



HAL
open science

Synthèse de nouveaux matériaux de type calix-salens et applications en catalyse asymétrique hétérogène

Farah Ibrahim

► To cite this version:

Farah Ibrahim. Synthèse de nouveaux matériaux de type calix-salens et applications en catalyse asymétrique hétérogène. Autre. Université Paris Sud - Paris XI; Université Libanaise. Faculté des Sciences (Beyrouth, Liban), 2013. Français. NNT : 2013PA112002 . tel-01443035

HAL Id: tel-01443035

<https://theses.hal.science/tel-01443035>

Submitted on 22 Jan 2017

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.



Université Libanaise
Ecole Doctorale
Sciences et Technologie



Comprendre le monde,
construire l'avenir®

**UNIVERSITE PARIS-SUD ET UNIVERSITE LIBANAISE
ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE PARIS-SUD ET ECOLE
DOCTORALE DES SCIENCES ET DE TECHNOLOGIE**

THESE

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS-SUD ET DE L'UNIVERSITE
LIBANAISE**

Discipline : Chimie

Présentée par

Farah IBRAHIM

**SYNTHESE DE NOUVEAUX MATERIAUX DE TYPE CALIX-
SALENS ET APPLICATIONS EN CATALYSE
ASYMETRIQUE HETEROGENE**

Thèse dirigée par

Dr. Emmanuelle SCHULZ et Dr. Mohamed MELLAH (France)
Prof. Ali HACHEM et Dr. Nada JABER (Liban)

Soutenu le 21 Janvier 2013 devant le jury

Prof. Mohamed Baker FADLALLAH President

Prof. Olivier Riant Rapporteur

Dr. Mahmoud FARAJ Rapporteur

Dr. Emmanuelle SCHULZ

Prof. Ali HACHEM

Dr. Mohamed MELLAH

Dr. Nada JABER

إلى أمي نجية

إلى أخواتي لولا وريتا

إلى رفاق الدرب

أهدي هذا العمل

Remerciements

Cette thèse a été réalisé en cotutelle entre le Laboratoire de Catalyse Moléculaire (LCM) – ICMMO sous la direction des Docteurs Emmanuelle Schulz et Mohamed Mellah et la Plate-forme de recherche et d'analyse dans les sciences de l'environnement - PRASE sous la direction du Docteur Nada Jaber. Je remercie l'école doctorale de l'université libanaise qui m'a donné l'opportunité de faire cette thèse. Ce travail doit donc à beaucoup de personnes.

Je tiens à remercier le Dr. Emmanuelle Schulz pour la confiance qu'elle m'a témoignée en m'accueillant au sein de son groupe, ainsi que pour ce sujet de thèse qui m'a tant apporté. Je la remercie également infiniment pour sa disponibilité et tous les conseils qu'elle m'a prodigués pendant ces années. Malgré mes nombreuses questions et mes résultats parfois désespérants, sa porte était toujours restée ouverte et elle n'a pas compté son temps pour m'aider. Elle a su ainsi me faire partager son enthousiasme et une partie de ses connaissances dans le domaine de la synthèse et la catalyse.

Je remercie également le Dr. Mohamed Mellah pour son aide pendant ces trois années. Je le dois beaucoup dans mes connaissances pratiques à la paillasse. Merci d'avoir été si patient pendant nos manipulations en duo, pour ses conseils pour le présent et pour l'avenir, ainsi que son soutien permanent et sa bonne humeur qui rend le travail plus facile.

Mes remerciements s'adressent aussi au Dr. Nada Jaber pour la confiance qu'elle m'a accordée pour être mon encadrante durant cette thèse, ainsi que pour ses conseils scientifiques et le soutien personnel qui rendait le travail dans le laboratoire possible.

Je remercie les Docteurs Emmanuelle Schulz, Mohamed Mellah et Nada Jaber pour les intenses séances d'analyses de spectres RMN des résultats obtenus, pour les nombreuses répétitions de mes communications orales, les corrections de ce manuscrit, un merci d'avoir été si patients et compréhensifs et d'être une mère, un père et amis quand j'avais besoin.

J'adresse mes sincères remerciements au Prof. Mohamed Baker Fadlallah pour avoir accepté de présider ce jury. Je remercie aussi vivement le Professeur Olivier Riant et le Docteur Mahmoud Faraj pour avoir accepté d'être les rapporteurs de ce manuscrit de thèse.

Je tiens à remercier le Professeur Ali Hachem pour avoir accepté d'être le directeur de la thèse du coté libanais ainsi que pour ses conseils scientifiques et les aides logistiques durant les travaux au Liban dans son laboratoire de chimie médicinale et des produits naturels. Je remercie également le Professeur Bassam Badran pour son accueil à la Plate-forme de recherche et d'analyse dans les sciences de l'environnement – PRASE. Ainsi je tiens aussi à remercier le Dr. Ghassan Ibrahim pour son aide pratique dans le domaine de la chimie analytique.

Je tiens aussi à remercier le Prof. Jean-Claude Fiaud et le Dr. Jaqueline Collin, anciens membres du LCM pour leur accueil chaleureux en France. Cependant, que serait le Laboratoire de Catalyse Moléculaire sans la présence précieuse de tous les permanents de cette équipe. Tout particulièrement un grand merci à Emilie Kolodziej pour sa patience, son aide pour les analyses de

Remerciement

GC et HPLC et ses conseils fructueux. Je voudrais aussi remercier Mansoura Essalin pour toute son aide et son support. Un merci aussi au Dr. Caroline Magnier pour ses conseils et propositions dans le domaine de la synthèse. Egalement, je remercie Houssein Nasrallah, l'étudiant master 2 dans notre laboratoire pour son aide durant les travaux. Je remercie également les responsables administratifs dans notre équipe, à l'ICMMO ainsi qu'à l'Université Paris Sud qui facilitait ont facilité les démarches de demande de titre de séjour.

Je dois aussi remercier beaucoup mes collègues qui m'ont soutenue. Je tiens à remercier particulièrement le Dr. Ahmad El-Hellani pour son support et ses conseils. Je remercie également Xiang Hong, Lei Yang, Jana Dohanosova, Amar Sahloul, Nada Dia, Mahagundappa Maddani, Marie Sircoglou, Amelia Thomasset, Shun Tang, Stéphane Germain et Linhao, et beaucoup d'autres personnes pour le partage de leur enthousiasme pour la vie et la chimie.

Ce travail n'aurait jamais été possible sans les financements que nous avons reçus pour le projet réclamant la confiance dans notre équipe et notre recherche. Je tiens à remercier les relations internationales de l'Université Paris Sud, la bourse d'excellence Eiffel, l'Agence Universitaire de la Francophonie (AUF), et le programme de subvention à la recherche scientifique à l'université libanaise. Je remercie aussi le Crous de Versailles pour le logement proposé durant le séjour en France.

Finalement, ce travail doit aussi à ma mère Najibeh et mes sœurs Lola et Rita, ma grande famille et mes amis qui m'ont fait confiance et soutenue durant toute cette thèse.

Farah IBRAHIM

Résumé

Les complexes salen chiraux ont été intensément étudiés. En effet, Ils constituent l'une des familles de catalyseurs principaux qui peuvent être utilisés pour préparer des synthons très précieux, énantioenrichies. En accord avec l'idée de la chimie verte, l'un des principaux objectifs consiste maintenant à établir des procédures efficaces pour la récupération et la réutilisation de ces catalyseurs. Plusieurs procédures d'hétérogénéisation ont été décrits qui impliquent la modification des structures salen par des interactions covalentes greffage ou non covalente avec différents supports. Une autre approche consiste à la préparation de polymères à partir de salen modifiés ou les complexes correspondants. Dans ce contexte, la procédure la plus courante consiste à établir des réactions de polycondensation entre diamines correctement modifiés et produits dérivés disalicylaldéhyde.

Nous avons ainsi développé une méthodologie polymère synthétique par polycondensation de divers dérivés disalicylaldéhydes modifiés avec différentes diamines chirales. Les analyses Maldi-Tof ont montré que les polymères ciblés possèdent une structure macrocyclique, nommé calix-salen, dans un mélange de 2-, 3-, 4- et 5-mères. Ces nouveaux dérivés chiraux calix-salen ont été complexés avec des sels de chrome et cobalt pour être testés comme catalyseurs hétérogènes dans les réactions asymétriques (réaction de Henry, dédoublement cinétique hydrolytique). Après réduction des fonctions imines, les catalyseurs réduits correspondants sont complexés avec des sels de cuivre et testés dans la réaction de Henry asymétrique transformation pour une comparaison de l'efficacité de deux catalyseurs. Leur recyclage a été examiné.

Mots clés: Calix-salen, Hétérogénéisation, Catalyse asymétrique, Recyclabilité, Chimie verte.

Abstract

Chiral salen complexes have been intensively studied because they constitute one of the main catalyst families that can be used to prepare valuable, highly enantioenriched synthons. In line with the idea of green chemistry, one major goal is now to establish efficient procedures for the recovery and reuse of such catalysts. Several heterogenization procedures have been described that involve the modification of the salen structures through covalent grafting or non-covalent interactions with various supports. Another approach consists in the preparation of polymers from appropriately modified salen or corresponding complexes. In this context, the most common procedure involves polycondensation reactions between properly modified diamines and disalicylaldehyde derivatives.

We have thus developed a polymer synthetic methodology by polycondensation of various modified disalicylaldehyde derivatives with different chiral diamines. Maldi-Tof analyses showed that the targeted polymers possessed a macrocyclic structure, named calix-salen, in a mixture of 2-, 3-, 4- and 5-mers. These new chiral calix-salen derivatives have been complexed with chromium and cobalt salts and tested as heterogeneous catalysts in asymmetric reactions (Henry Reaction, Hydrolytic Kinetic Resolution). After reduction of the imine functions, the corresponding reduced catalysts will be complexed with copper salts and tested to promote the Henry reaction for a comparison of the efficiency of both catalysts type. Their recyclability was examined.

Key words: Calix-salen, Heterogeneisation, Asymmetric catalysis, Recyclability, Green Chemistry.

Sommaire

Liste des abréviations.....	1
Introduction générale	4

Chapitre I : Hétérogénéisation des complexes salen

1. Introduction	12
2. Immobilisation par greffage sur des supports insolubles.....	12
2.a. Greffage sur supports inorganiques.....	13
2.b. Supports organiques	20
3. Catalyseurs récupérables utilisés en condition homogène.....	21
4. Utilisation d'un milieu non-conventionnel	22
5. Hétérogénéisation par polymérisation.....	24
5.a. Polymérisation radicalaire	24
5.b. Polymérisation par coordination	26
5.c. Polymérisation électrochimique	30
5.d. Polymérisation par polycondensation	34
6. Conclusion	36

Chapitre II : Synthèse et caractérisation de nouveaux calix-salens chiraux

1. Introduction	38
2. Applications des calix-salens	40
2.a. Boîtes moléculaires ou cavitands	40
2.b. Propriétés photochromiques.....	41
2.c. Détecteurs chimiques	42
3. Cyclisation par polycondensation	43
3.a. Base de Schiff macrocycliques chirales [1+1]	43
3.b. Bases de Schiff macrocycliques chirales [2+2]	45
3.c. Bases de Schiff macrocycliques chirales [3+3].....	46
3.d. Bases de Schiff macrocycliques de large cavité.....	50
4. Cyclocondensation sous activation microonde	52
5. Cyclisation contrôlée par l'utilisation d'un gabarit (template).....	55

6. Synthèse et caractérisation de nouveaux calix-salén.....	57
6.1. Synthèse des dialdéhydes	59
6.1.a. Synthèse passant par une étape clé de substitution nucléophile	59
6.1.b. Synthèse passant par une étape clé de couplage de type Suzuki	60
6.1.c. Synthèse passant par une étape de couplage catalysée par des complexes de nickel	63
6.2. Cyclocondensation	67
6.3. Caractérisation des oligomères préparés	70
6.3.a. Analyse par Maldi-Tof et chromatographie d'exclusion stérique	70
6.3.b. Analyse par RMN ¹ H 2D	75
6.3.c. Modélisation moléculaire	78
6.4. Effet de la concentration des substrats sur la cyclisation	81
7. Conclusion	83

Chapitre III : Applications des nouveaux calix-saléns en catalyse asymétrique

1. Introduction	84
2. Coopérativité des sites catalytiques à base de ligands saléns	85
3. Calix-saléns, catalyseurs de transformations énantiosélectives	89
3.a. Calix-saléns, catalyseurs de la réaction ARO et HKR	89
3.b. Calix-salén dans la réaction d'époxydation des alcènes	96
3.c. Calix-salén dans la réaction de Henry asymétrique	98
4. Travaux antérieurs dans notre laboratoire.....	101
5. Applications catalytiques de nouveaux calix-saléns	105
5.1. Dédoublage cinétique hydrolytique des époxydes.....	106
5.1.a. Préparation des complexes de cobalt	106
5.1.b. Résultats des tests catalytiques	107
5.1.b.i. Cas du 2-phénoxyméthyl-oxirane	107
5.1.b.ii. Cas du 2-allyloxyméthyl-oxirane	108
5.1.b.iii. Cas de l'épibromohydrine.....	110
5.2. La réaction de Henry asymétrique	116
5.2.a. Complexe à base de cobalt (II) et résultats du test catalytique.....	117
5.2.b. Complexes à base de chrome (III) et résultats des tests catalytiques	119
5.2.c. Complexes de cuivre (II) et résultats des tests catalytiques.....	124
6. Conclusion	130
Conclusion générale.....	131
Experimental part.....	133

Sommaire

Références.....166
Annexes170

Liste des abréviations

AcOH	Acide acétique
Aq	Aqueux
AIBN	Azobisisobutyronitrile
Ar	Aryle
ARO	Ouverture asymétrique d'époxydes
Bdpc	Biphényldicarboxylate
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Bmim	1-butyl-3-méthylimidazolium
BOX	Bisoxazoline
^t Bu	Tertiobutyle
CMOF	Structures chirales métallo-organiques isoréticulaires
Cy	Cyclohexyle
DBF	Dibutylformamide
DCM	Dichlorométhane
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
DIOP	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4,5-Bis(diphénylphosphino-méthyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane
DIPT	Diisopropyltartrate
DME	Diméthoxyéthane
DMF	Diméthylformamide
DOSY	Spectroscopie de diffusion ordonnée
dppf	Diphénylphosphinoferrocène
DuPhos	Diphosphine
E	Electrophile
Ee	excès énantiomérique
Eq	Equivalent
Et	Ethyle
Et ₂ O	diéthyléther
FAB	Bombardement par des atomes rapides
FAB+-TOF	Bombardement par des atomes rapides à temps de vol
Fig.	Figure

Abréviations

GC	Chromatographie en phase gazeuse
h	heure(s)
HKR	Dédoublément cinétique hydrolytique
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
LPTS	<i>p</i> -toluènesulfonate de lutidinium
M	mol/L
Maldi-Tof	Désorption-ionisation laser assistée par matrice spectromètre de masse à temps de vol
MCM	Mobile Composition of Matter
MCPBA	Acide méta-chloroperbenzoïque
Met	Méthyle
MeOH	Méthanol
MFI	Mordenite Framework Inverted
min	Minute
MOF	Structures métallo-organiques isoréticulaires
MM+	Mécanique moléculaire
MW	Microonde
n.d.	Non déterminé
Nu	Nucléophile
NMO	N-oxyde de N-méthylmorpholine
OMe	Méthoxy
OAc	Acétate
Ph	Phényle
PE	Polyéthylène
PEG	Polyéthylèneglycol
PIB	Polyisobutylène
<i>i</i> Pr	Isopropyle
PS	Polystyrène
rac	Racémique
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RMN ¹ H	Résonance magnétique nucléaire de l'hydrogène
RMN ¹³ C	Résonance magnétique nucléaire du carbone
RT	Température ambiante

Abréviations

RX	Rayons X
Sat.	Saturé
SBA	Santa Barbara amorphe
SEC	Chromatographie exclusion stérique
TADDOL	(4R,5R)-4,5-bis(diphénylhydroxyméthyl)-2,2- diméthyl-dioxolane.
TBME	Tertiobutylméthyléther
Tf	Triflate, trifluorométhanesulfonate
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyle
TMSCN	Triméthylsilyl cyanide
TOF	Fréquence de rotation
Ts	Tosyl, p-toluènesulfonyl
PyBOX	2,6-Bis((4R)-4-phenyl-2-oxazolinyl)pyridine
Pdt	Produit
UV	Ultra Violet
W.E.	Week End
ZnPS-PVPA	zinc-poly(styrène-phenylvinylphosphonate)-phosphate

1. Généralités

Le développement de procédés catalytiques asymétriques pour une double application au laboratoire et à l'échelle industrielle a été activé par la découverte d'un petit nombre de ligands, qui étant complexés avec différents métaux, présentent une sélectivité élevée pour une large gamme de substrats et de plus un large spectre de réactions (Fig. 1).¹

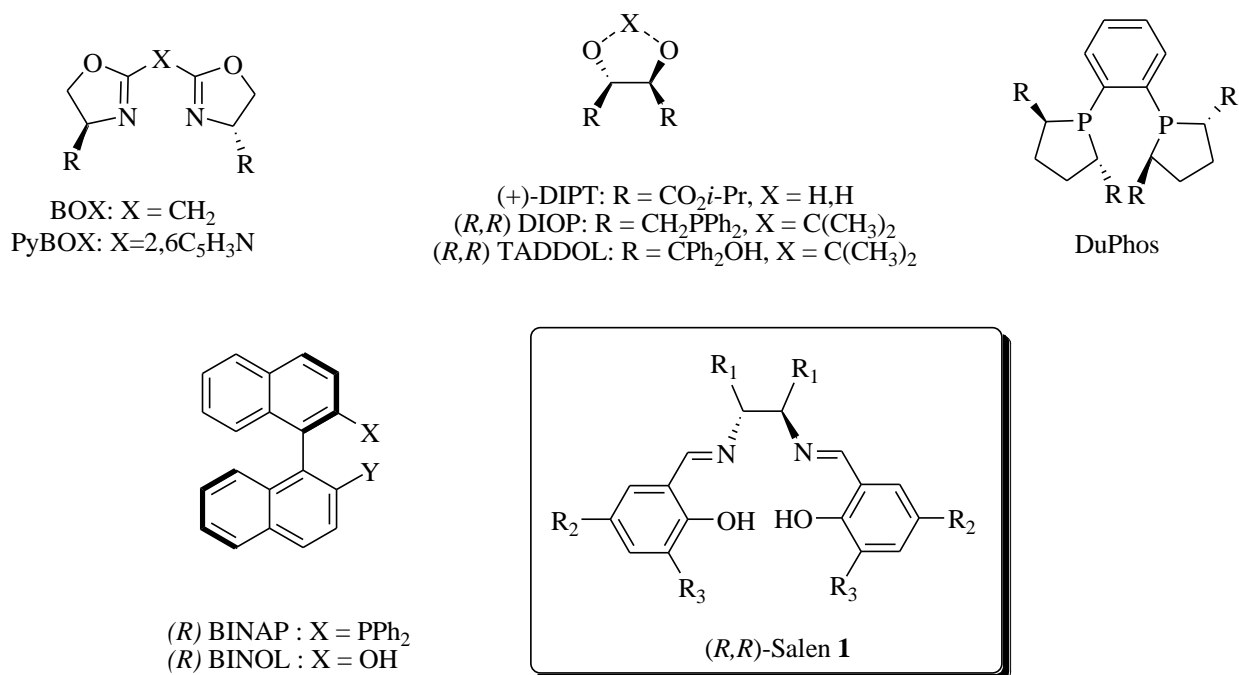


Fig. 1 : Famille de ligands privilégiés pour la catalyse asymétrique.

Ces vingt dernières années, le ligand de type salen est efficacement appliqué dans de nombreuses réactions asymétriques importantes utiles dans l'industrie pharmaceutique et chimique.²

2. Complexes Salen

L'abréviation salen a été introduite pour nommer les bases de Schiff issues de la condensation du salicylaldéhyde et de la 1,2-éthylènediamine.³

¹ (a) A.F. Trindade, P.M.P. Gois, C.A.M. Afonso, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 418; (b) T. Katsuki, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 131; (c) A.K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1; (d) K.A. Jorgensen, M. Johannsen, S. Yao, H.L.N. Audrain, J. Thorhauge, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 605; (e) D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 1, 92; (f) H. C. Kolb, M. S. Van Nieuwenzhe, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483; (g) M.J. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8518.

² P. G. Cozzi, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 410.

³ (a) P. Pfeiffer, E. Breith, E. Lübbe, T. Tsumaki, *J. Lieb. Ann. Chem.* **1933**, 503, 84 (b) D. Harvey, C. H. Clifford, *Inorg. Synth.* **1950**, 3, 196.

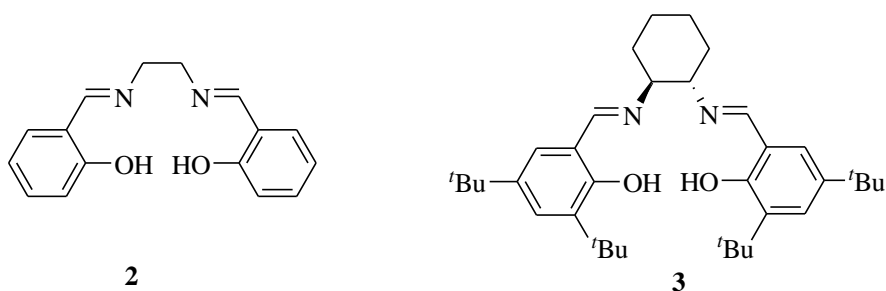
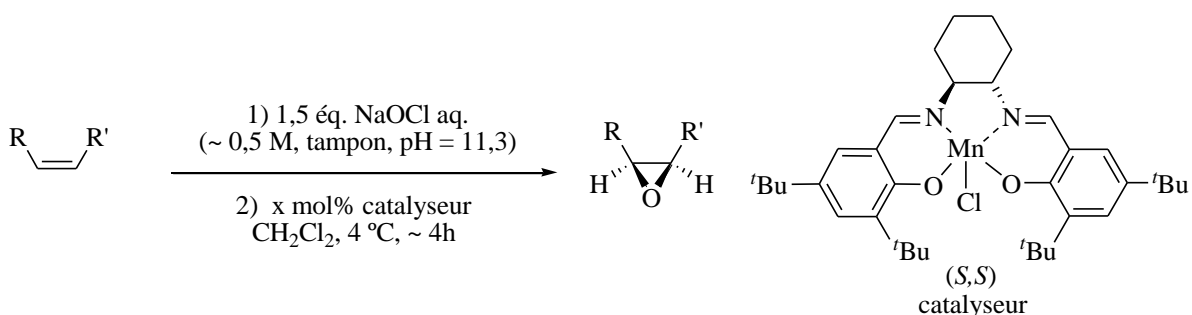


Fig. 2 : Exemple de ligands de type salen

D'une manière générale, tous les ligands possédant une structure analogue résultant d'une condensation entre une diamine et un salicylaldéhyde sont appelés communément « salen ». Le ligand issu de la condensation entre le 5,5'-di-*tert*-butyl-salicylaldéhyde et la (*S,S*)-cyclohexane-1,2-diamine optiquement pure nommé communément « ligand de Jacobsen » (Ligand **3**, Fig 2) est le ligand le plus reconnu et l'un des ligands les plus efficaces utilisés en catalyse.⁴ Décrit pour la première fois par Jacobsen en 1991 et associé avec des sels de manganèse, le ligand **3** a permis d'obtenir d'excellentes activités et sélectivités dans la réaction d'époxydation asymétrique, surtout pour les oléfines *cis*-disubstituées (Fig. 3).⁵



Produits	Catalyseur (x mol%)	Rendement (% , isolé)	ee (%)
	4	84	92
	2	72	98
	15	63	94

Fig. 3: Réaction d'époxydation asymétrique des oléfines *cis*-disubstituées catalysée par le ligand de Jacobsen associé avec du manganèse.

⁴ C. S. Gill, K. Venkatasubbaiah, N. T. Phan, M. Weck, C. W. Jones, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 7306.

⁵ E.N. Jacobsen, W. Zhang, A.R. Muci, J.R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7063.

Les ligands de type salen sont particulièrement séduisants. En effet, différents groupes R_1 , R_2 , R_3 peuvent être introduits sur les ligands donnant ainsi accès à une grande variété de structures possibles (Salen **1**, Fig. 1). Ces ligands peuvent également être obtenus sous leur forme chirale ou non, si désirée, en fonction de l'introduction des groupes R_1 , R_2 , R_3 chiraux ou non.

Les ligands salens sont très versatiles car ils peuvent complexer différents métaux comme le cobalt, le cuivre, le chrome, le manganèse et bien d'autres encore (Fig. 4).²

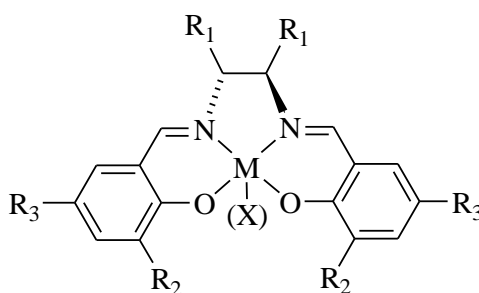


Fig. 4 : Complexes métal-ligand salen.

Les complexes de type salen présentent une très grande stabilité, la plupart des complexes salen-métal ont une forte constante de liaison de l'ordre de $\log K > 20$.⁶ Mais dans certains cas, ces complexes se trouvent instables vis-à-vis des réactions catalytiques nécessitant des acides forts ou des agents oxydants ou réducteurs. La démétallation du complexe est l'une des causes de son instabilité. Elle peut se réaliser suite à une complexation compétitive avec les réactifs ou les produits qui sera favorisée par le changement de l'état d'oxydation du métal durant le cycle catalytique. La présence d'acide peut aussi causer la démétallation du complexe par protonation des groupes phénolates pour aboutir au ligand de départ qui sera fort probablement transformé en salicyaldéhyde et diamine. Les agents oxydants peuvent attaquer le ligand salen sur plusieurs sites y compris l'imine et le cycle phénolique. Comme les bases de Schiff sont facilement oxydables, ces complexes peuvent être instables dans ces conditions. De même dans certains cas, la réduction peut provoquer la dégradation du complexe qui est généralement initiée par la réduction du nombre de coordination du métal.

⁶ (a) A. Jancso, Z. Paksi, S. Mikkola, A. Rockenbauer, T. J. Gajda, *Inorg. Biochem.* **2005**, 99, 1480; (b) N. S. Venkataramanan, S. Premsingh, S. Rajagopal, K. Pitchumani, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7460; (c) V. K. Sivasubramanian, M. Ganesan, S. Rajagopal, R. Ramaraj, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1506.

3. Les salens en catalyse

Dues aux caractéristiques intéressantes des complexes de type salen, de nombreuses recherches se sont focalisées sur la synthèse de ces ligands et leurs applications en catalyse. Différents ligands ont été obtenus comme structure chirale en incorporant différentes diamines chirales et sont complexés avec un grand nombre de métaux. Les complexes de type salen ont prouvé leur efficacité comme catalyseurs dans un certain nombre de réactions (Fig. 5).

