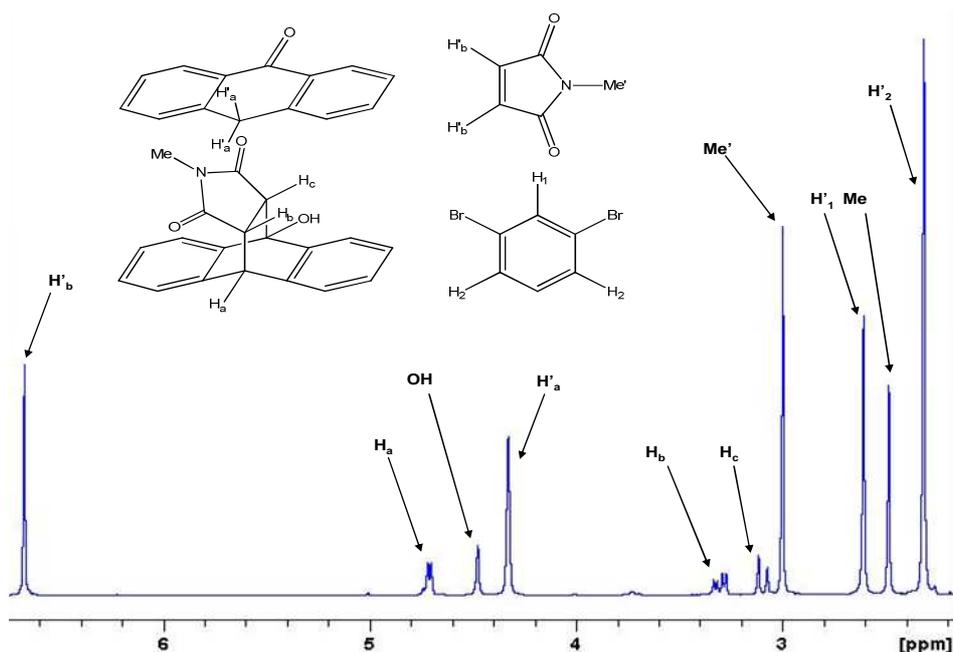


Figure III. 18 : RMN ^1H d'une catalyse avec attribution des signaux des différents protagonistes

Sur ce spectre, les protons H'_1 et H'_2 , appartenant à l'étalon interne, sont bien résolus et intégrables. Les signaux des deux réactifs de départ, (Me' et H'_b pour le NMM, H'_a pour l'anthrone) sont également bien résolus et ne viennent pas perturber les signaux du produit d'arrivée (Me , OH , H_a , H_b et H_c). Un simple calcul du rapport entre Me , OH , H_a , H_b ou H_c et H'_1 ou H'_2 permet alors d'estimer la quantité relative de produit d'arrivée par rapport à l'étalon interne. La connaissance du rapport molaire entre l'étalon interne et le réactif de départ en défaut permet alors de calculer le rendement.

Le catalyseur MeAzidoP@SBA-15 fut alors le catalyseur utilisé pour l'étude et la mise au point des conditions réactionnelles proprement dites. Un premier essai sur 30 minutes avec 10 % de charge catalytique nous donna à nouveau un rendement quantitatif. Ce résultat constitue le premier exemple d'une réaction de Diels-Alder catalysée avec succès par un azidophosphatane. Après une baisse progressive de la charge catalytique à 1% ainsi qu'un raccourcissement du temps réactionnel à 10 minutes, un rendement non quantitatif put enfin être atteint (83 %) (Schéma III. 16).

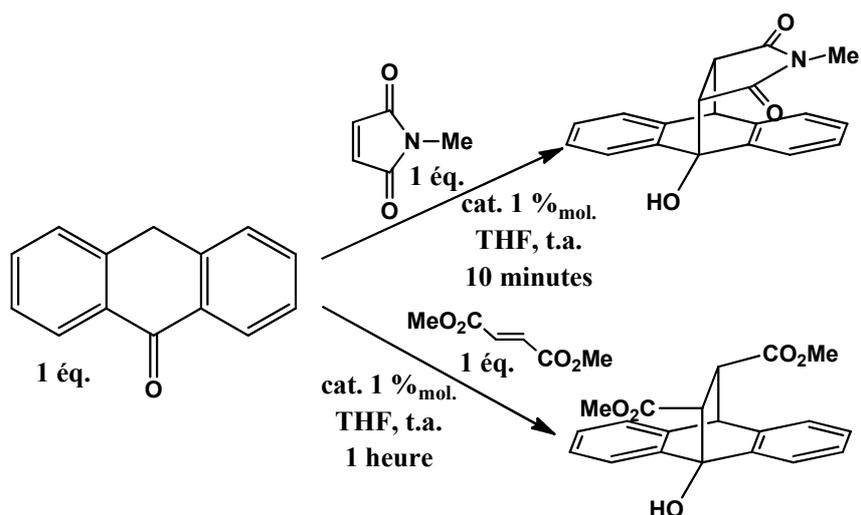


Schéma III. 16 : Addition du NMM et du diméthyle fumarate sur l'anthrone

La même stratégie fut ensuite mise en œuvre pour l'addition du diméthyle fumarate (DMFu) sur l'anthrone. La plus faible réactivité de ce diènophile par rapport au NMM se manifesta par la plus longue durée nécessaire afin d'obtenir des rendements du même ordre (Schéma III. 16).

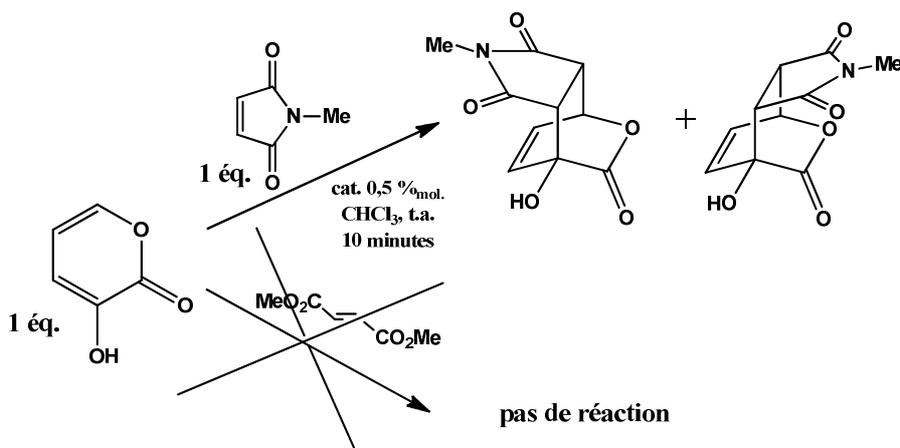


Schéma III. 17 : Addition du NMM et tentative d'addition du DMFu sur la 3H2P

Les réactions d'addition du NMM et du DMFu sur la 3H2P, opposèrent un peu plus d'obstacles expérimentaux (Schéma III. 17). Alors que les réactifs de départ et les produits d'arrivée des additions sur l'anthrone n'avaient posé aucun problème lors de la mise en solution dans le CDCl_3 , l'insolubilité du produit d'addition du NMM sur le 3H2P dans le CDCl_3 nous contraint à opter pour le d_6 -DMSO en tant que solvant RMN. La dissymétrie du diène de départ nous imposa également de réaliser l'estimation du rendement des deux produits d'addition *endo* et *exo*. A côté de cela, la très forte réactivité du système 3H2P-NMM nous permit de diminuer la charge catalytique jusqu'à 0,5%, résultat très satisfaisant mais occasionnant de très petites pesées dans le cas des catalyseurs moléculaires (l'efficacité

de la réaction pourrait s'expliquer par l'insolubilité du produit d'arrivée dans le solvant réactionnel CHCl_3 , sa précipitation au fur et à mesure de la réaction pourrait avoir pour conséquence de favoriser sa formation). A côté de ce résultat très prometteur, la réaction du DMFu sur le 3H2P, malgré un temps d'attente rallongé (4h), et une charge catalytique à 1%, n'a pas conduit à la formation du produit attendu. Nous dûmes donc nous contenter d'évaluer l'unique réactivité du 3H2P sur le NMM.

4.1.5 Résultats catalytiques de l'anthrone

Un premier tableau regroupant les divers résultats des trois catalyseurs supportés et de leurs équivalents homogènes (les précurseurs moléculaires) dans l'addition du NMM et du DMFu sur l'anthrone est donné ci-dessous (Tableau III. 2). Ce tableau contient aussi à titre de vérification les essais témoins réalisés en absence de catalyseur, en présence de SBA-15 non fonctionnalisée et enfin de Et_3N à 1% de charge catalytique.

Tableau III. 2 : Résultats des additions du NMM et du DMFu sur l'anthrone

Entrée	Catalyseur	Rendement (%)	
		Anthrone + NMM	Anthrone + DMFu
1	-	< 1	< 1
2	NEt_3	38	3
3	MeAzidoP	85	84
4	NeoPentylAzidoP	95	92
5	<i>p</i> -MeOBnAzidoP	98	100
6	SBA-15	< 1	< 1
7	MeAzidoP@SBA-15	86	22
8	NeoPentylAzidoP@SBA-15	91	67
9	<i>p</i> -MeOBnAzidoP@SBA-15	91	100

Une analyse de ce tableau nous permet en premier lieu de voir que l'intégralité des catalyseurs azidophosphatranes, homogènes comme supportés, montraient une bonne activité dans la catalyse de l'addition du NMM comme du DMFu. Il fut également possible de voir qu'alors que l'absence de catalyseur ou la présence d'une simple SBA-15 non fonctionnalisée

n'avait aucun effet sur la cinétique de la réaction, le catalyseur de référence Et_3N , à charge catalytique équivalente aux azidophosphatranes, semblait bien moins actif qu'eux.

Parmi les catalyseurs azidophosphatranes, les résultats de l'addition du DMFu sur l'antrone semblèrent montrer une tendance générale d'activité catalytique allant par ordre décroissant du *p*-MeOBnAzidoP, suivi du NeoPentylAzidoP puis enfin du MeAzidoP. Cette tendance, bien que moins flagrante en phase homogène, était commune aux deux phases. Enfin, à notre regret, bien que le catalyseur *p*-MeOBnAzidoP@SBA-15 arrivait à rivaliser avec les catalyseurs dans leur version moléculaire, les azidophosphatranes supportées semblèrent néanmoins dans l'ensemble moins actifs que leurs équivalents moléculaires.

4.1.6 Etude cinétique comparative de l'activité des différents catalyseurs

Afin de confirmer les premières tendances observées, l'étude des performances catalytiques de nos bases supportées se poursuit par la réalisation d'une série de suivis cinétiques de l'activité catalytique des différents azidophosphatranes dans le cadre d'une des réactions catalytiques étudiées : l'addition de DMFu sur l'antrone. Un suivi cinétique se réalise en lançant une catalyse dans les mêmes conditions que lorsque l'on veut remplir un tableau catalytique, à la différence qu'au lieu de ne réaliser qu'une seule estimation en fin de réaction, plusieurs prélèvements sont effectués dans le temps afin de pouvoir tracer une courbe relatant le rendement en fonction du temps. En traçant la tangente de la courbe au temps initial de la réaction, il est alors possible de calculer sa pente qui va ainsi nous donner la vitesse initiale de la réaction. Une comparaison des vitesses initiales des différents catalyseurs va ainsi nous permettre de comparer efficacement leur activité catalytique.

Afin d'être capable de récupérer un maximum de points, d'avoir le moins de marge d'erreur possible sur nos mesures et de pouvoir comparer le plus efficacement chacun des catalyseurs évalués, il est donc préférable de faire ces suivis cinétiques sur des réactions n'arrivant pas trop rapidement à complétion. L'addition du DMFu sur l'antrone, de cinétique beaucoup plus lente que les autres réactions étudiées apparut donc naturellement comme la réaction de choix dans le cadre de cette étude.

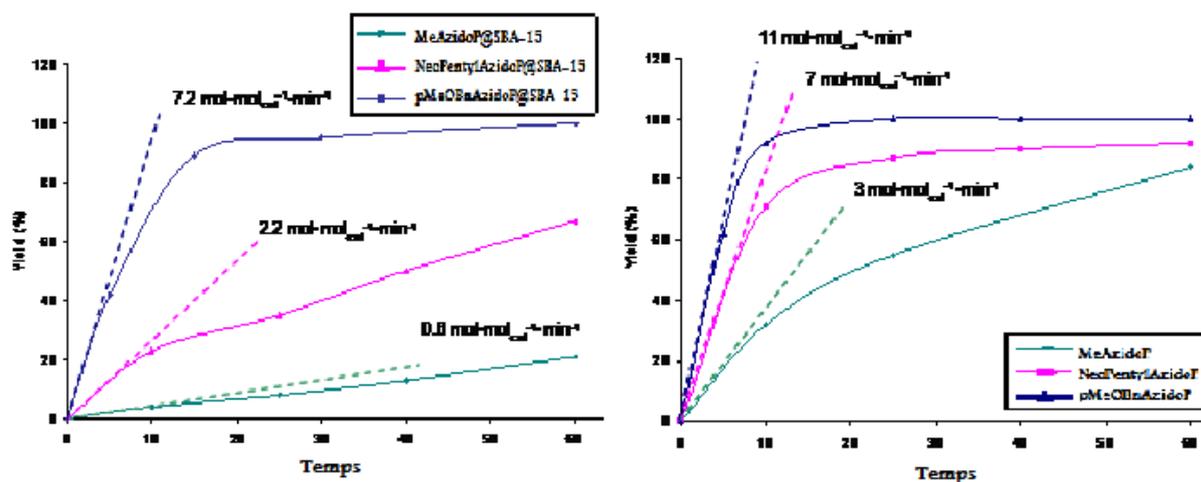


Figure III. 19 : Suivis cinétiques azidophosphatranes supportés (gauche) et moléculaires (droite)

Les suivis cinétiques confirmèrent bien les tendances observées à une heure de réaction (Figure III. 19). Alors que l'ordre d'activité croissant allait du MeAzidoP au *p*-MeOBnAzidoP en phase hétérogène comme en phase homogène, l'immobilisation sur silice mésoporeuse semblait visiblement exacerber les différences de réactivité, avec un rapport de vitesse 1 : 2,33 : 3,67 pour les catalyseurs homogènes et un rapport 1 : 3,67 : 12 pour les catalyseurs supportés. Bien que les catalyseurs supportés s'avérèrent globalement plus lents que leurs homologues moléculaires (rapport de vitesse homogène/hétérogène de fois 1,5 pour les *p*-MeOBnAzidoP, fois 3,1 pour les NeoPentylAzidoP et enfin fois 5 pour les MeAzidoP), le *p*-MeOBnAzidoP@SBA-15 arriva néanmoins en seconde position ex-aequo avec le NeoPentylAzidoP en terme d'activité catalytique.

4.1.7 Résultats catalytiques de la 3-hydroxy-2-pyrone

Devant l'impossibilité d'accélérer l'addition du DMFu sur la 3H2P grâce à nos catalyseurs, nous dûmes nous restreindre à la seule étude de l'addition du NMM sur la 3H2P. Cette réaction permet d'obtenir deux produits diastéréoisomères selon l'approche des deux réactifs. Le tableau de catalyse (Tableau III. 3) présenté dans ce manuscrit rapporte les rendements des deux diastéréoisomères, et permet ainsi de calculer puis de comparer les excès diastéréoisomériques des différents catalyseurs testés.

Tableau III. 3 : Résultats de l'addition du NMM sur la 3H2P

Entrée	Système catalytique	Rendement (%)		e.d. ²⁶³ (%)
		Produit endo	Produit exo	
1	-	-	-	-
2	NEt ₃	88	3.5	92
3	MeAzidoP	44	6.5	74
4	NeoPentylAzidoP	81	7.5	83
5	<i>p</i> -MeOBnAzidoP	95	5	90
6	SBA-15	-	-	-
7	MeAzidoP@SBA-15	17	2	79
8	NeoPentylAzidoP@SBA-15	36	4	80
9	<i>p</i> -MeOBnAzidoP@SBA-15	38	6	73

Encore une fois, la première satisfaction à la vue de ce tableau fut de constater que bien que d'efficacité variable, chacun des catalyseurs, moléculaire comme supporté, se montra actif vis-à-vis de l'accélération de l'addition du NMM sur le 3H2P. Comme dans le cas de l'anthrone, l'absence de catalyseur (entrée n°1) ou la simple présence de SBA-15 non fonctionnalisée (entrée n°6) ne montrèrent pas non plus d'influence sur le système réactionnel. Néanmoins, tandis que la triéthylamine à charge catalytique équivalente s'était montrée beaucoup moins active dans le cas des additions sur l'anthrone, dans le cas de la 3H2P, la présence de 0,5% de Et₃N suffit pour accélérer la réaction plus efficacement que la plupart des azidophosphatranes (entrée n°2). Globalement, les observations en terme de réactivité comparée furent les mêmes que dans le cas de l'anthrone. Alors que le *p*-MeOBnAzidoP s'avéra être le meilleur catalyseur, et le MeAzidoP le moins bon, phases homogène et hétérogène confondues, les catalyseurs moléculaires se révélèrent encore une fois plus efficaces que leurs comparses supportés sur matériaux. Pour ce qui est de la diastéréosélectivité *endo/exo*, la totalité des azidophosphatranes, mis à part le *p*-MeOBnAzidoP, ont présenté une sélectivité allant de moyenne (73%) à bonne (90%) mais constamment en dessous de la valeur de diastéréosélectivité de la triéthylamine.

D'un point de vue général, les azidophosphatranes s'avèrent donc être de très bons promoteurs de la réaction de Diels-Alder basico-catalysée, pouvant fonctionner à des charges

²⁶³ Excès diastéréoisomérique

catalytiques aussi faibles que 0,5 ou 1 % molaire (des résultats très bons dans le cadre de l'organocatalyse), bien que moins efficaces en version supportée sur matériaux mésoporeux qu'en simple version moléculaire. Les versions supportées néanmoins, purent tirer profit de leur nature hétérogène lors des tests de recyclage qui suivirent directement la fin des catalyses.

4.1.8 Tests de recyclage du *p*-MeOBnAzidoP@SBA-15

Il fut donc décidé, afin de compléter les résultats obtenus en catalyse, de procéder à un essai de recyclage de l'un de nos catalyseurs supportés. Il fallut donc choisir une des trois réactions que nous avons étudiées ainsi que l'un des trois catalyseurs supportés. Le choix se porta sur le catalyseur sur le *p*-MeOBnAzidoP@SBA-15. Ce catalyseur, le plus actif de tous ceux qui furent synthétisés, nous paraissait intéressant à mettre encore davantage en valeur. Pour la réaction choisie, le temps de réaction fut le premier critère, car un faible temps de réaction nous permettrait d'enchaîner le plus de cycles catalytiques en un temps donné, ce qui écarta d'emblée l'addition du DMFu sur l'antrone. La nécessité expérimentale de séparer le catalyseur du milieu réactionnel afin de pouvoir le recycler nous fit ensuite naturellement opter pour l'addition du NMM sur l'antrone au détriment de l'addition du NMM sur le 3H2P. Le produit final de cette réaction étant, comme déjà dit précédemment, insoluble dans le solvant organique utilisé, l'impossibilité de récupérer aisément le catalyseur par simple filtration suffit à le proscrire dans le cadre d'un recyclage.

Le protocole qui fut utilisé afin de réaliser ce recyclage se sert de la centrifugation afin de séparer le milieu réactionnel liquide du catalyseur solide. Il fut en effet possible, une fois le milieu réactionnel centrifugé, puis débarrassé de son surnageant et le solide lavé de multiples fois supplémentaires, de recycler le catalyseur par ajout d'un volume donné d'une solution de THF de concentrations connues en NMM, anthrone et 2,4-dibromomésitylène.

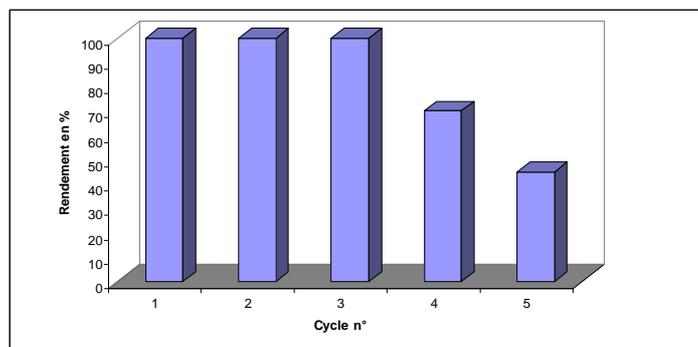


Figure III. 20 : Résultats des tests de recyclage du *p*-MeOBnAzidoP@SBA-15

Les résultats obtenus (Figure III. 20) montrèrent que le catalyseur, sur les trois premiers cycles de catalyse, ne semblait pas perdre de son activité. Cependant, à partir du quatrième cycle, une chute du rendement le fit subitement passer de quantitatif à 70 %, pour encore chuter à 45 % sur le cinquième cycle. Le matériau, bien que recyclable sur un nombre limité de tours, se retrouva donc rapidement désactivé par les conditions réactionnelles utilisées.

Parmi les explications envisageables, une désactivation du catalyseur par lixiviation de l'entité catalytique,²⁶⁴ ou un empoisonnement de la surface du catalyseur par dépôt de molécules organiques furent envisagés. Une RMN ³¹P des surnageants prélevés lors des tests de recyclage sembla néanmoins favoriser l'explication de la désactivation par lixiviation. Le spectre RMN montra en effet l'apparition d'un signal peu intense de déplacement chimique situé à 36,5 ppm. Ce résultat semblait ainsi montrer le passage en phase liquide d'une entité azidophosphatane depuis la surface de la silice.

Des tests supplémentaires furent alors menés dans le but de confirmer la présence d'un phénomène de lixiviation. Les tests usuellement utilisés dans ces cas de figure consistent à lancer une catalyse classique puis à prélever une partie du milieu réactionnel à un temps approximatif de demi-conversion des réactifs de départ. Une filtration du prélèvement, suivie d'un suivi cinétique par prélèvements successifs du filtrat permet alors de suivre l'évolution du système en absence du matériau catalyseur. L'existence d'une réactivité résiduelle peut ainsi être associée à la présence en solution d'une portion du catalyseur passé en phase liquide par lixiviation depuis la surface du matériau.

Les résultats qui furent obtenus dans notre cas, montrant clairement la subsistance d'une activité catalytique après filtration du catalyseur, confortèrent la thèse de la lixiviation. Les causes de cette lixiviation, réalisée dans un solvant non nucléophile (THF) séché au préalable sur tamis moléculaire ou par passage sur colonne d'alumine activée, restent néanmoins à l'heure de cette rédaction encore obscures. Cependant, la présence dans ce solvant séché mais fortement hygroscopique d'une quantité d'eau résiduelle,²⁶⁵ activée localement par la proximité de systèmes très basiques, pourrait créer une concentration élevée

²⁶⁴ Terme désignant le phénomène de décrochage du catalyseur par rupture de la liaison covalente lui permettant de se greffer sur la surface de la silice

²⁶⁵ Williams D.B.G. and Lawton M., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 8351–8354

d'ions hydroxydes au pied des liens covalents unissant le catalyseur à son support, facilitant sa lixiviation prématurée.²⁶⁶

4.2 Synthèse one-pot des coumarines

A côté de la réaction de Diels-Alder basico-catalysée, relativement méconnue en chimie de synthèse, une réaction beaucoup plus fréquemment rencontrée, la synthèse *one-pot* des coumarines par réaction de Knoevenagel suivie d'une réaction de transestérification intramoléculaire, fut également étudiée et activée par l'intervention des azidophosphatranes.

4.2.1 Courte introduction à la synthèse basique des coumarines

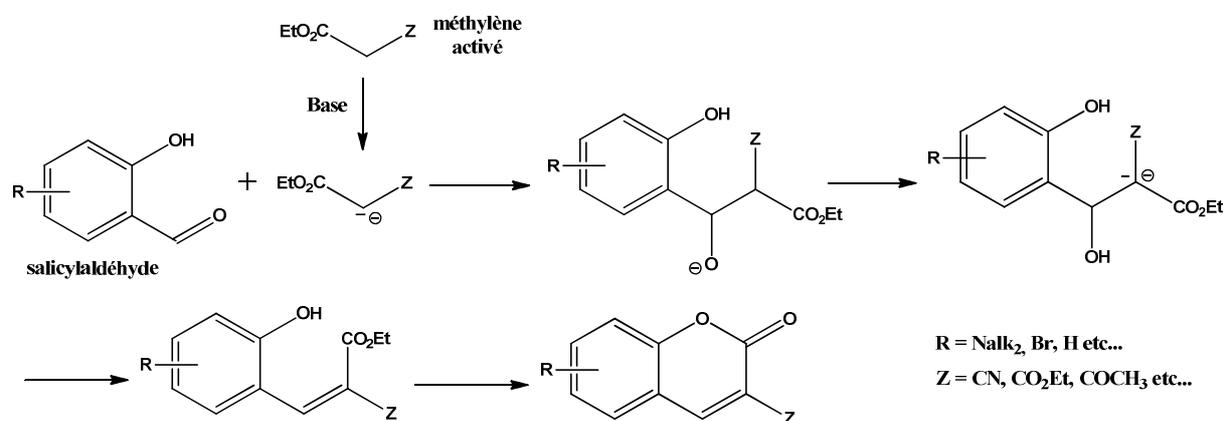


Schéma III. 18 : Mécanisme de la synthèse *one-pot* des coumarines en catalyse basique

La synthèse des coumarines (Schéma III. 18) qui fut étudiée débute donc par une réaction de Knoevenagel, qui se décompose elle-même dans le cas présent en une aldolisation par addition de l'anion issu du méthylène activé $\text{EtCO}_2\text{CH}_2\text{Z}$ sur la fonction aldéhyde du salicylaldéhyde suivie de la déshydratation de l'alcool obtenu. Le phénol du salicylaldéhyde va alors, dans un second temps, venir « transestérifier » l'ester éthylique fraîchement introduit par l'intermédiaire de la réaction de Knoevenagel. Les avantages de cette synthèse résident dans la facilité de sa mise en œuvre ainsi que dans la versatilité des coumarines

²⁶⁶ L'intégralité du travail relatant la synthèse des trois catalyseurs moléculaires, leur greffage sur silice mésoporeuse, suivie de la caractérisation des solides obtenus et leur application à la catalyse de la réaction de Diels-Alder en condition basique a fait l'objet d'une publication : Dimitrov Raytchev P., Bendjériou A., Martinez A., Dufaud V. and Dutasta J.P., *Adv. Synth. Cat.*, **2011**, Manuscrit Accepté.

disponibles par modulation de la substitution du salicyaldéhyde et du second groupement électro-attracteur du méthylène activé.

4.2.2 Résultats obtenus en synthèse des coumarines

Après une mise au point suivant une approche semblable à l'approche utilisée dans le cas des réactions de Diels-Alder, des conditions efficaces furent trouvées pour l'étude de la synthèse des coumarines (Schéma III. 19).

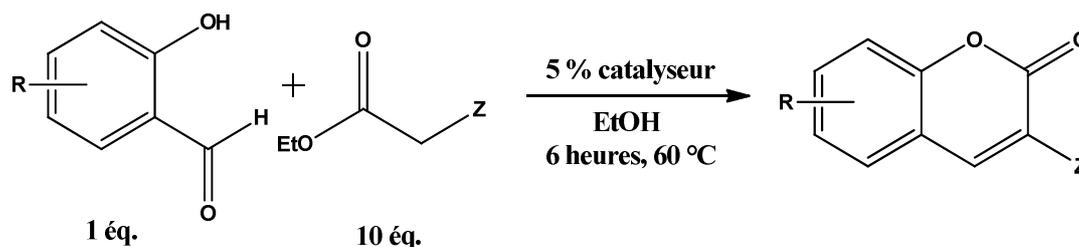


Schéma III. 19 : Conditions de la synthèse *one-pot* des coumarines

Cinq coumarines différentes, obtenues par les combinaisons de trois salicyaldéhydes et trois méthylènes activés différents, furent étudiées dans le cadre de la catalyse de la synthèse des coumarines par les azidophosphatranes (Figure III. 21) : l'éthyle coumarine-3-carboxylate (3ECC), l'éthyle 6-Bromocoumarine-3-carboxylate (6Br3ECC), l'éthyle 7-diméthylaminocoumarine-3-carboxylate (7Et₂N3ECC), la 3-acétocoumarine (3AcC) et enfin la 3-carbonitrilecoumarine (3CNC).

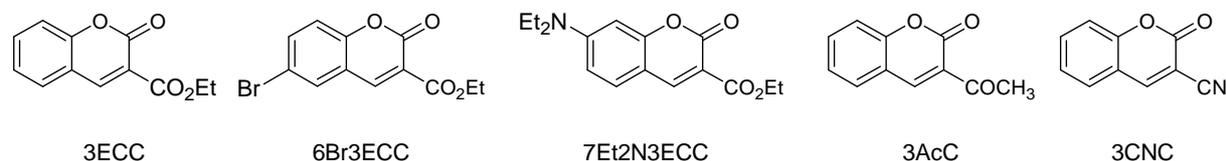


Figure III. 21 : Structures des coumarines synthétisées

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessus (Tableau III. 4). Tous les azidophosphatranes montrèrent une activité catalytique vis-à-vis de la synthèse des coumarines.

Tableau III. 4 : Résultats en termes de rendements de la synthèse des coumarines

	3ECC	6Br3ECC	7Et ₂ N3ECC	3AcC	3CNC
MeAzidoP	78	45	16	70	5
<i>p</i> -MeOBnAzidoP	80	39	5	39	4
NeoPentylAzidoP	58	21	3	28	4
MeAzidoP@SBA-15	35	44	7	42	5
<i>p</i> -MeOBnAzidoP@SBA-15	30	25	2	33	1
NeoPentylAzidoP@SBA-15	14	20	2	21	2

Néanmoins, les catalyseurs supportés s'avèrent moins efficaces que leurs équivalents moléculaires. Globalement, la tendance réactionnelle semble constante entre les différentes coumarines synthétisées, de même que la tendance réactionnelle semble se conserver de la réactivité en phase homogène à la réactivité en phase hétérogène.

Alors que le MeAzidoP et le *p*-MeOBnAzidoP semblent sensiblement aussi actifs sur la plupart des synthèses (le MeAzidoP étant néanmoins légèrement plus actif sur la synthèse du 7Et₂N3ECC et du 3AcC en phase homogène et sur la synthèse du 6Br3ECC et du 3AcC en phase hétérogène), le NeoPentylAzidoP semble être le catalyseur le moins actif quel que soit la synthèse et le type de catalyseur étudié.

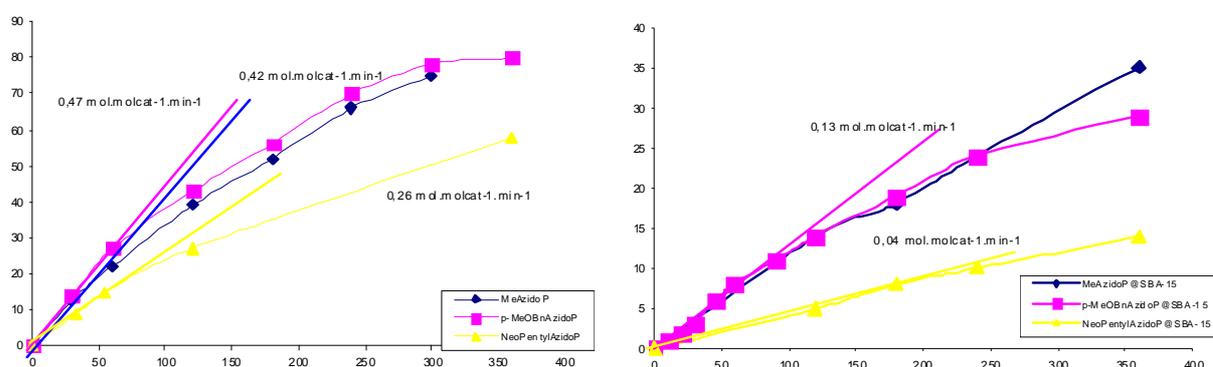


Figure III. 22 : Suivis cinétiques de la synthèse de la coumarine 3ECC

Un suivi cinétique des six catalyseurs vis-à-vis de la synthèse de la coumarine 3ECC (Figure III. 22) permet de confirmer la tendance observée dans le tableau de catalyse. En phase homogène et hétérogène, les catalyseurs MeAzidoP et *p*-MeOBnAzidoP montrèrent une réactivité similaire en étant respectivement à 0,42 et 0,47 mol.mol_{cat}⁻¹.min⁻¹ de vitesse initiale apparente, pour une vitesse quasiment double de celle observée pour le NeoPentylAzidoP (soit 0,26 mol.mol_{cat}⁻¹.min⁻¹). Dans le cas des catalyseurs supportés, les deux mêmes catalyseurs ont été évalués à 0,13 mol.mol_{cat}⁻¹.min⁻¹. Comme dans le cas de la catalyse de la réaction de Diels-Alder, la mise sur support accentua visiblement la différence de réactivité entre les différents proazaphosphatranes, avec une réactivité trois fois supérieure pour le MeAzidoP@SBA-15 et le *p*-MeOBnAzidoP@SBA-15 par rapport au NeoPentylAzidoP@SBA-15 (0,04 mol.mol_{cat}⁻¹.min⁻¹).

5. Premier Constat et ouvertures

5.1 Bilan sur cette première génération de catalyseurs supportés

Globalement, les investigations menées dans le but d'encapsuler des superbases de Verkade ont été fructueuses et ont permis d'aboutir à une nouvelle famille de catalyseurs hybrides. Les matériaux obtenus, caractérisés intégralement par les méthodes physico-chimiques habituelles, ont selon toute vraisemblance conservé leur caractère basique lors de leur transposition du domaine de la catalyse homogène à la catalyse supportée sur silice mésoporeuse, comme semblent le démontrer les deux exemples de réactions qui ont pu illustrer leur propriétés catalytiques. Alors que l'on peut leur imaginer un avenir productif à la vue des nombreuses autres réactions que ces systèmes pourraient catalyser (pour s'en convaincre, il ne suffit que de repasser en revue la pléthore de réactions organiques que Verkade a catalysé depuis vingt ans grâce à ses proazaphosphatranes), d'autres sujets de recherche semblent maintenant accessibles, dans la continuité des résultats déjà obtenus et des constats qu'ils nous ont amenés à formuler. Le premier constat concerne la lixiviation du matériau pendant le temps de catalyse imparti. Ce phénomène, qui pourrait être du à la présence d'eau résiduelle dans les solvants organiques aprotiques, représente le principal frein à la réussite d'un recyclage efficace et répété de nos catalyseurs supportés.

5.2. Catalyseurs de seconde génération

5.1.1 Les catalyseurs de « seconde génération », concept de départ

Afin de parer au problème de la lixiviation, parmi les stratégies étudiables, il pourrait être envisagé de tenter de rendre la surface interne des mésopores de la silice plus hydrophobes afin de limiter la quantité d'eau susceptibles de s'y infiltrer. Une autre stratégie pourrait également consister à protéger la fonction organosilane faisant office d'ancre moléculaire à notre fragment organique catalyseur. En encombrant stériquement son environnement direct, il serait en effet possible de diminuer les attaques des éventuels nucléophiles passant à sa proximité. Afin de satisfaire cette double optique, il fut donc envisagé de se servir de la réactivité des silanols de surface ne participant pas à l'immobilisation des catalyseurs afin de les fonctionnaliser par des groupements hydrophobes encombrants. Cette approche, en nous permettant dans le même effort de passiver la surface

en nous débarrassant de l'acidité résiduelle des silanols de surface, pourrait ainsi même remplir un triple rôle vers une amélioration de nos catalyseurs.

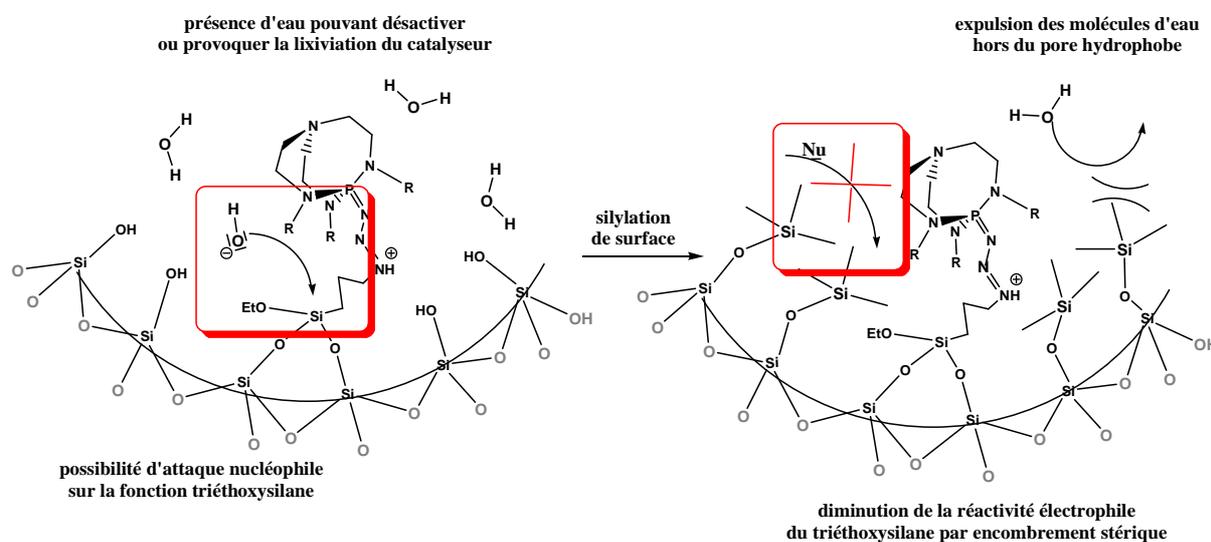


Schéma III. 20 : Illustration des bénéfices attendus par la silylation de surface

La passivation de la surface de nos catalyseurs par des fragments triméthyles silyles Me_3Si -, fréquemment utilisés dans ce genre d'emploi, apparut donc comme une bonne approche dans la perspective de lutter contre la lixiviation (Schéma III. 20).

5.1.2 Synthèse des catalyseurs de « seconde génération »

Ne pouvant réaliser la silylation de la surface interne en présence des superbases greffées, une nouvelle stratégie de synthèse des catalyseurs fut envisagée, dans laquelle des azotures organiques seraient tout d'abord disposés à la surface de notre matériau, puis les silanols restants seraient alors coiffés d'une fonction Me_3Si - afin de passiver et de rendre hydrophobe la surface, les catalyseurs pourraient alors être immobilisés par la pseudo réaction de Staudinger avec les azotures de surface.

Une silice fonctionnalisée par des azotures organiques fut donc synthétisée par co-condensation du TEOS avec le 3-azidopropyle triéthoxysilane. La silice obtenue subit les caractérisations physico-chimiques habituelles. Elle fut ensuite passivée en surface par l'hexaméthyledisilazane (Schéma III. 21), avant de subir à nouveau les caractérisations physico-chimiques dans le but de vérifier que l'étape de passivation n'avait pas altéré sa structure. Une analyse élémentaire de l'azote fut également réalisée afin d'évaluer le taux

d'azoture du matériau Azido@Me₃SiSBA-15, qui fut déterminé à 5,1% massique (soit 1,21 mmol par gramme de silice).

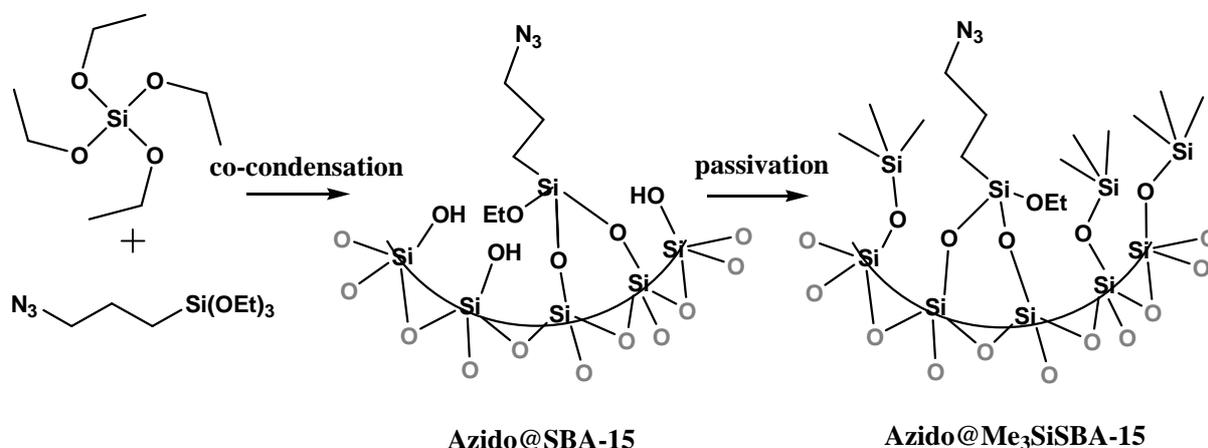


Schéma III. 21 : Obtention du matériau Azido@Me₃SiSBA-15

Les trois proazaphosphatranes furent alors mis à réagir en quantité équimolaire avec la silice Azido@Me₃SiSBA-15 (Schéma III. 22). Classiquement, une première période de diffusion à température ambiante dans le toluène fut suivie d'une période de chauffage à 65° C sur trois jours afin de provoquer l'addition du phosphore sur les fonctions azotures situées en surface de la silice.

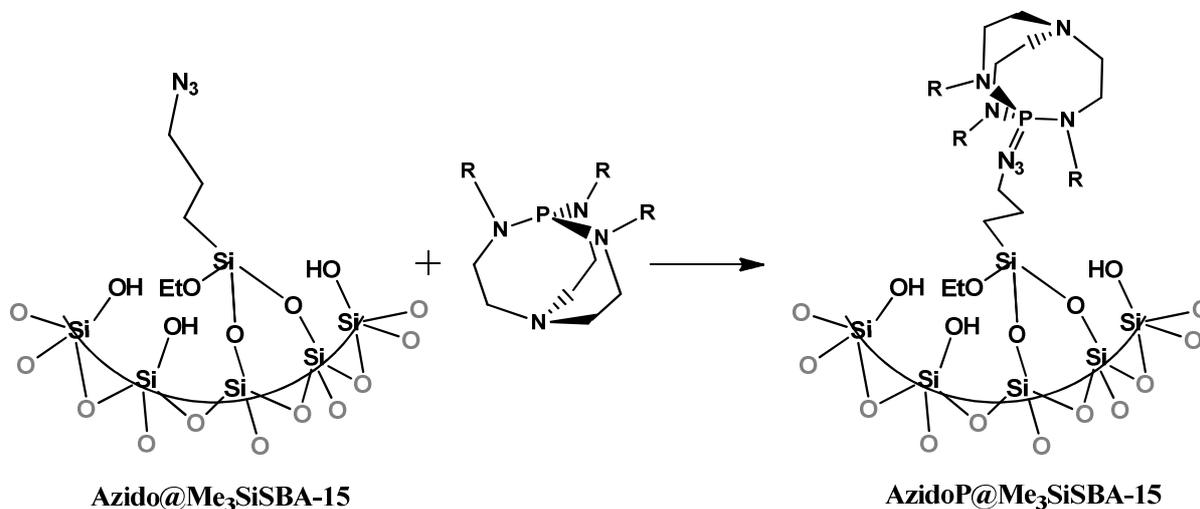


Schéma III. 22 : Obtention du matériau silylé par voie de greffage indirecte du fragment azidophosphatrane

Ce premier essai de synthèse de ces matériaux fut malheureusement un semi-échec. Alors que la RMN CP-MAS ³¹P du MeAzidoP@Me₃SiSBA-15 montra un signal à 36 ppm de forte intensité et une analyse élémentaire du phosphore satisfaisante, les solides *p*-MeOBnAzidoP@Me₃SiSBA-15 et NeoPentylAzidoP@Me₃SiSBA-15 ne montrèrent que des

signaux de très faible intensité dans la zone de déplacement chimique de la fonction azidophosphatane. Il est fortement probable que l'encombrement supérieur des substituants du *p*-MeOBnProAzaP et du NeoPentylProAzaP, ainsi que la forte concentration des fonctions azotures de surface, aient pu diminuer de manière drastique l'aptitude des phosphores encombrés à venir se greffer efficacement, l'accès aux fonctions azotures situées en surface de la silice mésoporeuse leur étant fortement restreint.

6. Constat final et perspectives

Une première voie de synthèse d'une nouvelle famille de catalyseurs organiques immobilisés sur support inorganique de type silice mésoporeuse a donc été mise au point dans le cadre de ce travail de thèse. Ces catalyseurs, après que leurs propriétés texturales, structurales et moléculaires de surface aient été vérifiées par les techniques physico-chimiques appropriées, ont pu être engagés dans deux réactions de synthèse dans lesquelles leur propriétés catalytiques ont été mises en évidence.

Une question primordiale demeure néanmoins encore à leur propos. Bien que leur caractère basique ait été démontré qualitativement de manière non équivoque par la présence d'une activité catalytique, la quantification de ce caractère basique, passant par l'évaluation du pK_{BH} de ces entités, n'a pu être réalisée dans le temps imparti à cette thèse. Ce travail, nécessitant vraisemblablement l'utilisation de techniques appropriées à l'évaluation de bases fortes organiques immobilisées sur support d'oxydes inorganiques, constituerait un travail d'investigation à part entière. Plusieurs pistes ont d'ores et déjà été envisagées dans des investigations similaires, tels que les indicateurs de Hammett, l'adsorption de CO_2 , de $CHCl_3$ ou encore la conversion du 2-méthylbut-3-yn-2-ol (MBOH) en acétylène et en acétone.

D'une autre part, une stratégie d'amélioration de leurs propriétés de surface, par une modification de la voie de synthèse du support en vue de permettre la silylation totale des silanols de surface a été démarrée récemment. Cette méthode, bien qu'elle semble nécessiter une amélioration des conditions de greffage du proazaphosphatane pour les proazaphosphatanes *p*-MeOBnAzidoP et NeoPentylAzidoP, s'est déjà avérée valide dans le cas de la synthèse du catalyseur MeAzidoP@Me₃SiSBA-15.

7. Partie expérimentale / Experimental part

7.1 Commercial products and treatment

All manipulations were conducted under a strict inert atmosphere or vacuum conditions using Schlenk techniques including the transfer of the catalysts to the reaction vessel. The solvents were dried using standard methods and stored over activated 4A molecular sieves. Tetraethoxysilane (TEOS), poly(ethyleneoxide)-poly(propyleneoxide)-poly(ethyleneoxide) block copolymer (Pluronic 123, Mw 5000) and tris(methyl)proazaphosphatane were purchased from Aldrich Chemical and used without further purification. (3-chloropropyl)triethoxysilane was purchased from ABCR. Anthrone, dimethyl fumarate and N-methylmaleimide were obtained from Alfa Aesar. 3-hydroxy-2-pyrone was purchased from Tyger Scientific Inc.

(3-iodopropyl)triethoxysilane was prepared by reacting (3-chloropropyl)triethoxysilane with NaI in refluxing acetone for 72 hours according to the method described by Matsura et al.

(3-azidopropyl)triethoxysilane was synthesized by reacting 3-iodopropyltriethoxysilane with an excess of sodium azide (5 eq.) in dry DMF at 50 °C for 72 hours by adapting a procedure described somewhere.

Tris(neopentyl)proazaphosphatane NeoPentylProAzaP, was prepared following the procedure described by Kisanga et al.

Tris(methoxybenzyl)proazaphosphatane, *p*-MeOBnProAzaP, was obtained as previously reported in chapter II.

7.2. Synthesis of silylated azidophosphatanes

Synthesis of Tris(methyl)Azidophosphatane, MeAzidoP :

In a Schlenk, 250 mg of commercial tris(methyl)proazaphosphatane (1.15 mmol) were dissolved in 30 mL of toluene and vigorously stirred. 286 mg of 3-azidopropyltriethoxysilane (1.2 eq.) were then added and the mixture was warmed up to 70 °C for 2 days. Then, the solvent was removed in vacuo and the resulting yellow residue was triturated with pentane to give MeAzidoP as a yellowish solid in 77 % yield (420 mg).

¹H NMR (200 MHz, C₆D₆) δ 4.04 (t, ³J = 6.93 Hz, 2H, N₃CH₂), 3.83 (q, ³J = 6.95 Hz, 6H, SiOCH₂), 2.60 (d, ³J_{P-H} = 7.65, 9H, PNCH₃), 2.43-2.10 (m, 14H, NCH₂CH₂ +

$\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 2.19 (t, $^3J = 6.95$ Hz, 9H, $\text{SiOCH}_2\text{CH}_3$), 1.06-0.96 (m, 2H, SiCH_2). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 63.68 (N_3CH_2), 58.18 (SiOCH_2), 51.44 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 2.7$ Hz, PNCH_2) and 49.85 (NCH_2), 35.34 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 3.7$ Hz, PNCH_3), 22.58 ($\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 18.22 ($\text{SiOCH}_2\text{CH}_3$), 8.30 (SiCH_2). ^{31}P NMR (81 MHz, C_6D_6) δ 36.41 (s). HRMS (ESI+) m/z ($\text{M} + \text{H} - \text{N}_2$) ($\text{C}_{18}\text{H}_{42}\text{N}_7\text{O}_3\text{PSi}$) calcd 436.2873, found 436.28738.

Synthesis of Tris(neopentyl)Azidophosphatrane, NeoPentylAzidoP :

280 mg of tris(neopentyl)proazaphosphatrane (0.730 mmol) were dissolved in 25 mL of toluene and vigorously stirred. 1.2 eq. of 3-azidopropyltriethoxysilane were then introduced and the mixture was warmed up to 60° C for 3 days. After removal of the solvent, the yellow residue was dissolved in a minimum of pentane and frozen in a liquid nitrogen bath. The supernatant was withdrawn with a syringe and the residue turned to a slightly yellowish powder after drying in vacuo. NeoPentylAzidoP was obtained in 41 % yield.

^1H NMR (toluene *d8*, 200 MHz) δ 3.99-3.70 (m, 8H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si} + \text{SiOCH}_2\text{CH}_3$), 3.12-2.97 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.95-2.74 (m, 8H, $\text{PNCH}_2\text{tBu} + \text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 2.64-2.43 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.33-1.15 (m, 9H, $\text{SiOCH}_2\text{CH}_3$), 1.08 (s, 27H, $\text{NCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$). ^{31}P NMR (81 MHz, toluene *d8*) δ 37.22 (s).

Synthesis of Tris(methoxybenzyl)Azidophosphatrane, *p*-MeOBnAzidoP :

p-MeOBnAzidoP was obtained in 68 % yield (508 mg) from 511 mg (0.959 mmol) of tris(methoxybenzyl)proazaphosphatrane and 284 mg (1.150 mmol, 1.2 eq.) of 3-azidopropyltriethoxysilane following the same protocol as described for NeoPentylAzidoP.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $^3J = 8.60$ Hz, 6H, Ar-*H*), 6.88 (d, $^3J = 8.60$ Hz, 6H, Ar-*H*), 4.34 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 8.77$ Hz, 6H, PNCH_2Ar), 3.85-3.63 (m, 8H, $\text{N}_3\text{CH}_2 + \text{SiOCH}_2$), 3.80 (s, 9H, ArOCH_3), 3.04-2.66 (m, 14H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2 + \text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 1.30-1.08 (m, 11H, $\text{SiOCH}_2\text{CH}_3 + \text{SiCH}_2$). ^{13}C NMR (50 MHz, toluene-*d8*) δ 158.97 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OMe}$), 130.93 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_2$), 130.14 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 113.80 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 64.72 (N_3CH_2), 57.97 (SiOCH_2), 54.27 (ArOCH_3), 51.48 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 2.6$ Hz, PNCH_2Ar), 49.03 and 46.59 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 23.47 ($\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 18 (SiCH_2CH_3), 8.89 (SiCH_2). ^{31}P NMR (81 MHz, CDCl_3) δ 36.25 (s). HRMS (ESI+) m/z ($\text{M} + \text{H} - \text{N}_2$) ($\text{C}_{39}\text{H}_{60}\text{N}_5\text{O}_6\text{PSi}$) calcd 754.4128, found 754.41278.

7.3 Immobilization of Azidophosphatrane on SBA-15 and characterization

General Procedure for the Covalent Immobilization of Azidophosphatranes onto SBA-15 silica

The covalent immobilization of azidophosphatranes was performed using a post-grafting procedure. SBA-15 type silica was first prepared by the acid catalyzed, non-ionic assembly pathway described elsewhere. The structure-directing agent (Pluronic 123) was removed by calcination in air at 500°C, and the organic-free mesoporous silica was rigorously dried under a flow of nitrogen at 200°C prior to the grafting reaction.

MeAzidoP or NeoPentylAzidoP or *p*-MeOBnAzidoP (~ 1 mmol) dissolved in dry toluene were then added dropwise to a suspension of calcined SBA-15 (1 g) in toluene and stirred at 25°C during 3 hours to allow the diffusion of the molecular precursor into the channels of the pores. The reaction mixture was then heated to 70 °C for 15 hours. After filtration, the unreacted base precursors were removed by thoroughly washing the solid with toluene and CH₂Cl₂. Finally, the resulting solids were dried in vacuo at 50°C. The organic-inorganic hybrid materials, denoted by MeAzidoP@SBA-15 or NeoPentylAzidoP@SBA-15 or *p*-MeOBnAzidoP@SBA-15, have been characterized by several analytical, physical and spectroscopic techniques including small-angle X-ray powder diffraction, nitrogen sorption isotherms, and solid-state ³¹P, ²⁹Si and ¹³C NMR spectra as well as TGA and elemental analyses.

MeAzidoP@SBA-15: ¹³C CP MAS NMR δ 64.9 (N₃CH₂), 57.9 (SiOCH₂), 50.04 (PNCH₂ and NCH₂), 36.8 (PNCH₃), 25.65 (N₃CH₂CH₂CH₂Si), 17 (SiOCH₂CH₃), 8.50 (SiCH₂). ²⁹Si CP MAS NMR δ -56.35, -63.2, -100.75, -108.55. ³¹P CP MAS NMR δ 36.4. ICP-AES analysis: 2.03 %_{wt} P. The organic content was found to be 0.86 and 0.8 mmol per gram of residual silica derived respectively from elemental and thermogravimetric analyses (see Table III.S1-S3).

NeoPentylAzidoP @SBA-15: ¹³C CP MAS NMR δ 65.8 (CH₂CCH₃ and N₃CH₂), 59.9 (SiOCH₂), 48.9 (PNCH₂ and NCH₂), 34.5 (CH₂CCH₃), 28.7 (CH₂CCH₃), 21 (N₃CH₂CH₂CH₂Si), 17.17 (SiOCH₂CH₃), 8.53 (SiCH₂). ²⁹Si CP MAS NMR δ -58.65, -66.64, -101.06, -108.28. ³¹P CP MAS NMR δ 37.4. ICP-AES analysis: 1.1 %_{wt} P. The organic content was found to be 0.46 and 0.55 mmol per gram of residual silica derived respectively from elemental and thermogravimetric analyses (see Table III.S1-S3).

p-MeOBnAzidoP@SBA-15: ¹³C CP MAS NMR δ 159.8 (C_{para} of phenyl ring), 131.5 (C_{ipso} and C_{ortho} of phenyl ring), 114.2 (C_{meta} of phenyl ring), 58 (N₃CH₂ and SiOCH₂), 54.10 (ArOCH₃),

49.25 (PNCH₂Ar and NCH₂CH₂N), 22.67 (N₃CH₂CH₂CH₂Si), 17.23 (SiCH₂CH₃), 9.03 (SiCH₂). ²⁹Si CP MAS NMR δ -59.82, -70.17, -93.3, -102.8, -111.3. ³¹P CP MAS NMR δ 36.2 (shoulder at δ 25). ICP-AES analysis: 1 %_{wt} P. The organic content was found to be 0.43 and 0.47 mmol per gram of residual silica derived respectively from elemental and thermogravimetric analyses (see Table III.S1-S3).