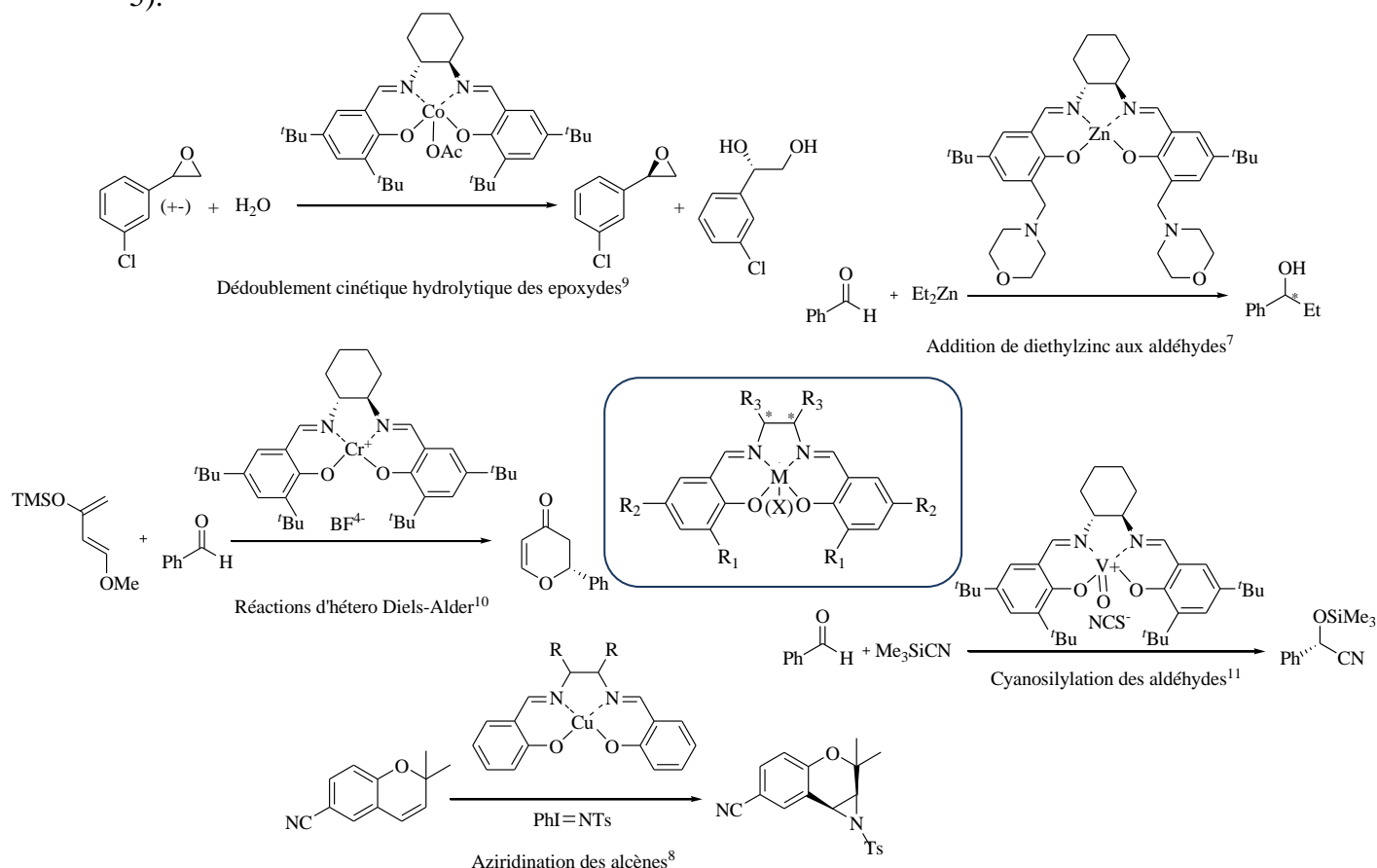


Fig. 5: Réactivité des complexes de type salens^{7,8,9,10,11}

Ces catalyseurs sont très efficaces pour la formation de liaisons carbone-carbone, comme la réaction de Strecker catalysée par des complexes à base d'aluminium.¹² Les dérivés métalliques de type salen initient la formation des liaisons hétéroatome-hétéroatome telles

⁷ E. F. DiMauro, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2001**, 3, 19, 3053

⁸ Z. Li, K. R. Conser, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5326.

⁹ B. D. Brandes, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3927.

¹⁰ W. Chaładaj, P. Kwiatkowski, J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6810.

¹¹ Y. N. Belokon, W. Clegg, R. W. Harrington, V. I. Maleev, M. North, M. O. Pujol, D. L. Usanov, C. Young, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 2148.

¹² M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5315.

que les réactions de sulfoxydation qui sont initiées par les complexes à base de Titane.¹³ Les complexes de type salen sont reconnus aussi dans les réactions de formation de liaison carbone-hétéroatome comme la réaction d'époxydation des alcènes catalysée par les complexes à base de manganèse et de chrome,¹⁴ et la réaction de dédoublement cinétique des époxydes catalysée par les complexes de cobalt.¹⁵ Les complexes de salen à base de chrome activent l'ouverture des époxydes et les réactions d'hétéro Diels–Alder.¹⁶ Les résultats prometteurs obtenus dans les réactions catalytiques catalysées par les complexes de type salen font que la recherche dans ce domaine est toujours en cours et avance très rapidement.

La plupart des complexes de type salen sont solubles dans les solvants organiques communément utilisés en catalyse homogène. Dans ce système, le catalyseur est dans la même phase que les réactifs et les produits. Dans ces conditions, une grande efficacité en termes d'activité et d'énantiosélectivité a été démontrée.^{17,18} Ce genre de réaction souffre cependant d'un problème majeur : la perte du catalyseur à la fin de la transformation. En revanche, si ces catalyseurs généralement coûteux peuvent être récupérés en fin de réaction, les pertes seront minimisées.

4. Récupération de complexes salen

Grâce à leur versatilité dans de nombreuses réactions, des études variées sont réalisées pour élaborer de nouvelles méthodologies d'hétérogénéisation et de recyclage de ces catalyseurs permettant une récupération facile et une réutilisation ultérieure du complexe chiral correspondant afin de respecter le principe de la chimie verte.¹⁹ Deux revues publiées en 2006 et 2010 sont consacrées dans leur intégralité aux méthodes de récupération et de recyclage de catalyseurs de type salen.^{20,21} Les avantages de ces méthodes seront la réutilisation de ces complexes plusieurs fois. En effet, ces catalyseurs sont souvent chers et leur préparation nécessite plusieurs étapes de synthèse faisant intervenir des produits et des solvants toxiques. Ainsi leur récupération à la fin de la réaction et leur réutilisation à plusieurs reprises sont très intéressantes au niveau écologique et économique.

¹³ B. Saito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3873.

¹⁴ E. M. McGarrigle, D. G. Gilheany, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1563.

¹⁵ S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1307.

¹⁶ (a) S. E. Schaus, J. Branält, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4876; (b) K. Aikawa, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron* **2001**, 57, 845.

¹⁷ Q.-H. Xia, H.-Q. Ge, C.-P. Ye, Z.-M. Liu, K.-X. Su, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1603.

¹⁸ L. Canali, D. C. Sherrington, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 85.

¹⁹ P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301.

²⁰ C. Baleizão, H. Garcia, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3987.

²¹ A. Zulauf, M. Mellah, X. Hong, E. Schulz, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 6911.

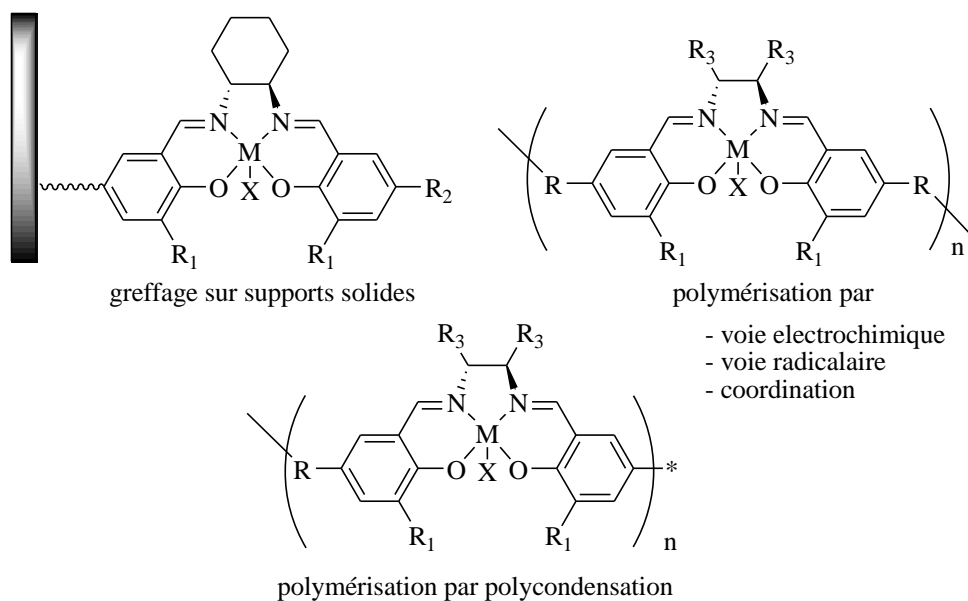


Fig. 6: Schéma général de voies d'hétérogénéisation

Les principales méthodes employées consistent à greffer les complexes d'une manière covalente sur des supports solides qui peuvent être organiques ou inorganiques, des greffages non covalents sur des supports poreux sont aussi réalisés (Fig. 6).²² Généralement, ces catalyseurs se montrent actifs et énantiosélectifs et pourraient être recyclés efficacement à de nombreuses reprises mais malheureusement ils présentent plusieurs inconvénients. Leur stabilité n'a pas été exceptionnelle dans tous les cas en raison de la dégradation du catalyseur ou bien de la perte du métal, les canaux ou les pores du support peuvent être bloqués après plusieurs cycles de réactions. Le greffage covalent peut exiger une modification de la structure du ligand de type salen et les catalyseurs greffés se retrouvent dans un microenvironnement différent par rapport au catalyseur correspondant utilisé en catalyse homogène. A cause de cela, dans certains cas, des changements importants ont été observés en termes d'activité ou d'énantiosélectivité par rapport à l'analogue homogène.

D'autres méthodes employées consistent à utiliser les catalyseurs en condition homogène avant leur récupération. Dans cette approche, la structure du ligand salen est aussi modifiée en les greffant sur des polymères par exemple le polyéthylène glycol afin de pouvoir les précipiter. Ces catalyseurs conservent les avantages de la catalyse homogène (bonne activité et énantiosélectivité) et peuvent être récupérés par simple précipitation dans un solvant approprié suivie d'une filtration du milieu réactionnel.

²² I. Kuźniarska-Biernacka, C. Pereira, A. P. Carvalho, J. Pires, C. Freire, *Applied Clay Science* **2011**, 53, 195.

L'utilisation d'un milieu non-conventionnel peut être une autre procédure de récupération des catalyseurs chiraux dans des conditions homogènes ou biphasiques. Pour respecter le principe de la chimie verte, le milieu réactionnel est étudié afin de pouvoir remplacer les solvants organiques volatils et toxiques par des solvants éco-compatibles. Plusieurs milieux réactionnels ont été rapportés et utilisés comme les liquides ioniques qui sont devenus populaires ces dernières années mais aussi récemment le CO₂ supercritique ou les solvants fluorés. Dans les deux derniers cas, le ligand doit subir une modification afin de pouvoir précipiter les catalyseurs après la catalyse dans les milieux réactionnels spécifiques ou pour pouvoir les dissoudre dans les milieux non-conventionnels.

Pour résoudre les problèmes de changement de variation de l'efficacité des catalyseurs greffés sur des supports, les chercheurs élaborent de nouvelles méthodes, par exemple la polymérisation du complexe pour éviter la modification de la chiralité de la chaîne du polymère. Plusieurs méthodes de polymérisation ont été décrites : la polymérisation radicalaire, la polymérisation par coordination, la polymérisation électrochimique et enfin la polymérisation par polycondensation. Dans le dernier cas, les catalyseurs modifiés obtenus par polycondensation conduisent à des polymères linéaires ou bien cycliques, ces derniers étant appelés « calix-salens ».

Vu le succès de ces méthodes d'hétérogénéisation et l'efficacité des catalyseurs hétérogénéisés, les recherches dans ce domaine se sont intensifiées, elles sont toujours en cours et c'est dans ce contexte que se situe notre projet de thèse.

5. But du travail

Le projet de recherche que nous développons se place dans le contexte de la chimie éco-compatible avec le développement de nouveaux matériaux polymères organiques performants pour la catalyse (asymétrique) hétérogène. Il vise particulièrement la synthèse et la valorisation de complexants organiques de type polysalens obtenus par polycondensation à partir de monomères de type dialdéhydes et diamines. En effet, il est possible de préparer de nouveaux polymères de type salen par des réactions de polycondensation faisant intervenir des diamines et des dialdéhydes de structure variée. Ces nouveaux matériaux seront testés pour leur aptitude à promouvoir différentes réactions dans des conditions de catalyse asymétrique hétérogène.

6. Description du plan du manuscrit

Le chapitre I sera consacré à l'étude bibliographique des principales méthodes de récupération et de recyclage de catalyseurs de type salen. Une courte introduction rapportera

brièvement les méthodes d'hétérogénéisation des complexes par greffage sur des supports et aussi les autres méthodes d'hétérogénéisation seront présentées. Une partie majeure sera réservée pour détailler les méthodes de polymérisation des complexes qui consistent à rendre les catalyseurs insolubles par la préparation des polymères directement à partir des ligands classiques de type salen.

Dans le chapitre II, nous décrivons les différentes méthodes de préparation des calix-salens décrites dans la bibliographie ainsi que leurs applications. Ensuite, nous détaillerons la synthèse d'une série de dialdéhydes par différentes voies de synthèse et leur caractérisation, mais également la préparation d'une nouvelle classe de calix-salens préparés par condensation entre les dialdéhydes préparés et des diamines chirales et leur caractérisation.

Le chapitre III sera consacré à la description des applications des complexes calix-salens en catalyse asymétrique qui existent dans la bibliographie. Dans une deuxième section, nous présenterons les complexes préparés à partir des calix-salens chiraux ainsi que leurs applications en tant que promoteurs chiraux en catalyse asymétrique. La réaction de Henry asymétrique et la réaction de dédoublement cinétique hydrolytique sont choisies pour tester les nouveaux complexes de calix-salens chiraux développés au laboratoire.

1. Introduction

La commercialisation de composés optiquement purs par les industries pharmaceutiques et la chimie fine a incontestablement augmenté ces dernières années. Parmi les diverses méthodes pour produire sélectivement un seul énantiomère, la catalyse asymétrique est la méthode la plus attractive en raison de son économie d'atome et de son rôle, dans certains cas, dans l'amplification de la chiralité. Toutefois, la contribution de la catalyse asymétrique à la production industrielle globale des produits chimiques chiraux se développe à un rythme beaucoup plus lent que prévu initialement. La principale raison de cette lente mise en œuvre est la perte des catalyseurs coûteux en fin de réaction, d'où la nécessité d'avoir des catalyseurs chiraux réutilisables.

Pour ces raisons, la catalyse évolue vers la transformation des catalyseurs homogènes en systèmes catalytiques récupérables qui peuvent être facilement séparés du mélange réactionnel et réutilisés plusieurs fois sans perte ni de leur activité élevée ni de leur sélectivité.

L'intérêt des complexes de type salen est pratiquement illimité en catalyse, ces complexes sont polyvalents et utilisés avec succès dans de nombreuses réactions catalytiques. Ainsi leur application comme catalyseurs hétérogènes a fait l'objet d'un intérêt majeur ces dernières années et les complexes de type salen ont été modifiés par de nombreuses procédures pour pouvoir être facilement récupérés.

Ce chapitre couvre les méthodologies élaborées pour la récupération et la réutilisation des ligands salen chiraux. Dans une section préliminaire, nous présenterons d'une manière générale les méthodes de greffage des ligands salen sur des supports solides, organiques ou inorganiques par différents types de liaisons; un exemple avec des commentaires généraux sera présenté pour chacune de ces stratégies. La partie finale sera consacrée aux méthodes qui font intervenir les ligands salen en tant que monomères pour la préparation de polymères solubles ou insolubles, donc les méthodes de polymérisation des ligands salen qui nous intéressent le plus dans le cadre du travail, avec un accent sur les développements les plus récents.

2. Immobilisation par greffage sur des supports insolubles

Les principales méthodes employées pour la récupération et la réutilisation des catalyseurs consistent à greffer les complexes salen sur des supports solides (Fig. 7). Les méthodes de greffage covalent ou non covalent sur des supports organiques ou inorganiques

ont été résumées dans des revues.^{20,21,23} La structure des complexes est en effet modifiée pour qu'ils soient greffés ou incorporés dans une matrice insoluble. L'interaction des complexes avec les supports solides insolubles peut être, selon la nature du support, soit coulombienne ou covalente.

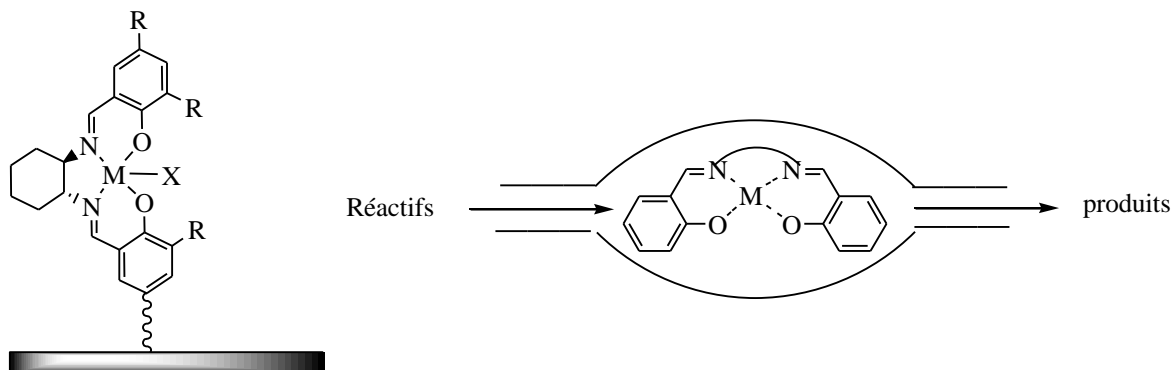


Fig. 7: Schéma général du greffage de complexes salen sur supports

Les supports peuvent être des polymères organiques ou inorganiques, qui possèdent, les uns par rapport aux autres, des avantages diversifiés. Dans les deux cas, la stabilité des sites catalytiques et le maintien de l'activité catalytique sont les conditions essentielles pour une réutilisation efficace de chaque système. Les supports inorganiques ont été largement utilisés comme supports pour les complexes salen chiraux dans la dernière décennie.

2.a. Greffage sur supports inorganiques

Il existe une très grande diversité dans les stratégies d'immobilisation des complexes salen sur les supports inorganiques. Elles visent l'immobilisation des complexes salens homogènes, sans fonctionnalisation spécifique, comme par exemple l'encapsulation de ces catalyseurs dans des cavités de zéolithes tridimensionnelles à larges pores (Fig. 8)²⁴ mais également des procédures synthétiquement plus exigeantes dans lesquelles des complexes salens avec des fonctionnalités spécifiques sont synthétisés pour une immobilisation covalente sur le support inorganique.²⁵ Beaucoup de matériaux inorganiques de structures différentes sont disponibles pour l'immobilisation de tels complexes comme la silice, les supports mésoporeux et les zéolithes.

²³ (a) P. McMorn, J. Hutchings Graham, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 108; (b) D. E. Bergbreiter, J. Tian, C. Hongfa, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 530.

²⁴ (a) V. Mirkhani, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, B. Bahramian, A. Mallekpoor-Shalamzari, *Appl. Catal. A* **2007**, 321, 49; (b) G. Li, L. Chen, J. Bao, T. Li, F. Mei, *Appl. Catal. A* **2008**, 346, 134; (c) D. Zhu, F. Mei, L. Chen, T. Li, W. Mo, G. Li, *Energy Fuels* **2009**, 23, 2359.

²⁵ A. K. Crane, M. J. MacLachlan, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 17.

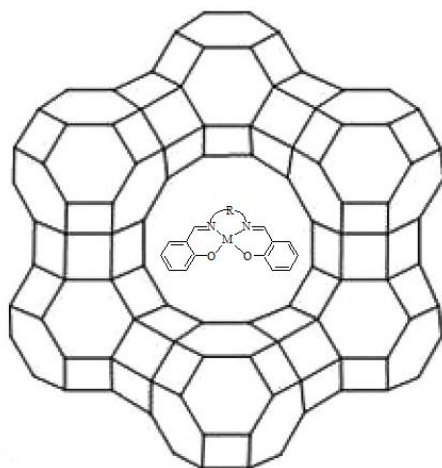


Fig. 8: Salen encapsulés dans des zéolithes ²⁶

L'utilisation de supports inorganiques donne quelques avantages comparée à celle d'autres types de supports. Ces supports sont en effet insolubles dans la plupart des solvants organiques, leur stabilité chimique et thermique est compatible avec une large gamme de réactifs dans des conditions expérimentales variées. Aussi, la résistance mécanique des supports solides inorganiques les rend moins sensibles à l'abrasion sous agitation ce qui est essentiel pour les manipulations impliquant des processus de recyclage et des réacteurs en flux continu. En effet, un des problèmes majeurs dans la conception d'un processus industriel est la diminution possible de la taille des particules du catalyseur due à l'abrasion mécanique, cette question étant particulièrement importante lorsque des billes de polymères sont utilisées comme des supports.

L'immobilisation sur les supports inorganiques peut se grouper en trois grandes catégories selon la nature de l'interaction entre le support et le ligand. Dans la section qui suit, nous décrirons brièvement ces trois grandes catégories. L'accessibilité des sites catalytiques est particulièrement déterminante pour l'efficacité de ces catalyseurs et elle dépend de leur nombre, de leur répartition, ainsi que de la porosité du support.

Les systèmes salen-métal peuvent être encapsulés dans des micro- et mésopores de zéolithes. En utilisant une technique "ship-in-bottle" ²⁷ des ions métalliques et des ligands réagissent dans les pores de la zéolithe pour former un complexe métallique qui est alors trop grand et rigide pour diffuser à l'extérieur du pore.

Un avantage de l'utilisation d'un complexe salen-métal encapsulé dans une zéolithe comme catalyseur hétérogène est que l'hôte zéolithique peut introduire une sélectivité de

²⁶ M. Salavati-Niasari, M. Shakouri-Arani, F. Davar, *Microporous Mesoporous Mater.* **2008**, 116, 77.

²⁷ A. Corma, H. Garcia, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 1143.

forme dans le système catalytique; seuls les substrats ayant une taille permettant la diffusion intra-cristalline pouvant en effet atteindre le catalyseur pour réagir. D'autre part, l'encapsulation peut avoir un effet positif sur la stabilité du complexe salen encapsulé, prolongeant ainsi sa durée de vie. L'augmentation de la stabilité découle de la protection du cadre inerte zéolithe, ce qui rend plus difficile la dégradation du complexe.

Les principales limitations de cette méthode sont généralement la diminution de la vitesse de la réaction et le TOF par rapport aux résultats obtenus en présence du catalyseur homogène correspondant, dues à la restriction de la diffusion des substrats à l'intérieur des pores. Dans certains cas également, une diminution de la sélectivité peut être observée.

Kim et ses collaborateurs ont encapsulé le 3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldéhyde et la diamine chirale (1*S*,2*S*)-diaminocyclohexane, comme précurseurs du ligand de Jacobsen, à l'intérieur de la zéolithe MFI.²⁸ Le sel de cobalt de l'acide 4-nitrobenzènesulfonique est ensuite ajouté pour former le complexe désiré. Ce nouveau catalyseur a été testé dans la réaction d'ouverture asymétrique des époxydes terminaux en présence de AlCl₃ ou InCl₃ mais les valeurs d'excès énantiomériques obtenues en utilisant cette méthode d'immobilisation dans les zéolites reste généralement faibles.

Une autre méthodologie est développée qui consiste en une immobilisation d'un complexe électriquement chargé homogène par interactions non covalente sur la surface externe de matériaux solides inorganiques non poreux comme la silice ou à l'intérieur des solides mésoporeux de dimensions plus grandes tels que les zéolites. Les avantages des liaisons non covalentes sont liés à la simplicité de la procédure expérimentale pour l'immobilisation du complexe sur le solide. En effet, le complexe homogène et le support inorganique sont simplement agités ensemble et conduisent aux complexes hétérogènes avec une adsorption importante qui empêche la perte du métal durant la réaction catalytique.

Il existe plusieurs types de supports inorganiques qui sont utilisés pour immobiliser les complexes par interactions non-covalentes, tels les supports mésoporeux (SBA, MCM..),²⁹ la silice amorphe,³⁰ et plusieurs autres matériaux.³¹

²⁸ X. F. Guo, Y. S. Kim, G. J. Kim, *Top Catal.* **2009**, 52, 153.

²⁹ (a) Q. Wu, K. Li, W. Li, F. Ma a, S. Zhang a, F. Su, Y. Guo, Y. Wang, *Catalysis Communications* **2010**, 12, 238; (b) R. Ji, K. Yu, L. Lou, Z. Gu, S. Liu, *J. Inorg. Organomet. Polym.* **2010**, 20, 675; (c) T. Ben Zid, I. Khedher, A. Ghorbel, *Reac Kinet Mech Cat* **2010**, 100,131.

³⁰ S. Weia, Y. Tanga, X. Xua, G. Xua, Y. Yub, Y. Suna, Y. Zheng, *Appl. Organometal. Chem.* **2011**, 25, 146.

³¹ Ziyong Jia, Xiangkai Fu, Yunfei Luo, Huaizhi Zhang, Xuemei Huang, Hao Wu, *J. Inorg. Organomet. Polym.* **2012**, 22, 415.

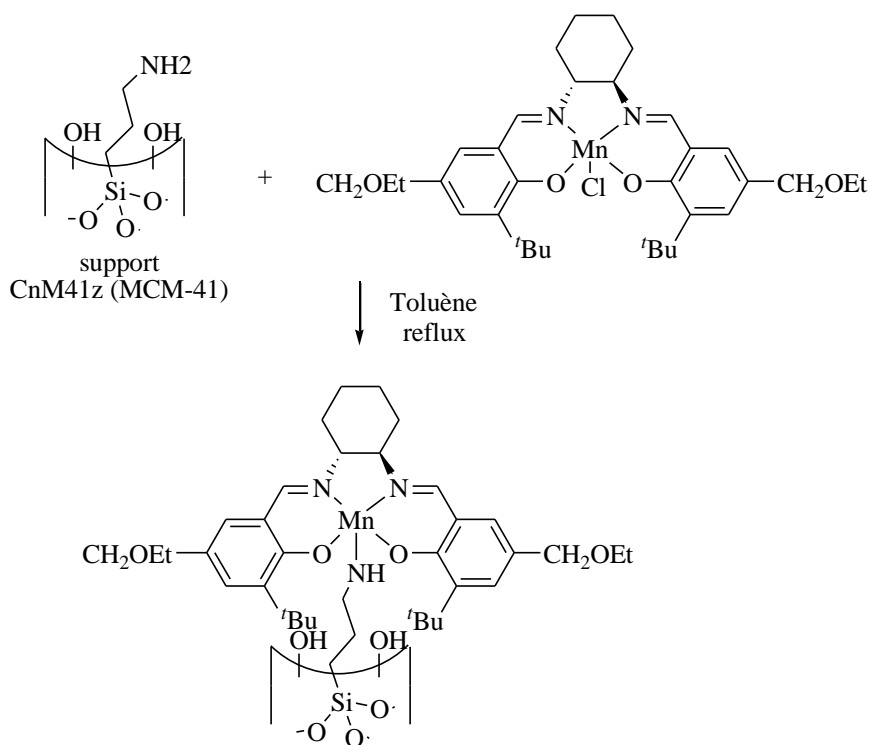


Fig. 9: Processus de synthèse du catalyseur hétérogène C_nM41z³²

En ce qui concerne l'utilisation des solides mésoporeux comme support (Fig. 9), l'un des principaux avantages est leur surface spécifique importante. Toutefois, en tenant compte de l'instabilité des matériaux mésoporeux, qui provoque la détérioration de leur structure poreuse ainsi que leur prix élevé, leur efficacité en catalyse n'est pas toujours supérieure (en particulier lors de la réutilisation du catalyseur solide) à celle obtenue par la silice amorphe non poreuse (Fig. 10).

³² J. Hu , L. Lou, S. Jiang, K. Yu b, Z. Gu, R. Ji, Y. Dong, S. Liu, *Microporous and Mesoporous Materials* **2011**, 142, 214.

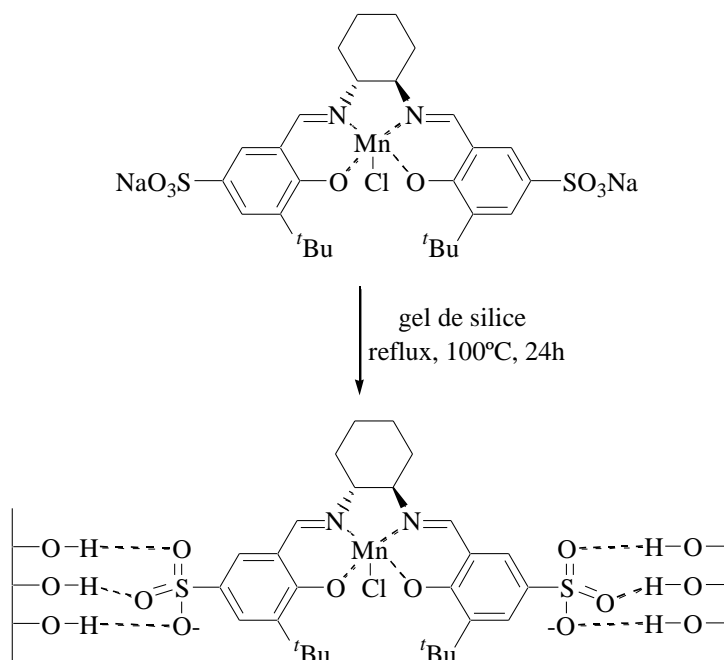


Fig. 10: Catalyseurs chiraux immobilisés sur des supports de type silice par liaisons hydrogènes.

D'autres types de matériaux inorganiques existent comme les supports hybrides organique-inorganique dont la liaison avec les complexes organométalliques est toujours une liaison de coordination.

L'immobilisation non covalente sur support est particulièrement intéressante puisque le complexe n'est pas soumis à des modifications structurales préliminaires importantes. Ces immobilisations se présentent sous forme d'interactions électrostatiques ou par l'insertion du catalyseur dans des cavités de supports organiques ou inorganiques.

Wang et ses collaborateurs ont décrit un exemple d'immobilisation non-covalente sur une couche de polymère hybride organique-inorganique de zinc-poly(styrène-phenylvinylphosphonate)-phosphate (ZnPS-PVPA) **4** synthétisé dans des conditions douces. Le diphenol modifié ZnPS-PVPA a été utilisé avec succès pour immobiliser les complexes salen-Mn (III) chiraux par une coordination axiale (Fig. 11).³³ Les catalyseurs chiraux hétérogènes obtenus présentent une activité et une énantiosélectivité excellentes pour l'époxydation asymétrique d'oléfines non fonctionnalisées en utilisant le périodate de sodium comme oxydant. Par ailleurs, ces catalyseurs synthétisés se sont révélés relativement stables, ils peuvent être séparés du milieu réactionnel par simple filtration et recyclés au moins dix fois sans perte évidente d'activité ni d'énantiosélectivité. Ces nouveaux catalyseurs ont été utilisés

³³ X. Hu, X. Fu, J. Xu, C. Wang, *J. Org. Chem.* **2011**, 696, 2797.

efficacement à grande échelle, pour transformer 40 mmol de l'oléfine dans la réaction d'époxydation, avec une conservation de l'énantiosélectivité, ce qui met en perspective leur application dans l'industrie.

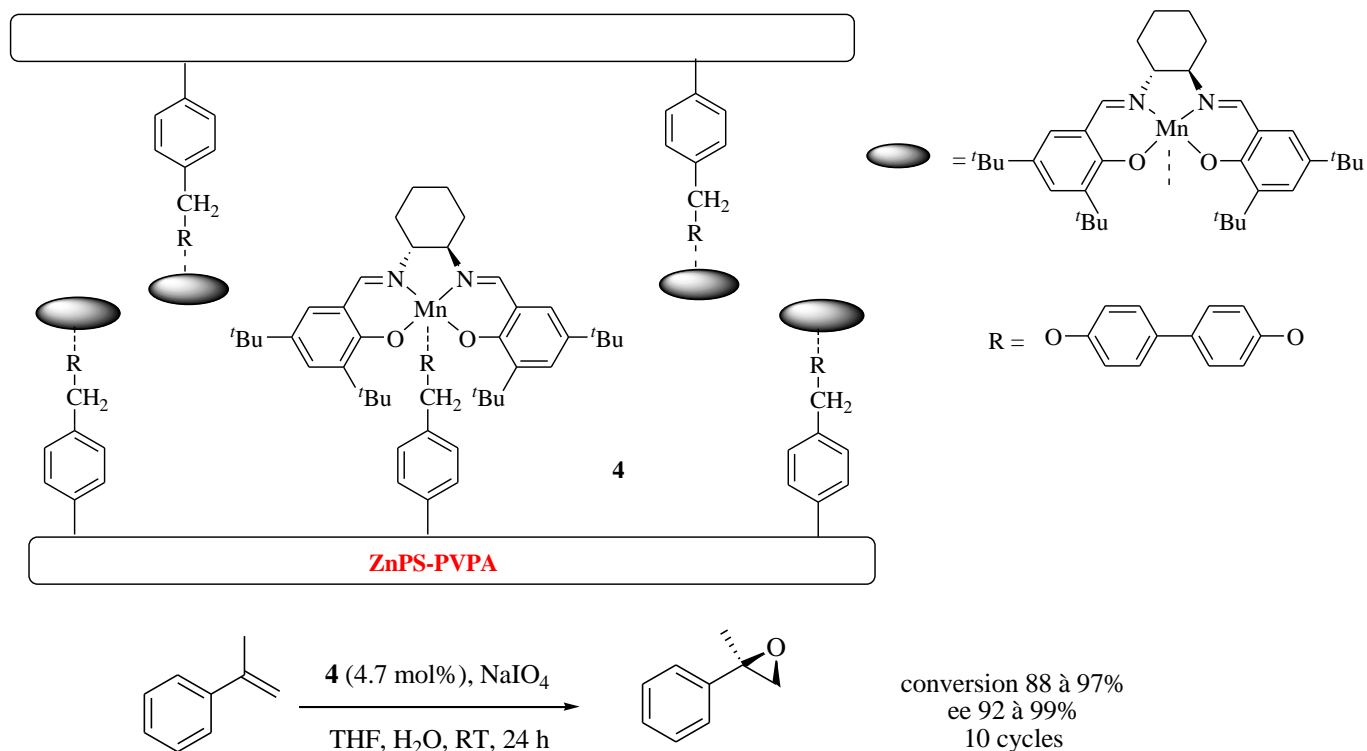


Fig. 11 : Catalyseur greffé sur un support hybride.

Dans ce contexte, de nombreuses équipes se sont intéressées particulièrement aux stratégies de synthèse par immobilisation non covalente se basant sur les interactions électrostatiques entre les catalyseurs imprégnés dans les cavités de supports inorganiques et même organiques. En revanche, le problème majeur de cette procédure est la perte de l'activité durant la procédure de recyclage. Cela est probablement dû à la liaison faible non covalente entre le catalyseur et le support, provoquant le relargage du catalyseur après chaque cycle. Certains chercheurs se sont donc dirigés vers l'immobilisation sur supports par des liaisons covalentes.

Des complexes salens chiraux modifiés par un groupe vinyle ont été immobilisés sur un gel de silice hydrophobe de type 3-mercaptopropyle-silylé via la formation de liaisons covalentes. Cette addition de type radicalaire est médiée par l'AIBN entre les groupes SH et

les liaisons styryle des monomères.³⁴ Les complexes immobilisés de type Mn- et Cr-salen ont été testés dans des réactions d'époxydation énantiosélective et dans des réactions d'hétéro-Diels-Alder entre des aldéhydes et le diène de Danishefsky (Fig. 12). Les énantiosélectivités des deux réactions sont très similaires à celles rapportées pour les conditions homogènes. Après cinq à sept cycles une légère diminution de l'excès énantiomérique est observée pour la réaction d'époxydation. La réaction d'hétéro-Diels-Alder catalysée en conditions homogènes par le ligand de Jacobsen complexé avec le chrome montre une relation linéaire entre l'excès énantiomériques du catalyseur et celui du produit, cela indique qu'il existe qu'une participation unique du catalyseur. En revanche, les complexes supportés présentent une relation non linéaire, une interaction de plusieurs sites catalytiques est possible dans ce cas.

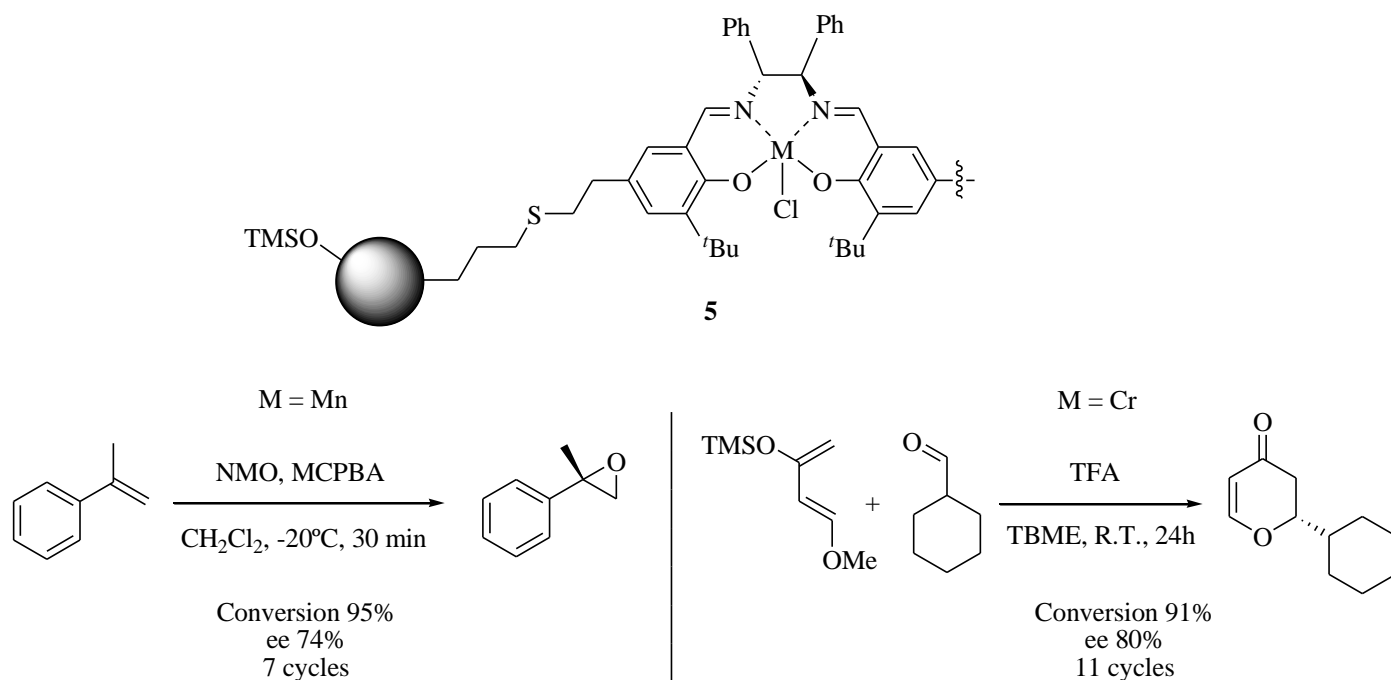


Fig. 12: Catalyseurs greffés par des liaisons covalentes sur silice hydrophobe.

En comparant les deux catalyseurs précédents, le catalyseur immobilisé par coordination axiale sur le support de diphenol modifié ZnPS-PVPA, discuté au paragraphe précédent, semble être plus efficace et plus stable dans la réaction d'époxydation du méthylstyrène par rapport au catalyseur immobilisé par liaison covalente sur le support de silice hydrophobe. Ceci peut être argumenté par les modifications électroniques réalisées au

³⁴ A. Heckel, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta.* **2002**, 85, 913.

niveau du ligand durant le greffage covalent et par la suite au niveau des centres métalliques où se déroule la catalyse dans le catalyseur immobilisé par une liaison covalente sur la silice.

Le greffage de complexes salens peut être réalisé aussi sur d'autres types de supports, tels les supports organiques par des liaisons covalentes ou ioniques.

2.b. Supports organiques

Les supports organiques utilisés pour ce type de stratégies sont des polyoléfines et surtout des polystyrènes. Le principal intérêt de ces matériaux consiste dans le fait qu'ils possèdent des propriétés structurales variées, selon le taux de réticulation ou de fonctionnalisation, selon leur porosité ou leur aptitude au gonflement.

Peu de travaux concernent l'immobilisation de catalyseurs de manière non covalente sur les supports organiques. En effet, peu de supports organiques chargés existent sur lesquels les complexes salen peuvent être immobilisés par échange d'ions avec la partie chargée de la résine.³⁵ La plupart des groupes se sont dirigés vers l'immobilisation par des liaisons covalentes. Les complexes impliqués dans ce type de greffage sont modifiés pour qu'ils soient polymérisés ou incorporés dans une matrice pendant leur préparation. Cette approche, même si elle est synthétiquement plus exigeante en raison de la nécessité de préparer des ligands non symétriques, permet d'avoir des complexes ancrés par des liaisons fortes sur les supports (Fig. 13).

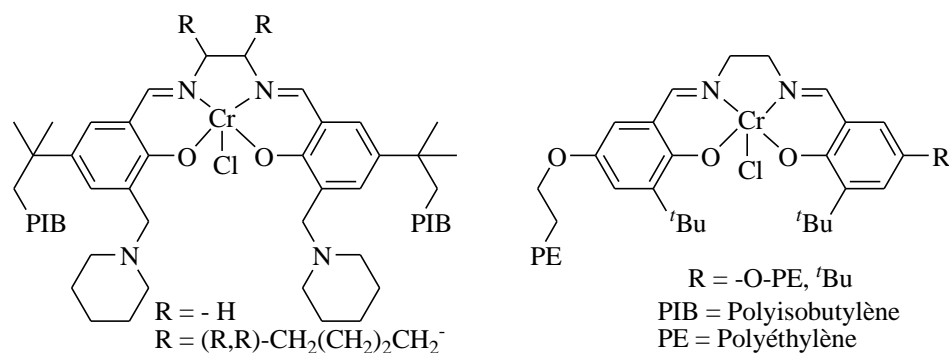


Fig. 13: Structure de catalyseurs Cr(III)-salen supportés sur des structures de type polyoléfine³⁶

Finalement, le greffage des complexes salen sur supports organiques ou inorganiques est une méthode très intéressante qui a été bien développée par de nombreuses équipes. Dans toutes les stratégies présentées précédemment, des modifications structurales ont été réalisées

³⁵ B. M. Choudary, T. Ramani, H. Maheswaran, L. Prashant, K. V. S. Ranganath, K.V. Kumar, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 493.

³⁶ D. E. Bergbreiter, C. Hobbs, C. Hongfa, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 523.

au niveau du catalyseur pour l'insolubiliser ce qui rend parfois l'accessibilité aux sites catalytiques plus difficiles.

3. Catalyseurs récupérables utilisés en condition homogène

De nombreux chercheurs se sont dirigés vers des méthodes de synthèse plus simples dans lesquelles les modifications structurales au niveau des catalyseurs sont mineures, n'affectant pas leur solubilité dans les solvants de la réaction visée. Ces catalyseurs sont utilisés en conditions homogènes puis sont récupérés par précipitation dans un solvant approprié suivie d'une filtration du milieu réactionnel. Les systèmes utilisés en phase homogène mais récupérables présentent plusieurs avantages tout en respectant le principe de la catalyse homogène : une bonne énantiosélectivité, un rendement de réaction élevé proche de celui obtenu par les catalyseurs homogènes classiques et une cinétique simple sans problèmes de transfert de masse.

Venkataraman et ses collaborateurs ont synthétisé le complexe **6** à base de titane fixé sur un polyéthylène glycol PEG par l'intermédiaire d'acide glutarique (Fig. 14).³⁷ Ce polymère soluble a été testé dans la réaction de silylcyanation du benzaldéhyde asymétrique. Ils ont décrit une méthode simple appelée soxhlet-dialyse pour la récupération du catalyseur soluble à la fin de la réaction.

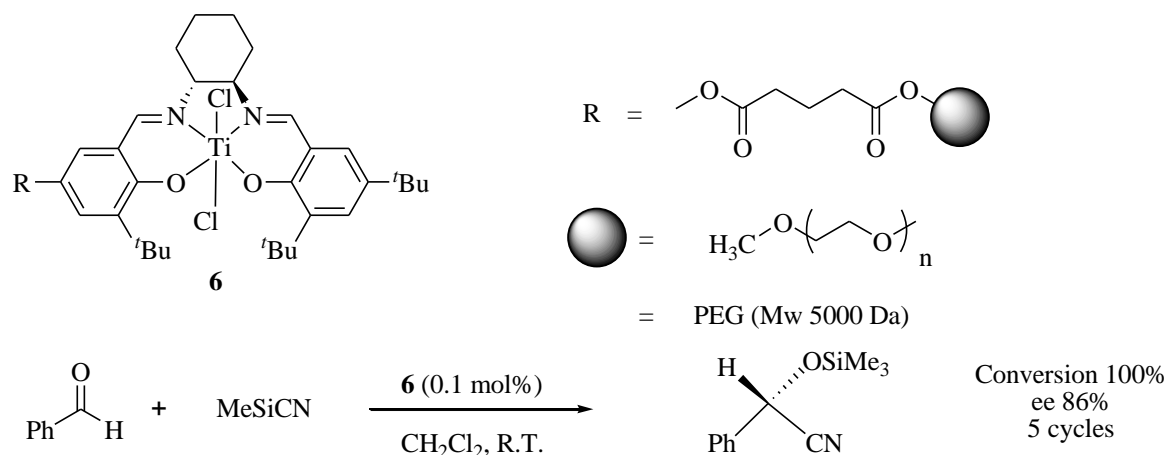


Fig. 14: Réaction réalisée en milieu homogène et catalyseur récupéré en fin de réaction par Soxhlet-Dialyse.

Le principe de cette méthode est d'utiliser un sac de dialyse en remplacement des cartouches habituelles de l'appareil soxhlet. En utilisant cette méthode, le complexe de titane supporté sur le PEG a pu être récupéré dans le sac de dialyse et ce catalyseur a pu être réutilisé au moins cinq fois sans aucune perte d'activité et d'énantiosélectivité. En comparant

³⁷ U. K. Anyanwu, D. Venkataraman, *Green Chem.* **2005**, 7, 424.

avec la dialyse normale, cette nouvelle méthode minimise la quantité de solvant utilisé à cause du recyclage du solvant par reflux.

Plusieurs autres équipes se sont intéressées à la synthèse de catalyseurs solubles modifiés afin de pouvoir les précipiter en fin de réaction dans un solvant approprié. Dans ces cas cependant, il n'est pas possible de concevoir des processus en flux continu pour ce type de catalyse.

D'autres exemples peuvent être trouvés dans lesquels les catalyseurs à base de salen sont utilisés dans des conditions biphasiques, dans des milieux non-conventionnels permettant leur recyclage. Cette approche se base aussi sur le fait que la structure de ces catalyseurs est modifiée le moins possible pour qu'ils restent solubles dans ces solvants originaux pour parfaire leur affinité aux conditions réactionnelles.

4. Utilisation d'un milieu non-conventionnel

L'utilisation d'un milieu non-conventionnel peut être une autre procédure de récupération des catalyseurs chiraux dans des conditions homogènes ou biphasiques. Pour respecter le principe de la chimie verte, le milieu réactionnel est étudié afin de pouvoir remplacer les solvants organiques volatils et toxiques par des solvants éco-compatibles. Plusieurs milieux réactionnels ont été décrits et utilisés tels les liquides ioniques qui sont devenus populaires ces dernières années mais aussi encore plus récemment le CO₂ supercritique ou les solvants fluorés. Kureshy et ses collaborateurs ont réalisé la réaction de dédoublement cinétique aminolytique du trans-oxyde de stilbène par l'aniline en utilisant le catalyseur de Jacobsen complexé avec du chrome et le liquide ionique 1-butyl-3-méthylimidazolium[bmim]PF₆ comme milieu réactionnel (Fig. 15).³⁸ Un rendement excellent de 98% et un excès énantiomérique supérieur à 99% ont été obtenus pour l'amino-alcool correspondant après 4 h de réaction. Six cycles ont été réalisés avec une légère perte de l'activité et une conservation de l'énantioselectivité. Le catalyseur et les réactifs étant dissous dans le liquide ionique, la réaction catalytique se déroule dans cette phase. La récupération du catalyseur du milieu réactionnel est réalisée par une simple extraction du liquide ionique avec de l'hexane.

³⁸ R. I. Kureshy, M. Kumar, S. Agrawal, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, H. C. Bajaj, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 451.

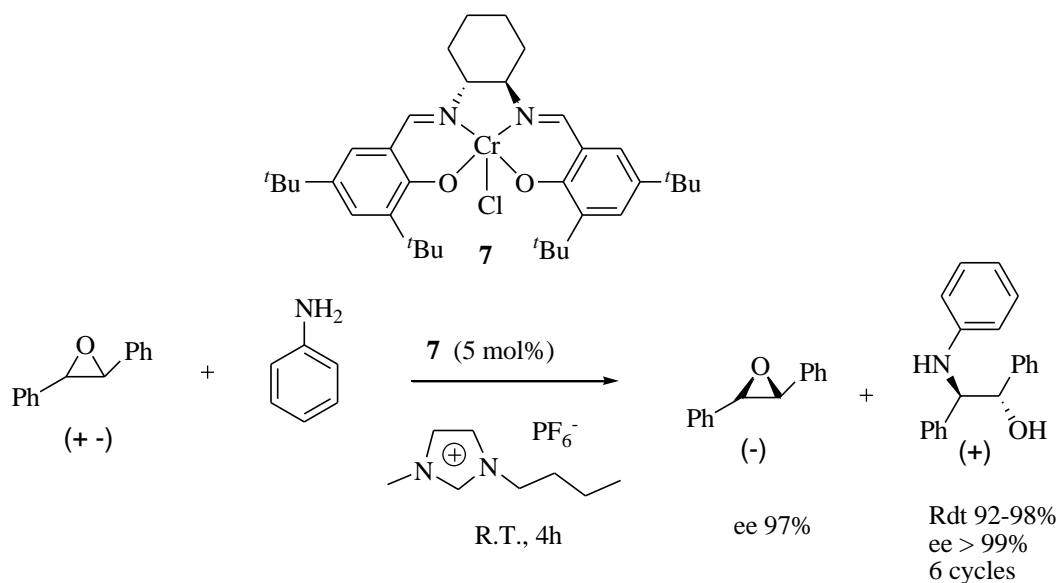


Fig. 15: Catalyse réalisée dans un liquide ionique en milieu homogène.

Quelques exemples ont été publiés traitant de l'utilisation de milieux non conventionnels en catalyse en présence de complexes de type salen. L'utilisation de solvants fluorés a été rapportée,³⁹ mais leur application reste peu développée probablement parce que ces solvants sont encore assez chers. Le CO₂ supercritique n'a pas été également très étudié et nous pouvons imaginer les limitations imposées par la nécessité d'un équipement spécifique. De nos jours, les liquides ioniques sont très populaires et beaucoup d'études sont consacrées à la préparation de leurs formes chirales.⁴⁰ Ils sont alors directement utilisés comme catalyseurs ou auxiliaires chiraux plutôt que comme solvants.

Parmi les différentes stratégies utilisées pour la récupération et la réutilisation des catalyseurs, l'utilisation de polymères organiques comme support pour hétérogénéiser les catalyseurs solubles actifs présente des avantages importants en raison du microenvironnement unique créé pour les réactifs au sein de la matrice polymère. La polarité, la conformation, la texture, et la géométrie peuvent conduire à une augmentation de la sélectivité des réactions catalytiques, à une meilleure stabilité des catalyseurs, et à l'amélioration possible de la régiosélectivité en raison de l'encombrement stérique. Un grand nombre de revues décrivent l'utilisation de polymères, solubles ou insolubles, dérivés du styrène ou d'autres monomères, afin de développer des systèmes catalytiques récupérables et réutilisables.⁴¹

³⁹ M. Cavazzini, A. Manfredi, F. Montanari, S. Quici, G. Pozzi, *Chem. Commun.* **2000**, 2171.

⁴⁰ B. Ni, A. D. Headley, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4426.

⁴¹ Q.-H. Fan, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3385.

5. Hétérogénéisation par polymérisation

Un des moyens de rendre les catalyseurs chiraux insolubles en modifiant le moins possible la chiralité dans la chaîne du polymère pour conserver une activité catalytique la plus proche possible de la catalyse homogène, est de préparer des polymères directement à partir des ligands salen classiques. Contrairement à la procédure précédente d'immobilisation covalente sur des supports solides, le support est ici synthétisé durant l'étape même d'immobilisation du catalyseur. Plusieurs méthodes de polymérisation ont été étudiées, elles sont basées sur la synthèse de catalyseurs modifiés par des fonctions polymérisables qui peuvent conduire à des polymères linéaires ou branchés. Le catalyseur correspondant peut être facilement récupéré par simple filtration ou centrifugation à la fin de la réaction catalytique. Dans ce qui suit, nous détaillerons les différentes méthodes de polymérisation des complexes de type salen et leur application en catalyse.

Parmi les différents types de matrices polymères utilisés comme support de catalyseurs chiraux, le polystyrène (PS) est le plus populaire en raison de ses propriétés uniques, sa robustesse mécanique élevée, son inertie chimique, sa disponibilité, sa préparation peu coûteuse, la facilité de sa fonctionnalisation et sa réticulation.⁴² La procédure généralement la plus utilisée pour la formation de polymères modifiés par le polystyrène est la voie radicalaire.

5.a. Polymérisation radicalaire

La copolymérisation d'un complexe salen-manganèse chiral avec du styrène et du divinylbenzène en présence d'AIBN utilisé comme initiateur de polymérisation radicalaire a conduit à un nouveau système catalytique hétérogène qui s'est révélé efficace dans la réaction d'époxydation asymétrique des oléfines non-fonctionnalisées avec une énantiosélectivité prometteuse (Fig. 16).⁴³ Le catalyseur est facilement récupéré et réutilisé dans cinq cycles successifs sans perte d'activité ni d'énantiosélectivité.

⁴² C. A. McNamara, M. J. Dixon, M. Bradley, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3275.

⁴³ F. Minutolot, D. Pinit, P. Salvadori, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3375.

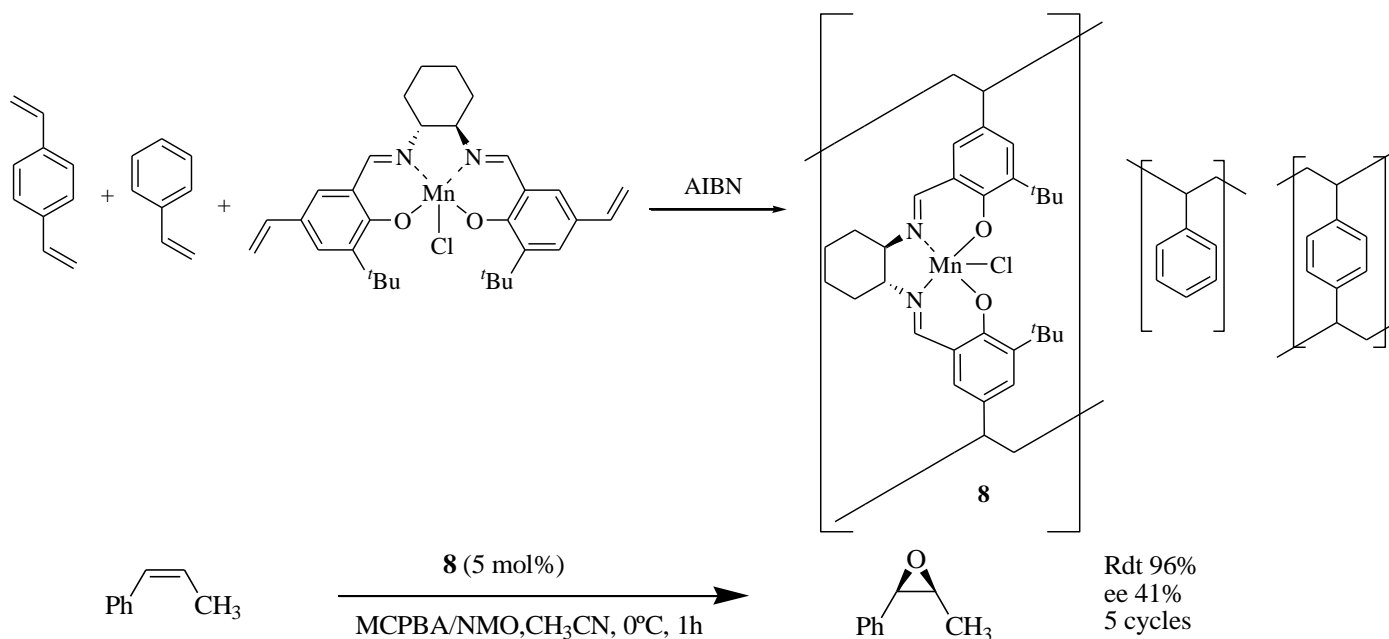


Fig. 16 : Polymère hétérogène à base de Mn obtenu par polymérisation radicalaire

Weck et ses collaborateurs ont préparé un salen modifié par une fonction styrène via un lien polyéthylène glycol qui a été polymérisé par un mécanisme radicalaire en présence d'AIBN puis complexé avec des sels de cobalt.⁴⁴ Selon une modification systématique de la longueur de la chaîne des oligo(éthylène glycol) et de la densité des complexes cobalt-salen, les auteurs ont pu déterminer une flexibilité et une densité optimale du catalyseur polymérique Co-salen pour optimiser la réaction de dédoublement cinétique hydrolytique des époxydes racémiques terminaux, qui suit un mécanisme de coopérativité bimétallique. Pour $m = 1$, la proximité des unités Co-salen permet une coopérativité des sites catalytiques et fournit au catalyseur une efficacité optimale dans cette réaction, comparable à celle du catalyseur homogène correspondant, voire meilleure (Fig. 17). Plusieurs variétés d'époxydes racémiques ont été utilisées, dans tous les cas l'époxyde (*R*) est obtenu avec un excès énantiomérique supérieur à 98% au bout de 6 à 24 h avec un taux catalytique de 0.01–0.1 mol%. Cependant, aucun recyclage n'a été réalisé.

⁴⁴ X. Zheng, C. W. Jones, M. Weck, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 255.