Table III.S1. Quantitative determination of loading measured from TGA/DTA of the azidophosphatrane functionalized SBA-15 silica.

Material	Temperature range		
	25 – 200°C	200 – 750°C	750 - 900°C
MeAzidoP@SBA-15	7.48 %	24.37 %	0.82 %
NeoPentylAzidoP@SBA-15	4.30 %	26.95 %	1.16 %
<i>p</i>-MeOBnAzidoP @SBA-15	7.75 %	30.04 %	0.90 %

Weight loss over the entered temperature range divided by residual silica weight (g/g as a percentage).

Table III.S2. Quantitative determination of loading measured from elemental analysis for azidophosphatrane functionalized silica materials.

Material	Elemental analyses	
	P analysis (% _{wt})	[organic loading] derived from P analysis mmol/g hybrid ^a
MeAzidoP@SBA-15	2.03	0.65
NeoPentylAzidoP@SBA-15	1.1	0.35
<i>p</i>-MeOBnAzidoP @SBA-15	1	0.31

$$^a [\text{organic}] = \frac{\%_{\text{wt}} P}{(\text{atomic weight of P}) \cdot (\text{number of phosphorus in grafted chain})}$$

Table III.S3. Comparing the results of the TGA and the microanalysis with and without adjustment for sample humidity based on TGA dry weight.

	TGA	microanalysis only	microanalysis corrected using TGA
	mmol greffon per gram of residual silica	mmol greffon per gram of humid, hybrid material	mmol greffon per gram of residual silica
MeAzidoP@SBA-15	0.8	0,65	0.86
NeoPentylAzidoP@SBA-15	0.55	0,35	0.46
<i>p</i>-MeOBnAzidoP@SBA-15	0.47	0,31	0.43

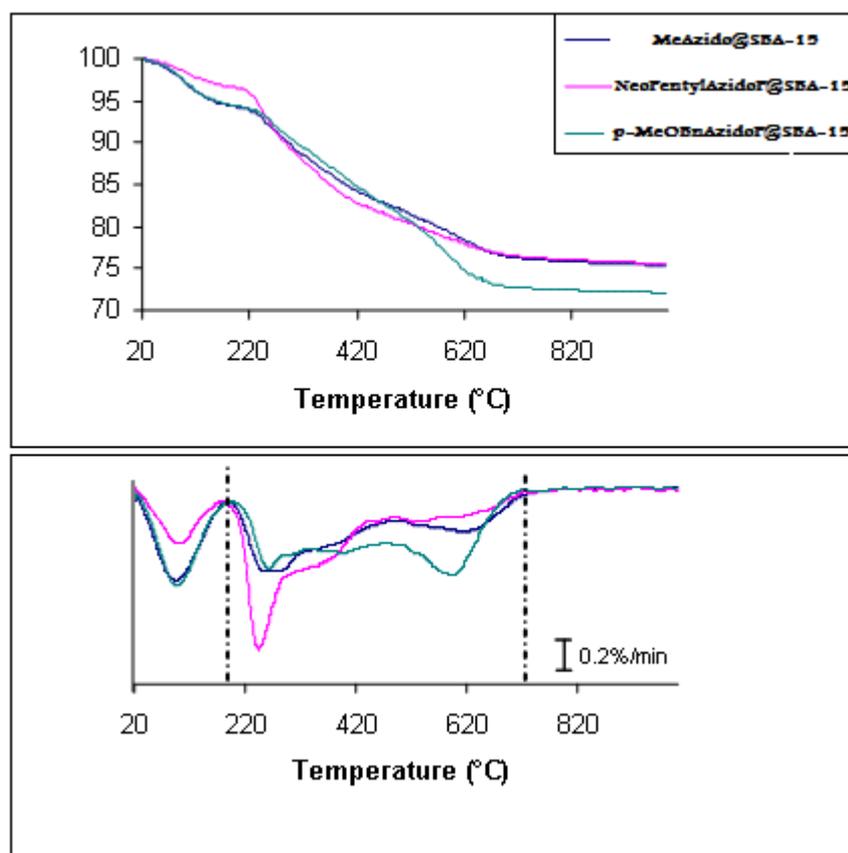


Figure III.S1. Representative thermogravimetric weight loss curves (top) and derivatives plots (bottom) for azidophosphatrane functionalized SBA-15 hybrid materials.

RMN spectra

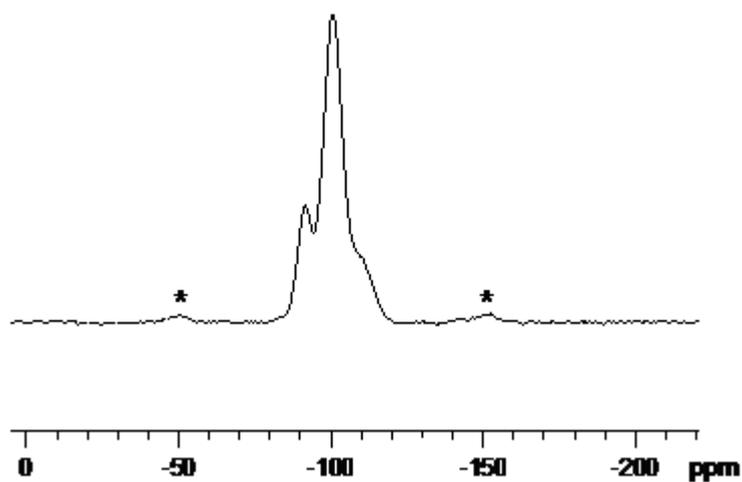


Figure III.S2. CP MAS ^{29}Si NMR of SBA-15. * denotes for spinning side bands.

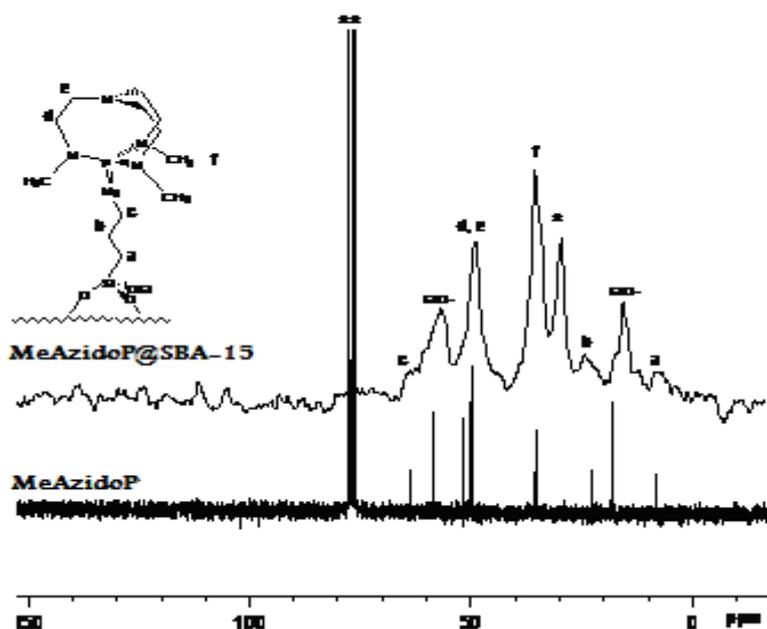


Figure III.S3. ^{13}C NMR of methyl azidophosphatane MeAzidoP and CP-MAS ^{13}C NMR of MeAzidoP@SBA-15 hybrid materials. * and ** denotes for solvent (respectively DMF and CDCl_3).

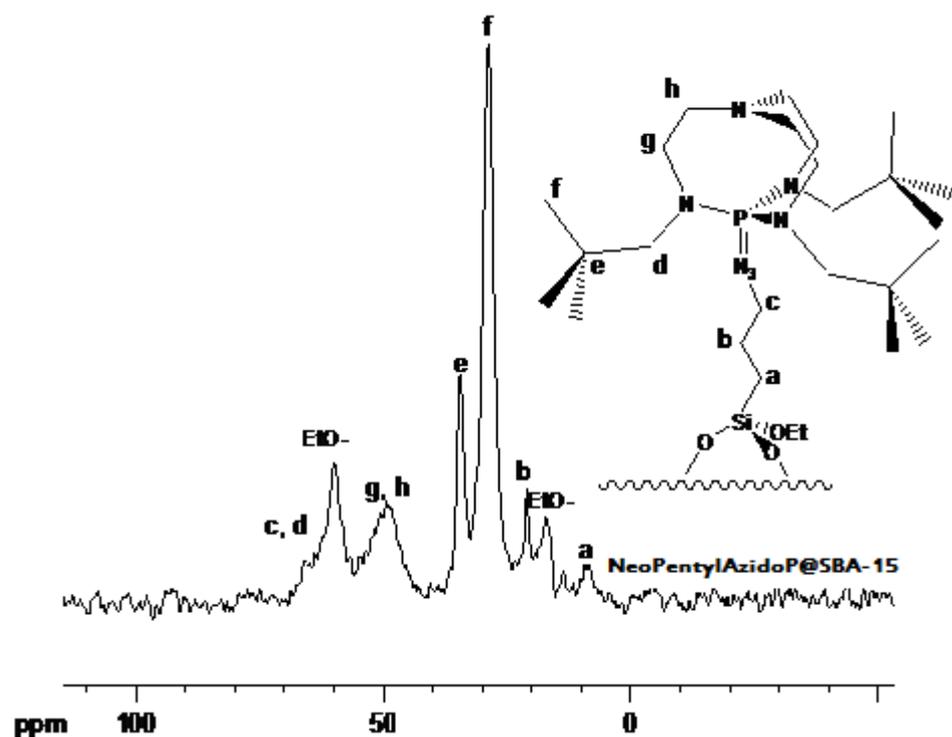


Figure III.S4. CP-MAS ^{13}C NMR of neopentyl azidophosphatrane functionalized SBA-15, NeoPentylAzidoP@SBA-15

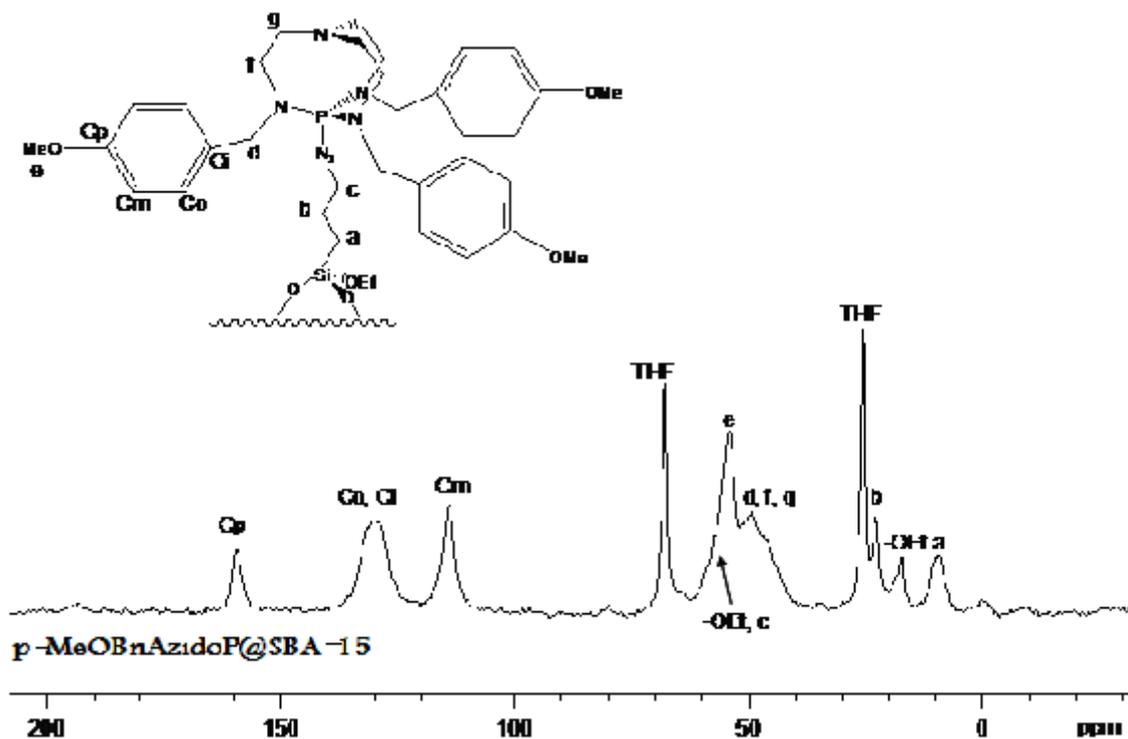


Figure III.S5. CP-MAS ^{13}C NMR of methoxybenzyl azidophosphatrane functionalized SBA-15, p-MeOBenzylAzidoP@SBA-15.

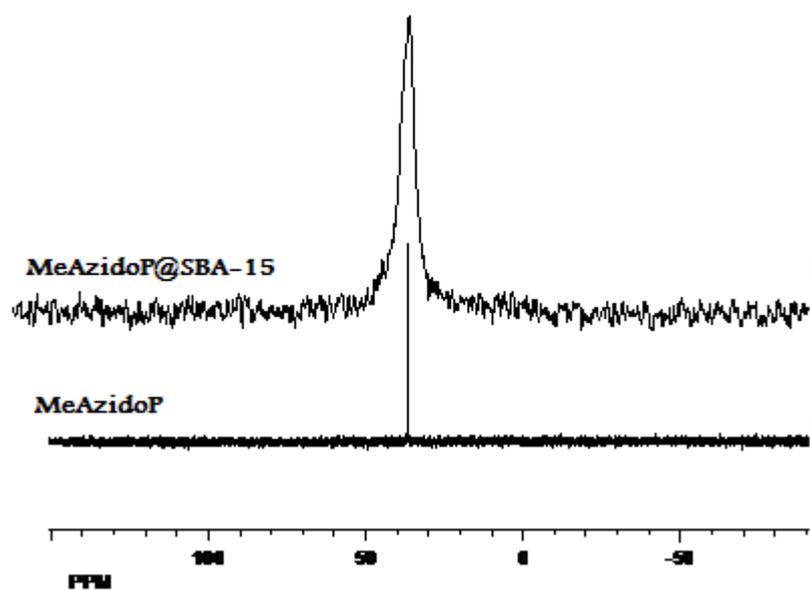


Figure III.S6. ^{31}P NMR of methyl azidophosphatrane MeAzidoP and CP MAS ^{31}P of MeAzidoP@SBA-15.

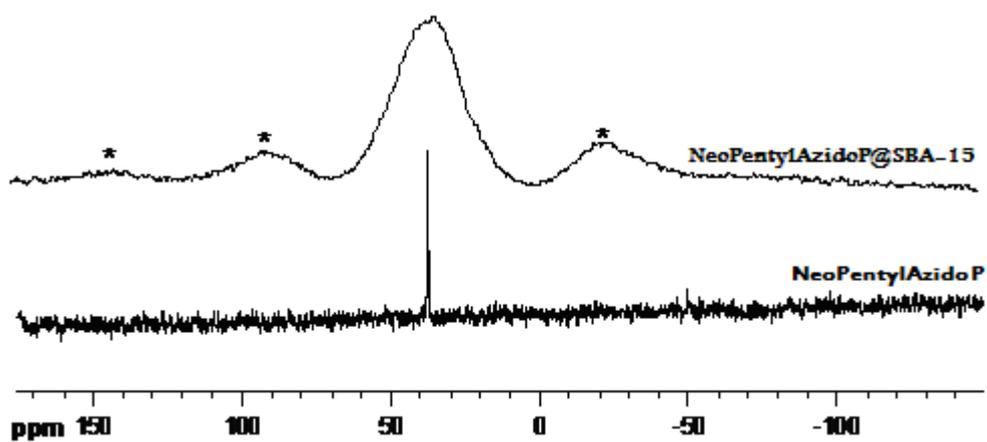


Figure III.S7. ^{31}P NMR of neopentyl azidophosphatrane NeoPentylAzidoP and CP MAS ^{31}P of NeoPentylAzidoP@SBA-15. * denotes for spinning side bands.

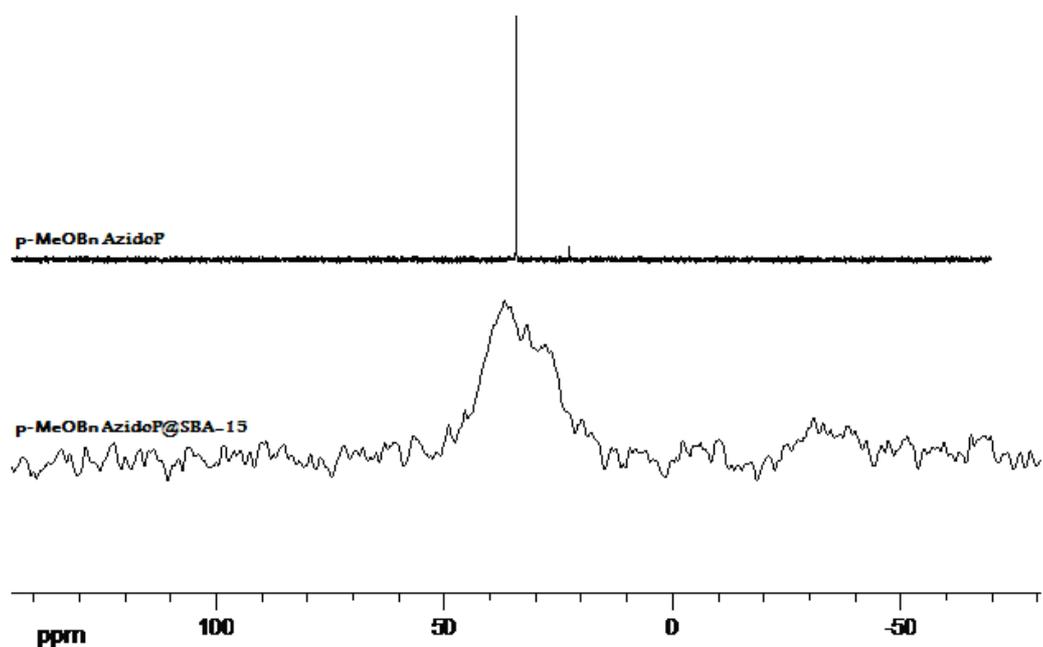


Figure III.S8. ^{31}P NMR of methoxybenzyl azidophosphatrane *p*-MeOBenzylAzidoP and CP MAS ^{31}P of *p*-MeOBenzylAzidoP@SBA-15.

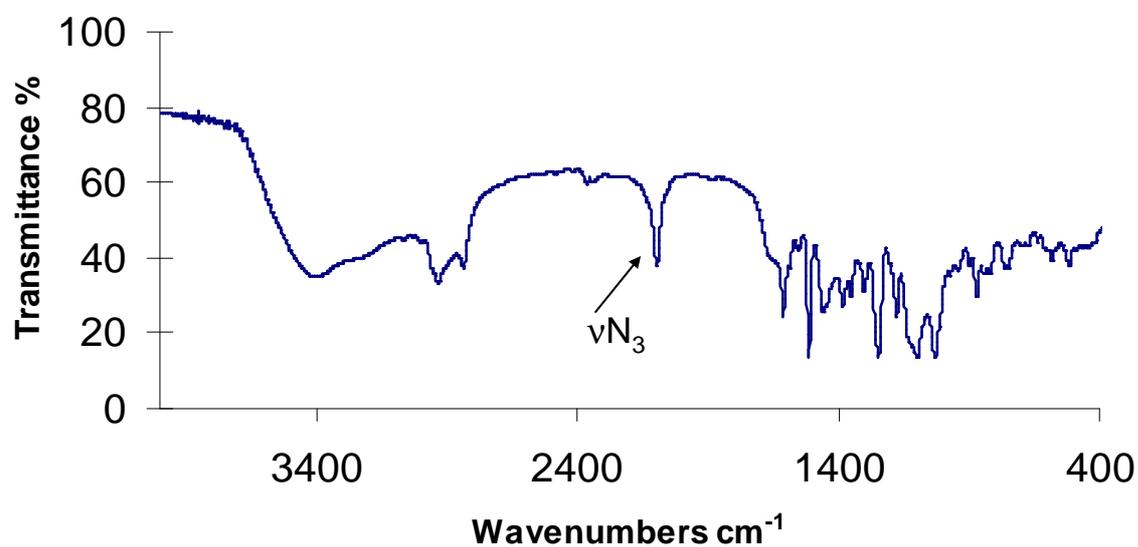


Figure III.S9. Infrared spectrum of *p*-MeOBenzylAzidoP.

7.4 Basic catalyzed reaction

7.4.1 Diels-Alder reaction

Typical Procedure for Base Catalyzed Diels-Alder Reaction

Cycloaddition of Anthrone and N-Methyl Maleimide: In a 10 mL round bottom flask, 25 mg (0,129 mmol) of anthrone, dibromomesitylene (as an internal standard) and 1mol% of base catalyst were successively added. The round bottom flask was put in an ice-bath and 1,2 mL of THF were added before stirring of the whole mixture. Then, 14.3 mg (0,129 mmol) of N-methyl maleimide were added and the reaction was allowed to proceed. After 10 minutes, 5 microliters of a 4 M HCl solution in 1,4 dioxane were added in order to quench the reaction. Volatiles were removed in vacuo and the final solid residue was dissolved in CDCl_3 to allow the determination of the reaction yield via NMR quantification.

Cycloaddition of Anthrone and Dimethyl Fumarate: In a 10 mL round bottom flask, 25 mg (0,129 mmol) of anthrone, dibromomesitylene (as an internal standard) and 1mol% of base catalyst were successively added, followed by 1 mL of THF. Then, 18.6 mg (0,129) mmol of dimethyl fumarate were added and the reaction was allowed to proceed. After 1 hour, 5 microliters of a 4 M HCl solution in 1,4 dioxane were added in order to quench the reaction. Volatiles were removed in vacuo and the final solid residue was dissolved in CDCl_3 to allow the estimation of the reaction yield via NMR quantification.

Cycloaddition of Hydroxy Pyrone and N-Methyl Maleimide: In a 10 ml round bottom flask, 30 mg (0,268 mmol) of the hydroxy pyrone, dibromomesitylene (as an internal standard) and 0.5mol% of base catalyst were successively added, followed by 1 mL of chloroform before stirring of the whole mixture. Then, 30 mg (0,270 mmol) of N-methyl maleimide were added and the reaction was allowed to proceed. After 10 minutes, 5 microliters of a 4 M HCl solution in 1,4 dioxane were added in order to quench the reaction. Volatiles were reduced in vacuo and the final solid residue was dissolved in DMSO-d_6 to allow the estimation of the reaction yield via NMR quantification.

Recycling Procedure

In the recycling study, fresh catalyst, MeOBnAzidoP@SBA-15, was used as for a standard catalytic run in the Diels-Alder reaction of anthrone with N-methylmaleimide. At the completion of the 1st run (10 min.), the suspension was centrifuged. The supernatant was

decanted and the solid was washed three times with THF. The damp catalyst was then engaged in a new catalytic cycle.

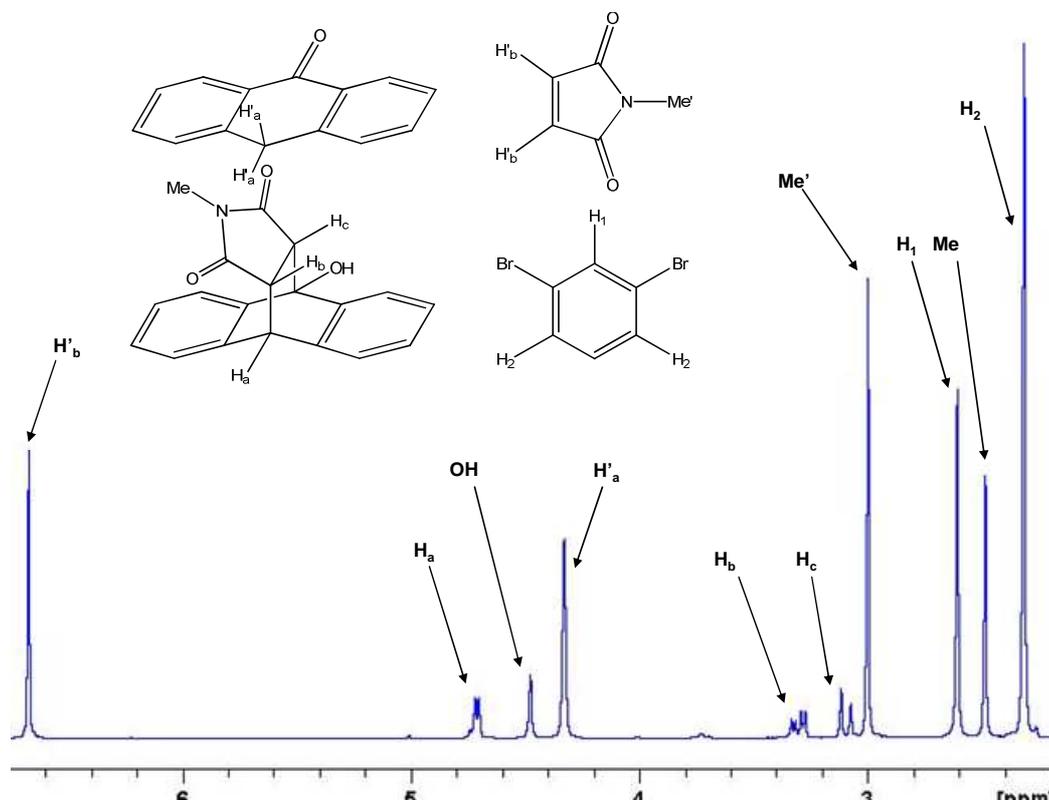


Figure III.S10. ^1H NMR spectrum (CDCl_3) of the reaction mixture for the Diels-Alder reaction of anthrone with NMM.

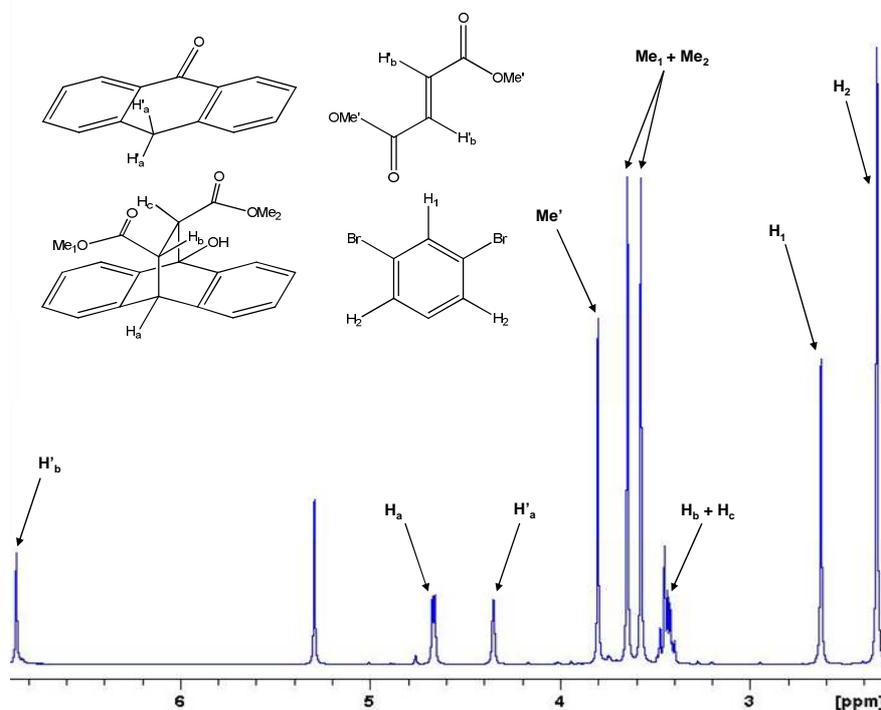


Figure III.S11. ^1H NMR spectrum (CDCl_3) of the reaction mixture for the Diels-Alder reaction of anthrone with dimethyl fumarate.