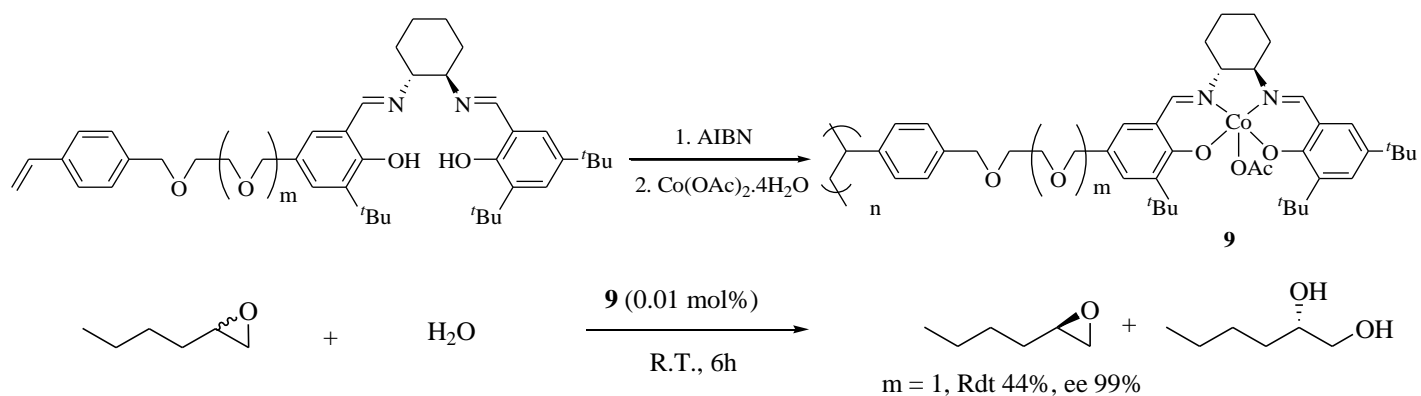


Fig. 17 : Polymère hétérogène à base de Co obtenu par polymérisation radicalaire

5.b. Polymérisation par coordination

Les polymères de coordination poreux, en particulier cristallins ont reçu beaucoup d'attention pour leur potentielle application dans les domaines de la catalyse hétérogène.⁴⁵ Le mariage de complexes salen avec les matériaux poreux est un moyen prometteur de combiner les propriétés intéressantes du complexe salen avec ceux de la structure poreuse.²⁵

La formation de polymères de coordination par la réaction du [bis (catéchol) salen] Mn (III) avec plusieurs ions métalliques di-et trivalents a été décrite (Fig. 18). Ces polymères fonctionnent comme catalyseurs énantiosélectifs dans la réaction d'époxydation et présentent une activité catalytique comparable à celle du [bis (catéchol) salen] Mn(III) homogène correspondant surtout pour l'époxydation énantiosélective du 2,2-diméthyl-2H-chromène. A la fin de la réaction, le mélange est centrifugé et le milieu réactionnel est décanté. Ainsi, le catalyseur peut être recyclé jusqu'à dix fois avec une perte minime de l'activité et aucune perte d'énantiosélectivité.⁴⁶

⁴⁵ (a) D. Farrusseng, S. Aguado, C. Pinel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7502; (b) S. Kitagawa, R. Kitaura, S. Noro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2334; (c) A. K. Cheetham, C. N. R. Rao, R. K. Feller, *Chem. Commun.* **2006**, 4780; (d) C. Janiak, *Dalton Trans.* **2003**, 2781; (e) U. Mueller, M. Schubert, F. Teich, H. Puetter, K. Schierle-Arndt, J. Pastre, *J. Mater. Chem.* **2006**, 16, 626; (f) A. Y. Robin, K. M. Fromm, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 2127; (g) Y. Y. Liu, J. F. Ma, J. Yang, Z. M. Su, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 3027.

⁴⁶ S. Cho, T. Gadzikwa, M. Afshari, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4863.

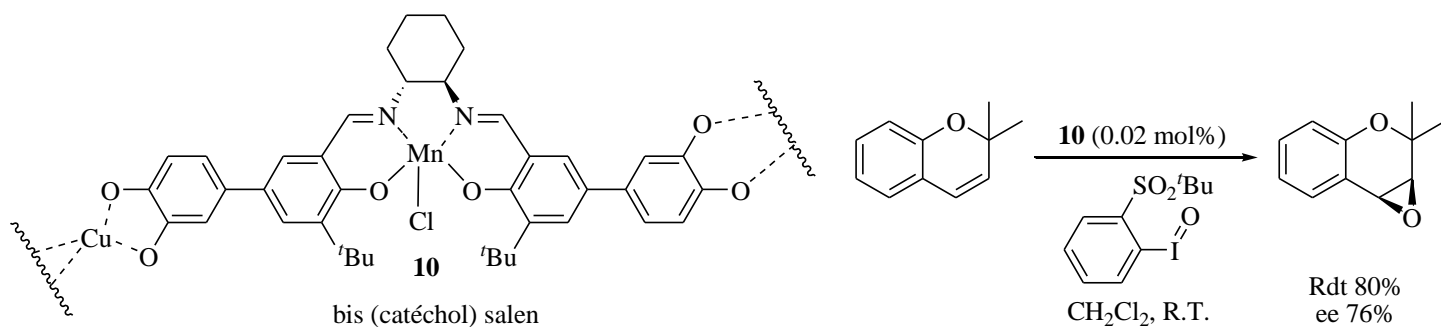


Fig. 18 : Polymères modifiés par le bis-catéchol obtenus par coordination

Un composé microporeux organo-métallique utilisant un Mn-salen chiral modifié par une pyridine et associé avec du biphényldicarboxylate (bpdc) en présence de zinc (Fig. 19) a démontré son efficacité comme catalyseur asymétrique pour l'époxydation d'oléfines, avec des rendements et des excès énantiomériques qui rivalisent avec ceux de l'analogue homogène. Trois cycles successifs sont réalisés, ainsi à la fin de chaque réaction catalytique le catalyseur dispersé dans le milieu réactionnel peut être facilement décanté par centrifugation.⁴⁷

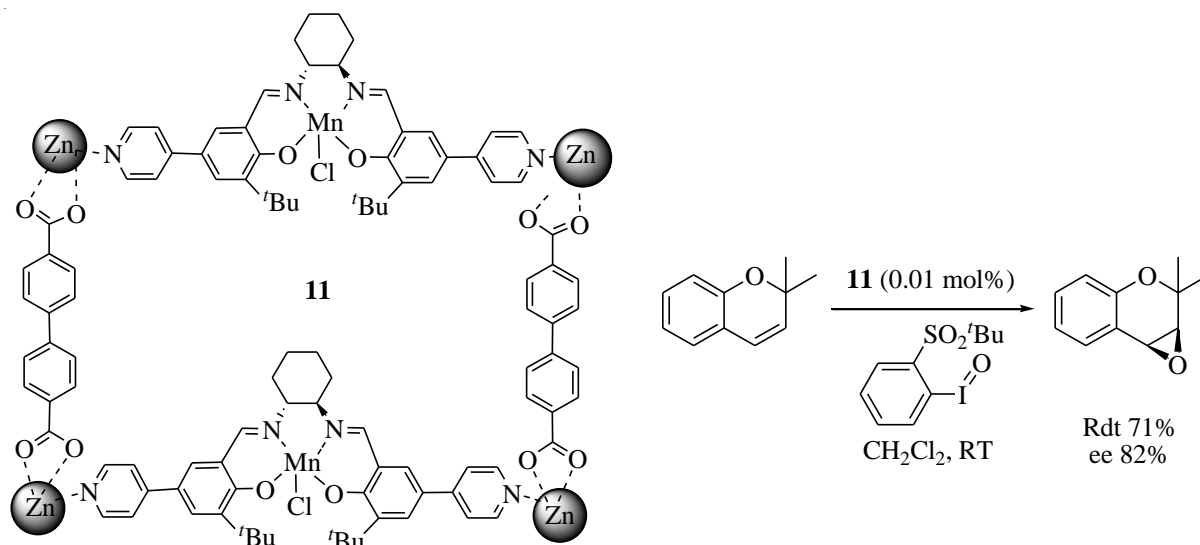


Fig. 19 : Test catalytique du complexe de Mn(III)-salen modifié par une pyridine associé avec du biphényldicarboxylate en présence de zinc.

Un grand nombre de chercheurs ont étudié les structures métallo-organiques isoréticulaires (MOF) en tant que catalyseurs hétérogènes. La plupart de ces études reposent sur l'activité catalytique intrinsèque du métal structurant les MOFs, profitant de son acidité de

⁴⁷ S. Cho, B. Ma, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, T. E. Albrecht-Schmitt, *Chem. Commun.* **2006**, 2563.

Lewis.⁴⁸ Une stratégie plus rationnelle qu'une telle approche est élaborée en se basant sur l'introduction bien définie de catalyseurs dans les structures de MOF.^{48a,49} La modification dite post-synthétique a récemment été utilisée avec succès pour générer des MOF très actifs et sélectifs en tant que catalyseurs.⁵⁰ Par contre cette méthode tend à réduire la taille des canaux ouverts pendant le processus de la modification post-synthétique ce qui diminue la performance des catalyseurs MOF tout en ralentissant la diffusion des substrats et des produits à travers les canaux. L'incorporation directe d'un catalyseur homogène bien défini (ou précatalyseur) dans le cadre d'un MOF représente une alternative intéressante.

Ainsi, une famille de structures chirales métallo-organiques isoréticulaires (CMOFs) à topologie cubique primitive construite à partir de l'unité $[\text{Zn}_4(\mu_4\text{-O})(\text{O}_2\text{CR})_6]$ systématiquement allongée par des bras dicarboxylate modifiés par des complexes Mn-salen a été décrite.⁵¹ Plusieurs structures ont été synthétisées en incorporant directement trois sous unités Mn-Salen chirales différentes modifiées par un acide carboxylique dans les unités $[\text{Zn}_4(\mu_4\text{-O})(\text{O}_2\text{CR})_6]$. Selon la nature du solvant utilisé et le type de monomère, différents MOFs ont été obtenus avec des tailles de pores variées (Fig. 20).

Ces CMOFs se sont révélés être des catalyseurs très efficaces pour l'époxydation asymétrique d'une variété d'oléfines non fonctionnalisées avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 92%. Le rendement des réactions d'époxydation dépend fortement de la taille du canal ouvert du CMOF. Le comportement catalytique des CMOFs 2 et 4 ressemblent au comportement du catalyseur homogène. Ces résultats montrent que, bien que la diffusion de l'alcène et des réactifs oxydants encombrants peut être un facteur limitant. Les auteurs ont utilisé les catalyseurs CMOFs 4 et 5 dans plusieurs cycles successifs. Le milieu réactionnel est récupéré à la fin de la réaction catalytique par une simple centrifugation. Après trois à quatre cycles, une certaine détérioration des catalyseurs est observée, elle se traduit par une perte de l'activité et de l'énantiosélectivité.

⁴⁸ (a) B. Kesanli, W. B. Lin, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 246, J. Lee, O. K. Farha, J. Roberts, K. A. Scheidt, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1450; (c) Z. Wang, G. Chen, K. L. Ding, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 322.

⁴⁹ (a) L. Ma, C. Abney, W. Lin, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1248; (b) W. B. Lin, *J. Solid State Chem.* **2005**, 178, 2486.

⁵⁰ (a) C. D. Wu, A. Hu, L. Zhang, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8940; (b) M. Banerjee, S. Das, M. Yoon, H. J. Choi, M. H. Hyun, S. M. Park, G. Seo, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7524; (c) K. K. Tanabe, S. M. Cohen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 7424; (d) D. Farrusseng, S. Aguado, C. Pinel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 7502.

⁵¹ F. Song, C. Wang, J. M. Falkowski, L. Ma, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15390.

Ce travail met en évidence le potentiel de générer des catalyseurs hétérogènes asymétriques très efficaces via l'incorporation directe des catalyseurs homogènes dans des structures de type MOF.

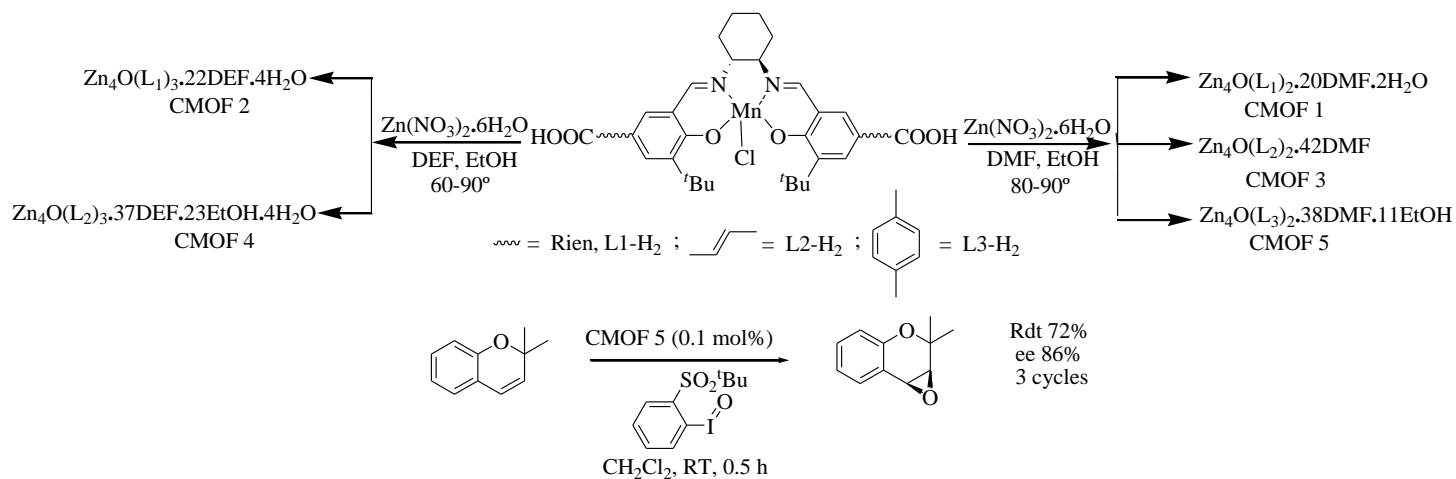


Fig. 20 : CMOFs synthétisés à partir de complexes à base de manganèse modifiés par des chaînes d'acide carboxylique.

En comparant l'efficacité des trois structures obtenues par coordination dans la réaction d'époxydation des oléfines non fonctionnalisées, le 2,2-diméthyle-2*H*-chromène comme exemple, les auteurs ont remarqué que le polymère modifié par un bis-catéchol est le plus efficace parmi les trois.

La même équipe a également préparé une autre structure chirale métallo-organique en faisant réagir le complexe Mn-Salen dérivé par des fonctions acide dicarboxylique avec le $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ en utilisant le dibutylformamide comme solvant à chaud.⁵² Cette structure a été utilisée dans la réaction énantiosélective d'époxydation asymétrique des alcènes ainsi que, pour la première fois, dans la réaction tandem d'époxydation asymétrique des alcènes / réaction d'ouverture des époxydes (Fig. 21).

⁵² F. Song, C. Wang, W. Lin, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8256

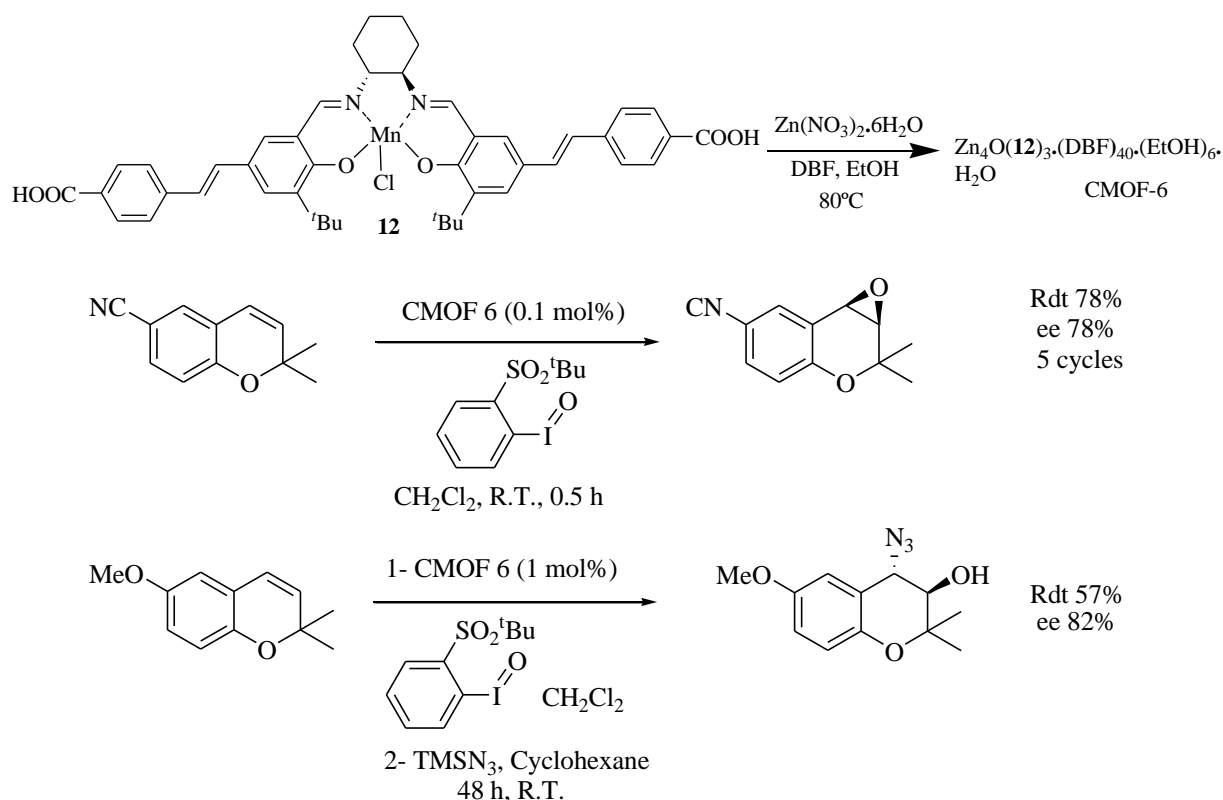


Fig. 21 : CMOF synthétisé à partir de complexes de manganèse modifiés par des chaînes carboxyles

Ce sont les sites zinciques qui interviennent dans la catalyse de la réaction de l'ouverture d'époxyde d'une manière très intéressante. En effet, il n'y a pas souvent de systèmes décrits aussi efficaces pour faire de la catalyse tandem. Ce catalyseur récupéré du milieu réactionnel par une centrifugation peut être utilisé dans plusieurs cycles successifs. Après quelques cycles, on remarque également une certaine détérioration du catalyseur qui se présente par une perte de l'activité et de l'énantiosélectivité.

5.c. Polymérisation électrochimique

De nouvelles méthodes d'hétérogénéisation ont émergé comme la polymérisation des complexes salens par voie électrochimique. Certains chercheurs ont développé des procédés de synthèse de polymères de type salen-métal par voie électrochimique en raison de la synthèse facile de ligands de type salen et leur capacité à intégrer une grande variété de métaux de transition mais ces polymères n'étaient pas testés comme catalyseurs.⁵³ Par contre, les polymères électrogénérés sont des candidats prometteurs pour catalyser efficacement les transformations asymétriques hétérogènes.

⁵³ (a) R.P. Kingsborough, T.M. Swager, *Adv. Mater.* **1998**, 10, 1100; (b) R.P. Kingsborough, T.M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8825; (c) R.P. Kingsborough, T.M. Swager, *Chem. Mater.* **2000**, 12, 872.

Une méthode originale de polymérisation électrochimique a été mise au point par notre équipe et le polymère électrogénéré est testé pour la première fois en catalyse. Cette méthode consiste à former des polymères à partir de monomères chiraux de type salen modifiés par un thiophène et complexés avec du chrome par oxydation anodique (Fig. 22).⁵⁴ L'électropolymérisation anodique a abouti à un polymère insoluble sous forme de collier de perles qui s'est montré efficace comme catalyseur hétérogène dans de nombreuses réactions asymétriques comme la réaction de Henry, la réaction d'hétéro-Diels-Alder. Ce catalyseur insoluble peut être facilement séparé du milieu réactionnel par simple filtration et par suite utilisé dans plusieurs cycles successifs.

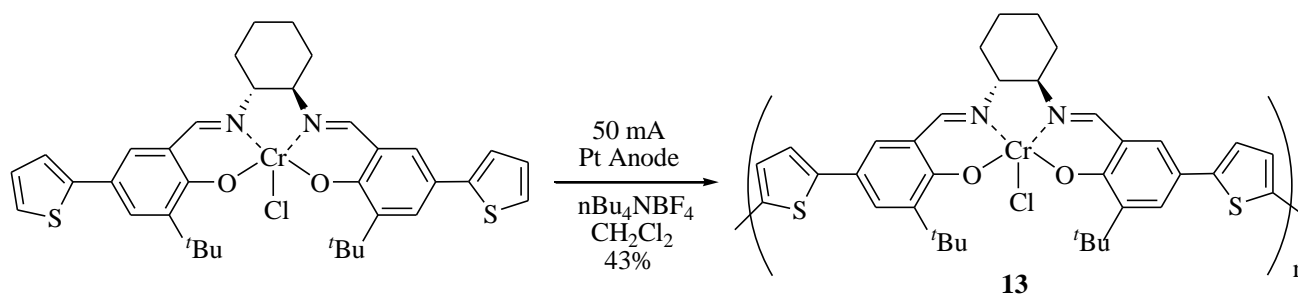


Fig. 22: Electropolymérisation du complexe de Cr modifié par un thiophène par oxydation anodique

Dans la réaction de Henry asymétrique, la transformation du 2-méthoxybenzaldéhyde est réalisée avec un rendement de 93% et un excès énantiomérique allant jusqu'à 77% (Fig. 23). La réactivité et la sélectivité de ce catalyseur, utilisé dans 5 cycles successifs, sont cependant inférieures à l'homologue homogène.⁵⁵

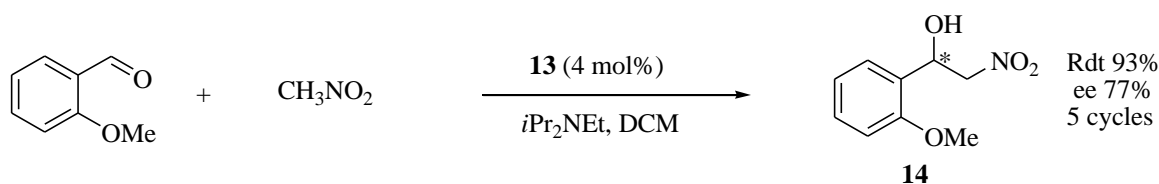


Fig. 23: Test du polymère électrogénéré dans la réaction de Henry asymétrique

La réaction d'hétéro-Diels-Alder asymétrique catalysée par ce même complexe entre le diène de Danishefsky et une variété d'aldéhydes a conduit efficacement à des hétérocycles avec une grande sélectivité arrivant jusqu'à 82%. Ce polymère d'efficacité légèrement inférieure à l'homologue homogène a été utilisé dans 15 cycles successifs (Fig. 24). Le même

⁵⁴ A. Voituriez, M. Mellah, E. Schulz, *Synth. Met.* **2006**, 156, 166.

⁵⁵ A. Zulauf, M. Mellah, E. Schulz, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2242.

catalyseur a été engagé dans une procédure multi-substrats et utilisé 20 fois en utilisant un aldéhyde de structure différente dans chaque recyclage.⁵⁶

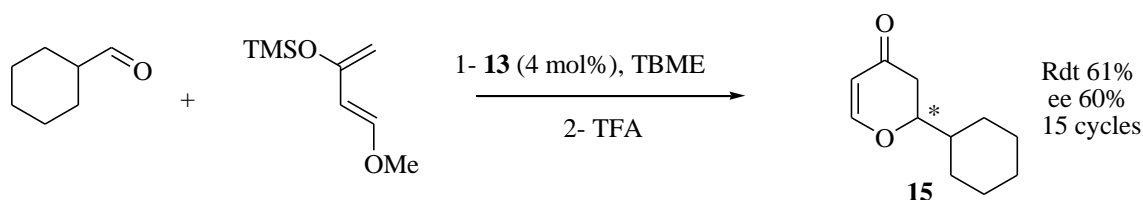


Fig. 24: Test du polymère électrogénéré dans la réaction d'hétéro-Diels-Alder asymétrique

Dans la réaction d'ouverture d'époxydes asymétrique une chute importante de l'énantioselectivité du catalyseur a été remarquée par rapport au catalyseur homogène. Ce catalyseur se trouve également presque inactif dans la réaction d'addition du diméthylzinc sur les aldéhydes (Fig. 25).

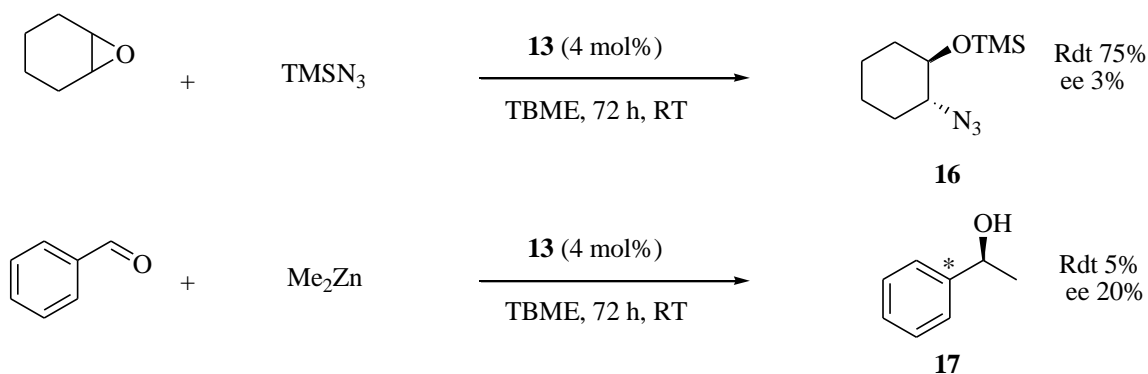


Fig. 25: Test du polymère électrogénéré dans la réaction d'ouverture asymétrique d'époxydes et l'addition de diméthylzinc sur les aldéhydes.

Les quatre réactions différentes ont été étudiées séparément, mais également successivement avec le même lot de catalyseur, qui a été récupéré après chaque réaction et directement réutilisé dans l'étape suivante.

Les résultats obtenus en testant cette nouvelle procédure originale utilisant le polymère **13** sont résumés dans le tableau 1.⁵⁷ La première réaction tentée concerne l'ajout de diméthylzinc sur le benzaldéhyde pour la préparation du phényléthanol. Bien que cette transformation n'ait pas été effectuée avec succès avec le polymère électrogénéré **13** (Fig. 26), la procédure multi-réaction pourrait donner des informations importantes sur une modification possible de la structure de **13** après son utilisation dans ces conditions de

⁵⁶ A. Zulauf, M. Mellah, R. Guillot, E. Schulz, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2118.

⁵⁷ A. Zulauf, M. Mellah, E. Schulz, *Chem. Commun.* **2009**, 6574

réaction. Ainsi, et comme prévu, la première étape catalytique conduit à la production du produit attendu avec un rendement et un excès énantiomérique très faible. Le polymère récupéré a cependant été utilisé efficacement dans un second cycle pour catalyser la réaction d'hétéro-Diels-Alder avec une efficacité analogue, en termes d'activité et d'énantiosélectivité, à celle obtenue avec un système catalytique neuf (comparer le 2^{ème} cycle du tableau 1, avec la Fig. 25). Ce résultat est fondamental pour prouver que l'intégrité du catalyseur, après avoir été soumis aux conditions réactionnelles d'addition du diméthylzinc n'est pas affectée. Le lot de catalyseur a ensuite été soumis à la réaction de Henry dans un troisième cycle, et les résultats sont également similaires à ceux résumés dans la Fig. 24. Enfin, la dernière transformation, qui concerne, l'ouverture nucléophile de l'oxyde de cyclohexène, a été effectuée dans le cycle suivant menant à la même activité et énantiosélectivité que celles précédemment décrites (voir le 4^{ème} cycle du tableau 1 et la Fig. 26). La stabilité exceptionnelle de **13** soumis à différentes conditions réactionnelles a été définitivement prouvée en impliquant ce même lot de catalyseur à nouveau dans quatre autres cycles (Tableau 1, 5^{ème} à 8^{ème} cycles) avec la même série successive de transformations. Chaque cycle est comparable à celui de la séquence précédente, à l'exception de la réaction de Henry qui a conduit à des résultats moins reproductibles en termes d'énantiosélectivité (Entrée 7).

Entrée	Cycle	Produit	Rdt (%)	Ee (%)
1	1 ^{er} cycle	17	20	24
2	2 ^{ème} cycle	15	93	63
3	3 ^{ème} cycle	14	86	51
4	4 ^{ème} cycle	16	85	3
5	5 ^{ème} cycle	17	9	6
6	6 ^{ème} cycle	15	66	65
7	7 ^{ème} cycle	14	94	29
8	8 ^{ème} cycle	16	79	3
9	9 ^{ème} cycle	15	64	64

Tableau 1 : Le même lot de catalyseur **13** en tant que promoteur de différentes réactions asymétriques

Cette procédure de recyclage est la première pour laquelle le même lot de catalyseur est impliqué dans une procédure multi-réactionnelle pour synthétiser des composés énantiomériquement enrichis. Bien que les sélectivités ne soient pas élevées, elles correspondent exactement à celles obtenues en catalyse hétérogène classique. La reproductibilité de ces résultats est une preuve évidente de la grande stabilité et de la polyvalence du (Poly)salen-thiophène chiral électrogénéré **13**.

Une explication de la chute dramatique de l'énantiosélectivité des produits obtenus dans certaines réactions par rapport à l'utilisation de l'homologue homogène peut être trouvée dans le mécanisme intervenant dans la réaction d'ouverture des époxydes. Jacobsen et ses collaborateurs ont étudié la cinétique des réactions de dédoublement cinétique hydrolytique des époxydes et l'ouverture asymétrique des époxydes par l'attaque d'un nucléophile.⁵⁸ Les données cinétiques soutiennent un mécanisme impliquant la double activation à la fois du nucléophile et de l'électrophile par le catalyseur dans une étape déterminante d'activation bimétallique. Conformément à ce mécanisme, des effets non linéaires importants de l'énantiosélectivité de la réaction liés à la composition énantiomérique du catalyseur sont observés. La structure du catalyseur **13** linéaire, étalé en collier de perles, rend ce catalyseur efficace pour certaines réactions mais inefficace pour d'autres, surtout pour celles qui nécessitent un mécanisme bimoléculaire intervenant pour une coopération de deux sites catalytiques situés en position convenable l'un vis-à-vis de l'autre.

Dans les trois méthodes de polymérisation présentées ci-dessous, les complexes salen sont tout d'abord préparés puis sont ensuite engagés dans une étape de polymérisation selon une procédure qui peut être radicalaire, de coordination ou électrochimique. Selon la stratégie utilisée et le cas discuté, certains problèmes majeurs peuvent être rencontrés. Durant l'homopolymérisation radicalaire par exemple, les sites catalytiques sont difficilement accessibles par les substrats dans la matrice des polymères. Certains polymères obtenus par homopolymérisation par coordination souffrent de problèmes de stabilité et de recyclabilité dus à la nature des liaisons ioniques qui interviennent dans le polymère formé. Les polymères obtenus par voie électrochimique possèdent des structures rigides.

5.d. Polymérisation par polycondensation

Une autre méthode intéressante pour l'hétérogénéisation des catalyseurs est l'homopolymérisation par polycondensation. Cette stratégie de synthèse consiste en la préparation de l'unité salen par polycondensation entre des dialdéhydes modifiés avec des

⁵⁸ (a) K. B. Hansen, J. L. Leighton, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10924; (b) E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 421.

diamines chirales. Le grand intérêt de cette méthode est que les polymères préparés incorporant les unités salen n'ont pas subi une grande modification structurale au niveau du site catalytique et ils miment par la suite fortement la structure du catalyseur homogène d'où leur grande efficacité en tant que catalyseur dans la réaction ciblée. Elle conduit à des polymères linéaires ainsi qu'à des composés macrocycliques contenant des unités salens chiraux nommés calix-salens. Dans la section suivante, nous présenterons quelques exemples de polymères linéaires obtenus par polycondensation, alors que dans le chapitre II suivant nous détaillerons les calix-salens synthétisés par cette même voie ainsi que leurs applications dans différents domaines.

Kureshy et ses collaborateurs ont synthétisé un polymère à base d'un complexe salen-chrome par une étape de polycondensation entre une diamine chirale et un dialdéhyde suivie par une complexation avec du chlorure de chrome (Fig. 26).⁵⁹ Cette voie de synthèse a conduit préférentiellement à un polymère avec un degré de polymérisation environ de 12. Ce complexe est utilisé comme catalyseur soluble dans la réaction de dédoublement cinétique aminolytique du trans-stilbène par l'aniline conduisant à un rendement de 48% et 80% comme excès énantiomérique pour l'époxyde; l'alcool aminé correspondant est obtenu avec un rendement de 49% et un excès énantiomérique de 87%. Le catalyseur a été récupéré à la fin de la réaction après l'addition d'un solvant non polaire tel l'hexane. Le catalyseur a donc été réutilisé dans un maximum de cinq cycles conduisant aux produits ciblés avec une énantiosélectivité stable mais présentant une perte progressive de l'activité.

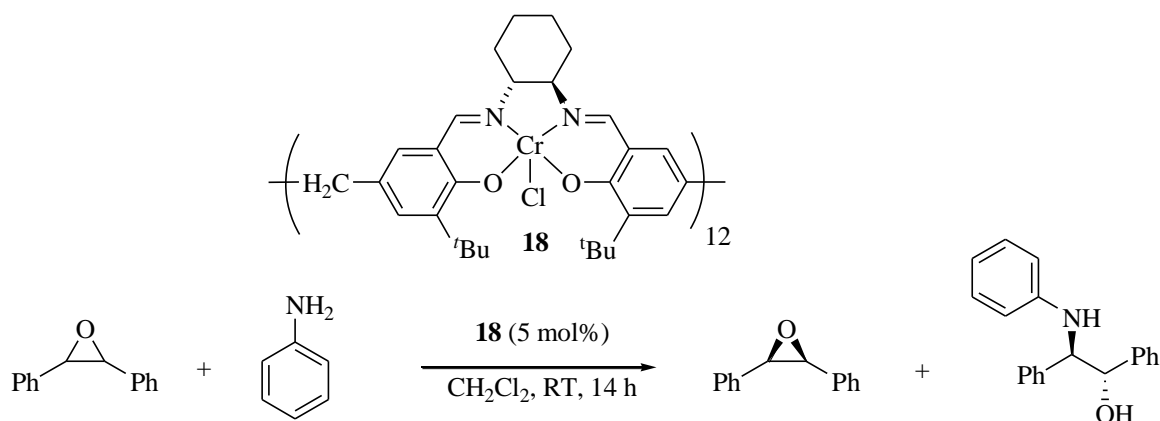


Fig. 26: Catalyseurs utilisés en milieu homogène avant leur récupération par précipitation

⁵⁹ R. I. Kureshy, S. Singh, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, S. Agrawal, R. V. Jasra, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1638.

La synthèse de polymères linéaires chiraux modifiés par le 1,4-dioctyloxybenzène a été décrite. Un dialdéhyde muni d'un pont de type 1,4-dioctyloxybenzène a été obtenu à partir du 3-*tert*-butyl-2-hydroxy-5-iodobenzaldéhyde et de l'acide 2,5-dioctyloxyphényldiboronique par un dicouplage de Suzuki. Le dialdéhyde obtenu est condensé avec des amines chirales (Fig. 27).⁶⁰ La taille du polymère dépend de la nature de la diamine introduite. Ces polymères linéaires sont complexés avec du titane et se sont révélés efficaces dans la synthèse des cyanhydrines avec une énantiosélectivité atteignant 88%, identique à celle obtenue en utilisant le monomère. A la fin de la réaction, du méthanol est ajouté dans le milieu réactionnel permettant la précipitation du catalyseur, et par la suite, le recyclage facile des polymères catalyseurs sans aucune perte d'activité ou de sélectivité.

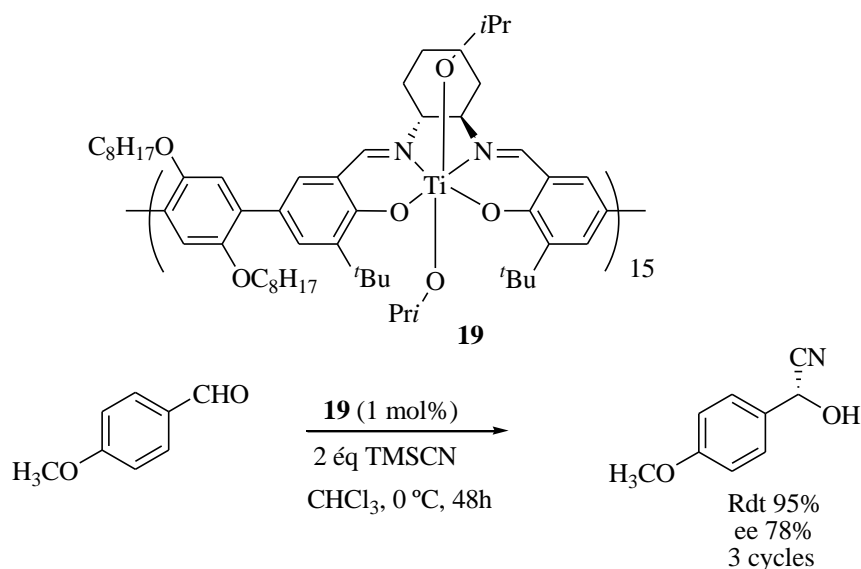


Fig. 27 : Catalyseurs utilisés en milieu homogène avant leur récupération

La même stratégie de polycondensation entre un disalicylaldéhyde modifié et une variété de diamines peut aussi mener aussi à des structures cycliques mimant la structure de vase homologue aux calixarènes. Les bases de Schiff cycliques sont nommées « calix-salens ». Cette méthode constitue l'axe principal de ma thèse et dans le chapitre suivant nous détaillerons toute la synthèse réalisée à ce niveau.

6. Conclusion

Nous avons pu relever un certains nombres d'articles traitant de la récupération de catalyseurs de type salen agissants aussi bien dans les conditions homogènes qu'hétérogènes. Plusieurs méthodes d'hétérogénéisation des catalyseurs ont été décrites. De nombreuses

⁶⁰ S. Sakthivel, T. Punniyamurthy, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2834.

méthodes ont été testées dans des réactions catalytiques. Tous ces catalyseurs se sont montrés plus ou moins actifs et énantiosélectifs. De nombreux recyclages ont pu être effectués. Cependant, le catalyseur est souvent désactivé au cours des recyclages ou alors le relargage important du métal peut être à l'origine de la baisse d'activité.

En conclusion, nous pouvons tout de même signaler qu'il n'existe pas à ce jour de méthode générale qui permette d'allier stabilité de l'activité, stabilité de l'énantiosélectivité mais également recyclabilité. C'est pourquoi nous avons voulu proposer une nouvelle méthode d'hétérogénéisation de complexes de type salen.

1. Introduction

Ces dernières années, la chimie supramoléculaire est apparue comme l'un des domaines de recherche les plus actifs des sciences chimiques. Ses applications présentent un large éventail allant de la reconnaissance moléculaire dans les systèmes naturels tels que les interactions protéine-substrat jusqu'à de nouvelles applications en science des matériaux. Les défis en chimie supramoléculaire résident principalement dans l'identification d'une molécule réceptrice qui se lie à une molécule hôte spécifique avec une constante de liaison élevée et une sélectivité ciblée.

Dans le domaine de la chimie supramoléculaire, ces dernières décennies, la famille des calixarènes a reçu une grande attention. Les calixarènes sont des macrocycles issus de la cyclocondensation des phénols ou résorcinols avec des aldéhydes. Le nom de « calixarènes » provient de la ressemblance qui existe entre le plus petit membre de la famille des calixarènes et un vase grec nommé « Calix Crater » présentant un bord supérieur et inférieur bien défini et un anneau central (Fig. 28).⁶¹ Ils présentent une variété de taille de cycles. Leur structure rigide permet aux calixarènes d'agir comme des molécules hôtes dans leurs cavités préformées. Par modification fonctionnelle des bords supérieurs et / ou inférieurs, il est possible de préparer divers dérivés avec des sélectivités différentes pour les ions et les petites molécules. Les calixarènes interviennent dans de nombreuses applications dans la chimie des matériaux, en catalyse et catalyse asymétrique.⁶²

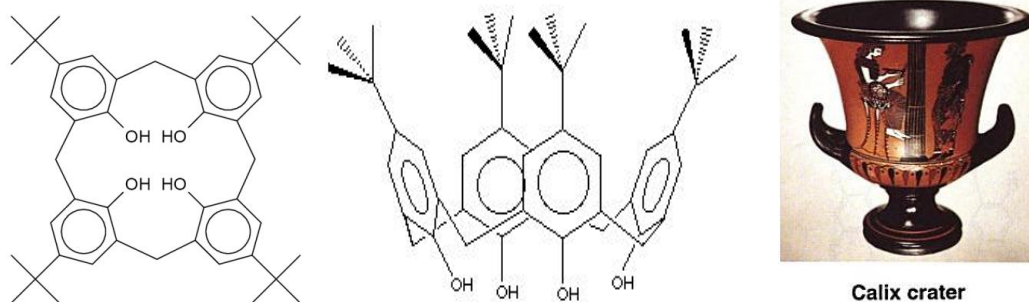


Fig. 28 : les calixarènes⁶¹

⁶¹ C. D. Gutsche, *Monographs in Supramolecular Chemistry*; Stoddart, J. F., Ed. Calixarenes revisited. The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 1998.

⁶² (a) G. McMahon, S. O'Malley, K. Nolan, *ARKIVOC* 2003, vii, 23; (b) D. M. Homden, C. Redshaw, *Chem. Rev.* 2008, 108, 5086.

Par analogie, les macrocycles contenant des bases de Schiff, constituent une classe importante de systèmes hôtes macrocycliques issus de la cyclocondensation des aldéhydes aromatiques possédant des groupements phénols et des diamines. Ces macrocycles qui présentent une analogie de structure avec les calixarènes sont nommés calix-salen.⁶³ Ainsi, de nombreuses polyimines macrocycliques de structures variées ont été préparées par des réactions de cyclocondensation [1+1], [2+2], [3+3] et [4+4] et même plus, selon le nombre de dialdéhydes et de diamines condensés dans la même molécule. Le macrocycle [1+1] résulte de la condensation d'un dialdéhyde et d'une diamine, le macrocycle [2+2] est le résultat de la réaction entre deux dialdéhydes et deux diamines et ainsi de suite. Le choix approprié des conditions de réaction lié à la structure des composants réactifs permet la construction aisée de ces macrocycles. Un gabarit est fréquemment utilisé pour la synthèse de ces bases de Schiff macrocycliques.

Leurs formes persistantes et leurs structures rigides ainsi que leurs propriétés physico-chimiques remarquables font de ces macrocycles des cibles très intéressantes pour la synthèse de nouveaux matériaux comme des dispositifs moléculaires ou des sondes, des capteurs chimiques, des substances fluorescentes,⁶⁴ luminescentes et magnétiques. Sous certaines conditions ces macrocycles conjugués peuvent se réunir en nanotubes.⁶⁵ Grâce à leur pouvoir coordinant, ils ont été complexés avec une large gamme de métaux et sont utilisés en tant que catalyseurs chiraux surtout après la découverte du mécanisme à coopération bimétallique proposé pour les réactions d'ouverture d'époxydes catalysées par des complexes organométalliques à base de salen.^{58b} Dans ces systèmes, un métal est susceptible de jouer le rôle d'acide de Lewis pour l'activation de l'époxyde et un autre le rôle de contre ion pour l'activation du nucléophile. Ultérieurement, les travaux de recherches ont montré que les complexes contenant plusieurs centres métalliques positionnés dans une proximité et une orientation appropriées peuvent promouvoir des catalyses avec de très hautes performances en comparaison avec des catalyseurs monomériques.⁶⁶

Les différentes méthodes utilisées pour la synthèse des bases de Schiff macrocycliques seront décrites dans ce chapitre. De part leurs propriétés physico-chimiques ces matériaux ouvrent sur une large gamme d'applications.

⁶³ Z. Li, C. Jablonski, *Chem. Commun.* **1999**, 1531.

⁶⁴ (a) J. Lin, H. Zhang, L. Pu, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3297; (b) C. Ma, A. Lo, A. Abdolmaleki, M. MacLachlan, *J. Org. Lett.* **2004**, 6, 3841.

⁶⁵ A. J. Gallant, M. J. MacLachlan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5307.

⁶⁶ (a) K. B. Hansen, J. L. Leighton, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10924; (b) B. W. McClelland, W. A. Nugent, M. G. Finn, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6656. (c) S. Matsunaga, J. Das, J. Roels, E. M. Vogl, N. Yamamoto, T. Iida, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2252. (d) S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1001.

2. Applications des calix-salens

2.a. Boîtes moléculaires ou cavitands

Les calix-salens capables de prendre une conformation en forme de U, combinant la structure de calixarènes et d'aza-éthers couronnes, peuvent être très efficaces pour la construction de ce que l'on peut appeler boîtes moléculaires ou cavitands. Le premier exemple de complexe de type calix-salen ne présentant pas une coordination entre l'ion métallique et un atome d'oxygène phénolique a été décrit et identifié par structure aux rayons X par l'équipe de Borisova.⁶⁷ La stratégie consiste à combiner deux hémisphères en forme de bol pour produire des structures de type cavitands (Fig. 29). Cette structure est intéressante et prometteuse pour l'élaboration de molécules capables d'isoler leur propre espace interne.

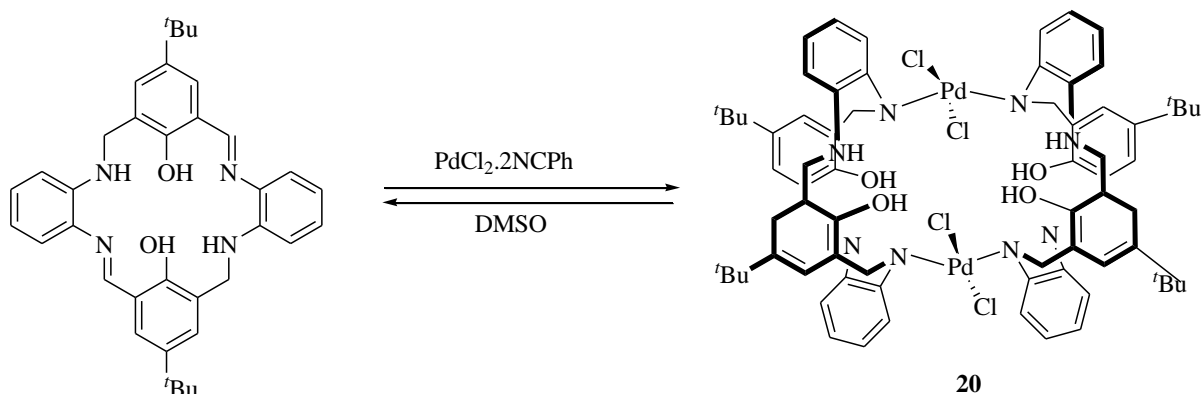


Fig. 29: Structure de type cavitands

Il a été montré que la nature des groupements espaceurs reliant les deux hémisphères entre elles affecte à la fois la stabilité et la sélectivité de la structure. Ces chaînes peuvent être liées de manière covalente⁶⁸ ou par des liaisons de coordination avec des ions métalliques.⁶⁹ Ces structures de type cavitands ont été largement étudiées dans le cadre des études des matériaux dynamiques surtout à partir de calixarènes.⁷⁰ La présence des atomes d'azote des bases de Schiff dans les calix-salens a permis l'accès à une nouvelle gamme de structures

⁶⁷ N. E. Borisova, R. K. O. Askerov, A. M. Maharramov, V. N. Khrustalev, M. D. Reshetova, Y. A. Ustunuyuk, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 5768.

⁶⁸ (a) J.C. Sherman, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4527; (b) J. C. Sherman, C. B. Knobler, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2194; (c) R. G. Chapman, N. Chopra, E. D. Cochien, J. C. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 369; (d) R.G. Chapman, J. C. Sherman, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4103.

⁶⁹ (a) P. Jacopozzi, E. Dalcanale, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 613; (b) E. Menozzi, M. Busi, R. Ramingo, M. Campagnolo, S. Geremia, E. Dalcanale, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 3136; (c) L. Pirondini, D. Bonifazi, E. Menozzi, E. Wegelius, K. Rissanen, C. Massera, E. Dalcanale, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2311; (d) D. Armspach, L. Poorters, D. Matt, B. Benmerad, P. Jones, I. Dix, L. Toupet, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2007**, 57, 243.

⁷⁰ R. Pinalli, M. Suman, E. Dalcanale, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 451.

métallo-cavitand. La cage moléculaire rapportée ici est obtenue par l'assemblage de deux calix-salens sous forme d'un macrocycle hybride (**20**, Fig. 29) en présence d'un sel de palladium avec un rendement de 70%. Cette réaction est rapide et complète en quelques minutes. Les 2 macrocycles de départ sont pliés le long de la chaîne NH-NH et leur structure en U permet leur connexion par coordination aux ions métalliques pour empêcher la répulsion stérique. Les deux moitiés du macrocycle sont pliées en deux et sont maintenues par des interactions de type π - π stacking entre les liaisons C = N et les fragments phényles. La structure moléculaire **20** est stable thermiquement dans la plupart des solvants organiques polaires et non polaires, mais se dégrade complètement en présence de DMSO. Il est donc possible de considérer ce processus d'auto-assemblage-désassemblage comme un modèle pour des dispositifs de commutation chimiques.⁷¹

2.b. Propriétés photochromiques

Tanaka et ses collaborateurs ont préparé de nouvelles bases de Schiff macrocycliques chirales (*S,S,S,S,S,S*)-**20** et rac-**21** et ont étudié leurs propriétés photochromiques à l'état solide. Les deux macrocycles sont élaborés par une condensation [3+3] entre le 2,6-diformylphénol et le rac- ou le (*S,S*)-1,2-diaminocyclohexane (Fig. 30). Les cristaux énantiomériquement purs **20** à l'état solide ont montré un changement de couleur du jaune au rouge-orange suite à une photo-irradiation de la lumière à une longueur d'onde supérieure à 300 nm; ces cristaux rouge-orange récupèrent leur couleur jaune après un stockage pendant une heure dans le noir.⁷² En revanche, les cristaux de rac-**21** ne changent pas de couleur. Le changement de couleur de **20** semble être causé par une tautomérie énol-cétone impliquant un transfert de proton intramoléculaire de l'oxygène phénolique à l'atome d'azote imine tel que rapporté par Kawato⁷³ et Ohashi.⁷⁴ La structure tautomère énol a été confirmée par RX ainsi que la présence de liaisons hydrogènes entre les deux molécules. Il est noté dans une étude récente que de tous petits changements de structures influencent fortement sur leurs propriétés photochromiques dans des bases de Schiff.⁷⁵ Ceci confirme que le phototautomérisme dans ces systèmes dépend du changement important de conformation.

⁷¹ V. A. Azov, A. Schlegel, F. Diederich, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4635.

⁷² K. Tanaka, R. Shimoura, M. R. Caira, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 449.

⁷³ K. Amimoto, T. Kawato, *J. Photochem. Photobiol. C.* **2005**, 6, 207

⁷⁴ J. Harada, H. Uekusa, Y. Ohashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5809

⁷⁵ H. Fukuda, K. Amimoto, H. Koyama, T. Kawato, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5376.

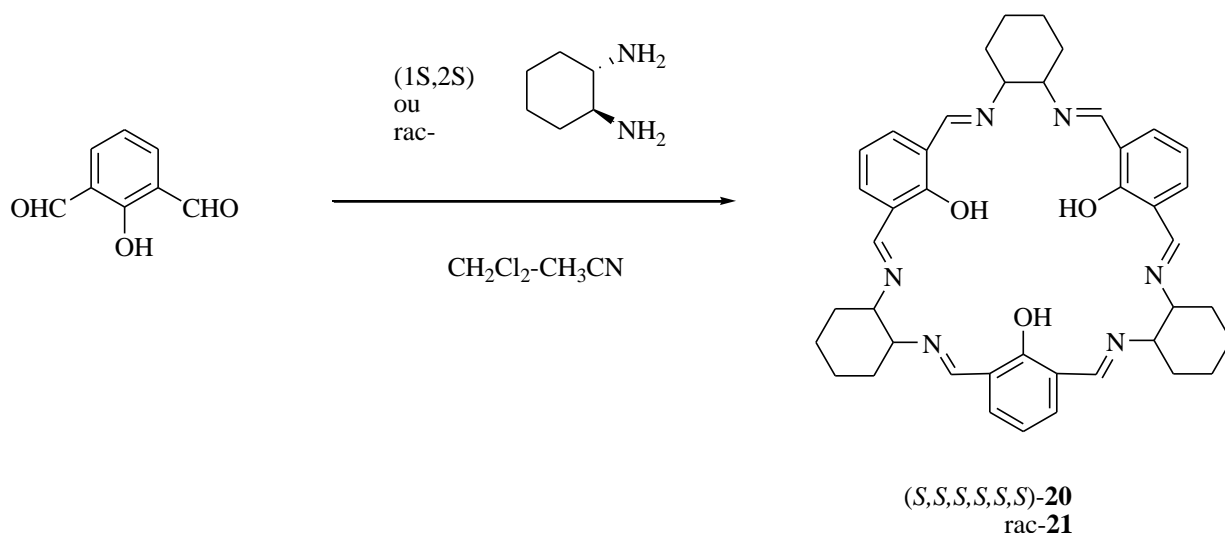


Fig. 30: Stratégie de synthèse de macrocycles à propriété photochromique.

2.c. Détecteurs chimiques

Plus récemment, Tanaka et ses collaborateurs se sont intéressés à la synthèse de systèmes énantiosélectifs à base de calix-salen utilisés comme détecteurs pour les produits chimiques chiraux. Une large gamme de macrocycles salen chiraux a été préparée par condensation [3+3] entre la (1*S*,2*S*)-cyclohexanediamine et les 2,6-diformylphénols substitués en position 4 dans le méthanol. Ils ont montré que le calix-salen **23** (Fig. 31) réagit comme un réactif chiral pour la détermination de l'excès énantiomérique et la configuration absolue de plusieurs types d'acides carboxyliques par spectroscopie ^1H RMN.⁷⁶ Ce macrocycle ne présente cependant pas un pouvoir fluorescent pour la reconnaissance de l'énantiosélectivité des acides mandéliques. Par contre, le calix-salen **22** peut réagir avec les acides et déclencher une fluorescence du phénol. Ainsi l'interaction entre le calix-salen **22** et les deux énantiomères de l'acide mandélique génère des diastéréoisomères et une fluorescence énantiosélective importante se produit. Parmi tous les calix-salens substitués testés, le calix-salen **22d**, le plus encombré, donne la réponse la plus intense en présence des acides mandéliques. L'intensité de son émission fluorescente est dépendante de la substitution de l'acide, et augmente avec sa concentration. L'analyse RMN du proton a permis d'établir et de confirmer la nature des liaisons impliquées lors de la reconnaissance moléculaire.⁷⁷

⁷⁶ K. Tanaka, N. Fukuoka, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 111.

⁷⁷ K. Tanaka, T. Tsuchitani, N. Fukuda, A. Masumoto, R. Arakawa, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 205.

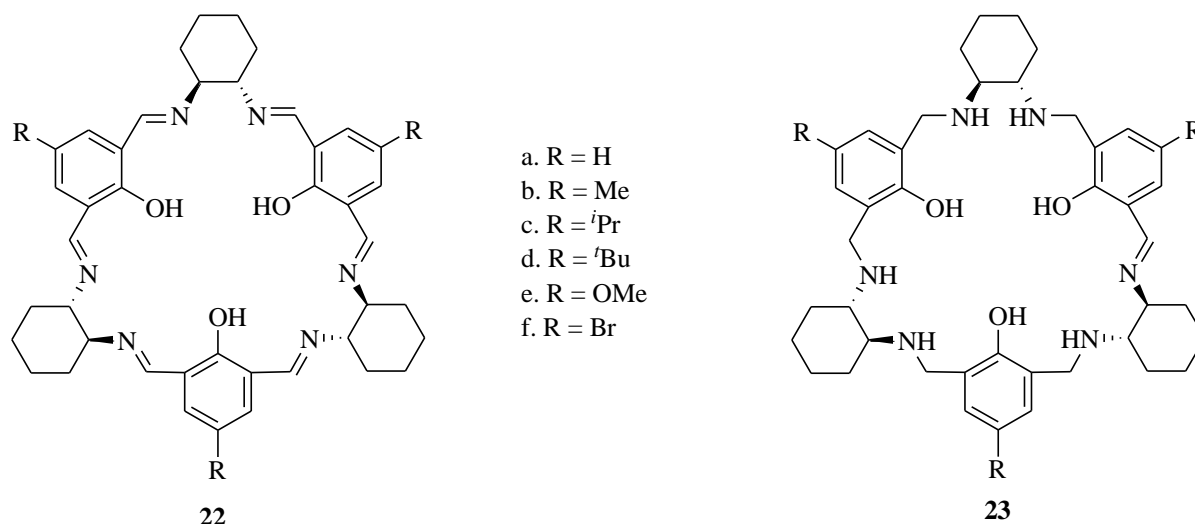


Fig. 31: Calix-salens utilisés comme détecteurs fluorescents

Bien entendu, ces macrocycles sont aussi de très bons coordinants d'une large variété de métaux et sont utilisés comme catalyseurs dans de nombreux types de réactions surtout ceux qui nécessitent un mécanisme d'activation bimétallique. L'ensemble des travaux concernant les applications des calix-salens en catalyse asymétrique fait l'objet de l'introduction du chapitre suivant.

3. Cyclisation par polycondensation

Ces structures de type calix-salens peuvent être évidemment synthétisés par simple condensation entre des diamines et des dialdéhydes. Cette stratégie de synthèse a très largement été appliquée avec une considération particulière puisque elle évite l'utilisation des métaux pour l'élaboration de ces macrocycles.⁷⁸

3.a. Base de Schiff macrocycliques chirales [1+1]

Bien qu'il existe de nombreux exemples qui décrivent la synthèse de bases de Schiff [2+2] et [3+3] macrocycliques chirales, il y a seulement quelques articles portant sur la synthèse des macrocycles [1+1]. Le biais de conformation offert par les dialdéhydes constitue un facteur clé pour déterminer le macrocycle majoritairement formé au cours de la condensation avec des diamines chirales. Le dialdéhyde doit donc dans ce cas adopter une conformation qui favorise la formation d'un macrocycle [1+1] par rapport aux autres macrocycles d'ordre supérieur. Cette condition peut être obtenue par l'utilisation de dialdéhydes contenant une chaîne longue entre les groupements aldéhydes.