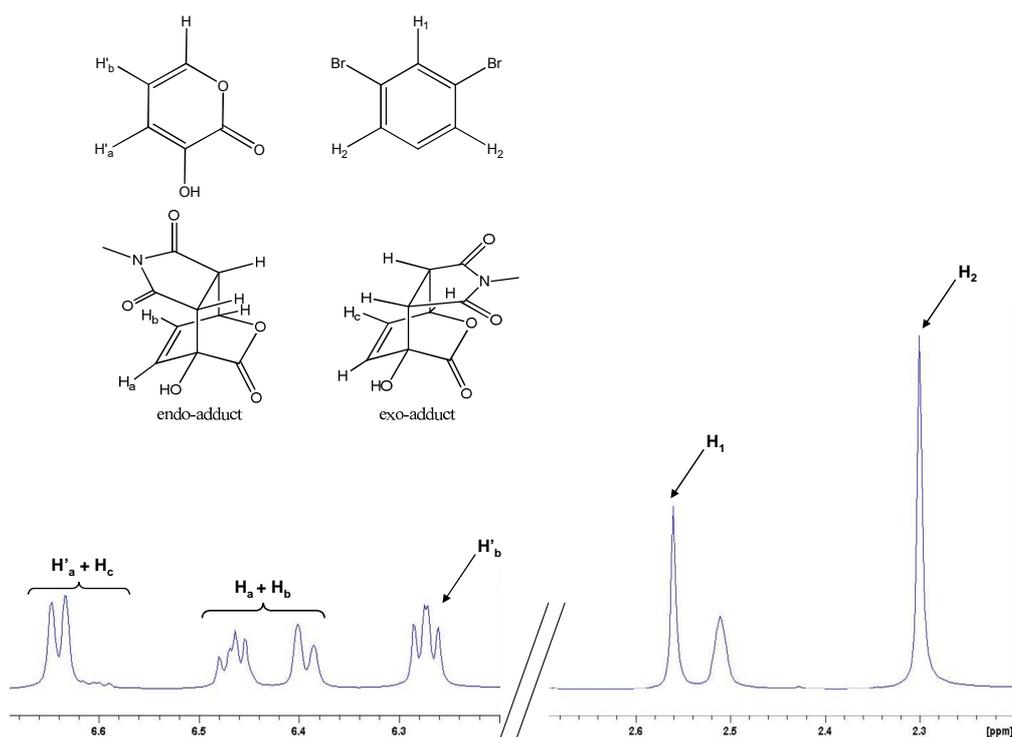


Figure III.S12. ^1H NMR spectrum (DMSO-*d*₆) of the reaction mixture for the Diels-Alder reaction of 3-hydroxy-2-pyrone with NMM.

7.4.2 Knoevenagel reaction

General procedure for the synthesis of coumarin derivatives : In a 10 ml round bottom flask, 3.0 mmol of salicylaldehyde were introduced, followed by 5 mol% of base catalyst and β -methoxynaphtalene (as an internal standard). Then, 30.0 mmol of activated methylene was added, followed by 4.5 mL of anhydrous EtOH. The mixture was heated to 60° C for six hours and then the reaction was quenched by the addition of 10 microliters of 4 M HCl solution in 1,4 dioxane. Volatiles were reduced in vacuo and the final solid residue was dissolved in CDCl_3 to allow the estimation of the reaction yield via NMR quantification.

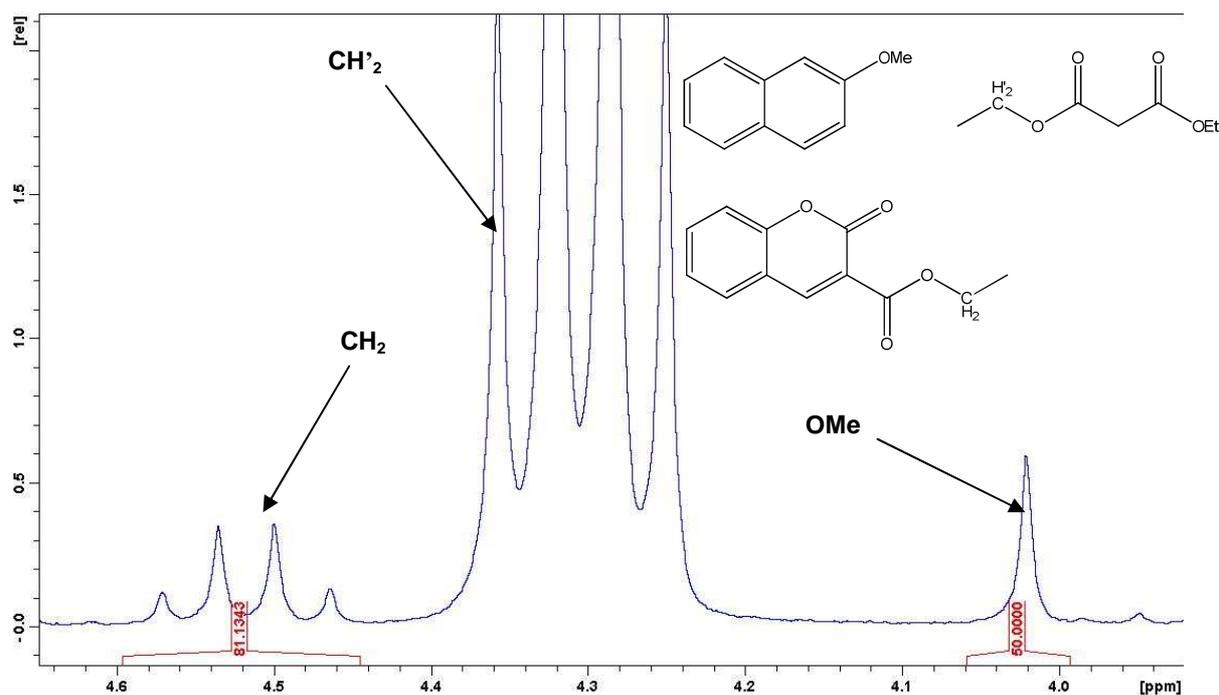


Figure III.S13. ^1H NMR spectrum (CDCl_3) of the reaction mixture for the synthesis of **3-ECC**

7.5 Second generation catalysts

General procedure for the grafting of the three proazaphosphatranes on $\text{N}_3\text{@SBA-15}$

In a schlenk tube, 0.5 mmol of the ProAzaP were dissolved in 20 mL of toluene. Then, 0.6 g of a 5.1 N% $\text{N}_3\text{@SBA-15}$ were added under an Ar stream. The mixture was allowed to stir under Ar at room temperature for 3 hours, before the temperature was raised to 65°C . After three days, the mixture was filtrated under Ar on a fritted glass and the solid was washed several times with THF and pentane.

7.6 Characterisation techniques

Small-angle X-ray powder diffraction (XRD) data were acquired on a Bruker D5005 diffractometer using $\text{Cu K}\alpha$ monochromatic radiation ($\lambda = 1.054184 \text{ \AA}$). Nitrogen adsorption–desorption isotherms at 77 K were measured using a Micromeritics ASAP 2020M physisorption analyzer. The samples were evacuated at 110°C for 24 h before the measurements. Specific surface areas were calculated following the BET procedure. Pore size

distribution was obtained by using the BJH pore analysis applied to the desorption branch of the nitrogen adsorption/desorption isotherm. A Netzsch thermoanalyser STA 409PC was used for simultaneous thermal analysis combining thermogravimetric (TGA) and differential thermoanalysis (DTA) at a heating rate of $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ in air from 25–900°C. Solid state NMR MAS and CP-MAS experiments were performed on a Bruker DSX 400 spectrometer at spectral frequencies of 161.99, 79.49 and 100.63 MHz for respectively ^{31}P , ^{29}Si and ^{13}C nuclei. Chemical shifts were referenced to 85% aqueous H_3PO_4 for ^{31}P NMR and to TMS for ^{29}Si and ^{13}C . A 4 mm triple resonance Bruker MAS probe was used for CP-MAS on ^{29}Si and ^{13}C . The spinning rate for both was 10 kHz and samples were spun at the magic angle using ZrO_2 rotors. The experimental details for the ^{29}Si and ^{13}C CP-MAS NMR experiments were as follows: contact time: 5 ms and 3ms respectively, 90° ^1H transmitter pulse length: $3\mu\text{s}$, number of scans: 15000 to 50000 and repetition time: 4s. ^{31}P CP MAS experiments for were performed with a 2.5 mm double resonance Bruker MAS probe at a spinning rate of 20 kHz for MeAzidoP@SBA-15 and MeOBnAzidoP@SBA-15 and at a spinning rate of 10 kHz for NeoPentylAzidoP@SBA-15. Contact time was set to 2 ms, repetition time to 10 ms and the number of scans was fixed at 20000 with a 90° ^1H transmitter pulse of $2.85\mu\text{s}$. Liquid NMR spectra were recorded on a Bruker AC-200 spectrometer and referenced as following: ^1H (200 MHz) and ^{13}C (50 MHz), chemical shifts measured relative to residual ^1H or ^{13}C resonances in deuterated solvents and ^{31}P (81 MHz), external 85% H_3PO_4 at $\delta = 0.00$ ppm. Mass spectral analyses were performed on a Nermag R10-10C for exact mass. Elemental analyses were performed by the Central Analysis Service of the CNRS at Solaize (SCA). C, N, P elemental analyses determinations were performed by ICP-AES (Activa Jobin Yvon) spectroscopy from a solution obtained by treatment of the solid catalyst with a mixture of HF, HNO_3 and H_2SO_4 in a Teflon reactor at 150°C .

Chapitre IV :

Catalyse par transfert de phase

Sommaire du chapitre IV : Catalyse par transfert de phase

1. Utilisation antérieure des azaphosphatranes.....	237
1.1 La synthèse du premier azaphosphatrane.....	237
1.2 La déshydrohalogénéation des alcanes.....	237
1.3 La réaction de Strecker et de Michael.....	238
1.4 Caractéristiques des azaphosphatranes.....	239
2. Présentation de la catalyse par transfert de phase.....	239
2.1 Définition de la catalyse par transfert de phase.....	239
2.2 Avantages de la catalyse par transfert de phase.....	241
2.3 Caractéristiques générales des agents de transfert de phase.....	242
3. Application en CTP en version racémique.....	245
3.1 Choix des réactions de catalyse par transfert de phase.....	246
3.2 La benzylation de l'éthyl 2-indanone carboxylate.....	246
3.3 La dichlorocyclopropanation du styrène.....	249
3.4 La synthèse d'acides α -aminés par alkylation d'une base de Schiff.....	251
3.5 L'époxydation des chalcones.....	253
4. Ouverture vers la CTP asymétrique.....	255
4.1 Choix des structures des azaphosphatranes chiraux.....	255
4.2 Synthèse d'azaphosphatranes énantiopurs.....	258
5. Conclusion et perspectives.....	259
6. Experimental section.....	260
6.1 Protocole de benzylation de l'indanone.....	261
6.2 Protocole de cyclopropanation du styrène.....	262
6.3 Protocole d'alkylation des bases de Schiff.....	263
6.4 Protocole d'oxydation des chalcones.....	264
6.5 Synthèse du BnAzaPH ⁺	265
6.6 Protocoles généraux pour les synthèses des azaphosphatranes énantiopurs.....	266

Liste des figures

Figure IV. 1 : Différentes chalcones oxydées	254
Figure IV. 2 : Structures générales des agents de transferts chiraux cinchonium et de Maruoka	255
Figure IV. 3 : Structures des proazaphosphatranes chiraux déjà existants	256

Liste des schémas

Schéma IV. 1 : Mécanisme de la déshydrohalogénéation des bromoalcane catalysée par les azaphosphatranes	238
Schéma IV. 2 : Mécanisme du « tunnel à protons » de l'ion nitrate lors d'une addition d'aza-Michael	238
Schéma IV. 3 : Mécanisme de la catalyse par transfert de phase dit « interfacial »	240
Schéma IV. 4 : Différenciation des cinétiques de catalyse	243
Schéma IV. 5 : Voie de synthèse générale des azaphosphatranes	245
Schéma IV. 6 : Premier exemple de catalyse asymétrique par transfert de phase	246
Schéma IV. 7 : Fluoruration énantiosélective d'un ester d'indanone via la catalyse par transfert de phase	247
Schéma IV. 8 : Benzylation catalytique de l'éthyle 2-indanonecarboxylate	247
Schéma IV. 9 : Synthèse de l'éthyle indanone-2-carboxylate	247
Schéma IV. 10 : Mécanisme d'obtention du dichlorocarbène par α -élimination	249
Schéma IV. 11 : Dichlorocyclopropanation du styrène	250
Schéma IV. 12 : Alkylation suivie de la déprotection des bases de Schiff issues des esters de glycinate	251
Schéma IV. 13 : Première synthèse d'un acide α -aminé énantio pur par O'Donnell	251
Schéma IV. 14 : Alkylation des bases de Schiff	252
Schéma IV. 15 : Mécanisme de génération de l'ion hypochlorate par action d'hydroxydes sur l'acide trichloroisocyanurique	253
Schéma IV. 16 : Epoxydation des chalcones	254
Schéma IV. 17 : Concept de l'obtention de proazaphosphatranes chiraux selon Moberg et Verkade	256
Schéma IV. 18 : Stratégie d'obtention de tren chiraux de Verkade	256

Schéma IV. 19 : Protocole de Raymond d'obtention de trens chiraux	257
Schéma IV. 20 : Modification du protocole de Raymond d'obtention de trens chiraux.....	257
Schéma IV. 21 : Protocole de Benoiton pour la N-méthylation des N-Boc acides α -aminés	257
Schéma IV. 22 : Obtention des deux catalyseurs énantiopurs issus de la valine et de la phénylalanine	258

Liste des tableaux

Tableau IV. 1 : Résultats de la benzylation de l'indanone.....	248
Tableau IV. 2 : Résultats de la cyclopropanation du styrène	250
Tableau IV. 3 : Résultats de l'alkylation des bases de Schiff	252
Tableau IV. 4 : Résultats de l'époxydation des chalcones	254

Après avoir traité de la mise en confinement des proazaphosphatranes et de leurs dérivés azidophosphatranes par les biais de la chimie supramoléculaire et de la chimie des matériaux mésoporeux, la dernière partie de ce manuscrit, va s'intéresser à la chimie des phénomènes de transferts interfaciaux, en tentant d'y défendre la contribution que pourrait y apporter les azaphosphatranes, que l'on peut considérer comme les grands oubliés de la famille des dérivés des superbases de Verkade. En effet, les azaphosphatranes sont restés jusque là relativement inusités en termes d'applications à la chimie de synthèse. Alors que les proazaphosphatranes ont été exploités dans des dizaines de réactions depuis la vingtaine d'années s'étant écoulée,²⁶⁷ les azaphosphatranes, eux, sont restés dans l'ombre de leurs alter-égos. Au jour d'aujourd'hui, au milieu d'un règne sans partage des proazaphosphatranes, seuls trois articles ayant pour finalité la synthèse ou l'étude des propriétés d'un azaphosphatrane ont été publiés.

1. Utilisation antérieure des azaphosphatranes

1.1 La synthèse du premier azaphosphatrane

Le premier de ces articles est bien évidemment celui décrivant la synthèse du premier azaphosphatrane et du premier proazaphosphatrane,²⁶⁸ dans lequel Verkade rapportera la robustesse inattendue de la liaison P-H. Mais alors que cet article ne fut que le premier d'une longue suite de rapports relatant les aptitudes de catalyseurs nucléophiles et basiques des proazaphosphatranes, la chimie des azaphosphatranes n'eut pas le même développement, et ils n'accédèrent à nouveau par la suite que deux fois au statut de sujet principal dans une publication scientifique.

1.2 La déshydrohalogénéation des alcanes

La première occurrence se présenta en 1999,²⁶⁹ lorsqu'une version moléculaire et supportée sur résine de Merrifield des chlorures et triflates de HAzaPH⁺ et MeAzaPH⁺ furent utilisées afin de promouvoir la déshydrohalogénéation des bromoalcanes par le NaH. Cette

²⁶⁷ Kisanga P.B. and Verkade J.G., *Aldrichimica Acta*, **2004**, 37(1), 3-14

²⁶⁸ Lensink C, Xi S.K., Daniels L.M. and Verkade J.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 3479-3480

²⁶⁹ Liu X. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 4840-4843

reconnaissance ne fut malheureusement que partielle, puisque les azaphosphatranes impliqués dans l'étude ne servirent qu'à générer *in situ* la véritable entité réactive (Schéma IV. 1).²⁷⁰

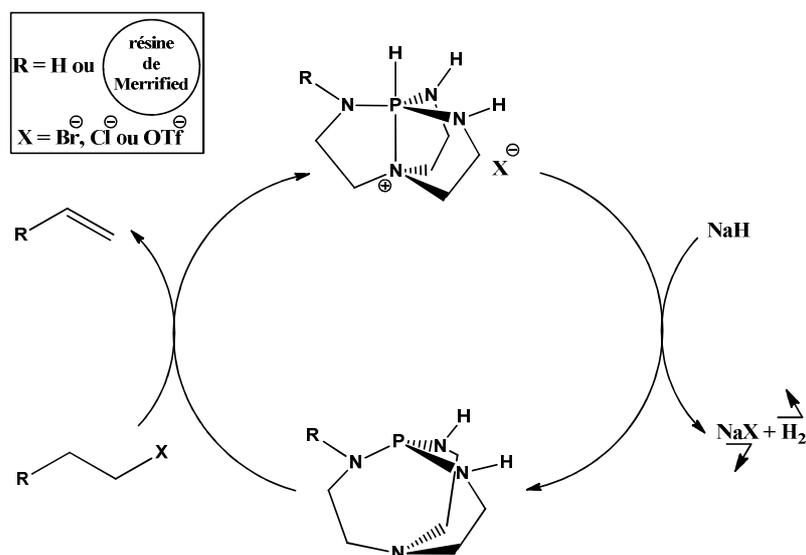


Schéma IV. 1 : Mécanisme de la déshydrohalogénéation des bromoalcane catalysée par les azaphosphatranes

1.3 La réaction de Strecker et de Michael

La seconde occasion se présenta quant à elle en 2006, lorsque les nitrates moléculaires et supportés sur résine de Merrifield des azaphosphatranes HAzaPH⁺ et MeAzaPH⁺ furent utilisés afin de promouvoir la réaction de Strecker et les variantes thio- et aza- de la réaction de Michael.

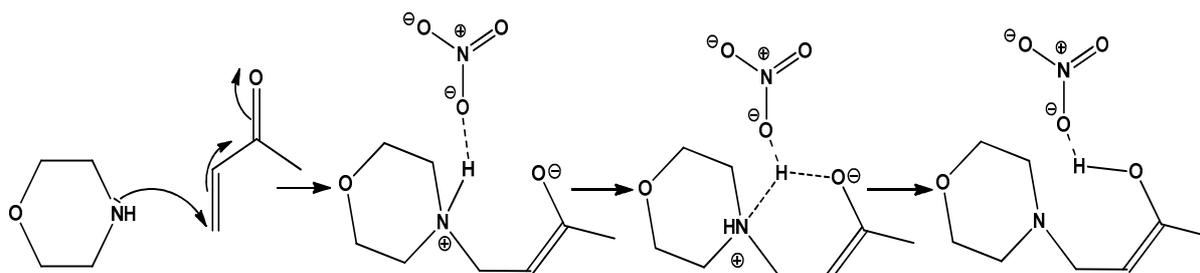


Schéma IV. 2 : Mécanisme du « tunnel à protons » de l'ion nitrate lors d'une addition d'aza-Michael

Encore une fois cependant, le succès des azaphosphatranes ne fut pas entier, car la véritable entité catalytique se trouvait être dans ce cas le contre-ion nitrate qui leur était rattaché. Ce dernier, d'après Verkade, servait de « tunnel à proton » lors des étapes mécanistiques de prototropie (Schéma IV. 2).

²⁷⁰ Comme vous l'aurez deviné, nous parlons encore ici des proazaphosphatranes.

1.4 Caractéristiques des azaphosphatranes

Les azaphosphatranes sont pourtant loin d'être dénués de qualités. Un premier constat fut réalisé lors de la reprise au laboratoire du protocole de synthèse de l'azaphosphatranes originel MeAzaPH⁺. Pendant un traitement post-réactionnel, alors qu'une tentative d'extraction du sel organique d'une phase aqueuse vers une phase composée de dichlorométhane s'avéra beaucoup plus laborieuse que prévue, la révélation de la présence d'un coefficient de partage manifestement en défaveur de la phase organique nous poussa à tester les solubilités aqueuses des divers azaphosphatranes à notre disposition. Les tentatives réussies de solubilisations successives des représentants BnAzaPH⁺, *p*-MeOBnAzaPH⁺ et NeoPentylAzaPH⁺, permirent ainsi de confirmer l'apparent caractère amphiphile de la famille des azaphosphatranes. Cette constatation servit alors de fil conducteur vis-à-vis des différentes particularités chimiques dont font preuve les azaphosphatranes. La révélation de l'amphiphilie avérée de ces sels organiques nous suggéra de tenter de les utiliser en catalyse par transfert de phase.

2. Présentation de la catalyse par transfert de phase

2.1 Définition de la catalyse par transfert de phase

La catalyse par transfert de phase, dans son aspect originel, est un phénomène interfacial, le plus souvent relatif à un système réactionnel composé d'une phase solide et d'une phase liquide ou de deux phases liquides non miscibles (généralement une phase aqueuse et une phase organique) contenant chacune au moins un des protagonistes de la réaction chimique. En absence de catalyseur, les processus mécanistiques impliquant des réactifs présents dans les deux phases ne peuvent donc avoir lieu qu'à leur interface commune et présentent souvent des vitesses de réaction relativement faibles. L'action catalytique va alors se résumer à introduire une entité chimique nommée agent de transfert de phase, qui va se charger de faciliter le transport d'un des réactifs de sa phase d'origine vers la phase contenant les autres protagonistes chimiques, afin d'y réaliser la réaction désirée plus aisément.

Historiquement, c'est Jarousse qui est à l'origine du premier article considéré comme décrivant une catalyse par transfert de phase.²⁷¹ En tentant de réaliser l'alkylation du phénylacétonitrile par les chlorures d'éthyle et de benzyle dans un mélange non miscible constitué des réactifs organiques et d'une solution aqueuse de NaOH à 50 % massique, il observa que l'adjonction d'une quantité sub-stœchiométrique (20 % molaire) de chlorure de tétrabutyle d'ammonium permettait de mener la réaction à complétion à température ambiante, alors qu'en l'absence du sel des conditions bien plus drastiques étaient nécessaires afin d'amorcer un début de conversion. Plusieurs mécanismes seront alors proposés par la suite pour tenter d'expliquer ce phénomène.²⁷² Le mécanisme généralement accepté pour les réactions impliquant la déprotonation d'une molécule organique par un hydroxyde alcalin introduit sous forme solide ou sous forme d'une solution aqueuse concentrée, est celui dit « interfacial » (Schéma IV. 3).

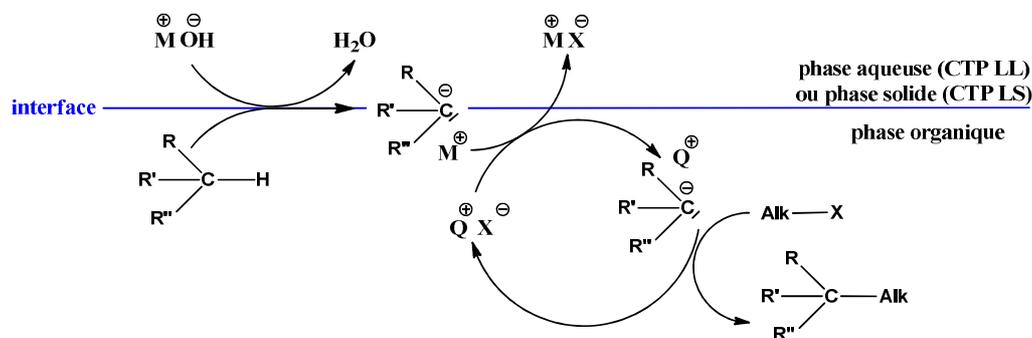


Schéma IV. 3 : Mécanisme de la catalyse par transfert de phase dit « interfacial »

A l'interface des deux phases impliquées, les ions hydroxydes viennent réaliser la déprotonation de la molécule organique destinée à être alkylée. Le nouvel anion obtenu, est alors devenu trop polaire pour pouvoir continuer à évoluer dans sa phase organique d'origine,²⁷³ mais ne l'est pas assez pour être accepté dans la phase aqueuse (le cas échéant). C'est à cette étape là que l'agent de transfert de phase rentre en jeu. Par une réaction de métathèse d'anions entre son contre-ion d'origine et l'anion organique, le cation lipophile va pouvoir former une nouvelle paire d'ions à la solubilité dans les solvants organiques augmentée. L'anion organique, de retour dans la phase organique, peut alors réagir avec

²⁷¹ Jarousse J., *C. R. Acad. Sci. Paris*, **1951**, 232, 1424

²⁷² Makosza M., *Pure Appl. Chem.*, **1975**, 43(3), 439-462

²⁷³ La présence de son contre-ion métallique fortement solvaté dans l'eau contribue également à la faible solubilité globale du sel dans la phase organique.

l'électrophile alkylant s'y trouvant, régénérant au passage le sel catalytique de départ, de nouveau disponible pour transférer un nouvel anion organique.²⁷⁴

2.2 Avantages de la catalyse par transfert de phase

Outre le fait qu'elle permette de réaliser efficacement des réactions qui ne pourraient fonctionner correctement en l'absence de l'agent de transfert, la catalyse par transfert de phase doit son succès, notamment dans le domaine industriel où elle est très exploitée, à plusieurs avantages remarquables.