⁷⁸ S. Srimurugan, P. Suresh, B. Babu, H. N. Pati, *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2008**, 5, 228; S. Tamburini, P. A. Vigato, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 1717.

Martinez et ses collaborateurs ont utilisé un dialdéhyde contenant une longue chaîne de polyéther pour la construction d'un macrocycle [1+1].⁷⁹ Une deuxième génération de macrocycles ressemblant au catalyseur de Jacobsen a été synthétisée (Fig. 32).⁸⁰

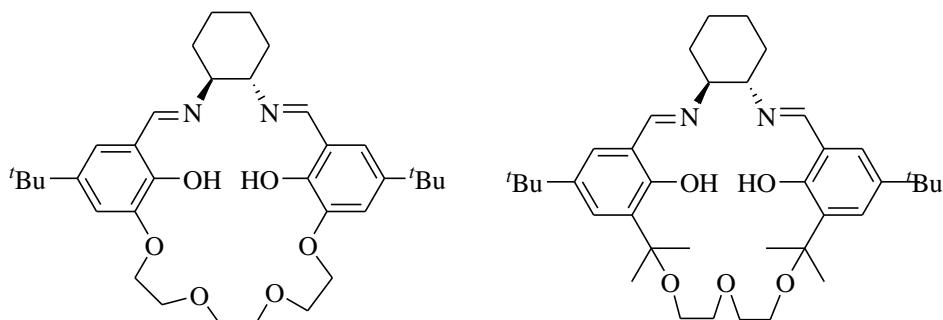


Fig. 32: Première et deuxième génération de macrocycle [1+1] de type base de Schiff

Cette méthodologie a été étendue à la synthèse d'une série de macrocycles de différentes tailles et diversement fonctionnalisés obtenus avec de bons rendements (Fig. 33).⁸¹

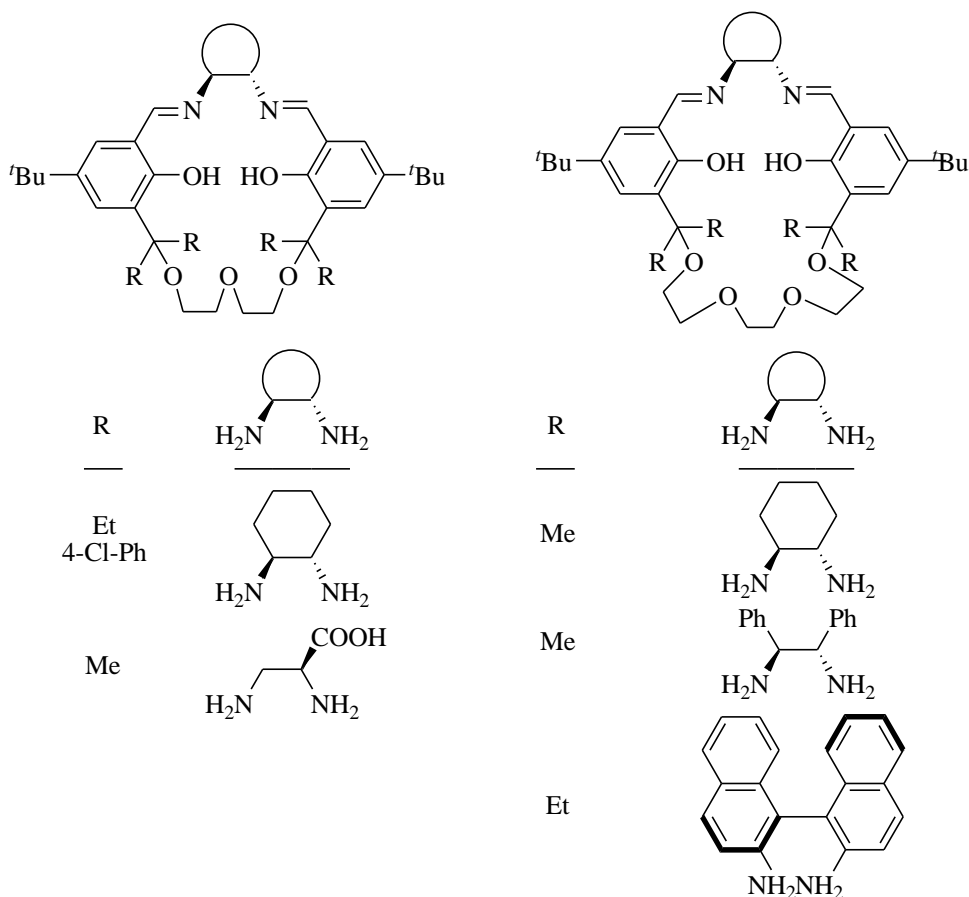


Fig. 33: Structures de macrocycle [1+1] de différentes tailles.

⁷⁹ A. Martinez, C. Hemmert, H. Gornitzka, B. Meunier, *J. Organo-met. Chem.* **2005**, 690, 2163.

⁸⁰ A. Martinez, C. Hemmert, B. Meunier, *J. Catal.* **2005**, 234, 250.

⁸¹ A. Martinez, C. Hemmert, C. Loup, G. Barre, B. Meunier, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1449.

Plus récemment, Kureshy et ses collaborateurs ont préparé une série de ligands par condensation d'un trigol-di-(aldéhyde) avec des diamines chirales (*1R,2R*)-(-)-1,2-diaminocyclohexane et le (*1R,2R*)-(-)-1,2-diphényle-1,2-diaminoéthane. Selon la nature du solvant utilisé, une condensation [1+1] ou [2+2] a lieu (Fig. 34).⁸² Les auteurs ont montré que d'une manière sélective dans le méthanol seule la condensation [1+1] a lieu alors que dans le THF, c'est exclusivement la cyclocondensation [2+2] qui se produit. Les ligands ont été par la suite complexés avec du cuivre après avoir été réduits en présence de NaBH₄ et testés dans la réaction de Henry asymétrique, les résultats obtenus seront détaillés dans le chapitre suivant.

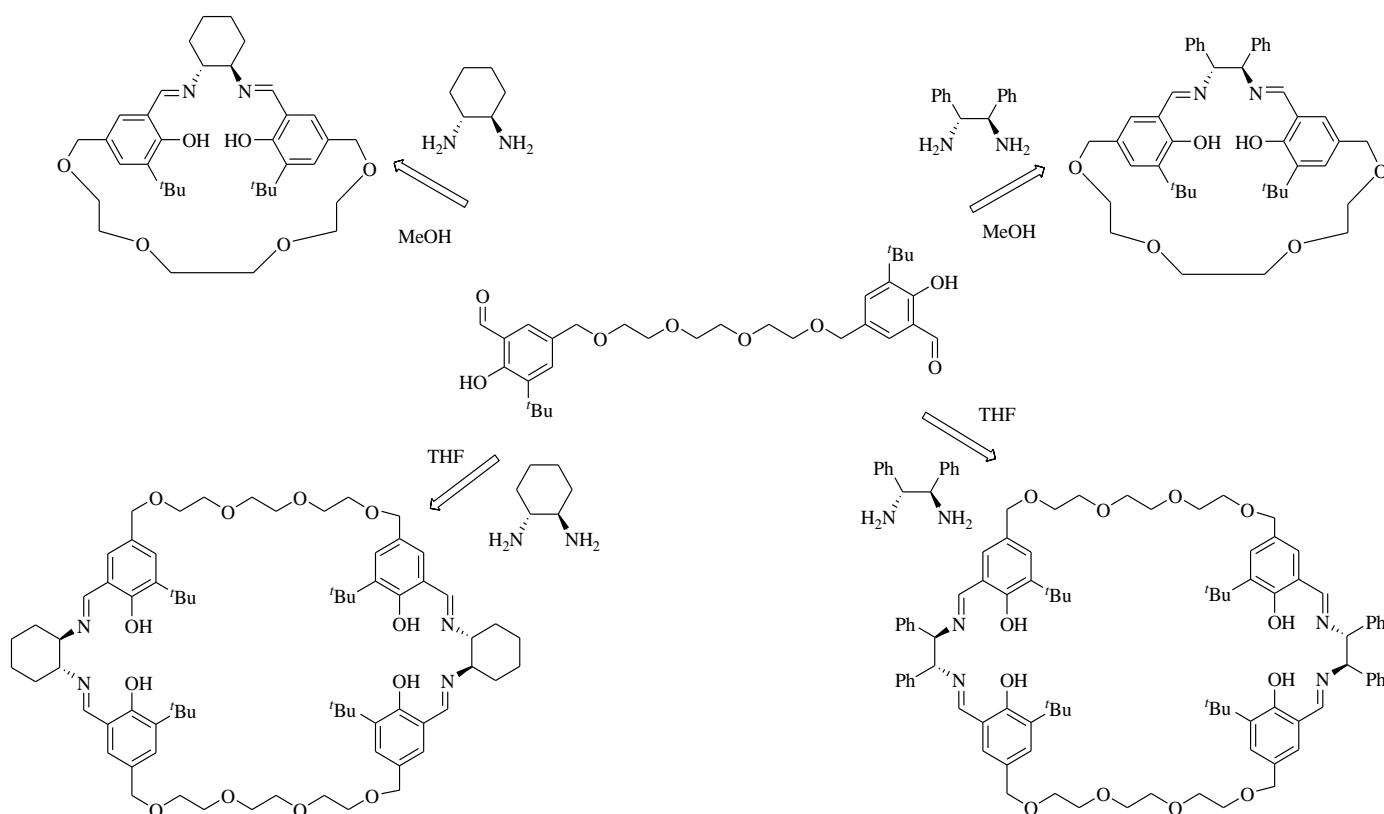


Figure 34: Schéma général pour la synthèse des ligands sous contrôle du solvant.

3.b. Bases de Schiff macrocycliques chirales [2+2]

Il est également possible d'orienter la cyclisation vers la formation de cycles [2+2]. Selon Kunhert, les macrocycles [2+2] sont les produits thermodynamiquement favorables de la condensation des 1,3-dicarboxaldéhydes aromatiques avec la (*1R,2R*)-diaminocyclohexane et sont obtenus majoritairement avec un rendement élevé.⁸⁶

⁸² R. I. Kureshy, A. Das, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, H. C. Bajaj, *ACS Catal.* **2011**, 1, 1529.

Wu et ses collaborateurs décrivent une méthode efficace, sans template, pour la synthèse d'une série de ligands macrocycliques.⁸³ La réaction est réalisée à 50°C avec une addition lente de la diamine. Dans ces conditions expérimentales les liaisons hydrogènes intramoléculaires dirige la macrocyclisation vers la formation de macrocycles [2+2].

Gawronski et ses collaborateurs ont également rapporté la synthèse de tétra-imines macrocycliques [2+2] en forme de losange à partir de (1*R*,2*R*)-diaminocyclohexane avec des aldéhydes aromatiques coulés contenant un groupe éther nommé rhombimines (Fig. 36).⁸⁴ Dans ce cas, la cyclocondensation [2+2] est favorisée par la géométrie de la structure formée sans aucune contrainte.

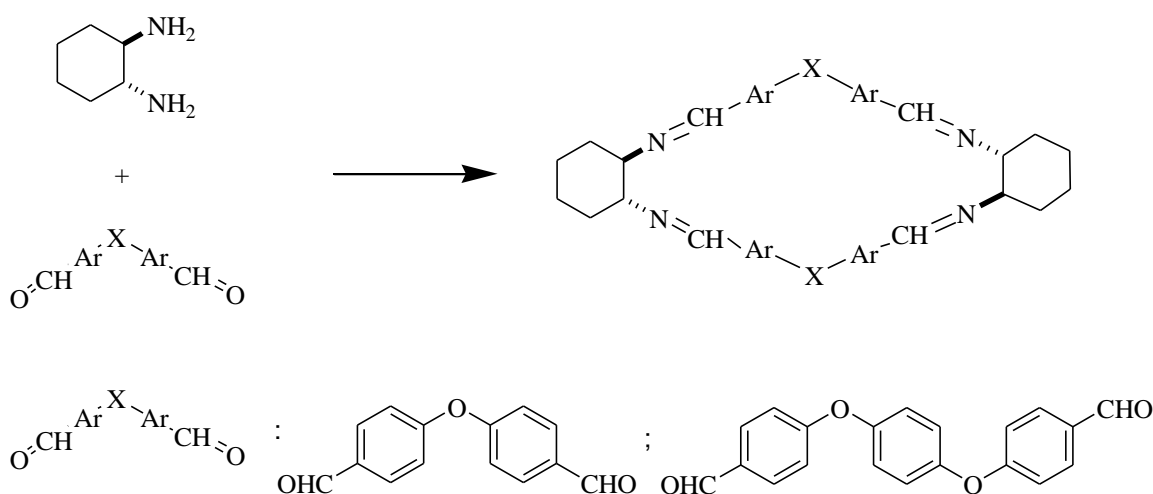


Fig. 35: Rhombimines, tétra-imines macrocycliques chirales

3.c. Bases de Schiff macrocycliques chirales [3+3]

Kuhnert et Lopez-Periago ont nommé une nouvelle classe de macrocycles [3+3] les trianglimines et leur forme réduite les trianglaminés en se basant sur leur forme triangulaire (Fig. 36).⁸⁵ Ils ont synthétisé des macrocycles chiraux [3+3] formés à partir du (1*R*,2*R*)-diaminocyclohexane et des aldéhydes aromatiques (téréphthaldéhyde et isophthaldéhyde) avec de très bons rendements. L'utilisation de diamines acycliques tels que les (*R,R*)- et (*S,S*)-1,2-diphényléthanediamines comme substrats défavorise la formation de cycle [3+3]. En effet, grâce à l'augmentation de la flexibilité conformationnelle des diamines acycliques, le rendement des macrocycles [3+3] a diminué par rapport à ceux obtenus avec les diamines

⁸³ J. C. Wu, N. Tang, W. S. Liu, M. Y. Tan, A. S. C. Chan, *Chin. Chem. Lett.* **2001**, 12, 757.

⁸⁴ J. Gawronski, M. Brzostowska, M. Kwit, A. Plutecka, U. Rychlewska, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10147.

⁸⁵ N. Kuhnert, A. M. Lopez-Periago, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3329.

cycliques de conformation restreinte. Les trianglimines obtenus à partir de diamines acycliques se décomposent après 2 jours dans le CDCl_3 pour donner des oligomères linéaires ce qui confirme que les trianglimines formées sont les produits cinétiques de la réaction.

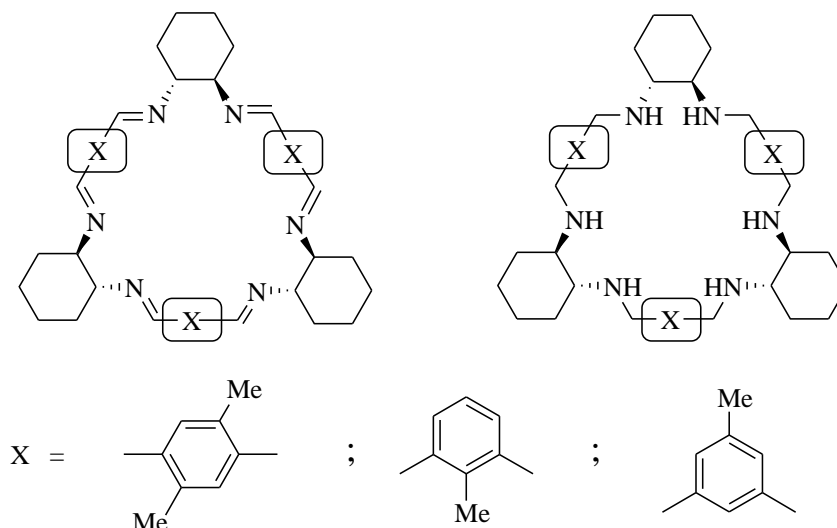


Fig. 36: Les trianglimines et leur forme réduite les trianglamines.

La cyclo-condensation [3+3] d'autres dicarboxyaldéhydes aromatiques avec le (1*R*,2*R*)-diaminocyclohexane conduit aussi à la synthèse de macrocycles avec succès.⁸⁶ Une série de dialdéhydes 1,3-méthylés tel que le 1,3-diformylazulène a été examinée pour la formation de macrocycles [3+3]. Dans la plupart des cas, les macrocycles [3+3] sont obtenus avec un bon rendement malgré la présence de quelques dimères [2+2]. Selon Kuhnert, et dans le cas du 1,3-dicarboxyaldéhyde le produit de la cyclo-condensation [3+3] est le produit obtenu sous contrôle cinétique et le produit de la cyclo-condensation [2+2] est le composé thermodynamique. La contraction du cycle est réalisée sous contrôle thermodynamique et la plupart des macrocycles [3+3] peuvent se transformer en leurs macrocycles [2+2] correspondants avec un rendement quantitatif à reflux du solvant pendant 12 à 72 h (Fig. 37).

La nature du produit de cyclocondensation dépend fortement de la géométrie globale des blocs de dicarboxyaldéhydes. En effet, les dicarboxyaldéhydes présentant un arrangement linéaire entre le carbonyle et les bi-aryles donnent exclusivement des trianglimines, en revanche les dicarboxyaldéhydes de géométrie de l'axe carbonyle bi-aryle non linéaires entre conduisent aux macrocycles [2+2].⁸⁷

⁸⁶ N. Kuhnert, G. M. Rossignolo, A. M. Lopez-Periago, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1157.

⁸⁷ N. Kuhnert, C. Patel, F. Jami, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7575.

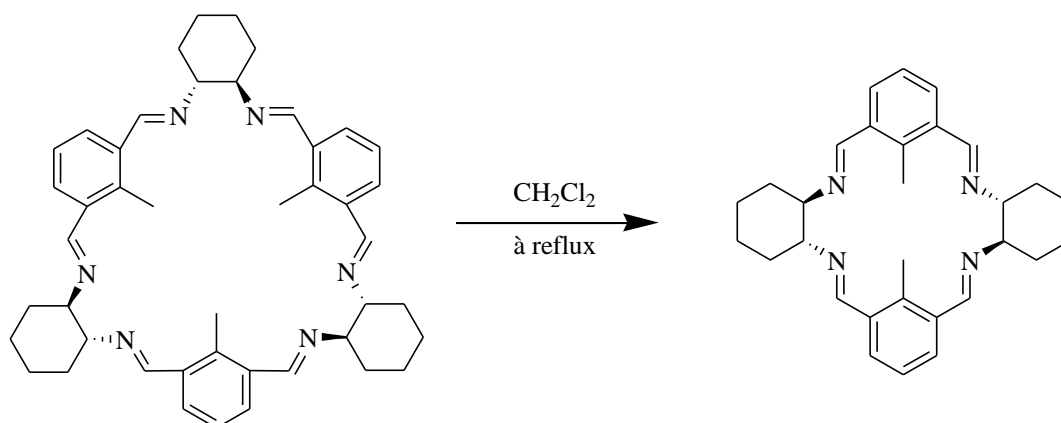


Fig. 37: les macrocycles [3+3] (à gauche) obtenus sous contrôle cinétique, les macrocycles [2+2] (à droite) sont les composés thermodynamiques

Gawronski et ses collaborateurs ont décrit la synthèse des macrocycles **24a** et **24b** à partir du (*R,R*)-1,2-diaminocyclohexane et de deux dialdéhydes substitués par des hydroxyles isophtaliques **a** et **b** (Fig. 38). La préparation de ces deux macrocycles est dirigée par la disposition structurale des intermédiaires imines favorisée par les liaisons hydrogènes des groupements OH ainsi que par la stabilité thermodynamique des macrocycles.

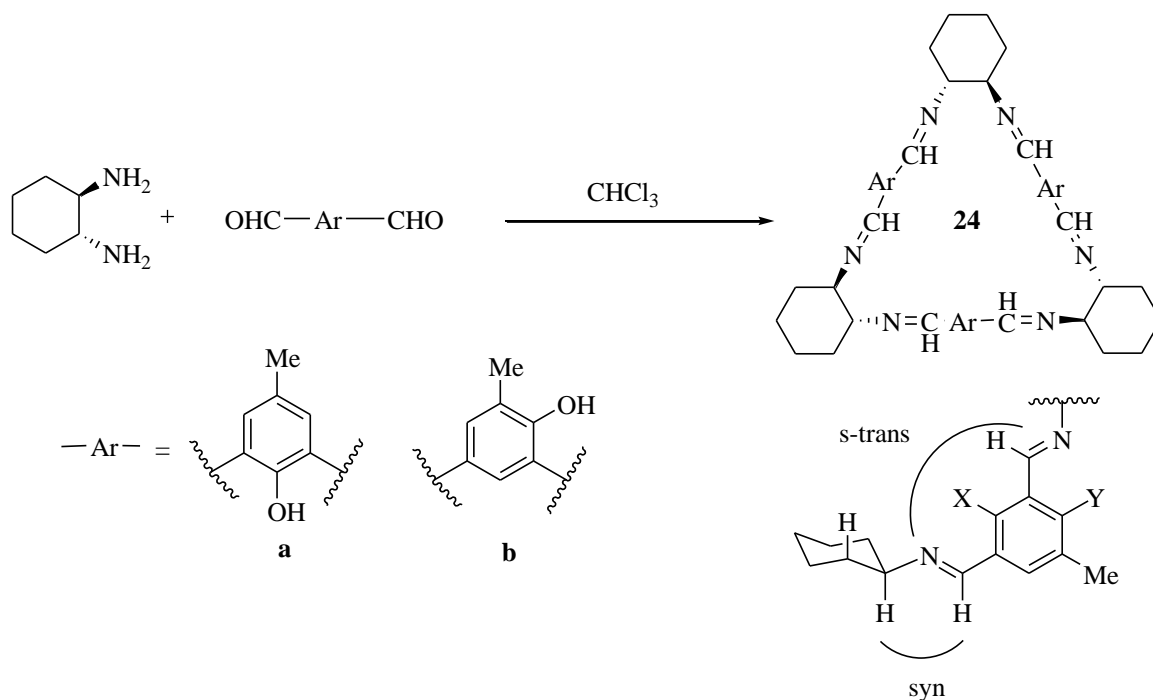


Fig. 38: Structure tricyclique stabilisée par les groupements OH et par la structure de la diamine utilisée.

L'analyse par spectroscopie de masse FAB confirme l'obtention du produit de cyclocondensation [3+3] et le spectre RMN du proton montre une conformation *syn* entre le

C-H de l'imine et le C-H axial du cyclohexane ainsi qu'une conformation *s-trans* entre les unités imines. Ces conformations sont par ailleurs confirmées par des calculs théoriques.⁸⁸

Plus récemment, la même équipe a évalué l'influence des groupes espaceurs du dialdéhyde sur la structure et les propriétés des complexes salen formés. Les espaceurs de type longues chaînes alkoxy sont susceptibles de donner des macrocycles plus solubles dans les solvants non polaires. Les chaînes linéaires et leurs longueurs diminuent la tension du cycle en donnant une certaine flexibilité à la structure.⁸⁹

Par condensation des trois aldéhydes illustrés dans la Fig. 39 avec le *trans*-1,2-diaminocyclohexane dans le dichlorométhane ou le chloroforme-acétonitrile à température ambiante, des trianglimines correspondantes sont obtenues avec des rendements élevés (> 90%). Comme noté précédemment, une conformation *syn* est proposée pour les liaisons H-C-N=C et des effets stabilisants par des liaisons hydrogènes intramoléculaires. Par conséquent, la structure proposée pour les macrocycles **25a** et **25c**, et confirmée par les calculs théoriques, est plane et orthogonale au plan moyen du cyclohexane. Cela limite le nombre de conformères pour un certain nombre de rotamères, car la libre rotation est interdite. Les espaceurs bis-salen dans les trianglimines **25a** et **25c** sont légèrement tordus, par contre la structure terphényle de la trianglimine **25b** est nettement torsadée.

En outre, les cavités internes des macrocycles **25a**, **25b** et **25c** sont de tailles différentes, et croissantes dans l'ordre **25b** < **25a** < **25c**.

Les ligands macrocycliques sont complexés facilement avec le Ti (IV) ou le Zn (II), ce qui entraîne un aplatissement significatif de la structure. Ces complexes métalliques macrocycliques planaires peuvent être utilisés comme des blocs de construction pour des structures très ordonnées à l'état solide. Ils ont également démontré que la spectroscopie de dichroïsme circulaire, combinée à des calculs DFT, est une méthode efficace pour étudier les changements structuraux de ces molécules macrocycliques.

⁸⁸ M. Kwit, J. Gawronski, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1303.

⁸⁹ M. Kwit, B. Zabicka, J. Gawronski, *Dalton Trans.* **2009**, 6783.

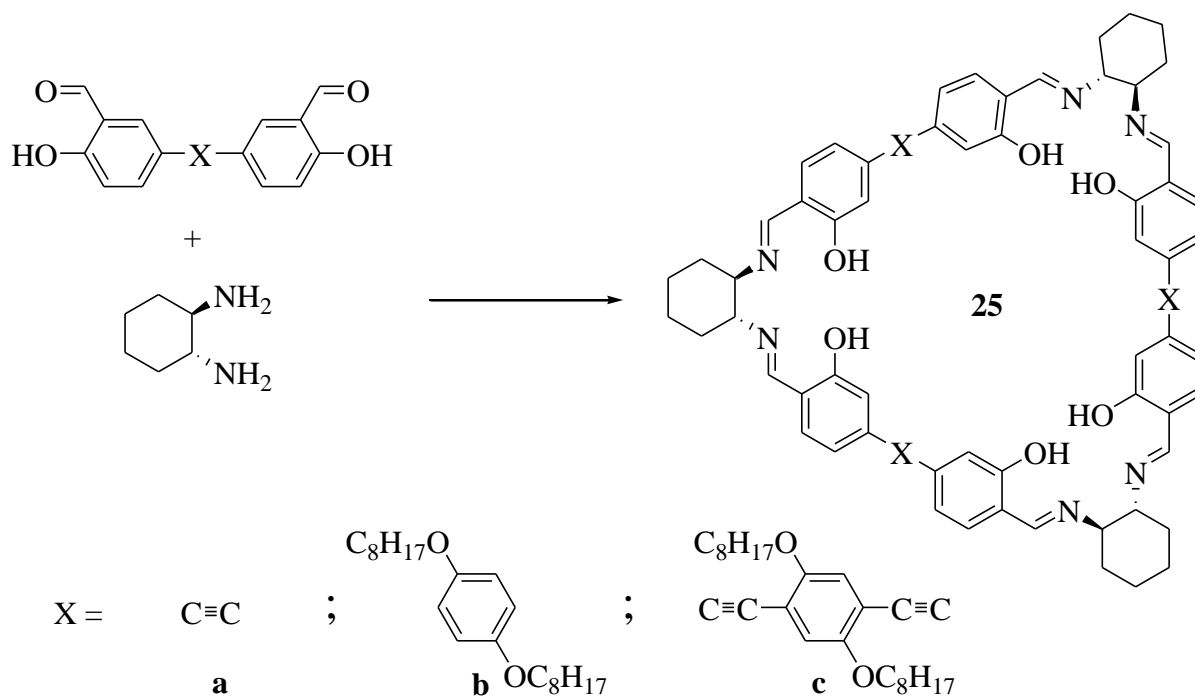


Fig. 39: Stratégie de synthèse pour les calix-salens de type trianglimines à lien variable.

3.d. Bases de Schiff macrocycliques de large cavité

Les macrocycles de type base de Schiff sont obtenus sous contrôle thermodynamique en fonction du type de dialdéhydes employés; cette stratégie peut être étendue à la synthèse des macrocycles de grande taille. Ces bases de Schiff macrocycliques chirales avec une large cavité centrale formées par cyclocondensation [3+3] de dialdéhydes à longues chaînes présentent une faible solubilité dans les solvants organiques (Fig. 40). Dans le cas où l'espaceur est X_3 le diamètre de la cavité est déterminé par calculs supérieur à 15 Å.⁹⁰

⁹⁰ C. Ma, A. Lo, A. Abdolmaleki, M. MacLachan, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3841.

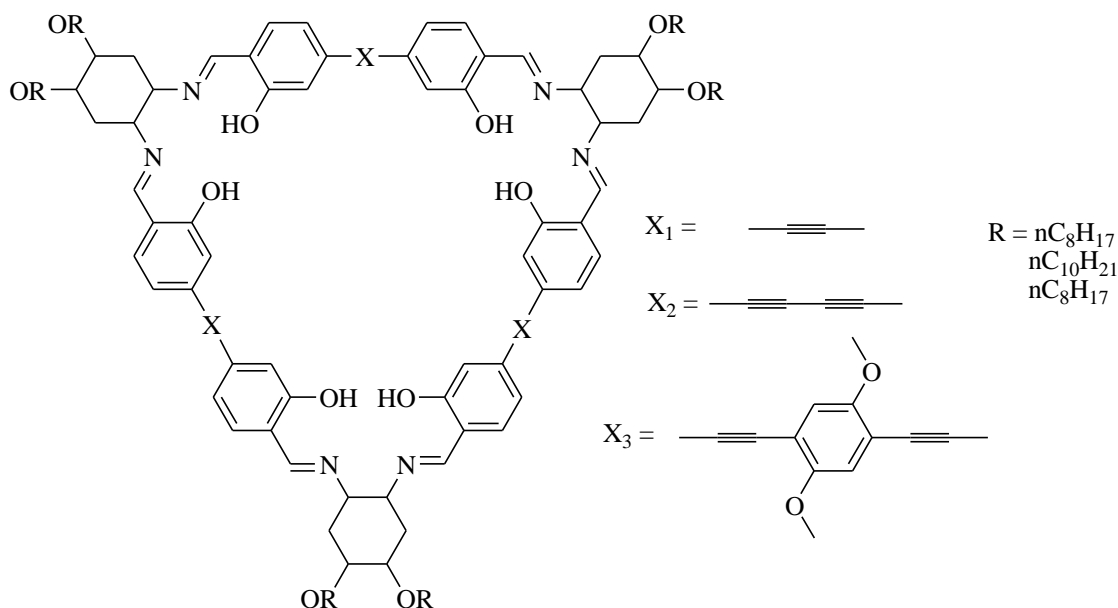


Fig. 40: Macrocycles [3+3] de large cavité obtenus à partir de disalicyaldéhydes pontés par des longues chaînes.

Une autre stratégie pour la construction de macrocycles de grande taille consiste à utiliser des dialdéhydes rigides permettant de favoriser une macrocyclisation [n+n] de grand ordre. Quelques exemples de macrocycles [4+4] sont connus (Fig. 41).⁹¹

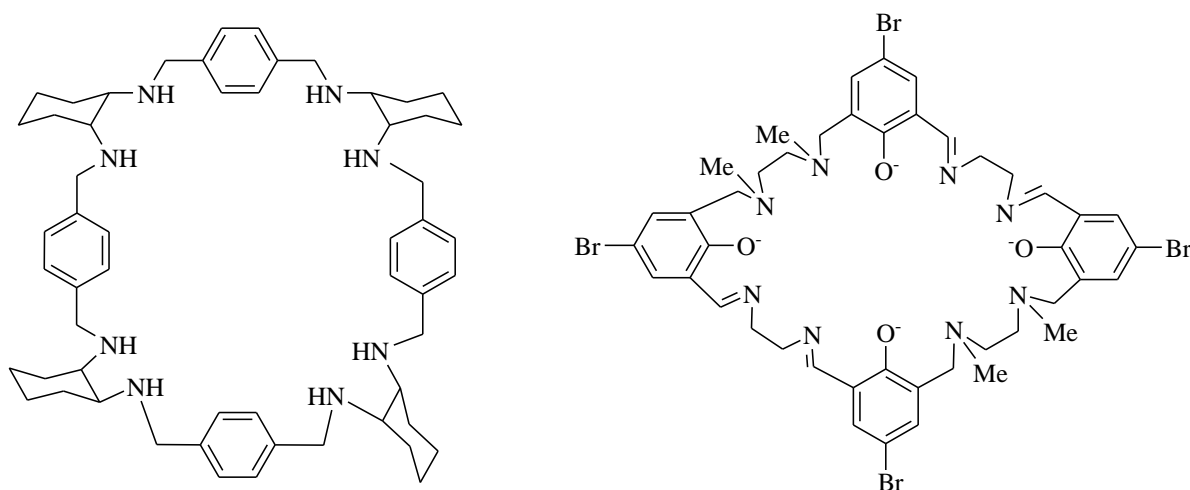


Fig. 41: Macrocycles [4+4]

Il existe également des macrocycles chiraux de cavités plus grande que [4+4]. Le choix approprié du dialdéhyde peut favoriser une conformation convenable pour la construction de macrocycles de type base de Schiff de large cavité. MacLachan et ses

⁹¹ J. Gao, A. E. Martell, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2795; M. Yonemura, H. Ekawa, M. Ohba, D. E. Fenton, L. K. Thompson, *Chem. Comm.* **2000**, 817.

collaborateurs ont décrit la synthèse des bases de Schiff macrocycliques [6+6] en utilisant une série de dialdéhydes de structures résorcinols et naphthalène (Fig. 42). Le macrocycle dont le dialdéhyde est le naphthalène sera complexé avec le nickel et le métallomacrocycle géant obtenue est de diamètre intérieur 10.5 Å.⁹²

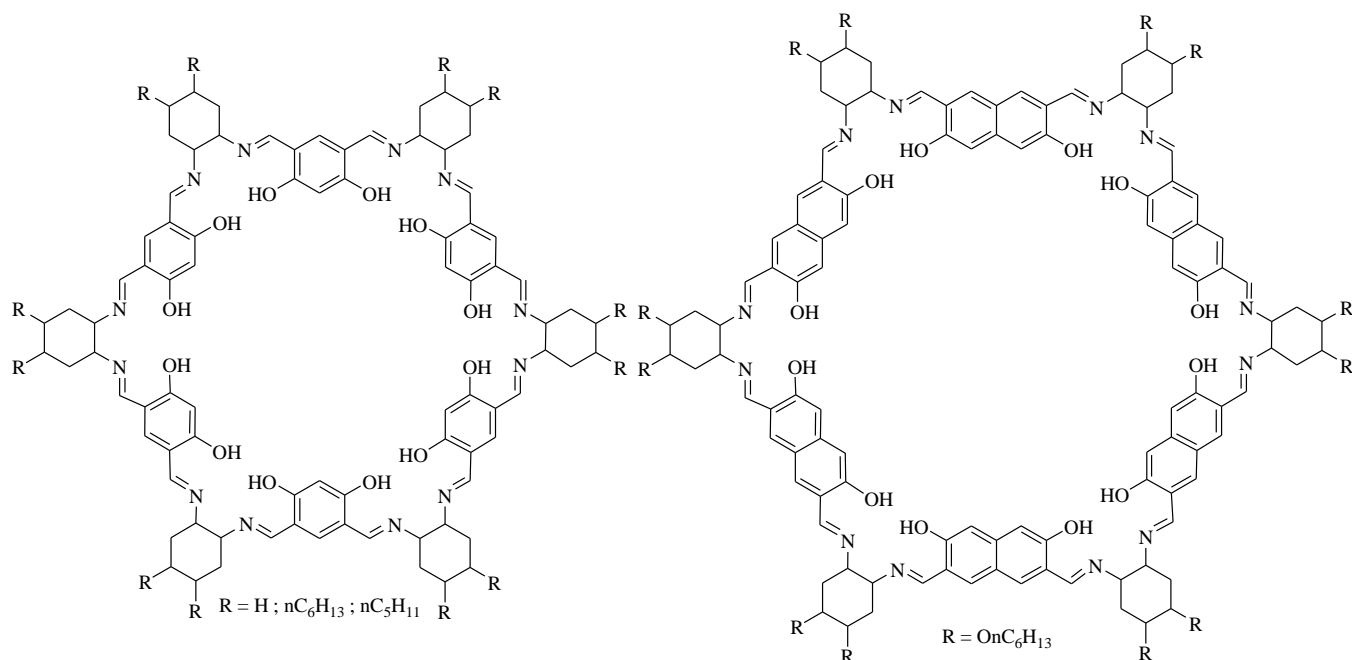


Fig. 42: Macrocycles [6+6]

Bien que de nombreux exemples de bases de Schiff macrocycliques [1+1], [2+2], ... [6+6] chirales aient été décrits, une synthèse courte et efficace de ce type de macromolécule reste un défi pour les chimistes de synthèse étant donné que les méthodes existantes impliquent la nécessité de l'utilisation fréquente d'un template, des conditions de réaction très diluées, des temps de réaction longs et en plus ces synthèses sont peu sélectives.

4. Cyclocondensation sous activation microonde

Afin de faciliter la synthèse de ces macrocycles, Viswanathan et ses collaborateurs ont décrit une synthèse de polyimines de type calix-salén macrocycliques chiraux sous activation micro-onde.⁹³ Cette réaction est très rapide et est réalisée dans des conditions douces (Fig. 43). La taille des macrocycles est identifiée par analyse Maldi-Tof (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectroscopy). La spectroscopie de masse Maldi-Tof est une technique très originale et efficace pour la caractérisation des

⁹² J.K. H. Hui, M. J. MacLachlan, *Chem. Comm.* **2006**, 2480.

⁹³ S. Srimurugan, B. Viswanathan, T. Kanthadai Varadarajana, B. Varghese, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3151.

macromolécules telles que les protéines.⁹⁴ Des dialdéhydes de structures différentes ont été utilisés pour préparer de nouveaux calix-salens et leurs analyses par Maldi-Tof révèlent que ceux contenant des espaceurs conduisent principalement et parfois strictement à des cyclocondensations [2+2] et que ceux ne présentant pas d'espaceurs réalisent majoritairement des cyclocondensations [3+3].

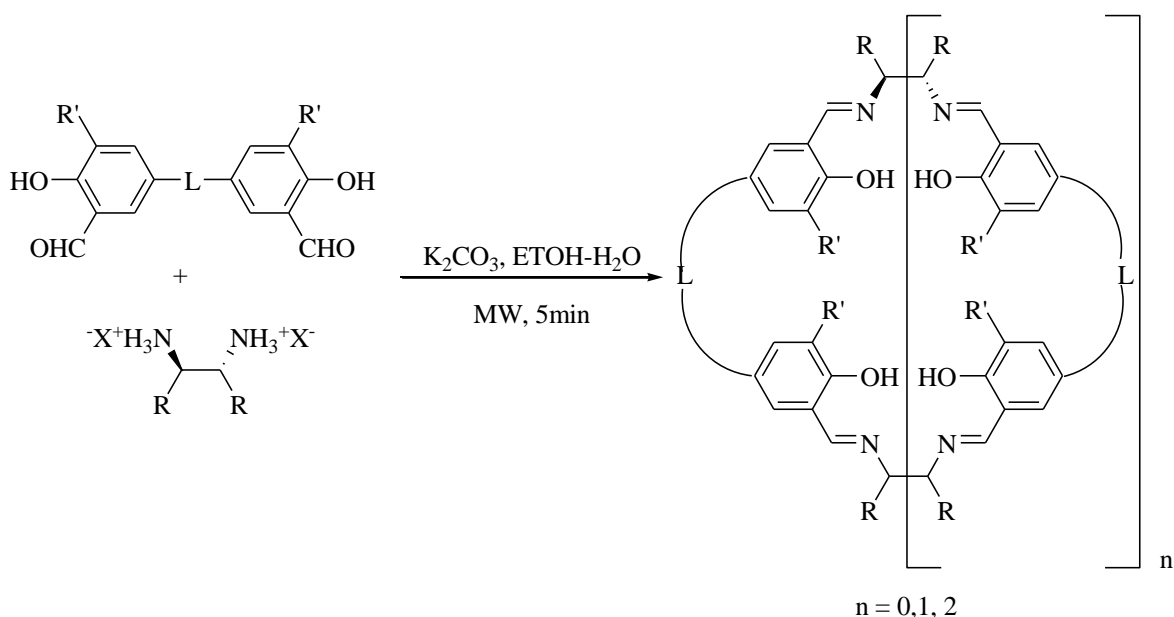


Fig. 43: Cyclocondensation de dialdéhydes avec des diamines chirales sous activation micro-ondes.

La même équipe a décrit la synthèse de nouveaux calix-salens (**26** et **27**) issus de la condensation [2+2] du (1*R*,2*R*)-diammoniumcyclohexane mono-(+)-tartrate et d'hydroxyaldéhydes achiraux selon la même stratégie déjà décrite précédemment en un temps de réaction court sous activation microonde en milieu aqueux (Fig. 44).⁹⁵

Le macrocycle **27** est le seul macrocycle obtenu par cette voie de synthèse avec un rendement isolé de 47 % et sa structure a pu être confirmée par Maldi-Tof. Cela est contradictoire avec les résultats observés par Jablonski et ses collaborateurs où la condensation conduit à un mélange de macrocycles.⁶³

Le macrocycle **26**, issu de la cyclocondensation [2+2], est le seul produit issu de la réaction sous activation microonde pendant 5 min avec un rendement de 36%. Sa structure de macrocycle [2+2] a également été confirmée par analyse Maldi-Tof et par cristallographie des rayons X révélant l'existence de liaisons hydrogènes très fortes entre l'oxygène du OH et l'azote de l'imine.

⁹⁴ S. D. Hanton, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 527

⁹⁵ S. Srimurugan, B. Viswanathan, T. Kanthadai Varadarajana, B. Varghese, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 3044.

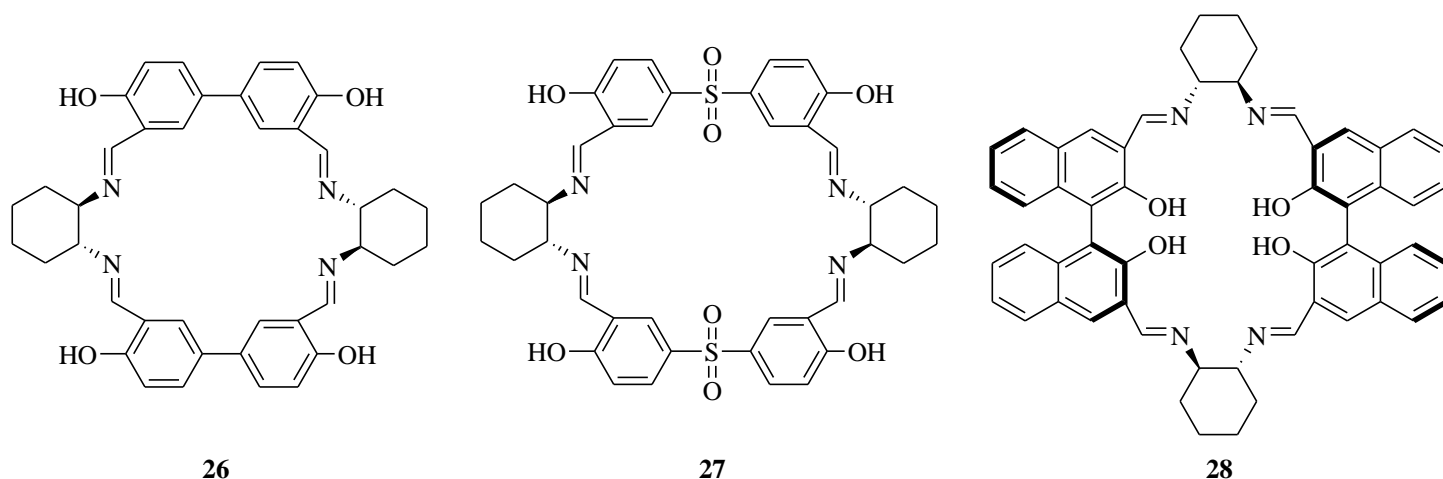


Fig. 44: Tétraamines macrocycliques dérivées de bis(hydroxyaldéhydes) achiraux et chiraux.

Une synthèse facile du macrocycle bisbinaphthyle **28** est également décrite à partir du dérivé (*S*)-binaphthyle énantio-purs en moins de 15 minutes avec un rendement isolé de 57%. Cette synthèse ne nécessite ni un milieu dilué ni anhydre en comparaison avec la synthèse traditionnelle. Les macrocycles bisbinaphthylés présentent une sélectivité et énantiosélectivité dans la reconnaissance fluorescente des acides mandéliques et sont utilisés en tant que ligands chiraux pour la catalyse asymétrique.⁹⁶ La structure cyclique a été confirmée par analyse Maldi-Tof. Grâce à la structure chirale et aromatique de l'unité 1,1'-binaphthyl, le calix-salen obtenu pourrait fournir à la fois une excellente capacité de reconnaissance chirale et une intéressante émission de signaux fluorescents. Une différence importante a été observée, en effet, en fonction des énantiomères (*R*) ou (*S*) de l'acide mandélique. L'énantiomère (*R*) du binaphthyl condensé avec la diamine (1*R*,2*R*)-diammoniumcyclohexane produit des polymères linéaires dont la structure a été confirmée par analyse Maldi-Tof.⁹⁷ Il existe une différence de solubilité entre ces deux produits. Le macrocycle **28** est soluble dans l'acétate d'éthyle alors que son homologue linéaire ne l'est pas. La différence de solubilité entre les deux produits de condensation peut être exploitée par ailleurs pour le dédoublement cinétique du binol racémique.

Plus récemment, Srimurugan et ses collaborateurs ont décrit une macrocyclisation [6+6], toujours sous microonde, pour la synthèse de calix-salens avec une large cavité centrale (Fig. 45).⁹⁸ La construction majoritaire des macrocycles [6+6] est réalisée par

⁹⁶ (a) Z. Li, L. Pu, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1065; (b) Z. Li, J. Lin, L. Pu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1690; (c) Z. Li, L. Pu, *J. Mater. Chem.* **2005**, 15, 2860.

⁹⁷ (a) H. Zhang, W. Huang, L. Pu, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 481; (b) T. Maeda, Y. Furusho, T. Takata, *Chirality* **2002**, 14, 587.

⁹⁸ S. Srimurugan, P. Suresh, H. N. Pati, *J Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2007**, 59, 383.

condensation du 5,5-bis-salicylaldéhyde avec des sels de diamines chirales différents. La réaction est réalisée en milieu aqueux en un temps très court. La condensation dans des conditions traditionnelles de chauffage conduit majoritairement aux macrocycles [2+2] avec des traces de macrocycles [6+6]. Le rendement de ces macrocycles [6+6] est modéré mais ils sont solubles dans une large gamme de solvants organiques d'où leur application possible dans le domaine de la chimie supramoléculaire.

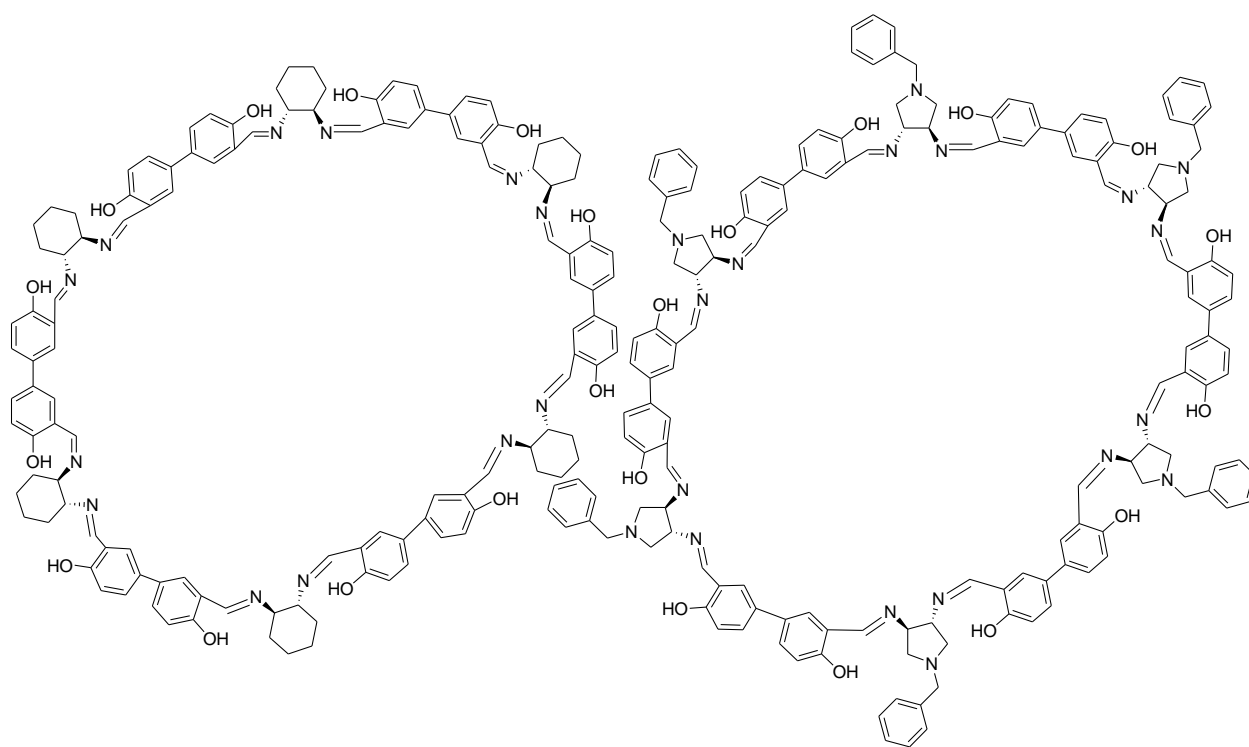


Fig. 45: Macrocyces [6+6] obtenus sous activation microonde

5. Cyclisation contrôlée par l'utilisation d'un gabarit (template)

Jablonski a été le premier à introduire la nomenclature calix-salen pour décrire les bases de Schiff macrocylques présentant une cavité. Il a préparé un calix-salen dimérique par cyclocondensation [2+2] induite par un gabarit de Ba (II) entre la (*R,R*) ou la (*S,S*)-cyclohexane-1,2-diamine et un dialdéhyde approprié (Fig. 46). La structure obtenue a été prouvée par RMN (^1H , ^{13}C), par spectroscopie de masse et par diffraction des rayons X. Complexés avec des sels de Mn (III) ($\text{Mn}(\text{OAc})_3$), ces calix-salens présentent une activité catalytique intéressante dans la réaction d'époxydation énantiosélective des alcènes non fonctionnalisés en présence de NaOCl (aq).⁶³ Le chlorométhyléther et l'époxyde sont obtenus avec des rendements modestes lors de l'époxydation du styrène dans le mélange $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$. La chimiosélectivité dépend fortement des groupements encombrants R présents sur la partie phénolique du catalyseur. Cependant, l'énantiosélectivité ne dépend pas

de la présence de ce groupement encombrant en ortho du OH. L'énantiosélectivité observée semble être contrôlée par des interactions intra-cavitaires entre les substrats et le catalyseur.

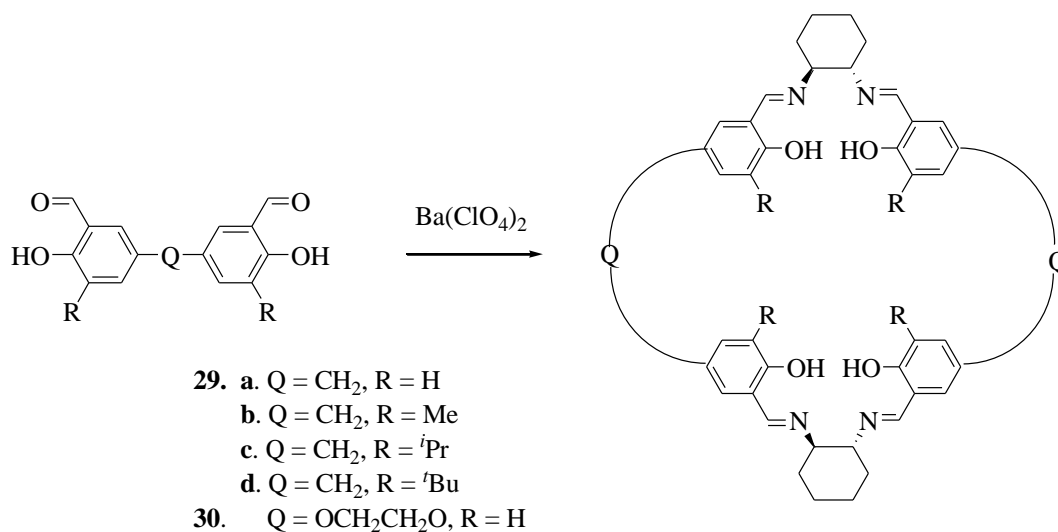


Fig. 46: Synthèse de calix-salens pour l'époxydation catalytique du styrène.

La même équipe a décrit la préparation ainsi que la caractérisation spectroscopique et cristallographique d'un certain nombre de complexes calix-salen mono- et dinucléaires à base de Ni (II). Les calix-salens sont obtenus par la même stratégie utilisant le Ba (II). Les complexes de Ni sont obtenus avec de bons rendements sous forme mono ou dinucléaires en fonction des conditions de solvant utilisées pour la réaction de complexation avec le Ni(OAc)₂ (Fig. 47).⁹⁹

⁹⁹ Z. Li, C. Jablonski, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 2456

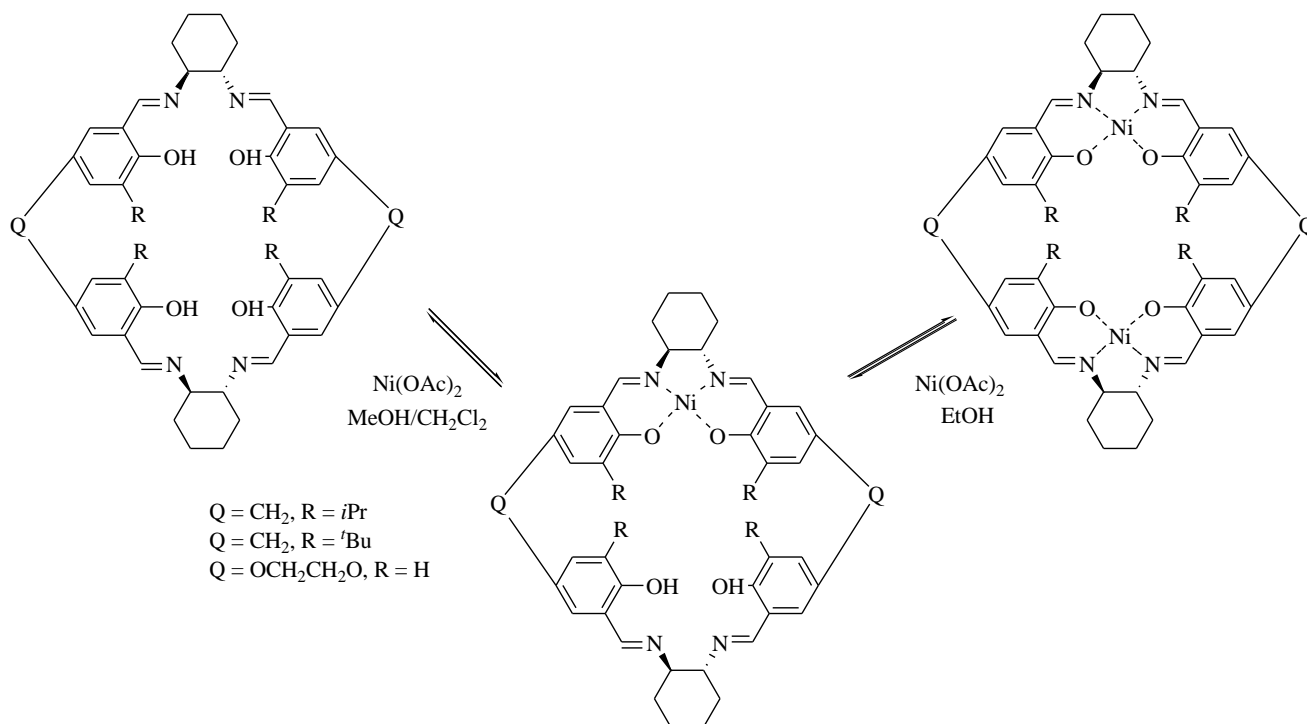


Fig. 47 : Complexes calix-salen mono- et dinucléaires à base de Ni (II)

6. Synthèse et caractérisation de nouveaux calix-salen:

Après une vingtaine d'années de recherches concernant les calix-salens, les facteurs déterminants la formation d'une structure cyclique par rapport à une structure linéaire lors de la réaction de polycondensation demeurent encore ambigus. La condensation des diamines énantiopures avec des dialdéhydes aromatiques introduits en quantité équimolaire permet la préparation de polyimines macrocycliques symétriques, et la réaction entre les partenaires peut être réglée par le choix approprié des conditions expérimentales, telles que l'utilisation d'un template métallique, la température et le solvant. Bien que les produits de la cyclocondensation [2+2] sont généralement thermodynamiquement favorisés, la formation d'hexaiminomacrocycles [3+3], appelés trianglimines, est peut être privilégiée par la rigidité des deux partenaires de réaction.¹⁰⁰

Jablonski a dirigé la cyclisation par l'introduction d'un agent template.⁶³ D'autres chercheurs ont montré que la structure du dialdéhyde de départ ainsi que les conditions expérimentales sont très impliquées dans l'élaboration de structures linéaires ou cycliques.¹⁰¹

¹⁰⁰ J. Gao, J. H. Reibenspies, R. A. Zingaro, F. R. Woolley, A. E. Martell, A. Clearfield, *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 232.

¹⁰¹ R. M. Haak, M. M. Belmonte, E. C. Escudero-Ad'an, J. Benet-Buchholz, A. W. Kleij, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 593.

De plus, la longueur de la chaîne liante entre les deux unités salen est cruciale dans la détermination de la taille du cycle formé.⁹³ La nature ainsi que la concentration du solvant jouent un rôle également primordial dans la détermination de cette taille.⁸² Par contre, le pouvoir de diriger la synthèse afin d'obtenir exclusivement un seul macrocycle reste d'un grand intérêt pour les chercheurs.

Dans ce contexte, le premier objectif de ma thèse est d'étudier l'influence de la modification structurale des produits de départ (dialdéhydes et diamines) ainsi que le changement d'autres paramètres et des conditions réactionnelles sur la structure et la taille du produit issu de la condensation (Fig. 48).