2.2.1 Améliorations des conditions réactionnelles

Parmi les avantages qu'offre la catalyse par transfert de phase, nous pouvons citer en premier lieu l'alternative qu'elle propose dans les réactions impliquant la déprotonation d'une molécule organique. En effet, ce genre de réactions, dans le cadre de la chimie en milieu monophasique, nécessite en général l'intervention d'une base organométallique de type *i*-Pr₂NLi, KHMDS ou encore *n*-BuLi. Ces bases, fortement hygroscopiques et très sensibles à l'humidité, nécessitent d'une part l'emploi de conditions réactionnelles très strictes, telles que l'utilisation d'un solvant distillé et le travail sous une atmosphère inerte, et présentent d'autre part des problèmes de sécurité, dus à leur grande réactivité (hydrolyse très exothermique) et leur caractère fortement réducteur, qui les rend dangereuses (inflammation spontanée) et pénibles à manipuler (nécessité de refroidir les milieux réactionnels jusqu'aux températures négatives), sans oublier la difficulté éprouvée pour les stocker efficacement sur une longue période (nécessité de re-doser régulièrement les solutions commerciales afin d'en connaître le titre exact). Les réactions de déprotonation de molécules organiques pouvant s'affranchir des bases organométalliques par l'intermédiaire des hydroxydes alcalins activés par catalyse par transfert de phase s'en trouvent ainsi fortement facilitées tant d'un point de vue pratique que sécuritaire. Cet avantage remarquable, déjà très prisé à l'échelle du laboratoire de recherche, prend toute son ampleur dans le cadre de la mise au point d'un procédé industriel, domaine où il est très apprécié de pouvoir éviter de travailler sur des échelles de centaines de grammes

²⁷⁴ L'autre type de mécanisme rencontré, qui fut un temps considéré comme celui rendant compte des observations de Jarousse, est le mécanisme généralement enseigné dans les programmes de chimie de l'enseignement supérieur. Il s'agit du mécanisme dit « d'extraction », et se rencontre beaucoup plus souvent lors des réactions où il est nécessaire de transporter un anion (cyanure, halogénure...) de la phase aqueuse ou solide vers la phase organique afin qu'il puisse y réaliser directement une réaction de substitution sur l'électrophile qui l'y attend. Un exemple de ce mécanisme est illustré lors de l'explication de l'aptitude à la catalyse par transfert de phase des éthers couronnes au Chapitre II de ce manuscrit.

avec des réactifs dangereux nécessitant des conditions aussi drastiques que l'utilisation de solvants anhydres, d'atmosphère inerte ou encore de très basses températures.

2.2.2 Augmentation de la sélectivité réactionnelle

La catalyse par transfert de phase impliquant nécessairement une étape de transfert précédant la réaction chimique proprement dite, la quantité de réactif anionique présente dans la phase organique à tout moment est par défaut limitée par la quantité totale d'agent de transfert introduit. Cette limitation permet alors de se retrouver constamment dans des conditions où l'anion va être en concentration très inférieure à son électrophile. La réactivité chimique s'en retrouve donc augmentée et permet d'améliorer la sélectivité, avec pour conséquence de limiter les produits secondaires issus de réactions parasites, facilitant par la même occasion les processus de purification post-réactionnels.²⁷⁵

2.2.3 Diminution globale des déchets organiques

La catalyse par transfert de phase permet donc d'éviter d'une part l'utilisation de bases organométalliques dangereuses et occasionnant des sous-produits organiques, elle permet d'autre part de diminuer les produits secondaires par augmentation de la sélectivité chimique. Elle permet également de diminuer la quantité de solvant organique nécessaire par remplacement partiel du volume réactionnel par des solutions aqueuses. Tous ces avantages, associés à la facilité de mise en œuvre des procédés catalytiques à l'échelle industrielle, ont permis d'imposer la catalyse par transfert de phase comme un des procédés phares de la chimie verte.²⁷³

2.3 Caractéristiques générales des agents de transfert de phase

Le chlorure de tétrabutyle ammonium est donc le premier agent de transfert de phase dont les propriétés catalytiques furent mises en évidence, et reste de nos jours, l'un des catalyseurs de référence. Son activité catalytique émane de sa nature saline doublée de la lipophilie de son cation d'une part, et de sa relative inertie aux conditions basiques et nucléophiles d'autre part. Dans le but de comprendre et d'améliorer les performances catalytiques du nouveau procédé, d'autres catalyseurs virent le jour, aussi bien basés sur une modification de la nature des substituants carbonés que sur le remplacement du cation onium

²⁷⁵ Makosza M., *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72(7), 1399-1403

central (utilisation d'un phosphonium ou d'un arsenium).²⁷⁶ Des études cinétiques plus poussées de différentes réactions de catalyse par transfert de phase permirent alors de classer les réactions selon leurs caractéristiques cinétiques puis de dégager les tendances structurales des agents de transfert de phase favorisant les différents cas observés.²⁷⁷

2.3.1 Description des différentes cinétiques rencontrées en CTP

Comme déjà énoncé plus haut, chaque réaction de catalyse par transfert de phase comporte nécessairement une étape de transfert suivie d'une étape de réaction chimique. Cinétiquement, une réaction peut donc être limitée soit par la vitesse de transfert, soit par la vitesse de réaction chimique proprement dite. Cet état de fait implique donc l'observation possible de deux profils cinétiques distincts, selon la nature de l'étape limitante rencontrée (Schéma IV. 4).

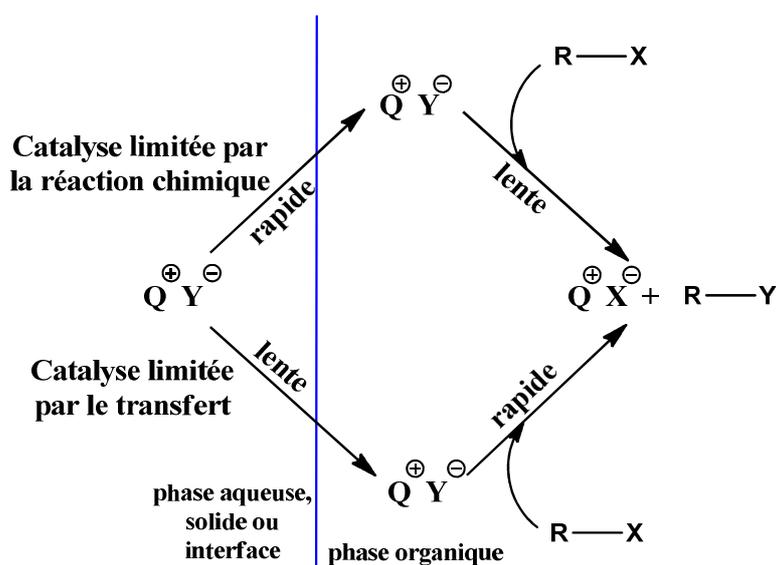


Schéma IV. 4 : Différenciation des cinétiques de catalyse

La vitesse de transfert de l'anion étant proportionnelle à la surface de contact entre les deux phases immiscibles, les réactions limitées par l'étape de transfert vont nécessairement montrer une dépendance à la vitesse d'agitation du milieu réactionnel bien plus marquée que les réactions limitées par la réactivité chimique.²⁷⁸

²⁷⁶ Starks C.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93(1), 195-199

²⁷⁷ Starks C.M., Liotta C.L. and Halpern M., *Phase Transfer Catalysis: Fundamentals, Applications and Industrial Perspective*, **1994**, Chapman & Hall: New York, NY

²⁷⁸ Alors que les deux types de cinétiques de réactions vont en général présenter une dépendance à la vitesse d'agitation pour un faible nombre de tours.min⁻¹ (< 250). Les réactions réellement considérées comme cinétiquement limitées par la vitesse de transfert vont quant à elle continuer à présenter une dépendance à des vitesses de rotation supérieures (dépendance pouvant se poursuivre jusqu'à près de 1500 tours.min⁻¹), tandis que les réactions chimiquement limitées auront atteint un palier : Starks C.M., *Tetrahedron*, **1999**, 6261-6274

D'une manière générale, les deux types de cinétiques correspondent aux deux types de mécanismes rencontrés. Le mécanisme d'extraction, où l'anion est rapidement transféré dans la phase organique, dépend de la vitesse avec laquelle il y réagira avec l'électrophile, tandis que le mécanisme interfacial lui, est dépendant de la vitesse d'acheminement de l'anion, ce dernier réagissant quasiment aussitôt qu'il soit entré dans la phase organique.²⁷⁹

Près de soixante années d'études mécanistiques et cinétiques de la catalyse par transfert de phase ont permis de pouvoir actuellement rationaliser de manière assez cohérente l'efficacité des différents agents de transfert rencontrés

2.3.2 Caractéristiques structurales des catalyseurs d'extraction

Le mécanisme d'extraction, limité par la réactivité de l'anion une fois introduit en phase organique, nécessite donc un temps de présence prolongé de ce dernier, afin qu'il ait le temps de pouvoir rencontrer son électrophile. Les catalyses par transfert de phase présentant ce genre de profil sont donc généralement accélérées par l'adjonction de sels aux cations fortement lipophiles et présentant le moins de surface chargée possible. Les oniums quaternaires hautement symétriques, avec des chaînes alkyles relativement longues, tels que les tétrahéxyles-, tétraoctyles-, tétradécyles- ou encore tétradodécyles onium sont donc de bons candidats pour ce genre de réactions.²⁸⁰

2.3.3 Caractéristiques structurales des catalyseurs interfaciaux

Le mécanisme interfacial est quant à lui limité par la vitesse avec laquelle le catalyseur sera capable de ramener l'anion dans la phase organique. Comme cela a déjà été énoncé plus haut, les réactions interfaciales, limitées par le transfert de l'anion, présentent une dépendance proportionnelle à la vitesse d'agitation du milieu biphasique. En effet, l'agitation du milieu et l'énergie cinétique apportée par cet expédient permettent de contrebalancer la tension superficielle existant entre les deux phases et donc d'augmenter leur surface de contact par division et dispersion des deux phases de départ en myriades de gouttelettes. L'apport d'un agent de transfert à ce genre de processus peut être double. D'une part, la facilité qu'aura un cation lipophile à approcher l'interface lui permettra de plus efficacement aller y chercher l'anion qu'il est sensé acheminer dans la phase organique. D'autre part, en étant doté d'une partie lipophile et d'une partie plus hydrophile, l'effet tensioactif du catalyseur lui permettra de diminuer la tension superficielle existant entre les deux phases, et donc de faciliter

²⁷⁹ Chidambaram M., Sonavane S.U., de la Zerda J. and Sasson Y., *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7697-7701

²⁸⁰ Landini D., Maia A. and Montanari F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 2796

l'efficacité avec laquelle l'agitation pourra disperser et augmenter la surface de contact entre elles. Un cation onium dissymétrique, porteur d'une ou deux longues chaînes alkyles destinées à assurer sa solubilité dans les solvants organiques, mais également de substituants alkyles beaucoup plus courts, de manière à ne pas écranter sa charge positive, remplit en général bien les deux rôles, l'hétéro-élément cationique pouvant approcher de l'interface afin d'y apaiser la tension superficielle et d'y récupérer l'anion d'intérêt.

2.3.4 Apports éventuels de la structure azaphosphatrane

Dans ce contexte, les azaphosphatranes nous apparaissent donc comme d'excellents candidats pour la catalyse par transfert de phase, leur structure générale et leur voie de synthèse autorisant en effet une grande versatilité dans leurs propriétés physiques (Schéma IV. 5).

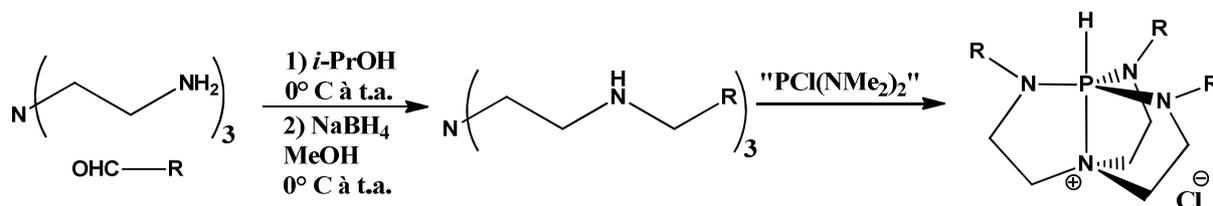


Schéma IV. 5 : Voie de synthèse générale des azaphosphatranes

Premièrement, la nature cyclique, la géométrie ainsi que la position de l'azote axial assure aux azaphosphatranes d'avoir constamment leur charge cationique facilement accessible en surface, critère primordial pour les catalyses cinétiquement limitées par l'étape de transfert. Deuxièmement, la grande variabilité de substitution des azotes équatoriaux permet de moduler à loisir le caractère lipophile, rendant les azaphosphatranes également modulables pour les catalyses cinétiquement limitées par l'étape de réaction chimique. Les azaphosphatranes apparaissent ainsi comme des catalyseurs prometteurs pour une application en catalyse par transfert, et le rapport des premiers essais d'utilisation de ces nouveaux venus dans ce domaine constitue la dernière partie de ce manuscrit de thèse.

3. Application en CTP en version racémique

Les trois chlorures des azaphosphatranes MeAzaPH⁺, BnAzaPH⁺ et NeoPentylAzaPH⁺ furent choisis afin de tester l'influence des substituants des azotes équatoriaux sur l'efficacité des cations organiques en catalyse par transfert de phase.

3.1 Choix des réactions de catalyse par transfert de phase

Lorsque nous avons entamé l'exploration des capacités catalytiques de nos cations lipophiles, notre intention a été de pouvoir facilement transposer les conditions réactionnelles que nous mettrions au point sur des catalyseurs racémiques vers des applications en catalyse asymétrique. Les quatre réactions sélectionnées le furent donc avant tout pour leur aptitude à créer de nouveaux centres asymétriques.

3.2 La benzylolation de l'éthyl 2-indanone carboxylate

Les indanones et leurs esters représentent une classe historique de molécules dans le domaine de la catalyse asymétrique par transfert de phase. En effet, c'est sur ce type de structure que Dolling et son équipe obtinrent les premiers résultats probants d'induction asymétrique par action d'un ammonium dérivé de la cinchonine énantio pure.²⁸¹

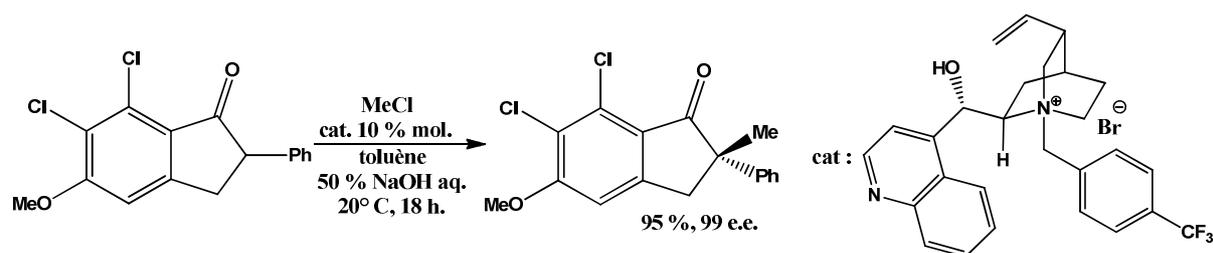


Schéma IV. 6 : Premier exemple de catalyse asymétrique par transfert de phase

En traitant la 7,8-dichloro-2-phényl-6-méthoxy indanone par un mélange biphasique de toluène et de NaOH aqueux à 50 % en présence de chlorure de méthyle et du catalyseur énantio pur, ils furent capables de la convertir de manière quasi exclusive (rendement de 95 % et excès énantiomérique de 99 %) en l'énantiomère *R* de son analogue 2-méthylé (Schéma IV. 6). Bien que le substrat utilisé ne présente pas un intérêt synthétique flagrant, l'importance de l'excès énantiomérique observé constitua un résultat réellement encourageant dans l'optique de développer un nouveau domaine de la synthèse asymétrique.

Par la suite, les indanones continuèrent à servir de molécules modèles pour la mise au point de procédés de catalyse énantiosélective. Les esters notamment, ont encore été utilisés très récemment dans le cadre de l'utilisation d'un sel d'ammonium chiral « spiro » basé sur l'exploitation de la chiralité axiale d'un binaphtyle.²⁸²

²⁸¹ Dolling U.H., Davis P. and Grabowski E.J.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 446

²⁸² Wang X., Lan Q., Shirakawa S. and Maruoka K., *Chem. Comm.*, **2010**, 46, 321-323

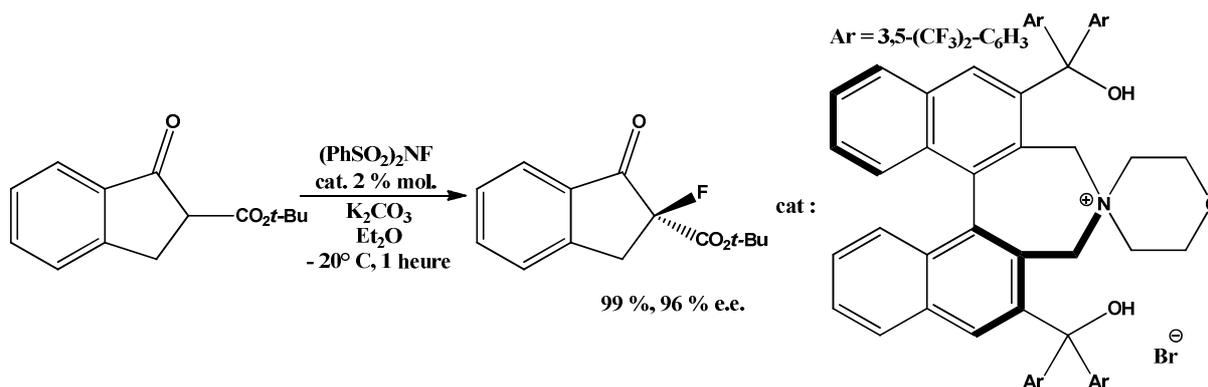


Schéma IV. 7 : Fluoration énantiosélective d'un ester d'indanone via la catalyse par transfert de phase

Le protocole de fluoration énantiosélective mis au point permet d'obtenir le dérivé halogéné de l'indanone de départ avec un excellent excès énantiomérique (Schéma IV. 7).

L'utilisation d'un ester d'indanone dans le but de mettre au point un protocole de catalyse par transfert de phase afin d'y tester l'aptitude catalytique de nos azaphosphatranes achiraux nous est donc apparu comme une excellente première approche dans le cadre de la preuve de concept. Nous nous sommes donc basés sur une publication de Lacour,²⁸³ relatant l'utilisation de cations triazangulénium dans le protocole de benzylation de l'ester méthylé de l'acide 2-indanonecarboxylique (Schéma IV. 8).

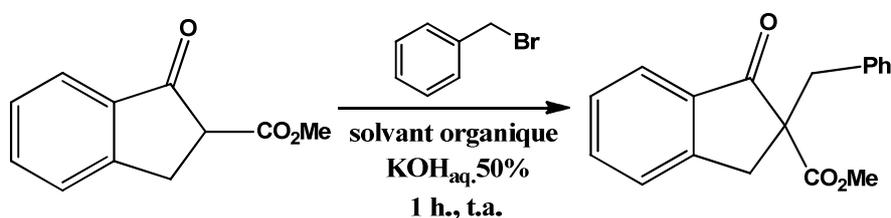


Schéma IV. 8 : Benzylation catalytique de l'éthyle 2-indanonecarboxylate

L'indanone de départ n'étant pas commercial, il nous a préalablement été nécessaire de l'obtenir au moyen d'une voie de synthèse déjà précédemment décrite dans la littérature (Schéma IV. 9).²⁸⁴

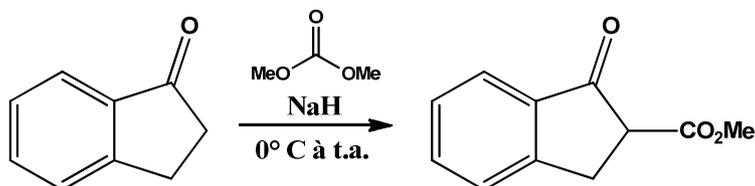


Schéma IV. 9 : Synthèse de l'éthyle indanone-2-carboxylate

²⁸³ Nicolas C. and Lacour J., *Org. Lett.*, **2006**, 8(19), 4343-4346

²⁸⁴ Van Emelen K., De Wit T., Hoornaert G.J. and Compennolle F., *Org. Lett.*, **2000**, 2(20), 3083-3086

Une légère modification fut apportée à la synthèse du β -cétoester par rapport au protocole de la littérature. L'ajout du réactif indanone sur la solution de NaH se fit sur un bain de glace afin de mieux contrôler la réactivité de l'hydrure, un simple retour à la température ambiante étant par la suite suffisant afin de mener la réaction à complétion. Il fut alors possible d'isoler le produit pur par recristallisation dans l'*i*-Pr₂O. Une fois le produit de départ obtenu, les trois azaphosphatranes furent testés dans différents solvants réactionnels après avoir réalisé des essais préliminaires de catalyse au moyen du bromure de tétrabutyle ammonium (TBAB), servant de catalyseur de référence.

Tableau IV. 1 : Résultats de la benzylation de l'indanone²⁸⁵

	CH ₂ Cl ₂	CHCl ₃	C ₇ H ₇
TBAB	83	71	97
MeAzaPH⁺	65	60	16
NeoPentylAzaPH⁺	82	77	95 ; (93)* ; 70 (5% mol.)
BnAzaPH⁺	70	64	87
-	<1	<1	<1

* rendement isolé par chromatographie

Indanone 29 mg, étalon interne dibromomésitylène, 10 mol.% catalyseur, 42 μ L de KOH 50% aq., 22 μ L de bromure de benzyle, 1 mL de solvant, t.a., 1h.

Les premiers résultats obtenus pour cette réaction nous permirent tout d'abord de constater que les azaphosphatranes présentaient bien des aptitudes à la catalyse par transfert de phase (Tableau IV. 1). Alors que le MeAzaPH⁺ ne semble pas être un catalyseur particulièrement efficace en comparaison avec le TBAB, avec une réactivité particulièrement mauvaise dans le solvant apolaire toluène, le *p*-MeOBnAzaPH⁺ d'une part, mais surtout le NeoPentylAzaPH⁺, se montrèrent relativement satisfaisants lors de ses premiers essais. Des rendements similaires au TBAB furent obtenus pour le NeoPentylAzaPH⁺, avec un rendement quasi-quantitatif pour la catalyse réalisée dans le toluène, un rendement obtenu par spectroscopie RMN qui put être confirmé par isolation du produit au moyen d'une chromatographie sur silice.

²⁸⁵ Les rendements présentés dans ce tableau et dans les autres tableaux de ce chapitre ont été calculés par utilisation de la spectroscopie RMN ¹H, en suivant le même concept d'étalonnage interne que celui décrit dans le chapitre III pour la réaction de Diels Alder basico-catalysée.

3.3 La dichlorocyclopropanation du styrène

La deuxième réaction qui fut choisie afin de poursuivre notre preuve de concept de l'efficacité catalytique de nos azaphosphatranes est la réaction de formation du dichlorocarbène suivie de son addition sur le styrène par cycloaddition [2 + 1]. Les carbènes sont des entités chimiques neutres possédant un carbone neutre divalent sur lequel coexistent une lacune électronique ainsi qu'un doublet non-liant.²⁸⁶ Les carbènes, présentant à la fois des propriétés électrophiles et nucléophiles, sont généralement des entités fugaces devant être générées *in situ* avant d'être utilisées en synthèse organique. Dans le cas présent, la méthode employée est une réaction d' α -élimination se déroulant sur la molécule de CHCl_3 en présence d'une base forte telle qu'un hydroxyde alcalin (Schéma IV. 10).

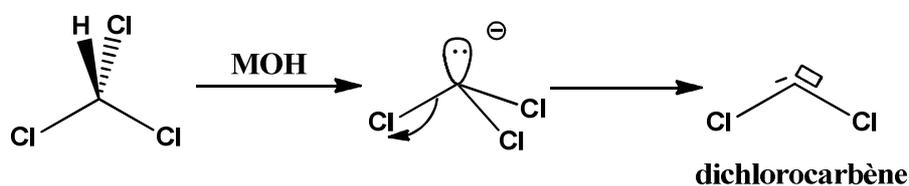
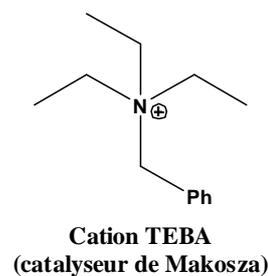


Schéma IV. 10 : Mécanisme d'obtention du dichlorocarbène par α -élimination

D'après Makosza,²⁸⁷ la réussite de la synthèse des dihalogénocarbènes fut une des réactions les plus importantes du début de la catalyse par transfert de phase, car elle autorisa d'une part l'accès facile à une famille de molécules à l'obtention jusque là très laborieuse, et d'autre part elle contribua à l'élucidation du mécanisme « interfacial » de la catalyse par transfert de phase. Les carbènes, étant en général sensibles à l'eau et aux nucléophiles tels que les ions hydroxydes alcalins, devaient nécessairement être générés dans la phase organique et ne devaient pas être en mesure d'y rencontrer les ions hydroxydes qui les auraient détruits. Makosza suggéra donc que l'anion transféré par le cation lipophile triéthylebenzyle ammonium utilisé dans son étude soit l'anion Cl_3C^- , obtenu par la déprotonation du chloroforme à l'interface des phases aqueuse et organique.²⁸⁸



L'addition du dichlorocarbène sur le styrène fut donc sélectionnée comme deuxième réaction. Le protocole choisi fut à nouveau un protocole de Lacour,²⁸⁹ utilisant l'hydroxyde de potassium solide comme source de base (Schéma IV. 11).

²⁸⁶ IUPAC goldbook : carbene, <http://goldbook.iupac.org/C00806.html>

²⁸⁷ Makosza M., *Pure Appl. Chem.*, **1975**, 43(3), 439-462

²⁸⁸ Makosza M. and Wawrzyniewicz M., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 53, 4659-4663

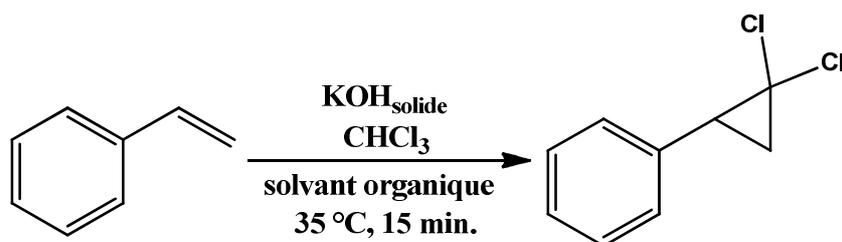


Schéma IV. 11 : Dichlorocyclopropanation du styrène

Le mode opératoire subit néanmoins une légère modification après que fut constaté un très fort épaulement du milieu réactionnel occasionné par l'évaporation rapide du dichlorométhane consécutif au démarrage de la réaction particulièrement exothermique. Grâce à une augmentation du volume de solvant afin d'éviter cet assèchement du milieu réactionnel, la vitesse de réaction put être nettement améliorée, et nous permit de tester les trois catalyseurs azaphosphatranes.

Tableau IV. 2 : Résultats de la cyclopropanation du styrène

	CH ₂ Cl ₂	C ₇ H ₇
TBAB	97	64
MeAzaPH⁺	83	22
BnAzaPH⁺	66	40
NeoPentylAzaPH⁺	76 (53)*	36
-	<1	<1

* rendement isolé par distillation

140 μ L de styrène, étalon interne dibromomésitylène, 5 mol% de catalyseur, 170 mg de KOH en poudre, 245 μ L de CHCl₃, 1 mL de solvant, 35° C, 15 min.

Les résultats obtenus pour les azaphosphatranes, bien qu'ils s'avèrent assez faibles en comparaison avec ceux du TBAB utilisé comme référence, confirmèrent les aptitudes de ces cations lipophiles à la catalyse par transfert de phase (Tableau IV. 2). Un fait marquant reste l'inversion de tendance qui fut observée pour les trois catalyseurs lors du passage du solvant peu polaire CH₂Cl₂ au solvant apolaire C₇H₇, faisant passer l'ordre décroissant de réactivité de MeAzaPH⁺ > NeoPentylAzaPH⁺ > BnAzaPH⁺ à BnAzaPH⁺ > NeoPentylAzaPH⁺ > MeAzaPH⁺. Les rendements furent également obtenus par intégration des signaux RMN ¹H. Une tentative de confirmation du rendement RMN par isolation de l'essai réalisé avec le NeoPentylAzaPH⁺ dans le CH₂Cl₂, réalisé au moyen d'une distillation peu efficace réalisée

²⁸⁹ Nicolas C. and Lacour J., *Org. Lett.*, **2006**, 8(19), 4343-4346

sur un trop petit volume, ne permit pas de reproduire le rendement observé spectroscopiquement.

3.4 La synthèse d'acides α -aminés par alkylation d'une base de Schiff

La troisième réaction qui fut choisie pour tester les aptitudes catalytiques des azaphosphatranes est une réaction particulièrement importante de la catalyse asymétrique en général. Il s'agit de l'alkylation des bases de Schiff issues des esters du glycinate.

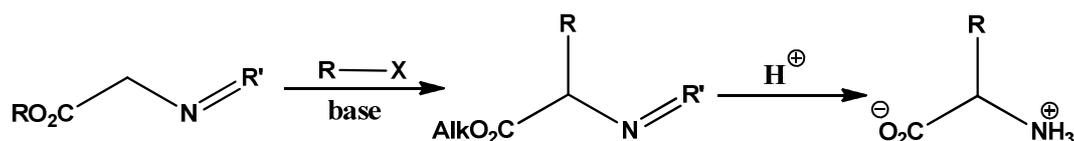


Schéma IV. 12 : Alkylation suivie de la déprotection des bases de Schiff issues des esters de glycinate

En effet, les produits alkylés obtenus peuvent, après clivage en milieu acide de la fonction ester et de la fonction imine, permettre d'obtenir des acides α -aminés porteurs d'une chaîne latérale (Schéma IV. 12).²⁹⁰ La simplification par la catalyse par transfert de phase du procédé originel, nécessitant l'utilisation d'un milieu anhydre et de bases organométalliques, fut apportée par O'Donnell,²⁹¹ qui contribua également à ce domaine de recherche par la simplification du procédé d'obtention des bases de Schiff de départ, grâce à une réaction de trans-imination venant remplacer les procédés de condensation de carbonyles auparavant utilisés.²⁹² En s'inspirant des travaux de Dolling sur l'alkylation énantiosélective des dérivés de l'indanone par les sels de cinchonium,²⁹³ O'Donnell publia alors dix ans après, la première synthèse énantiosélective d'acides α -aminés (Schéma IV. 13).²⁹⁴

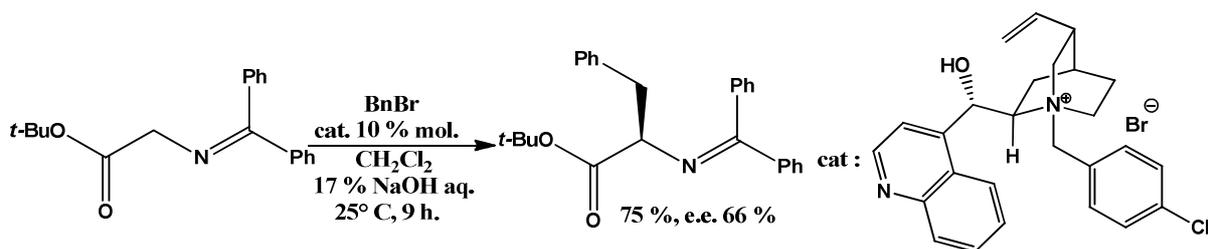


Schéma IV. 13 : Première synthèse d'un acide α -aminé énantio pur par O'Donnell

²⁹⁰ Hoppe D., *Angew. Chem.*, **1975**, 14(6), 426-427

²⁹¹ O'Donnell M.J., Boniece J.M. and Earp S.E., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 30, 2641-2644

²⁹² O'Donnell M.J. and Polt R.L., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 2663-2666

²⁹³ Dolling U.H., Davis P. and Grabowski E.J.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 446

²⁹⁴ O'Donnell M.J., Bennett W.D. and Wu S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 2353-2355

De nos jours, le procédé d'obtention des acides α -aminés par catalyse asymétrique par transfert de phase reste un sujet de recherche très actif, avec la sortie relativement récente d'articles de revue dans des publications de premier plan.²⁹⁵

Un protocole fut donc mis au point au laboratoire, qui permit de réaliser la benzylation et la méthylation de la glycine, dans le but d'obtenir respectivement les acides α -aminés phénylalanine et alanine (Schéma IV. 14).

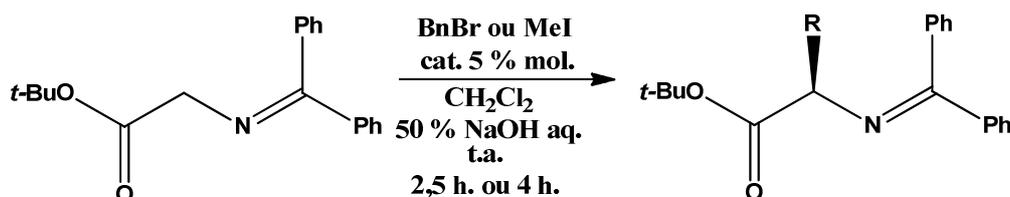


Schéma IV. 14 : Alkylation des bases de Schiff

L'alkylation par l'iodure de méthyle, moins efficace que la réaction impliquant le bromure de benzyle, nécessita un temps réactionnel supérieur et un nombre d'équivalent d'agent alkylant plus important que cette dernière afin de pouvoir observer une formation non négligeable du produit attendu.

Tableau IV. 3 : Résultats de l'alkylation des bases de Schiff

	BnBr	MeI
TBAB	48	11
MeAzaPH ⁺	63	16
BnAzaPH ⁺	56	28
NeoPentylAzaPH ⁺	53	25
-	<1	<1

30 mg de base de Schiff, étalon interne dibromomésitylène, 5 mol% de catalyseur, 30 μ L NaOH 50% aq., 24 μ L de bromure de benzyle ou 63 μ L d'iodométhane, 0.5 mL de solvant, t.a., 2.5 h (BnBr) ou 4 h (MeI)

Les résultats obtenus dans le cadre de cette réaction montrèrent une meilleure activité des azaphosphatranes par rapport au catalyseur témoin TBAB (Tableau IV. 3). La comparaison entre les réactivités des trois azaphosphatranes dans les cas de la méthylation et de la benzylation montra une différence inattendue dans l'ordre d'efficacité des trois cations, en particulier pour le MeAzaPH⁺, qui montra la meilleure activité vis-à-vis de la benzylation de la base de Schiff, tandis que son activité lors de la méthylation s'avéra la plus faible.

²⁹⁵ a) Maruoka K. and Ooi T., *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 3013-3028 ; b) O'Donnell M.J., *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37, 506-517

3.5 L'époxydation des chalcones

Afin d'élargir un peu le panel des réactions étudiées, et de pouvoir conforter le potentiel catalytique des azaphosphatranes, une réaction d'oxydation catalysée par transfert de phase fut recherchée. Nos investigations s'arrêtèrent alors sur les réactions d'époxydation des alcènes électrophiles. Par l'intervention d'un nucléophile oxydant tel que les ions hypohalogénites XO^- ou l'ion hydrogénéopéroxydate HOO^- , il est possible d'oxyder une fonction alcène conjuguée avec un groupement électro-attracteur tel qu'une fonction cétone ou ester, afin d'obtenir l'époxyde correspondant (réaction de Weitz-Scheffer²⁹⁶ et apparentée). L'utilisation de la catalyse par transfert de phase, notamment en version chirale, a permis depuis une trentaine d'années et les recherches séminales de Wynberg,²⁹⁷ de réaliser des réactions d'époxydation asymétrique efficaces rivalisant avec les meilleurs procédés monophasiques.²⁹⁸

L'époxydation nucléophile des chalcones fut donc la dernière réaction testée dans le cadre de la mise en œuvre des azaphosphatranes à la catalyse par transfert de phase. Le premier choix à faire fut relatif à la source d'oxygène nucléophile qui serait utilisée. Pour des raisons de facilité d'emploi, l'acide trichloroisocyanurique fut choisi (Schéma IV. 15).

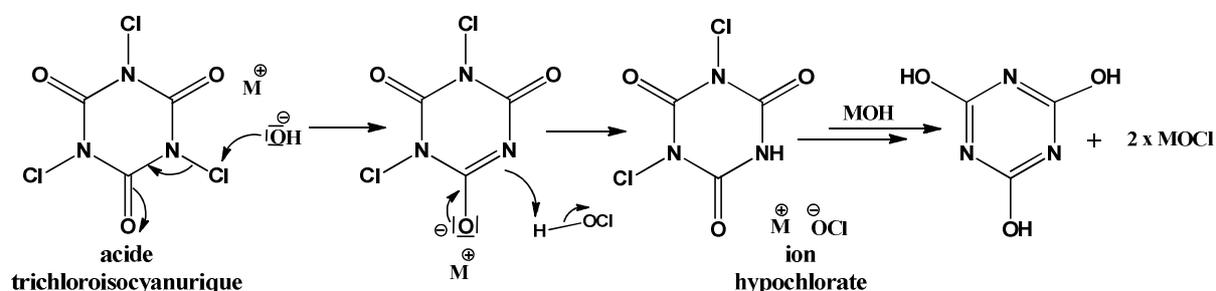


Schéma IV. 15 : Mécanisme de génération de l'ion hypochlorate par action d'hydroxydes sur l'acide trichloroisocyanurique

En effet, cet hétérocycle aromatique, sous l'action d'ions hydroxydes, est capable de libérer jusqu'à trois équivalents d'ions hypochlorates, qui vont alors pouvoir réaliser l'époxydation d'un alcène appauvri en électrons, y compris en conditions catalytiques par transfert de phase (en conditions liquide-liquide²⁹⁹ comme en conditions liquide-solide³⁰⁰).

²⁹⁶ Weitz A. and Scheffer F., *Ber.*, **1921**, 54, 2327

²⁹⁷ Helder R, Hummelen J.C., Laane R.W.P.M., Wiering J.S. and Wynberg H., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 21, 1831-1834

²⁹⁸ Porter M.J. and Skidmore J., *Chem. Comm.*, **2000**, 1215-1225

²⁹⁹ Ye J., Wang Y., Liu R., Zhang G., Zhang Q., Jiping Chen J. and Liang X., *Chem. Comm.*, **2003**, 2714-2715

³⁰⁰ Ye J., Wang Y., Chen J. and Liang X., *Adv. Synth. Cat.*, **2004**, 346, 691-696

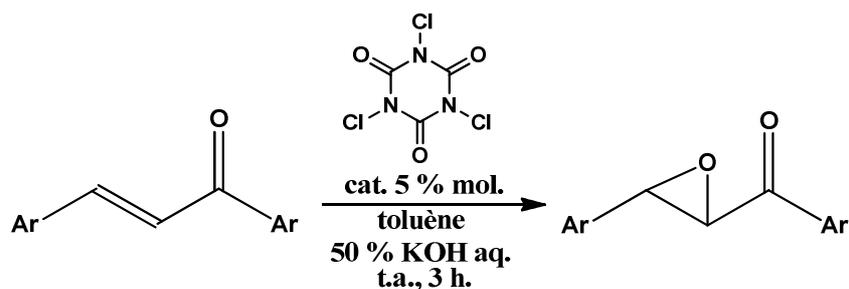


Schéma IV. 16 : Epoxydation des chalcones

Les époxydations de trois chalcones différentes furent alors entreprises (Schéma IV. 16), chacune présentant une substitution différente sur le cycle phényle directement relié à la double liaison (Figure IV. 1).

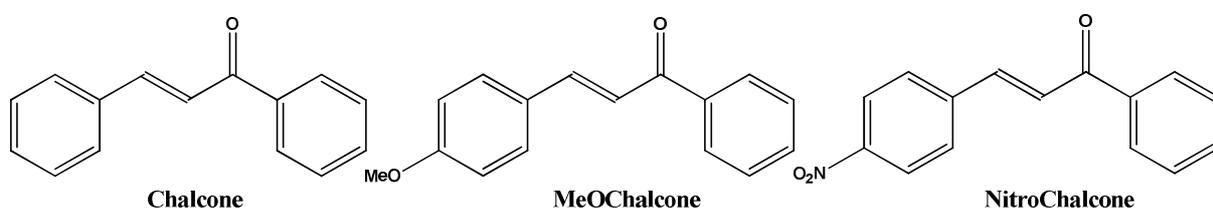


Figure IV. 1 : Différentes chalcones oxydées

A côté de la chalcone classique non substituée, furent testées une chalcone porteuse d'un groupement méthoxy, électro-donneur + **M** désactivant, ainsi qu'une chalcone porteuse d'un groupement nitro, électro-attracteur – **M** activant.

Tableau IV. 4 : Résultats de l'époxydation des chalcones

	Chalcone	MeOChalcone	NitroChalcone
TBAB	97	<1	97
MeAzaPH⁺	3	<1	3
BnAzaPH⁺	31	<1	83
NeoPentylAzaPH⁺	19	<1	85

144 μ mol de chalcone, étalon interne dibromomésitylène, 5 mol% de catalyseur, 33.5 mg d'acide trichloroisocyanurique, 100 μ L de KOH 50% aq., 1 mL toluène, t.a., 3 h

Lors de cette réaction d'oxydation, les résultats obtenus pour les azaphosphatranes se révélèrent plutôt faibles et décevants (Tableau IV. 1), même s'ils permirent de confirmer une nouvelle fois leurs propriétés en catalyse par transfert de phase. Alors que d'un côté le NeoPentylAzaPH⁺ et le BnAzaPH⁺ se montrèrent de piètres catalyseurs vis-à-vis de la chalcone classique, de bons catalyseurs vis-à-vis de la réactive NitroChalcone et non actifs vis-à-vis de la MeOChalcone, le MeAzaPH⁺ n'arriva pas à activer la moindre formation d'époxyde. Tous ces catalyseurs s'avèrent globalement faibles en comparaison avec le TBAB servant de modèle.

4. Ouverture vers la CTP asymétrique

La dernière partie de ce chapitre est consacrée à la catalyse asymétrique par transfert de phase. En effet, comme il a été vu tout au long de ce chapitre, après avoir connu un fort développement en version racémique durant les années 60 et 70, la catalyse par transfert de phase s'est progressivement tournée avec succès vers la synthèse énantiosélective à la fin des années 70 et durant les années 80. Néanmoins, au jour d'aujourd'hui, deux structures d'agents de transfert chiraux se partagent la quasi totalité des protocoles les plus efficaces d'induction asymétrique, les ammoniums issus des alcaloïdes cinchonine et cinchonidine³⁰¹ d'une part et les ammoniums dérivés du binaphtalène de type catalyseur de Maruoka (Figure IV. 2).^{302,303}

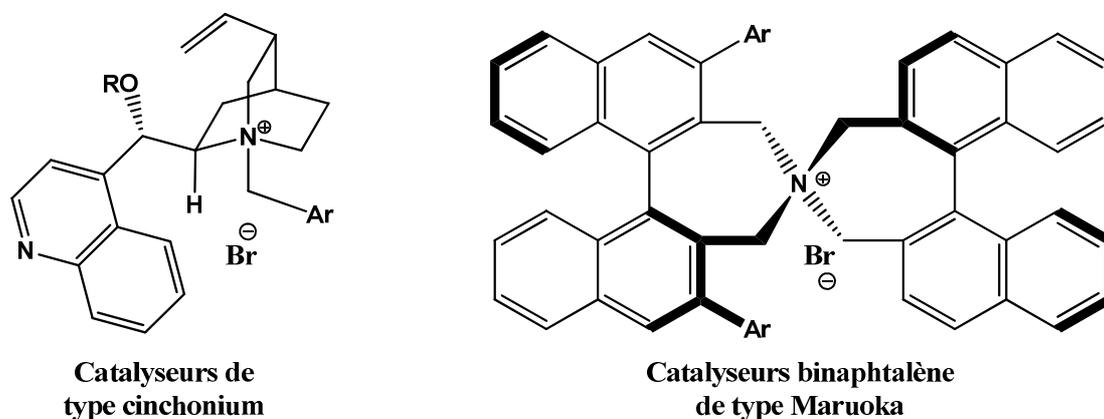


Figure IV. 2 : Structures générales des agents de transferts chiraux cinchonium et de Maruoka

En partant de ce constat, et à la suite des résultats déjà obtenus en version racémique, une ouverture fut tentée vers la catalyse asymétrique par transfert de phase fut entreprise à la fin des travaux relatifs de ma thèse, afin d'y tester le potentiel des azaphosphatranes.

4.1 Choix des structures des azaphosphatranes chiraux

Le premier choix fut relatif à la stratégie à employer dans le but de déssymétriser la structure des azaphosphatranes. Pour rappel, lors du chapitre bibliographique de ce manuscrit, un court passage en revue des structures proazaphosphatranes énantio-pures déjà synthétisées fut réalisé (Figure IV. 3).

³⁰¹ Jew S. and Park H., *Chem. Comm.*, **2009**, 7090-7103

³⁰² Ooi T., Uematsu Y., Kameda M. and Maruoka K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41(9), 1551-1554

³⁰³ A noter qu'une famille d'agents de transfert chiraux, basées sur des cinchoniums porteurs de groupements binaphtalènes fut également étudiées vers la fin des années 90. Leurs résultats ne furent néanmoins pas à la hauteur des résultats obtenus avec les deux familles de catalyseurs dont ils étaient issus : Ducry L. and Diederich F., *Helvetica Chimica Acta*, **1999**, 82, 981-1004

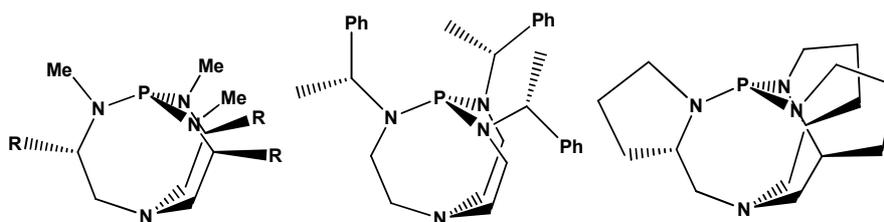


Figure IV. 3 : Structures des proazaphosphatranes chiraux déjà existants

En se basant sur le postulat de départ voulant qu'une structure rigide soit plus susceptible de générer une induction asymétrique qu'une structure lâche, la stratégie visant à placer des groupements chiraux en substituants des azotes équatoriaux fut écartée.³⁰⁴ La synthèse de Yamamoto,³⁰⁵ basée sur l'utilisation exclusive de la proline comme synthon issu du pool chiral, fut aussi écartée en raison du manque de versatilité de la synthèse. La stratégie de Moberg et Verkade,³⁰⁶ utilisant des ligands de type tren dont la chiralité serait issue de synthons acides α -aminés modulables à loisir, fut donc retenue dans un premier temps (Schéma IV. 17).

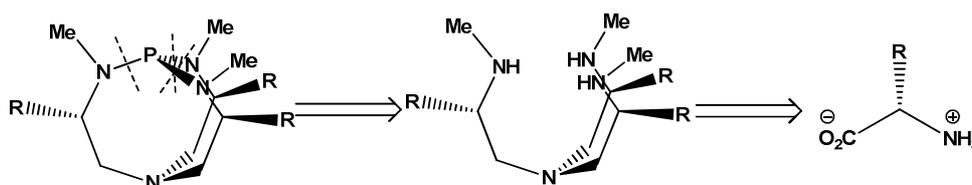


Schéma IV. 17 : Concept de l'obtention de proazaphosphatranes chiraux selon Moberg et Verkade

Le protocole de Verkade, partiellement inspiré d'une publication de Raymond,³⁰⁷ permet d'accéder à toute une série de tren triméthylés chiraux (Schéma IV. 18). Le groupement méthyle étant en effet obtenu en fin de synthèse, par conversion du groupement Boc par l'intervention du LiAlH_4 .

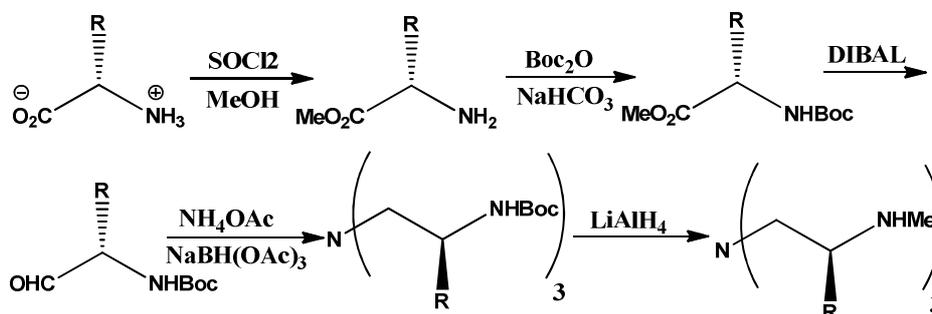


Schéma IV. 18 : Stratégie d'obtention de tren chiraux de Verkade

³⁰⁴ Liu X., Ilankumaran P., Guzei I.A. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 701-706

³⁰⁵ Ishihara K., Karumi Y., Kondo S. and Yamamoto H., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 5692-5695

³⁰⁶ a) Lake F., Hagberg L., Svensson M. and Moberg C., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2000**, 65, 570-576 ; b) You J., Wroblewski A.E. and Verkade J.G., *Tetrahedron*, **2004**, 60, 7877-7883

³⁰⁷ Hajela S.P., Johnson A.R., Xu J., Sunderland C.J., Cohen S.M., Caulder D.L. and Raymond K.N., *Inorg. Chem.*, **2001**, 40, 3208-3216

Dans notre cas, désirant avoir également une option de modulation des groupements situés sur les azotes équatoriaux, une nouvelle voie de synthèse fut essayée dans le cadre de l'obtention d'azaphosphatranes chiraux énantio-purs. Une modification du protocole de Raymond (Schéma IV. 19), dont s'était déjà inspiré Verkade, fut envisagée dans cette optique.

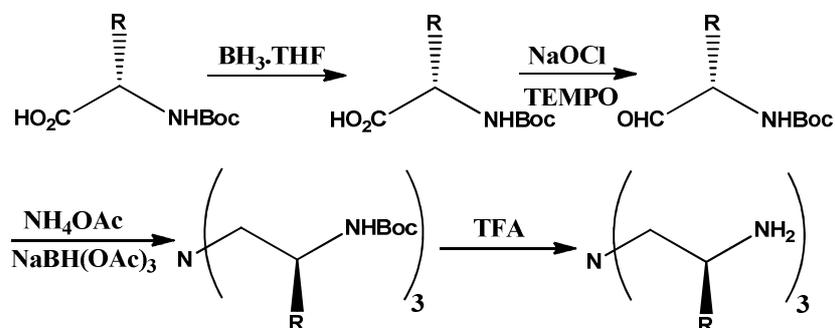


Schéma IV. 19 : Protocole de Raymond d'obtention de trems chiraux

En exploitant la réactivité des fonctions uréthanes, pouvant être facilement converties en anions nucléophiles par une base organométallique, il est envisageable d'introduire dès le début de la synthèse un groupement alkyle sur l'azote protégé, afin de pouvoir le retrouver en fin de synthèse au moment de la déprotection du ligand (Schéma IV. 20).

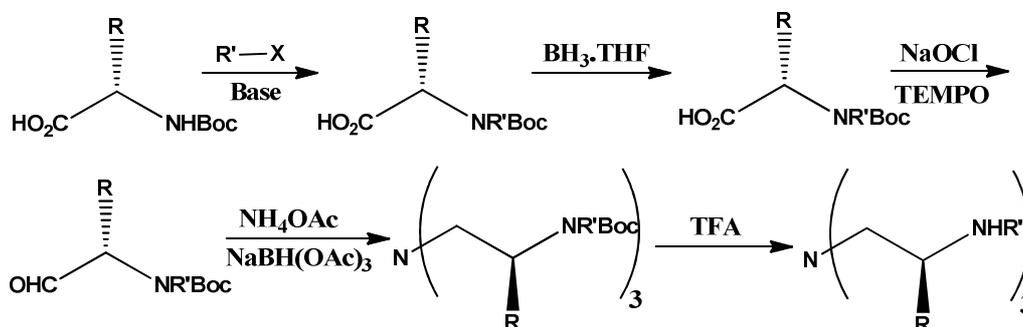


Schéma IV. 20 : Modification du protocole de Raymond d'obtention de trems chiraux

Les conditions de Benoiton (Schéma IV. 21),³⁰⁸ mises au point pour la méthylation sélective de l'azote des N-Boc acides α-aminés, nous apparurent alors comme le procédé de choix pour la réalisation de cette modification du protocole de Raymond.



Schéma IV. 21 : Protocole de Benoiton pour la N-méthylation des N-Boc acides α-aminés

³⁰⁸ Coggins J.R. and Benoiton N.L., *Can. J. Chem.* **1971**, 49, 1968.

4.2 Synthèse d'azaphosphatranes énantiopurs

Les synthèses de trois différents ligands méthylés chiraux énantiopurs, basées sur les acides α -aminés (S)-valine, (S)-phénylalanine et (S)-tryptophane furent alors entreprises.³⁰⁹ Alors que la synthèse du ligand basé sur le tryptophane échoua lors de l'étape de réoxydation de l'alcool en aldéhyde, pour des raisons de sensibilité du cycle indole aux conditions réactionnelles, les deux autres synthèses purent être menées au bout, et permirent d'obtenir les deux ligands chiraux dérivés. Le protocole d'insertion du phosphore par le réactif $\text{PCl}(\text{NMe}_2)_2$ fut alors utilisé sur les deux ligands, afin d'obtenir les deux azaphosphatranes chiraux énantiopurs (Schéma IV. 22).

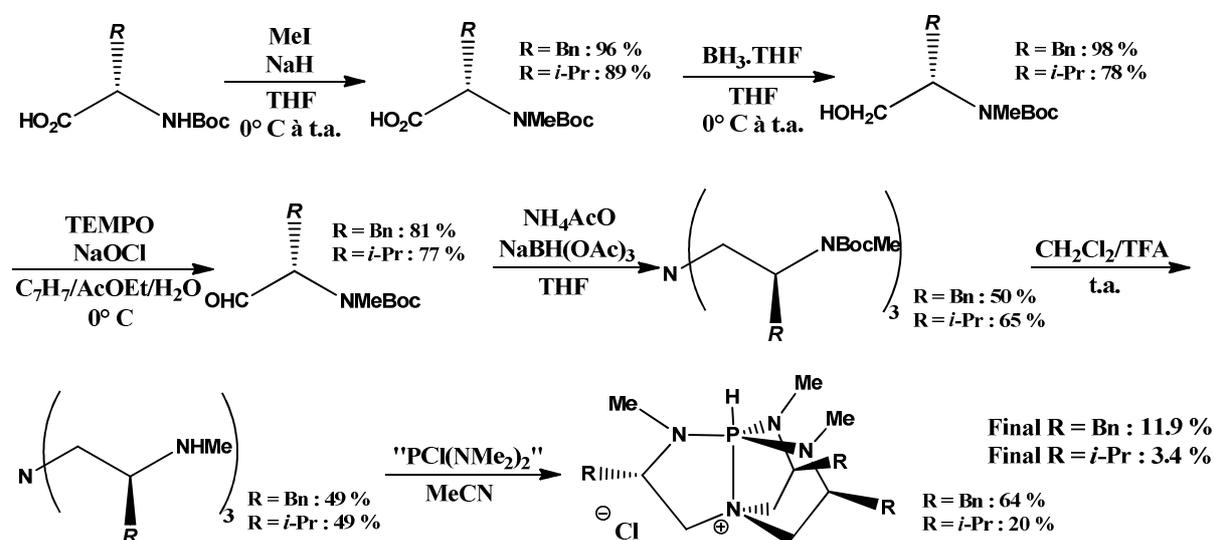


Schéma IV. 22 : Obtention des deux catalyseurs énantiopurs issus de la valine et de la phénylalanine

L'azaphosphatranes dérivé de la phénylalanine fut alors testé en catalyse asymétrique par transfert de phase sur la réaction de benzylation de l'ester d'indanone déjà présentée au début de la partie précédente de ce chapitre. L'analyse de l'énantiosélectivité se fit par HPLC après une mise au point et vérification de la méthode sur un racémique précédemment isolé. La séparation, inspirée d'une précédente publication relatant la synthèse asymétrique de l'indanone d'intérêt,³¹⁰ eut lieu grâce à une colonne analytique (250 mm x 250 mm x 34.6 mm) de type Pirkle Covalent (S,S) Whelk-O1 10/100 par élution au moyen d'un mélange 75/25 d'hexane/*i*-PrOH. Les premiers résultats obtenus jusqu'à maintenant ne nous ont

³⁰⁹ La synthèse d'un ligand tren benzylé issu de la valine fut également entreprise, mais s'arrêta dès l'étape d'alkylation, pour des problèmes de mauvaise réactivité de l'anion issu de l'uréthane et de difficulté de manipulation d'une grande quantité de bromure de benzyle, l'agent alkylant utilisé dans le cas présent.

³¹⁰ Park E.J., Kim M.H. and Kim D.Y., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69(20), 6897-6899

néanmoins pas montré d'induction asymétrique manifeste, avec un excès énantiomérique apparent n'excédant pas les 1 %.

5. Conclusion et perspectives

Au cours de cet ultime chapitre de thèse, il a donc pu être confirmé que les azaphosphatranes, robustes cations lipophiles, présentaient des propriétés en catalyse par transfert de phase, et pourraient dans un avenir proche constituer une nouvelle famille d'agent de transfert de phase. Sur les quatre protocoles déjà essayés en version racémique, une différence notable de réactivité a pu être observée entre les trois catalyseurs employés. Etant donnée la très forte versatilité de la synthèse des azaphosphatranes, il est probable que d'autres candidats avec de meilleurs designs puissent être synthétisés afin de faire des azaphosphatranes des catalyseurs compétitifs vis-à-vis des autres catalyseurs par transfert de phase existants.

Pour les premiers essais relatifs à la catalyse asymétrique par transfert de phase, bien que les résultats préliminaires obtenus n'aient pour l'instant pas démontré l'aptitude des agents de transfert synthétisés à l'induction asymétrique, il convient de traiter cette absence de réussite avec circonspection. La recherche de conditions opératoires efficaces en catalyse énantiosélective étant un processus souvent long et semé d'embûches, pouvant aisément constituer à lui seul le sujet d'une thèse, l'absence au jour d'aujourd'hui de résultats positifs ne peut en rien présager du futur des azaphosphatranes chiraux appliqués à la catalyse asymétrique par transfert de phase.

6. Partie Expérimentale

All the synthesis were performed with dried and degassed solvents under a positive argon flux unless stated otherwise. THF and toluene were dried by passage through an activated alumina column and degassed by an argon flush.

No particular experimental precautions were taken for the achievement of the following catalysis.

Commercial reagents used during the catalysis were purchased and used without further purifications, as for solvents which were purchased at synthesis grade and were used without prior drying or degassing.

The stirring in the 2 ml vials were performed with 1 x 5 mm stirring bars on the same magnetic stirrer for a given catalysis.

Every catalytic results were calculated on the basis of two different runs.

The TLC were performed on neutral silica thin layer plate and were visualised with exposure to UV light (254 nm).

All the NMR spectra (^1H , ^{13}C and ^{31}P) were performed on a Bruker 500 spectrometer at respectively 500, 125 and 200 MHz, or a Bruker 200 at respectively 200, 50 and 120 MHz.

6.1 Protocole de benzilation de l'indanone

In a 2 mL vial, 29 mg of indanone, dibromomesitylene (as the internal standard) and 10 % mol. of the phase-transfer catalyst were dissolved in 1 mL of solvent.

Then, 42 μL of a KOH 50% aq. solution and 22 μL of benzyl bromide were successively added as the starting signal.

After one hour of regular stirring at 1200 rnd per min., the reaction mixture was swiftly transferred through filtration in a round bottom flask and the solvents were quickly evaporated to dryness.

The final residue was dissolved in CDCl_3 to allow the estimation of the reaction yield via NMR quantification.

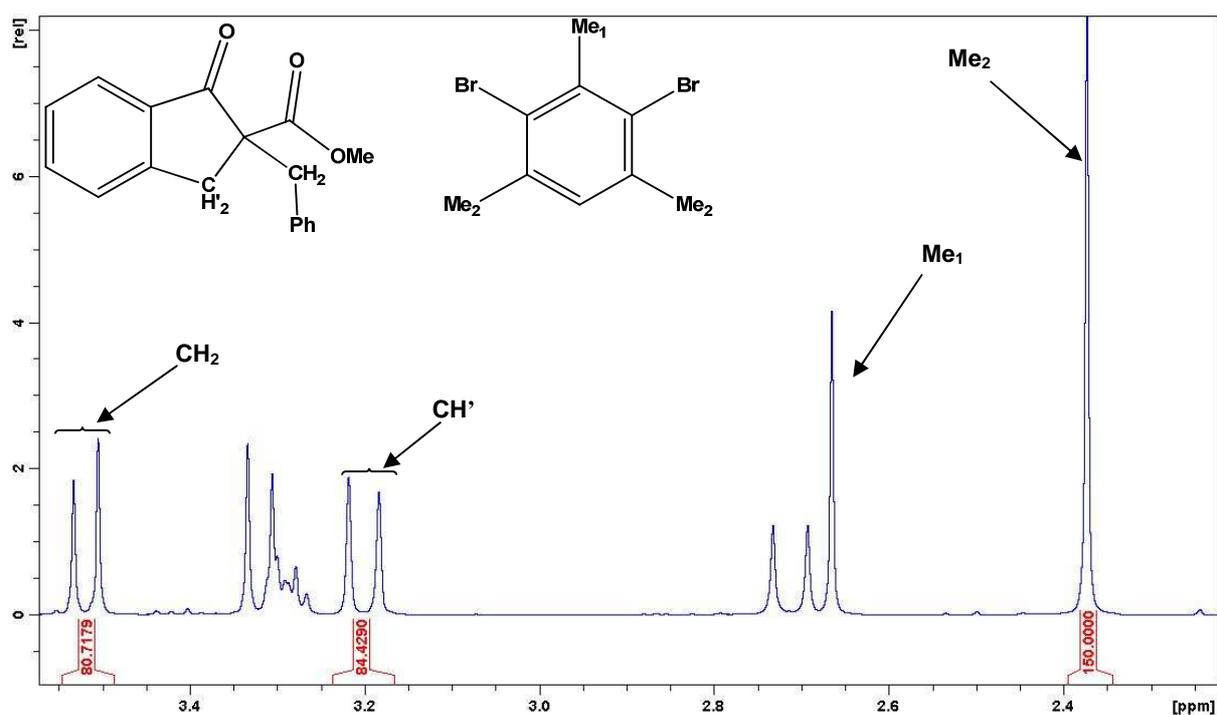


Figure IV.S1. ^1H NMR spectrum (CDCl_3) of the reaction mixture for the indanone benzylation.

6.2 Protocole de cyclopropanation du styrène

In a 5 mL round bottom flask, 5 % mol of catalyst, dibromomesitylene (as the internal standard) and 170 mg of powdered KOH were transferred before being dispersed in 1 mL of solvent.

Then, 140 μL of styrene were added. The reaction mixture was heated to 35° C before 245 μL of CHCl_3 were added as the starting signal.

After $\frac{1}{4}$ hour of regular stirring at 1200 rmd per min., the reaction mixture was filtrated and the solvents were reduced under vacuo.

The final residue was dissolved in CDCl_3 to allow the estimation of the reaction yield via NMR quantification.

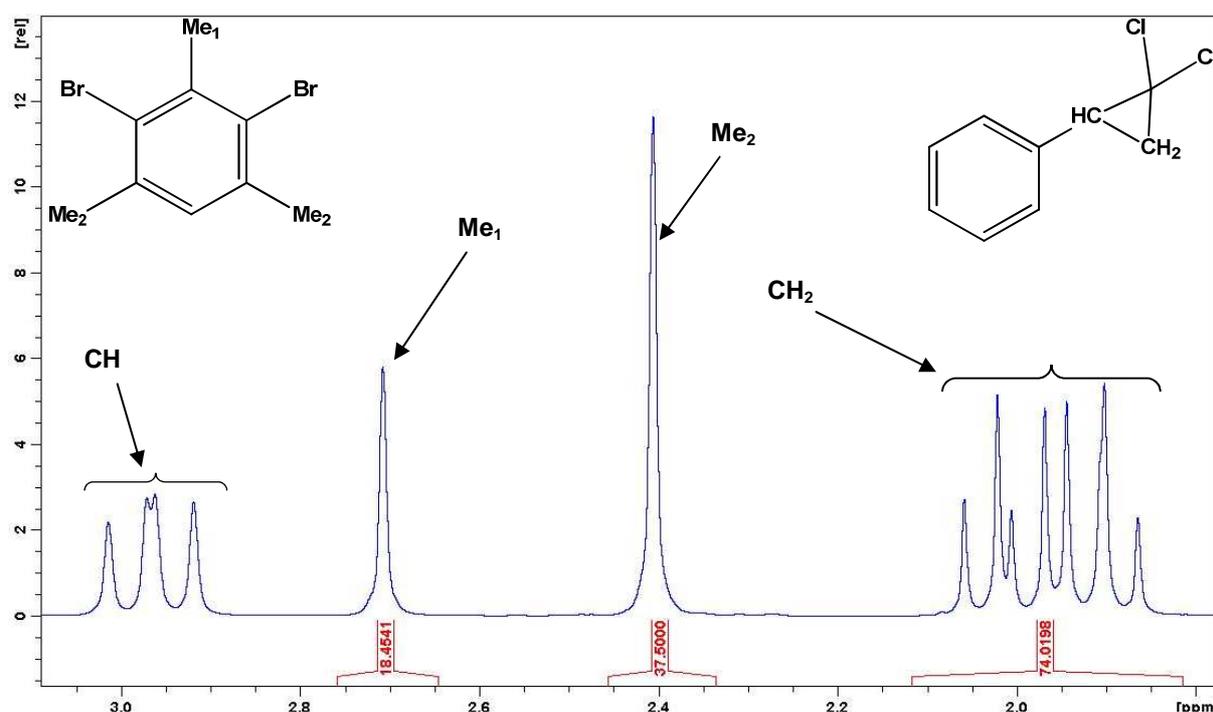


Figure IV.S2. ^1H NMR spectrum (CDCl_3) of the reaction mixture for the styrene cyclopropanation.

6.3 Protocole d'alkylation des bases de Schiff

In a 2 mL vial, 30 mg of the Schiff base, dibromomesitylene (as the internal standard) and 5 % mol. of catalyst were dissolved in 0.5 mL of CH_2Cl_2 .

Then, 30 μL of a NaOH 50% aqueous solution and 24 μL of benzyl bromide or 63 μL of methyl iodide were added as the starting signal.

After 2,5 hours (benzyl bromide) or 4 hours (methyl iodide) of regular stirring at 1200 rmd per min., the reaction mixture was swiftly transferred through filtration in a round bottom flask and the solvents were quickly evaporated to dryness.

The final residue was dissolved in CDCl_3 to allow the estimation of the reaction yield via NMR quantification.

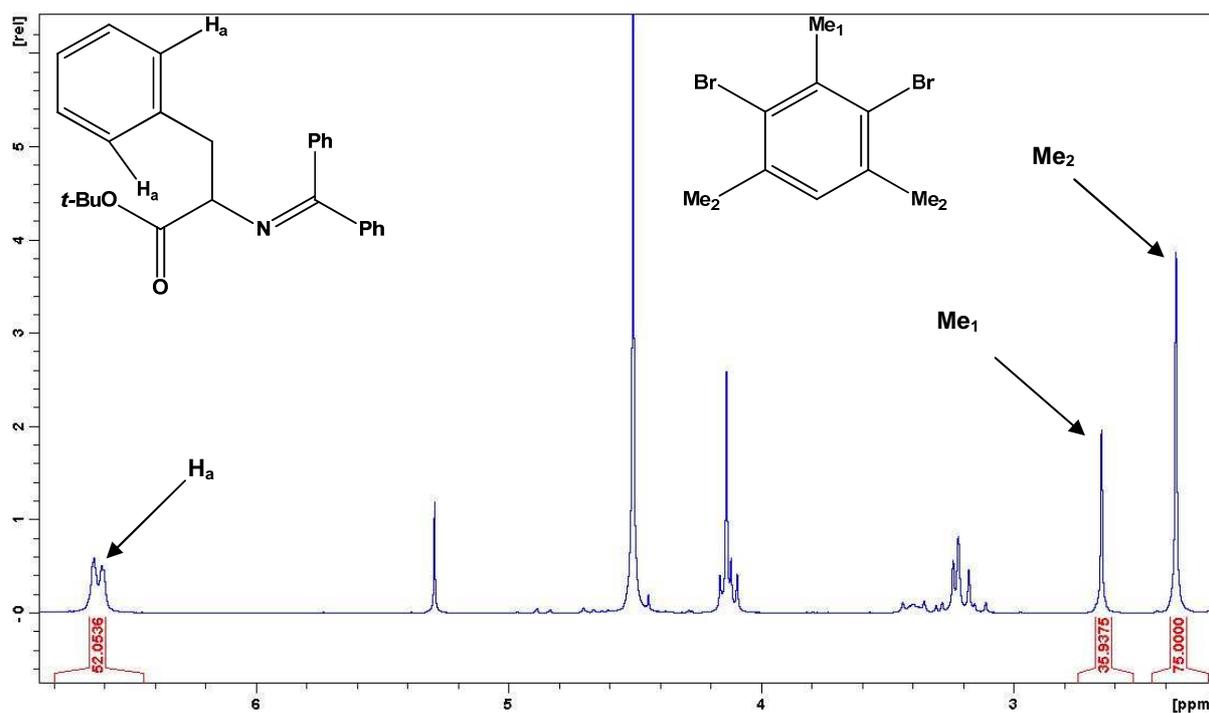


Figure IV.S3. ^1H NMR spectrum (CDCl_3) of the reaction mixture the Schiff base benzylation

6.4 Protocole d'oxydation des chalcones

In a 2 mL vial, 0.144 mmol of chalcone, dibromomesitylene (as the internal standard), 5 % mol of catalyst and 33.5 mg of triisocyanuric acid were dissolved in 1 mL of toluene.

Then, 100 μ L of KOH 50% aqueous solution were added as the starting signal.

After 3 hours of regular stirring, the mixture was filtrated. The solvents were evaporated and the final residue was dissolved in CDCl_3 to allow the estimation of the reaction yield via NMR quantification.

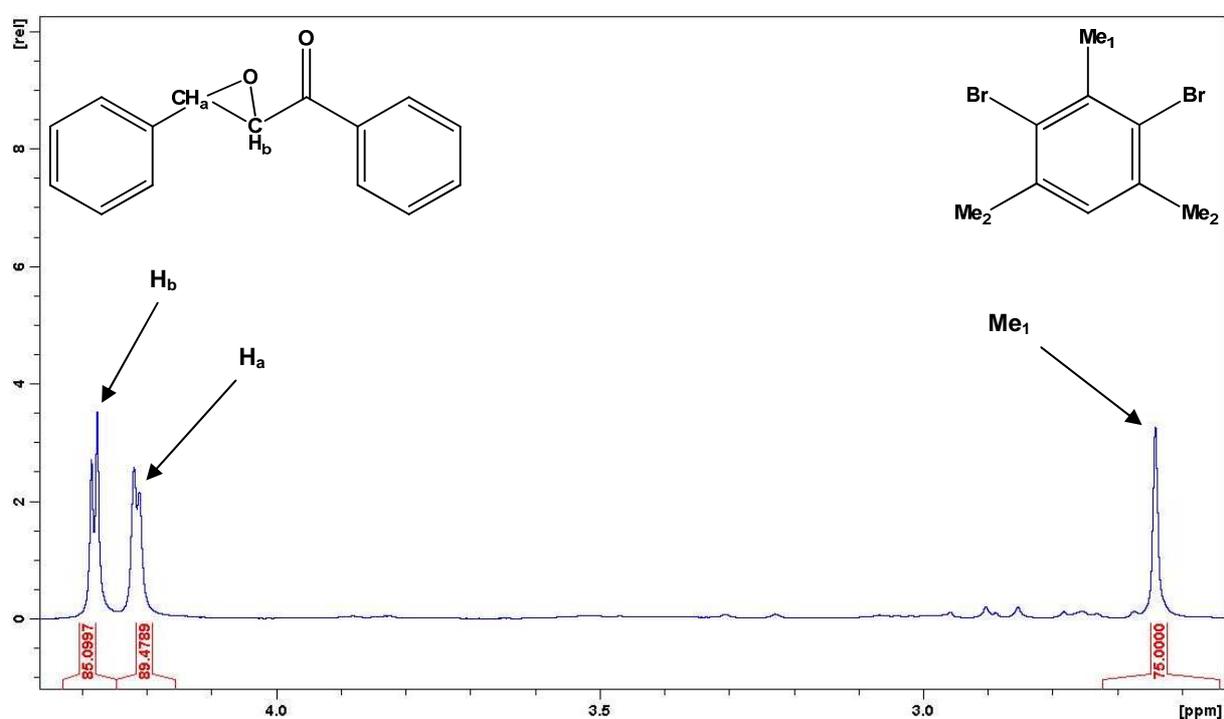
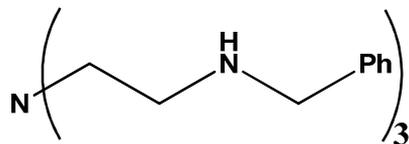


Figure IV.S3. ^1H NMR spectrum (CDCl_3) of the reaction mixture for the chalcone oxidation

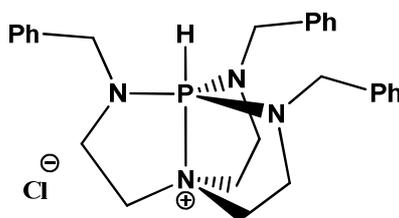
6.5 Synthèse du BnAzaPH⁺

Synthesis of the Tris(Benzyl)tren :



In a round bottom flask, tris(2-aminoethyl)amine (tren) (1 g, 7.09 mmol) was dissolved in *i*-propanol (15 mL) and ice-bath cooled. Then, benzaldehyde (3.0 g, 3.72 mmol) was added drop-wise. The reaction was slowly warmed to room temperature for three hours, and methanol (15 mL) was then added. Subsequent portions of NaBH₄ (3.45 g, 90.7 mmol) were added over a one-hour period. A solution of 10% NaOH in water was added (20 mL), and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 40 mL) and the combined organic layers were then washed with a 10% aqueous solution of NaI (50 mL). The organic layers were dried over Na₂SO₄, filtrated, and the solvent was removed under reduced pressure to give a yellow oil. The resulting oil was dissolved in CH₂Cl₂ (5 mL) and diethyl ether (5 mL), ice-bath cooled, and a 4 M HCl solution in 1,4-dioxane (5 mL) was added drop-wise. The white solid that precipitated was filtered and washed with CH₂Cl₂ and diethyl ether. It was then dissolved in distilled water (50 mL), ice-bath cooled, and NaOH pellets were added under vigorous stirring until yellow oily droplets appeared in the aqueous phase. The resulting mixture was extracted CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). The combined organic layers were dried, filtrated and concentrated in vacuo to give tris(4-methoxybenzyl)tren **5** as a yellow oil (2.8 g; 95 % yield).

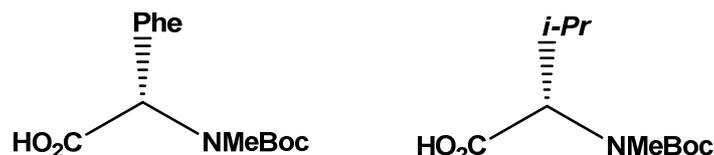
Synthesis of BnAzaPH⁺ :



The synthesis of BnAzaPH⁺ was realised following a protocole already published by Verkade.³¹¹

6.6 Protocoles généraux pour les synthèses des azaphosphatranes énantiopurs

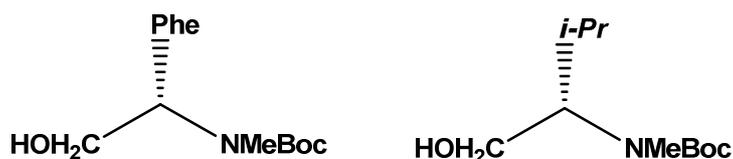
Synthesis of the N-methylated L-Boc α -amino acids :



In an ice-bath cooled round bottom flask, L-Boc α -amino acid (10 g) and methyl iodide (10 eq.) were dissolved in THF (150 mL). Then, NaH (5 eq.) was cautiously added over a period of one hour under vigorous stirring, before the mixture was allowed to warm to room temperature over one day. Then, the round bottom flask was cooled again on an ice-bath, and distilled water (100 mL) was added precautionously to hydrolyse the excess hydride. The mixture was transferred in a separatory funnel and extracted with Et₂O (2 x 50 mL) Then, the aqueous phase was acidified to pH = 3 with a chlorhydric acid (4M) solution. The aqueous phase was extracted again with AcOEt (2 x 50 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated under reduced pressure to afford the pure corresponding L-NMe-Boc α -amino acid (10.1 g and 96 % for the L-NMe-Boc-Phe-OH ; 9.5 g and 89 % for the L-NMe-Boc-Val-OH).

The nature and purity of the two products were assessed by comparison with previously reported data.

Synthesis of the N-methylated L-Boc α -amino alcohols :



³¹¹ Chintareddy V.R., Wadhwa K. and Verkade J.G., *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 8118-8132

In an ice-bath cooled round bottom flask, a solution of L-NMe-Boc α -amino acid (10.1 g or 36.2 mmol for the L-NMe-Boc-Phe-OH ; 9.5 g or 41.0 mmol for the L-NMe-Boc-Val-OH) in THF (50 mL) was added dropwise to a $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ solution (1M) in THF (2 eq.). Then, the mixture was allowed to return to room temperature over a 2 hours period. Then, a 9/1 MeOH/AcOH solution was added to hydrolyse the excess borane. The volatils were reduced under vacuo and the residue was dissolved in AcOEt (100 mL), and the organic phase was successively washed with a HCl (1M) aqueous solution (1 x 50 mL), and a NaHCO_3 10% aqueous solution. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtrated and the volatils were distilled under reduced pressure to afford the pure corresponding L-NMe-Boc α -amino alcohol (9.4 g or 98 % for the L-NMe-Boc-Phe- CH_2OH ; 6.9 g or 78 % for the L-NMe-Boc-Val- CH_2OH).

The nature and purity of the two products were assessed by comparison with previously reported data.

Synthesis of N-methylated L-Boc α -amino aldehydes :

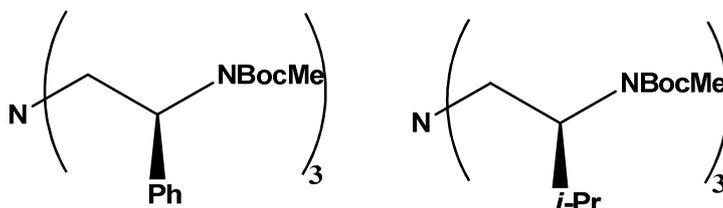


In an ice-bath cooled round bottom flask, L-NMe-Boc α -amino alcohol (9.4 g or 35.4 mmol for the L-NMe-Boc-Phe- CH_2OH ; 6.9 g or 32.0 mmol for the L-NMe-Boc-Val- CH_2OH), TEMPO (1 %mol) and NaBr (1 eq.) were dissolved in a 5/5/1 biphasic mixture of toluene/AcOEt/ H_2O (220 mL). Then a 2.7 % commercial bleach solution (1 eq.) containing NaHCO_3 (3 eq.) was added dropwise under mechanical stirring. After one hour, the mixture was transferred in a separatory funnel and the aqueous phase was extracted with toluene (2 x 25 mL). The combined organic layers were successively washed with a KI (5 %mol) solution dissolved in 10 % aqueous KHSO_4 (50 mL), a 10 % aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (25 ml), pH = 7 phosphate buffer (50 mL) and brine (50 mL).

Then, the organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtrated and reduced under vacuo to afford the pure corresponding L-NMe-Boc α -amino aldehyde (7.6 g or 81 % for the L-NMe-Boc-Phe-CHO ; 5.3 g or 77 % for the L-NMe-Boc-Val-CHO).

The nature and purity of the two products were assessed by comparison with previously reported data.

Synthesis of the Tris(N-methyl,N-Boc)ligands :



In a round bottom flask, $\text{NH}_4^+ \text{AcO}^-$ (1eq.), L-NMe-Boc α -amino aldehyde (4 eq.), and $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (45 eq.) were dissolved in THF (150 mL) and stirred overnight at room temperature. Then, the volatils were distilled under reduced pressure and the residue was purified through silica gel chromatography eluted with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ to afford the pure Tris(N-methyl,N-Boc) ligand (50 % for the N-Boc Phenylalanine ligand, and 65 % for the N-Boc Valine ligand).

Phenylalanine N-Boc-ligand :

^1H NMR (CDCl_3 , 297 K, 200 MHz): δ 7.38-7.04 (m, 15H, C_6H_5), 4.78-4.20 (m, 3H, NCH), 3.02-2.48 (m, 18H, BocNCH_3 + ArCH_2 + NCH), 2.43-2.10 (m, 3H, NCH), 1.40-1.05 (m, 27H, Boc).

Valine N-Boc-ligand :

^1H NMR (CDCl_3 , 297 K, 200 MHz): δ 3.84-3.20 (m, 9H, NCH_2 + BocNMeCH), 2.43 (s, 9H, BocNCH_3), 1.60-1.38 (m, 3H, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 1.1 (s, 27H, Boc), 0.62 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.35$ Hz, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0.53 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.44$ Hz, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

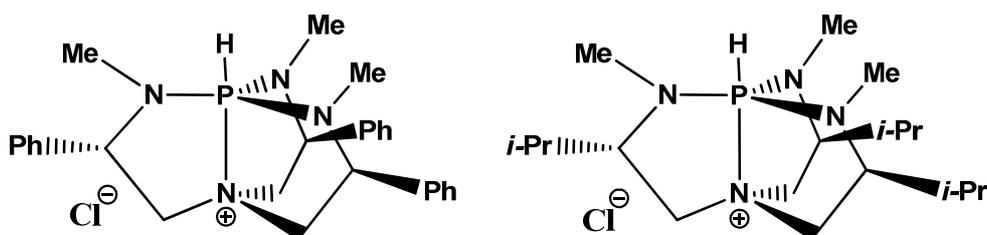
Synthesis of the Tris(N-methyl)ligands :

In an ice-bath cooled round bottom flask, the Tris(N-Boc,N-methyl)ligand was dissolved in a 50/50 TFA/ CH_2Cl_2 mixture and stirred for 2 hours. Then, the volatils were distilled under reduced pressure. The residue was dissolved in an HCl (4M) solution in dioxane (15 mL) and

Et₂O was added under vigorous stirring until a white free flowing powder precipitated. Then, the solid was filtrated on a fritted glass and washed several times with CH₂Cl₂ and Et₂O. Then, it was dissolved in distilled water and NaOH pellets were added until a yellow oil appeared at the surface of the water. Then, the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 25 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtrated and reduced under vacuo to afford the pure ligand (49 % for the Phenylalanine ligand, 49 % for the valine ligand).

The nature and the purity of the ligands were assessed by comparison with previously reported data.

Synthesis of the Phenylalanine and Valine MeAzaPH⁺ :



The synthesis of the two chiral enantiopure azaphosphatranes were realised following a protocole already published by Verkade³¹² and Moberg.³¹³

³¹² You J., Wroblewski A.E. and Verkade J.G., *Tetrahedron*, **2004**, 60, 7877-7883

³¹³ Lake F., Hagberg L., Svensson M. and Moberg C., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2000**, 65, 570–576

Conclusion générale et perspectives

Globalement, les objectifs de cette thèse ont été remplis, avec l'application des proazaphosphatranes, organocatalyseurs basiques, dans les domaines de la chimie en espace confiné ou en milieu hétérogène.

En effet, dans un premier temps, la synthèse et la caractérisation du premier exemplaire d'un proazaphosphatrane encapsulé dans une cavité moléculaire (celle d'une structure hémicryptophane en l'occurrence), suivie des études physico-chimiques destinées à évaluer sa basicité et sa vitesse de transfert de protons, ont permis de mettre en évidence un rôle significatif de l'encapsulation du phosphore basique au sein d'une cavité supramoléculaire. Cette entité pourrait donc devenir un catalyseur « supramoléculaire » applicable dans une des nombreuses réactions ayant déjà pu être activées par ses analogues moléculaires. Une estimation de l'influence de la cavité moléculaire sur les propriétés catalytiques représenterait un résultat très important pour la compréhension de l'effet du confinement sur la réactivité basique. Toujours dans des perspectives d'application en catalyse, la séparation réussie du mélange racémique de deux précurseurs synthétiques de la superbase supramoléculaire pourrait également permettre de s'en servir en synthèse énantiosélective.

Par la suite, la synthèse et la caractérisation de trois silices mésoporeuses incluant trois azidophosphatranes différents, permit de donner naissance à une nouvelle famille de catalyseurs hétérogènes originaux. Leurs aptitudes catalytiques furent démontrées dans le cadre de deux réactions au cours desquelles leur activité put rivaliser avec celles de leurs équivalents moléculaires et des catalyseurs usuellement rapportés dans la littérature scientifique. Partant de ce premier constat, les perspectives de ces résultats prometteurs semblent donc nombreuses au vu des réactions qui pourraient être transposées de la catalyse homogène à la catalyse hétérogène grâce à nos silices fonctionnalisées.

Finalement, les azaphosphatranes, acides conjugués des proazaphosphatranes, ont quant à eux démontré un potentiel pour l'accélération des phénomènes de transfert interfaciaux. Quatre réactions différentes, couvrant un large panel des conditions opératoires rencontrées en catalyse par transfert de phase, ont été utilisées afin de démontrer les aptitudes de ces cations lipophiles. La synthèse et l'application de versions chirales énantio-pures des azaphosphatranes ont d'ores et déjà fait l'objet d'une ouverture vers la catalyse asymétrique. Bien que les résultats préliminaires obtenus n'ont pas montré d'excès énantiomérique,

l'importance du domaine de la synthèse énantiosélective nous encourage à prévoir d'autres essais dans l'avenir.

Ces trois sujets d'études et les résultats qui s'y sont rattachés, constituant l'intégralité de ce manuscrit, ont donc permis de donner de nouvelles pistes à suivre afin de faire évoluer la chimie déjà riche des proazaphosphatranes.

En trois ans de travail, des résultats très prometteurs ayant déjà donné lieu à publication ont ainsi pu être obtenus sur les proazaphosphatranes appliqués en chimie supramoléculaire ou en chimie des matériaux, et d'autres publications relatives à l'utilisation de leur forme protonnée en catalyse par transfert de phase devraient également paraître.

D'autres pistes que j'avais envisagées, mais qui ont été abandonnées car infructueuses, ne figurent pas dans ce manuscrit. Cependant, elles connaîtront peut-être un jour plus de réussite dans les mains d'un chimiste plus talentueux et plus persévérant, et fourniront à leur tour des possibilités d'ouverture pour la chimie des proazaphosphatranes.

Annexes

Nomenclature des atranes

Devant la complexité de la structure des atranes et les problèmes relatifs à leur dénomination, une nomenclature de ces entités fut mise en place au fur et à mesure de l'évolution du domaine et l'émergence de nouveaux venus au sein de la large famille de molécules issues de la triéthanolamine, du tren et de leurs dérivés.

Premièrement, il est nécessaire de définir les notions d'atrane, de proatrane et de quasiaatrane. Cette première distinction se fait au niveau de la liaison transannulaire existant entre l'azote apical et l'atome A lui faisant face, situé à l'autre jonction de cycles. Seule une entité chimique présentant une véritable liaison transannulaire (distance A-N nettement inférieure à la somme des rayons de Van der Waals des deux atomes A et N considérés) pourra être considérée comme étant un atrane. Une entité possédant une distance transannulaire supérieure ou égale à la somme des liaisons de Van der Waals des atomes A et N sera considérée comme un proatrane, tandis qu'une entité dont la distance A-N n'est que « légèrement » inférieure à la somme des rayons de Van der Waals, sera considérée comme présentant une faible interaction entre ses deux atomes A et N, et sera donc qualifiée du nom de quasiaatrane. Cette distinction, qui parvient toujours en premier lors de la nomination d'un dérivé atrane, permet donc immédiatement de savoir la nature de l'interaction existant entre l'atome « complexé » et l'azote apical.

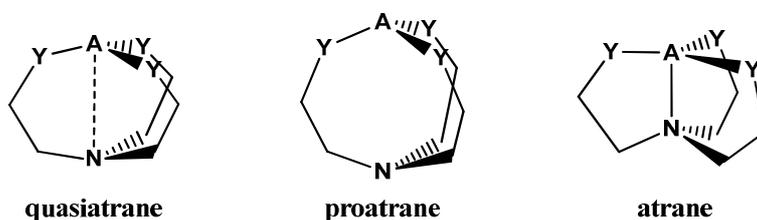


Figure X. 1 : Différenciation en fonction des distances transannulaires

La nomenclature permet ensuite d'annoncer dans l'ordre la nature des atomes situés en premier lieu sur les positions équatoriales de la structure atrane, puis la nature de l'atome central. Ainsi, le nom d'un atrane présentant un atome de bore dans un ligand de type tren, ne portera pas de préfixes pro- ou quasi- si son atome central forme une liaison transannulaire avec l'azote apical, puis sera d'abord appelé aza- en référence à ses atomes d'azotes

équatoriaux (ligand tren), suivi de -bor- en référence à son atome central, et sera enfin terminé par le suffixe atrane, servant en quelque sorte de nom de famille commun à toutes les molécules de la famille.

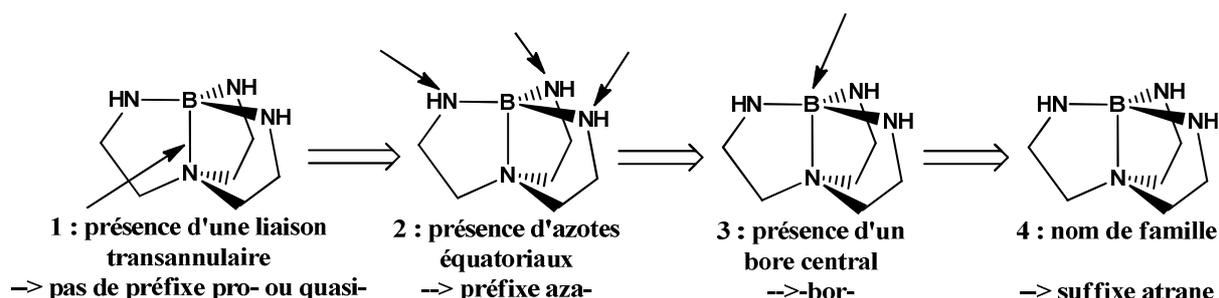


Figure X. 2 : Détail de la procédure de dénomination des azaboratrane

Chaque règle ayant besoin d'un contre-exemple, celui des atranes est relatif aux complexes formés à partir du ligand triéthanolamine. Le nom d'un atrane porteur d'atomes d'oxygène sur ses positions équatoriales ne recevra pas de préfixe relatif à leur nature, mais commencera tout de suite par une évocation de l'atome central (sous réserve qu'il ne s'agisse pas d'un quasi- ou d'un proatrane). Ainsi, un atrane issu de la complexation d'un atome de germanium par le ligand triéthanolamine sera dénommé directement germatrane, l'absence de second préfixe élémentaire signalant d'office le fait que ses atomes équatoriaux sont des oxygènes.

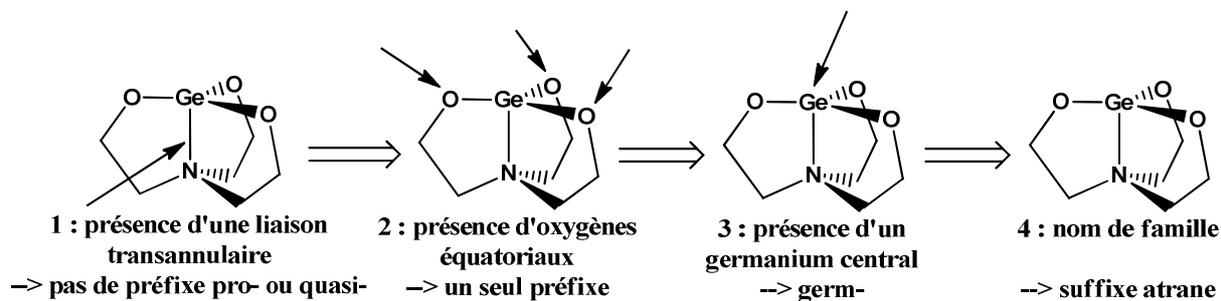


Figure X. 3 : Détail de la procédure de dénomination du germatrane

Les superbases de Verkade se nomment donc « proazaphosphatrane », car

- premièrement, elles ne montrent pas d'interaction transannulaire sous forme basique (préfixe pro-)
- deuxièmement, elles présentent des atomes d'azotes équatoriaux (suivi du second préfixe -aza-)
- troisièmement, elles possèdent un atome de phosphore en position centrale (troisième préfixe -phosph-)
- quatrièmement, elles font parties de la vaste famille des atranes (suffixe -atrane)

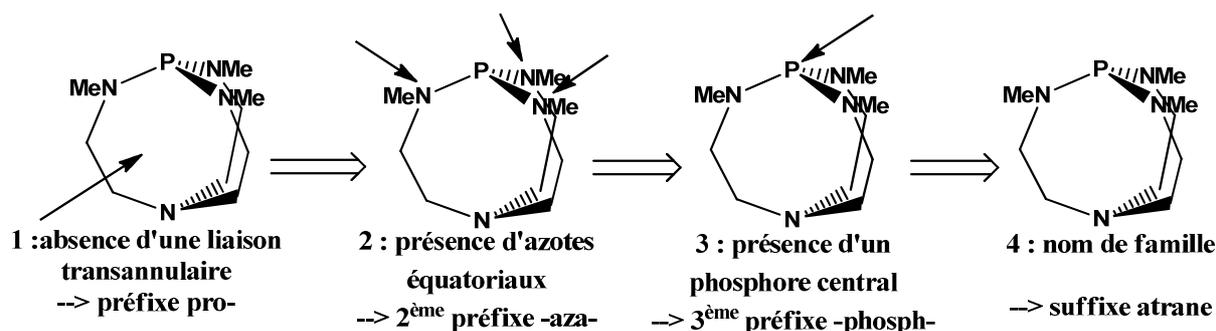


Figure X. 4 : Détail de la procédure de dénomination des proazaphosphatranes

Définition de la topicité en chimie supramoléculaire

En chimie supramoléculaire, la reconnaissance se fait généralement au sein d'un récepteur par l'intermédiaire d'une ou de plusieurs sous-unités bien délimitées par leur emplacement, leur géométrie spatiale, ainsi que la nature et la disposition de leurs sites de fixation. Ainsi, dans un CTV, la sous-unité de reconnaissance va être délimitée par la surface de sa partie concave, où le substrat de forme et de taille adaptées va pouvoir interagir au mieux avec les densités électroniques des trois cycles aromatiques.

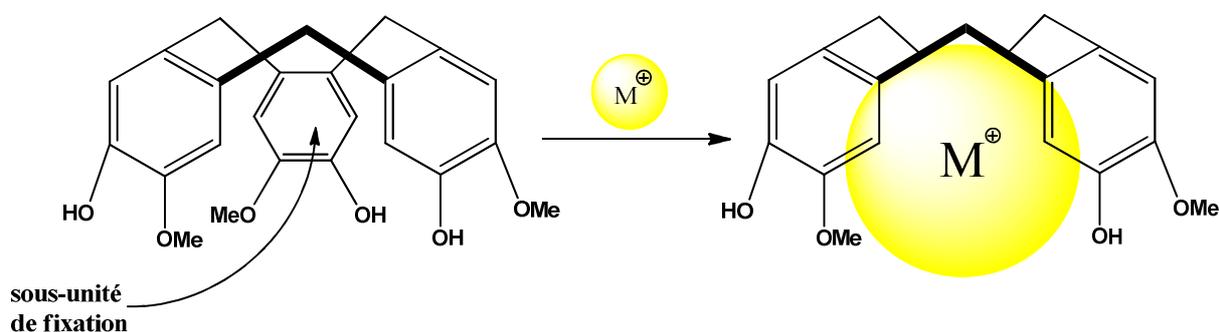


Figure X. 5 : Illustration du concept de sous-unité de fixation

Le CTV, ne possédant qu'une seule sous-unité de fixation, est qualifié de récepteur monotopique (d'après le mot grec *topos*, signifiant site). Les cryptophanes, constitués de deux CTV dont les faces concaves se font face, peuvent, si la distance séparant les deux CTV est courte, être considérés comme des récepteurs monotopiques. En effet, les deux CTV vont alors former une sphère autour du substrat qui sera amené à rentrer dans la cavité du cryptophane. La sous-unité de reconnaissance pourra donc être considérée comme étant la totalité de la surface interne constituée par les deux CTV. Cependant, si les deux CTV sont espacés d'une certaine distance, la cavité formée par le cryptophane pourra finir par être considérée comme possédant deux sous-unités de reconnaissance distinctes. Ces cryptophanes rentrent alors dans la catégorie des récepteurs polytopiques de type ditopiques. Ils peuvent

ainsi au choix complexer deux substrats distincts en même temps, ou œuvrer de concert à la reconnaissance d'un même substrat qui interagira avec les deux sous-unités de fixation (un substrat complexé par deux ou plusieurs sous-unités de fixation est dit polyhapto).

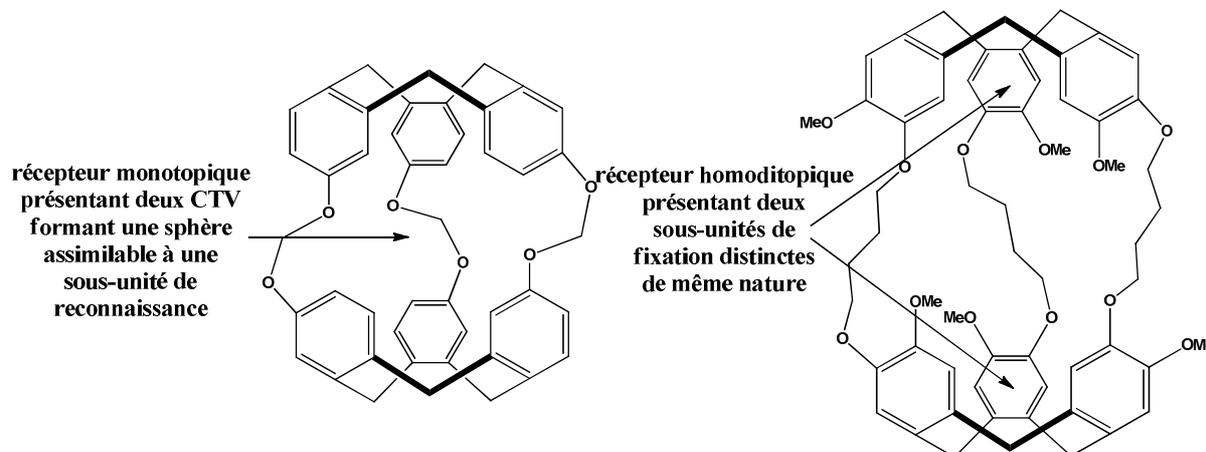


Figure X. 6 : Cryptophanes récepteurs monotopique ou homoditopique

Le polytopisme, par extension, est donc pour un récepteur moléculaire la qualité d'avoir plusieurs sous-unités de reconnaissance distinctes. Un degré supplémentaire de spécificité peut alors être amené par la notion d'homo- et d'hétérotopisme. Lorsque les multiples sous-unités de reconnaissance sont de même nature au sein d'un récepteur, comme c'est le cas pour les cryptophanes ditopiques, le récepteur est alors qualifié d'homotopique (voir même homoditopique dans le cas des cryptophanes).

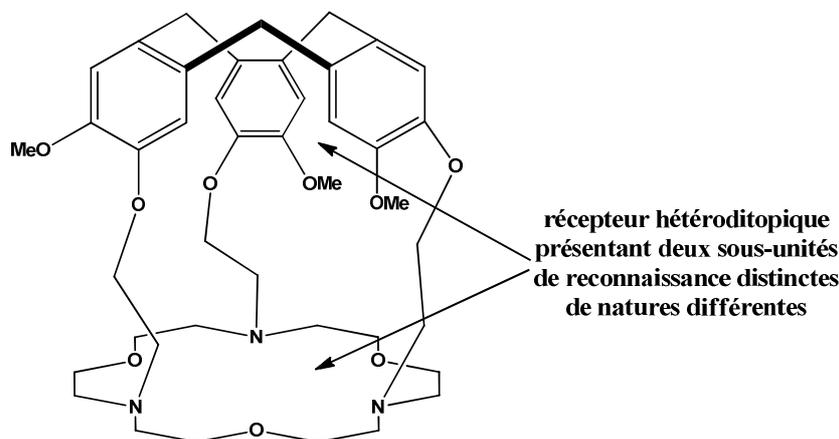


Figure X. 7 : Hémicryptophane récepteur hétéroditopique

Un récepteur de type hémicryptophane, possèdent quant à lui un CTV relié à une autre sous-unité, partageant généralement sa symétrie C_3 . Ces deux sous-unités de reconnaissance, dont la nature est donc par définition différente, ont pour conséquence de faire des hémicryptophanes des récepteurs hétéroditopiques.

Présentation des méthodes de cyclisation des cryptophanes et hémicryptophanes par méthode template ou directe

Lors de la synthèse d'un CTV, sa formation nécessite la triple condensation d'unités de type alcool vanillique, qui vont réagir en milieu acide par formation de cations intermédiaires qui vont ensuite subir des réactions de type S_EAr .

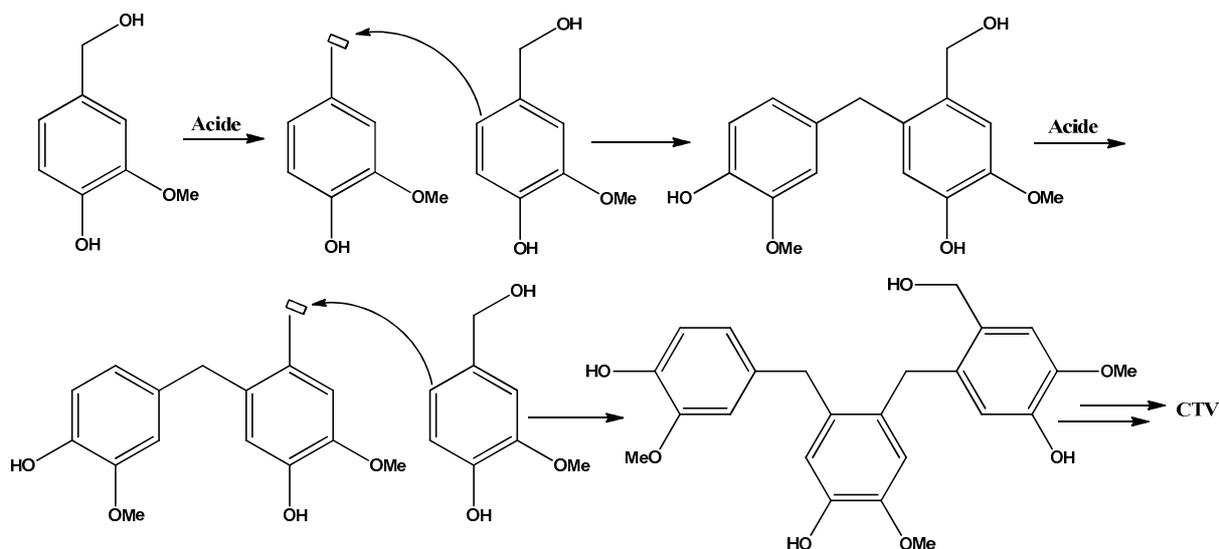


Figure X. 8 : Mécanisme d'obtention des CTVs

Lors de la synthèse des cryptophanes, deux voies de cyclisation finale de la molécule sont envisageables. Dans un cas, l'un des deux CTVs est déjà formé, et porte les groupements aromatiques que l'on désire cycliser afin de former la seconde unité CTV. La proximité spatiale entre ces trois cycles aromatiques imposée par leur appartenance au même système moléculaire facilite leur rencontre lorsque l'on désire synthétiser le cryptophane désiré. Grâce à cette « préorganisation », le rendement d'obtention du CTV est généralement meilleur que ce que l'on pourrait espérer avec un système où les trois cycles aromatiques ne sont pas solidaires. On parle dans ce cas d'une synthèse « template ».

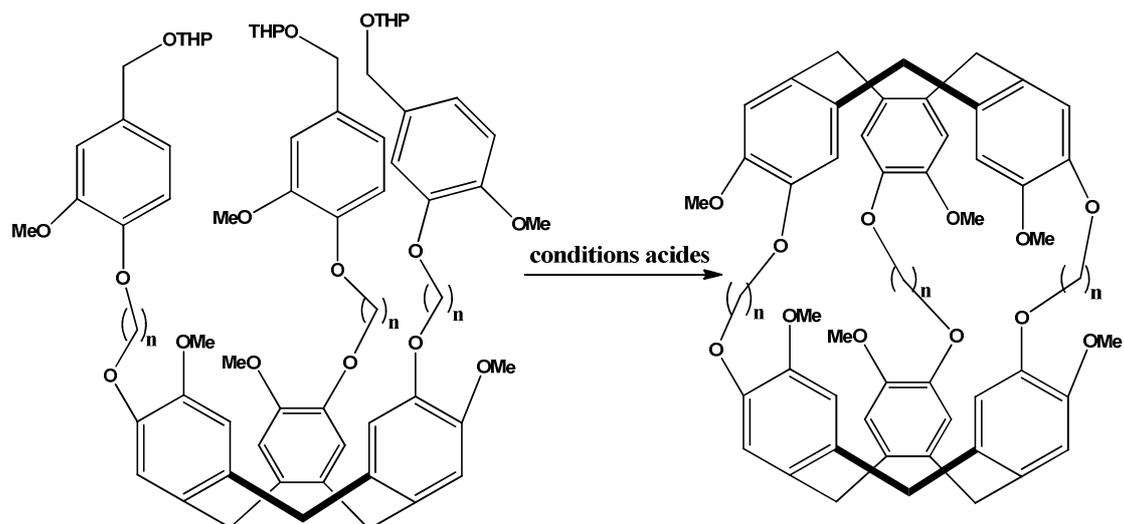


Figure X. 9 : Synthèse « template »

Une autre voie est cependant envisageable afin d'obtenir un cryptophane. Si l'on utilise des synthons linéaires portant à chacune de leur extrémités les groupements aromatiques précurseurs des unités CTVs, il est alors possible, en conditions acides adéquates, de condenser entre elles trois de ces molécules en réalisant simultanément deux unités CTV.

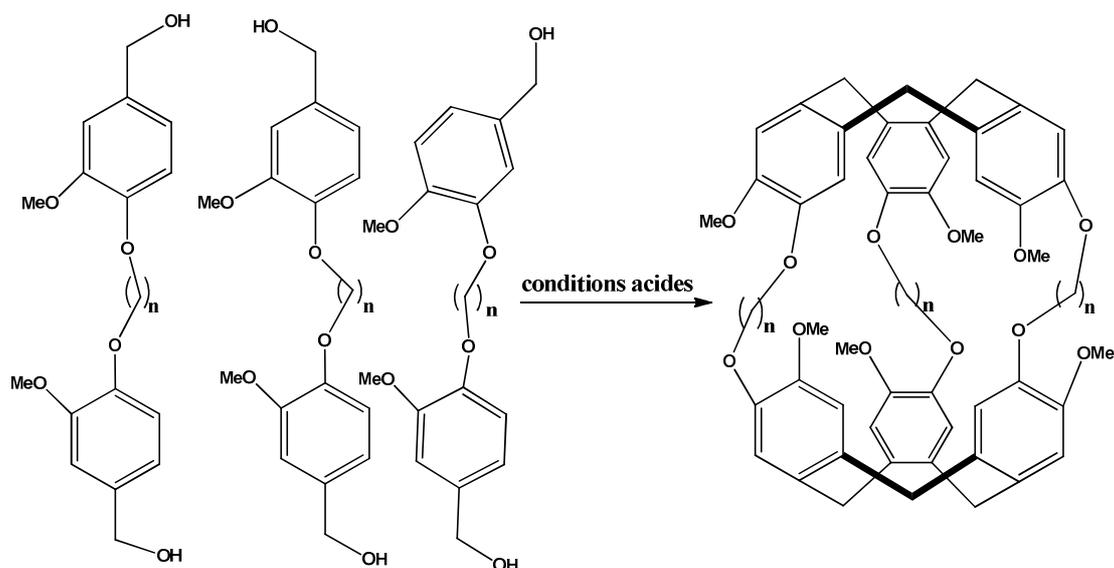


Figure X. 10 : Synthèse « directe » des cryptophanes

Cette synthèse, ne profitant pas comme la synthèse « template » de l'effet préorganisateur d'un premier CTV, souffre en général de mauvais rendement (400 mg de cryptophane A obtenu pour 20 g de précurseur engagé !). Cependant, elle ne nécessite que deux étapes de synthèse, le précurseur étant synthétisable en une étape à partir de l'alcool vanillique et du dibromométhane. Cette synthèse est appelée la synthèse « directe » des cryptophanes.

Chiralité et CTV

Les molécules de type CTV porteuses de deux groupements différents sur leurs cycles aromatiques présentent une chiralité de type planaire. La flexibilité des CTV, cependant, occasionne leur racémisation à température ambiante, ce qui empêche l'isolation de leurs deux formes énantiomères à température ambiante.

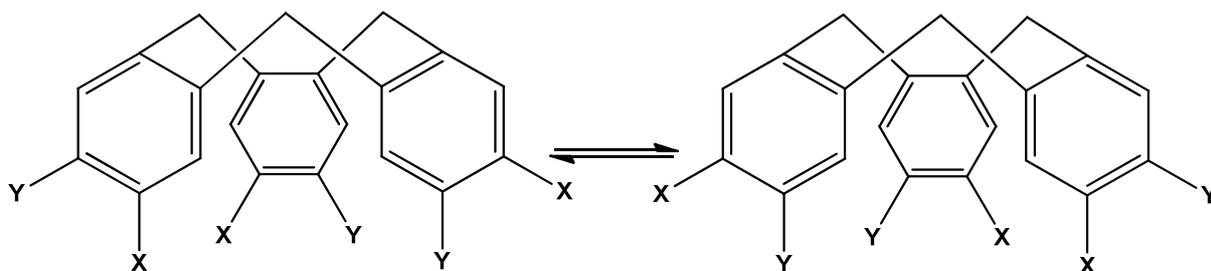


Figure X. 11 : Inversion racémisante des CTV

Dans un cryptophane ou un hémicryptophane cependant, la contrainte apportée à la structure par le fait que les substituants du CTV se rejoignent, empêchent ce phénomène d'inversion d'avoir lieu, excluant la possibilité qu'un phénomène de racémisation ait lieu.