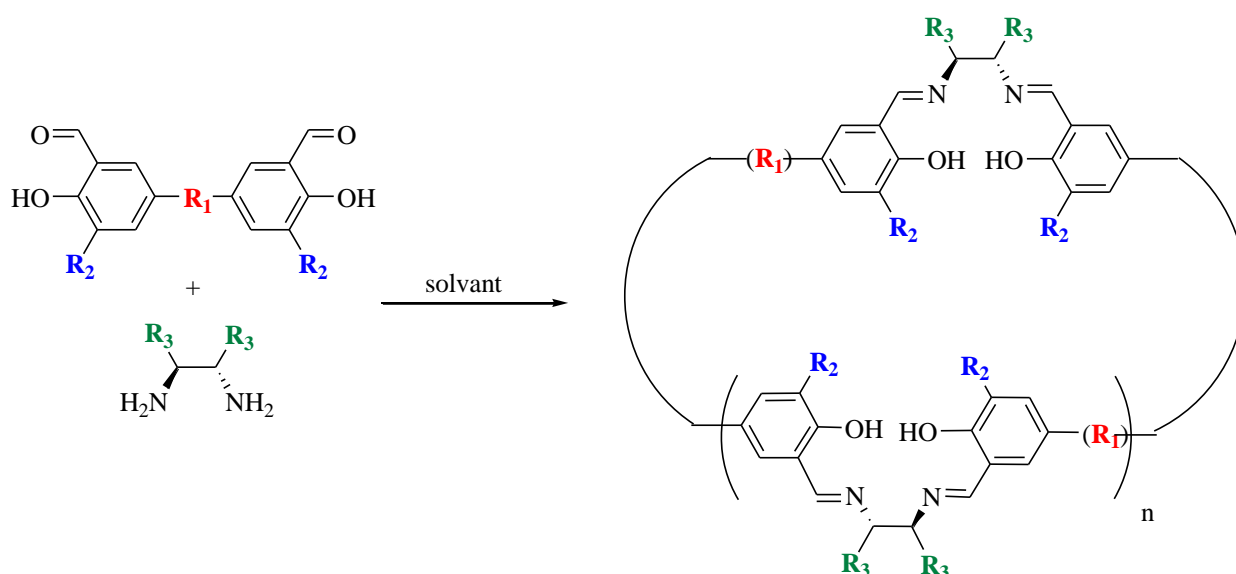


Fig. 48: Schéma général de préparation de calix-salén à partir de dialdéhydes et de diamines.

Par la suite, en se basant sur les résultats obtenus nous espérons pouvoir diriger la condensation vers l'obtention d'un macrocycle de structure ciblée. La première partie des travaux est consacrée à la synthèse d'une série de dialdéhydes de départ. Pour ce faire, plusieurs stratégies ont été élaborées et seront détaillées en discutant les difficultés rencontrées et les alternatives envisagées. Dans une deuxième partie, la synthèse de nouveaux calix-salens chiraux issues de la condensation entre les différents dialdéhydes synthétisés et plusieurs diamines chirales est présentée. La troisième partie sera consacrée à la caractérisation des produits obtenus de la réaction de condensation par différentes méthodes impliquant des expériences RMN, des analyses Maldi-Tof et des expériences de chromatographie par exclusion stérique (SEC). Finalement, une étude de l'influence du

changement de la structure des dialdéhydes et des diamines chirales ainsi que la modification des conditions réactionnelles sur la structure du produit issu de la condensation a été réalisée.

6.1. Synthèse des dialdéhydes

La structure du dialdéhyde utilisé ainsi que la nature du groupe **R₁** (Fig. 51) sont déterminants dans la structure des polymères résultants. Plusieurs stratégies de synthèse de dialdéhydes ont été élaborées.

6.1.a. Synthèse passant par une étape clé de substitution nucléophile

La flexibilité du lien entre les deux unités salen était d'abord un grand intérêt pour nos projets d'applications en catalyse asymétrique, puisque cette flexibilité devait favoriser une disposition optimale des unités salen dans l'espace pour certaines transformations chimiques. De plus, l'introduction d'atomes d'oxygène dans la chaîne liante avait pour but de rendre le polymère synthétisé hydrophile et de favoriser sa solubilité dans les solvants polaires et surtout dans l'eau. Pour cela, la première stratégie de synthèse élaborée était basée sur une étape clé de substitution nucléophile entre le 5-chlorométhylsalicylaldéhyde et des diols en se basant sur une référence de Dalla Cort et ses collaborateurs.¹⁰²

Le salicylaldéhyde est formylé par le formaldéhyde aqueux par un mécanisme de type Friedel-Crafts en présence d'acide chlorhydrique (37%) pour donner le 5-chlorométhylsalicylaldéhyde avec un rendement de 55% (Fig. 49).

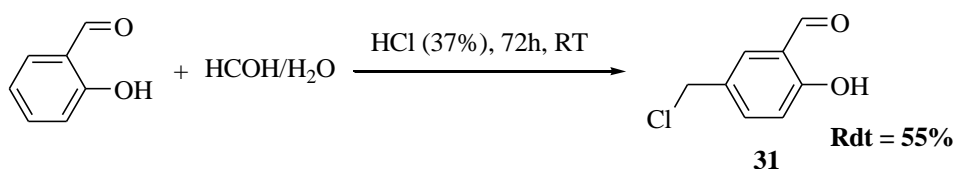


Fig. 49: Synthèse du 5-chlorométhylsalicylaldéhyde

Le diol est ensuite déprotoné avec un excès de NaH dans le DMF et puis introduit sur le 5-chlorométhylsalicylaldéhyde. Tout d'abord, le propane-1,3-diol a été choisi et le dialdéhyde correspondant a été obtenu avec un faible rendement de 21%. Tous les essais d'amélioration de ce rendement ont échoué (Fig. 50).

¹⁰² A. Dalla Cort, L. Mandolini, C. Pasquini, L. Schiaffino, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 4543.

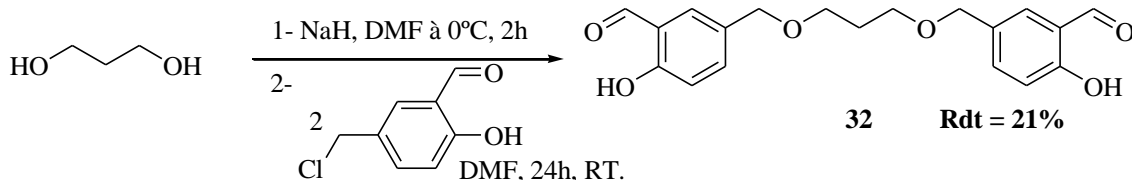


Fig. 50: Synthèse de dialdéhyde par substitution nucléophile

De la même manière, en utilisant l'hexane-1,4-diol, le dialdéhyde attendu est obtenu avec un rendement qui n'excède pas les 10% (Fig. 51).

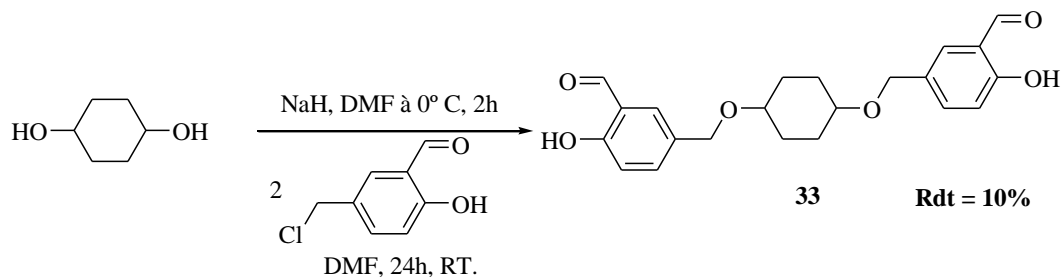


Fig. 51: Synthèse d'un dialdéhyde à partir de l'hexane-1,4-diol

Malgré de nombreux efforts, ces étapes de préparation de dialdéhydes pontés par des fonctions étheroxydes se sont avérées veines. En effet, le chlorure n'est pas le groupe partant idéale et généralement le chlorure de benzyle réagit lentement avec les alcoolates. De point de vue cinétique, l'attaque d'un iodure est rapide et efficace. En plus, il est un très bon nucléofuge. Grâce à ces caractéristiques, l'iodure peut être utilisé comme intermédiaire, pour accélérer cette réaction, nous pouvons envisager, pour reprendre cette procédure, d'ajouter une quantité catalytique d'iodure de tétrabutylammonium. Les résultats étant cependant peu encourageants, une autre stratégie de couplage a alors été envisagée pour viser l'obtention de ces précurseurs clés avec des rendements améliorés.

6.1.b. Synthèse passant par une étape clé de couplage de type Suzuki

Cette stratégie est basée sur une étape clé de couplage croisé de type Suzuki pour la synthèse des dialdéhydes à partir d'un ester boronique comme intermédiaire clé. Le 5-bromo-3-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldéhyde **34** est obtenu à partir du produit commercial 2-*tert*-butyl-phénol par bromation sélective dans l'acide acétique. Ce dernier est ensuite formylé en *ortho* du OH en présence d'un acide de Lewis et d'une base avec un rendement de 82% (Fig. 52).

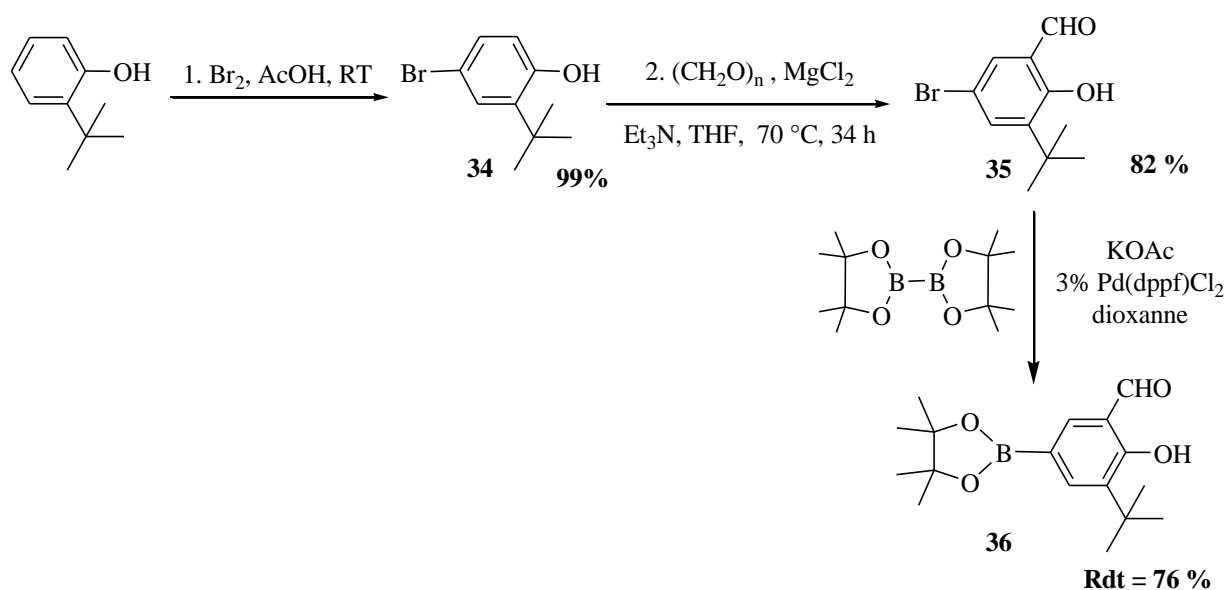


Fig. 52: Synthèse de l'ester boronique **36**, intermédiaires clé dans la synthèse de dialdéhydes variés

La synthèse de l'ester boronique correspondant est réalisée en combinant les procédures décrites par Nocera–Yang¹⁰³ et DiMauro–Vitulo¹⁰⁴ c'est à dire en utilisant le bis-(pinacolato)diborane et le diphénylphosphinoferrrocène dichlorure de palladium (dppf) en tant que catalyseur sous activation microonde. Selon cette procédure, le composé attendu est obtenu avec un rendement de 33%. Cette méthode a été optimisée en variant la nature et la quantité de base. Ainsi, en présence d'acétate de potassium et une quantité réduite de Pd en tant que catalyseur, un mélange équimolaire du bromure **35** avec le bis-(pinacolato)diborane conduit au produit **36** avec un rendement isolé de 76 % au bout de 3 h à 120°C (Fig. 52, Tableau 2). Cette réaction est réalisée d'une manière avantageuse sans microonde permettant de manipuler sur de plus grandes échelles de masse.

Conditions de réaction	Base	Pd(dppf)Cl ₂ (mol%)	Temps	Température (°C)	Rdt (%)
Activation microonde	K ₂ CO ₃	10	1h 5 min	140	43
Sans microonde	KOAc	3	3 h	120	76

Tableau 2: Optimisation de formation de l'ester boronique **36**

Le 2-hydroxy-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzaldéhyde **37** correspondant, dépourvu du substituant *tert*-butyle, a été préparé à partir du produit

¹⁰³ J. Y. Yang, D. G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8192.

¹⁰⁴ E. F. DiMauro, J. R. Vitullo, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3959.

commercial 5 - bromo-2-hydroxy-benzaldéhyde sous activation microonde avec un rendement de 35% (Fig. 53).

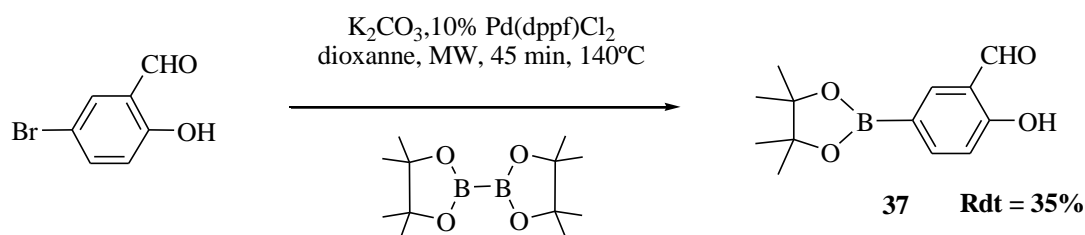


Fig. 53: Synthèse de l'ester boronique **37**

La stratégie ensuite choisie a consisté en la synthèse d'une série de dialdéhydes préparés par une étape de couplage de Suzuki, impliquant les esters boroniques **36** ou **37** et divers dihalogénures aromatiques disponibles commercialement (Fig. 54). Des conditions de réaction optimales ont été établies en utilisant 6 mol% de $\text{Pd(PPh}_3)_4$, en présence d'un équivalent de K_2CO_3 comme base dans un mélange 5/1 de DME/ H_2O à 100 °C.

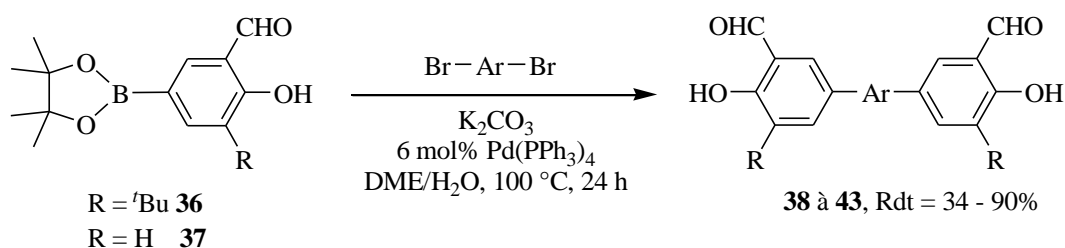


Fig. 54: Synthèse d'une variété de dialdéhydes par une étape clé de couplage de Suzuki

Cette procédure a déjà prouvé son efficacité pour la synthèse du dérivé **38**, possédant une unité thiophène comme espaceur,¹⁰⁵ délivrant le dialdéhyde attendu avec un rendement élevé de 82% (Tableau 3, Entrée 1). En utilisant un dimère tel que le 1,4-dibromo-benzène, nous obtenons diaromatique **39** avec un rendement isolé quantitatif (> 99%, Tableau 3, Entrée 2). Cependant l'utilisation du dimère espaceur correspondant, le 4,4'-dibromo-biphényle conduit au composé attendu **40** avec un rendement isolé plus faible, en raison de la solubilité restreinte de ce composé (Tableau 3, Entrée 3). Le dialdéhyde **41** a été en revanche préparé avec un rendement très élevé en raison d'une solubilité améliorée dû à la présence de l'atome d'oxygène (Tableau 3, Entrée 4). Des comportements similaires ont été observés

¹⁰⁵ A. Zulauf, M. Mellah, E. Schulz, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 11108.

pour la synthèse des dialdéhydes **42** et **43** à partir du dérivé boronique non substitué **37** (Tableau 3, Entrées 5-6).

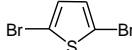
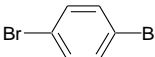
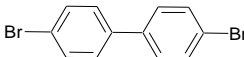
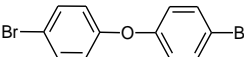
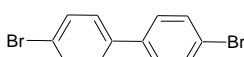
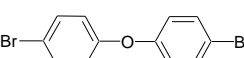
Entrée	Br-Ar-Br	R	Produit	Rdt%
1		^t Bu	38	82
2		^t Bu	39	99
3		^t Bu	40	34
4		^t Bu	41	90
5		H	42	45
6		H	43	88

Tableau 3: Dicouplage de Suzuki des dérivés aromatiques dibromés avec les esters boroniques **36** ou **37**

Même si cette stratégie très efficace nous a permis d'obtenir des dialdéhydes avec un très bon rendement, elle demeure très coûteuse de part le choix des réactifs et des catalyseurs. Elle nécessite de plus de travailler sous atmosphère inerte qui ne peut pas être obtenue très facilement dans notre laboratoire à Beyrouth. Pour cela, une autre voie de synthèse a été tentée, faisant intervenir des manipulations plus simples à mettre en place au Liban.

6.1.c. Synthèse passant par une étape de couplage de type Kumada- Corriu

Cette nouvelle stratégie est basée sur une étape clé de couplage médiée par le nickel. En se basant sur la référence de Ward et ses collaborateurs,¹⁰⁶ à partir de l'orthobromoanisaldéhyde commercial, le magnésien correspondant est préparé. Ce dernier est ensuite introduit sur un dihalogénure aromatique dans un couplage en présence de nickel dans le THF pour donner l'éther correspondant (Fig. 55).

Deux dihalogénures aromatiques ont été introduits et les dérivés éthers correspondants sont obtenus avec un rendement brut encourageant. Le produit **44** est formé avec un rendement brut de 57% alors que le produit **45** est obtenu avec un rendement brut de 40% (Tableau 4). Vue l'insolubilité des produits obtenus dans les solvants organiques, aucune

¹⁰⁶ V. Ung, D. A. Bardwell, J. C. Jeffery, J. P. Maher, J. A. McCleverty, M. D. Ward, A. Williamson, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 5290.

purification n'a été réalisée sur les deux produits **44** et **45**. Ces produits sont donc introduits tels quels dans les transformations suivantes.

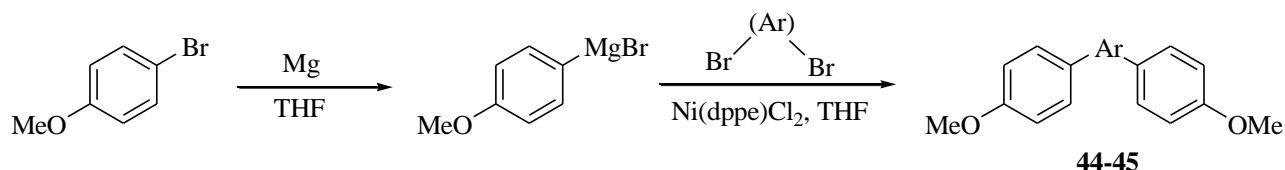


Fig. 55: Synthèse d'une variété d'éthers par une étape clé de couplage par le nickel

Entrée	Br-Ar-Br	Produit	Rdt brut %
1		44	57
2		45	40

Tableau 4: Couplage entre des magnésiens d'orthobromoanisole et les aromatiques dibromés

Selon la référence d'Osakada,¹⁰⁷ le groupe méthoxy de l'éther peut être réduit en OH par du BBr₃ à 0 °C pour obtenir le diol correspondant (Fig. 56). La réduction a été réalisée avec un rendement quantitatif (> 99%), et les produits obtenus ont été analysés par RMN du proton et du carbone.

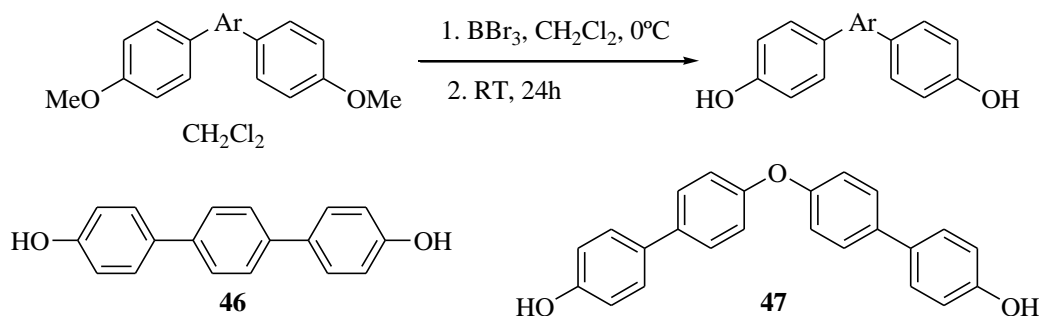


Fig. 56: Réduction des éthers en diols.

Ces deux diols ont été introduits à leur tour dans une étape de formylation. Plusieurs procédures ont été testées mais elles n'ont pas abouti au résultat désiré. La réaction de Reimer-Tiemann¹⁰⁸ en utilisant KOH dans un mélange éthanol - chloroforme –eau n'a pas permis d'obtenir le produit voulu malgré tous les essais d'optimisation qui ont impliqué une

¹⁰⁷ D. Takeuchi, I. Asano, K. Osakada, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8614.

¹⁰⁸ E. Elizbarashvili, T. Matitaishvili, K. Topuria, *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, 18, 6, 1254.

augmentation de l'excès de NaOH et de CHCl₃ ou une prolongation du temps de réaction (Fig. 57, Tableau 5). La faible solubilité du produit de départ dans ces conditions peut éventuellement expliquer l'échec de cette réaction.

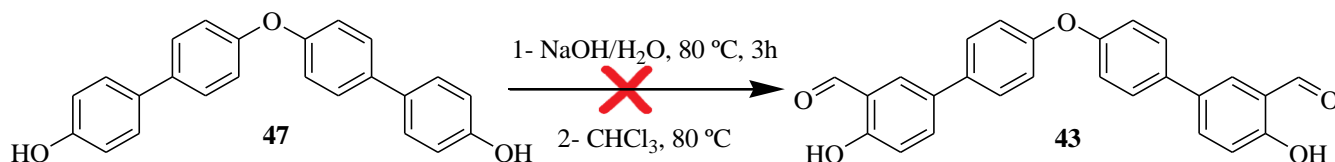


Fig. 57: Formylation par la méthode de Reimer-Tiemann.

Entrée	47	NaOH ^[a]	CHCl ₃ ^[b]	EtOH ^[a]	H ₂ O ^[b]	T (h)	Résultat
1	1 éq	2.3	3.2	1.21	161 ^[c]	1	Echec
2	Le brut de l'entrée 1	9.75	4.4	5	2	3	Trace d'un pdt formylé
3	1 éq	9.75	4.4	5	2	24	Trace d'un pdt formylé
4	Le brut de l'entrée 3	18.6	9	10	10	24	Trace d'un pdt formylé

[a] éq [b] éq [c] ml/mmol [d] ml/mmol [e] µL/mmol

Tableau 5: Tentative d'optimisation de la formylation par la méthode de Reimer-Tiemann.

La réaction de formylation par une réaction de Friedel-Crafts (Fig. 58),¹⁰⁹ même en présence d'un grand excès de para-formaldéhyde, d'acide de Lewis MgCl₂ et de base Et₃N n'a permis d'obtenir que des traces du produit cible.

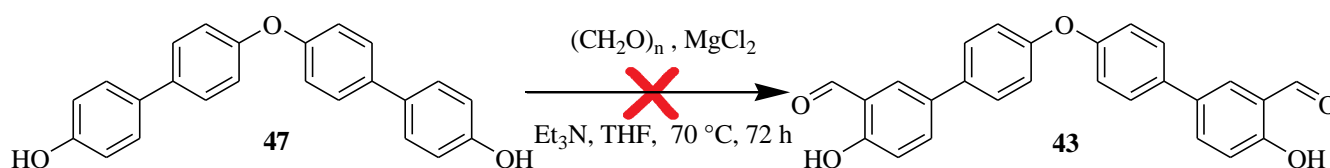


Fig. 58: Formylation par le para-formaldéhyde.

L'essai de formylation selon la réaction de Vilsmeier - Haack (Fig. 59)¹¹⁰ a de même échoué en utilisant le POCl₃ et le DMF à 75°C, le produit n'a pas été obtenu.

¹⁰⁹ N. U. Hofsløkken, L. Skattebøl, *Acta Chemica Scandinavica* **1999**, 53, 258.

¹¹⁰ A. R. Jagtap, V. S. Satam, R. N. Rajule, V. R. Kanetkar, *Dyes and Pigments* **2009**, 82, 84.

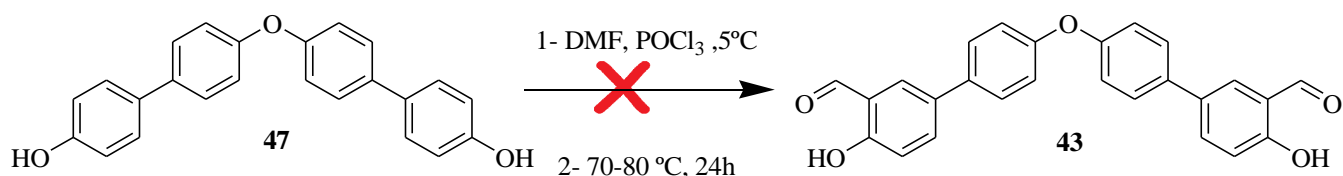


Fig. 59: Formylation par réaction de Vilsmeier - Haack

Plusieurs formylations de composés aromatiques par la réaction de Vilsmeier – Haack ont été décrites. La formylation se déroule en para d'un groupe d'amine secondaire ou tertiaire. En effet, le doublet électronique de l'azote intervient dans le mécanisme de la réaction. L'absence de ce groupe peut être une explication de l'échec de la formylation de notre produit, dans notre cas.

Un autre essai de formylation de **47** en présence de TiCl_4 comme acide de Lewis et l' α,α -dichlorométhylméthyléther a également échoué selon les mêmes conditions que celles décrites dans la Fig. 60.¹¹¹ De la même manière, la formylation du diol **46** n'a pas réussi.

Puisque dans l'article cité la formylation a été réalisée en ortho d'un groupement méthoxy, une autre voie de synthèse a alors été tentée, en inversant l'ordre des étapes. Cette fois ci, les produits **44** et **45** doivent d'abord être formylés avant d'être réduits en diols. En effet, la formylation du produit **44** a réussi et le produit formylé attendu **48** a pu être isolé avec un rendement de 37%. En revanche, et dans les mêmes conditions, la réaction à partir du produit **45** n'a pas été couronnée de succès (Tableau 6). Probablement, l'oxygène de l'éther du composé **45** joue un certain rôle empêchant la formylation de ce composé.

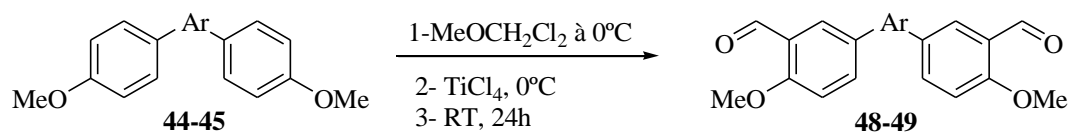


Fig. 60: *o*-Formylation des éthers par Rieche formylation

Entrée	Ar	Produit	Rdt isolé %
1		48	37
2		49	-

Tableau 6: Résultats de l'*o*-formylation en présence de TiCl_4

¹¹¹ X. W. Liao, W. Liu, W. F. Dong, B. H. Guan, S. Z. Chen, Z. Z. Liu, *Tetrahedron* **2009**, 65, 5709.

Le produit **48** est ensuite réduit par le BBr_3 avec un rendement satisfaisant de 51% (Fig. 61).

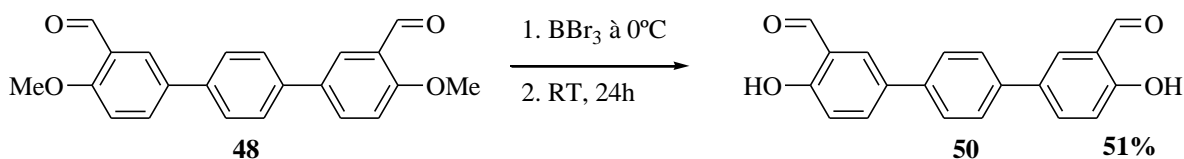


Fig. 61: Réduction de **48** en diol par le BBr_3

Cette voie de synthèse nécessite d'être encore optimisée. Nous considérons en effet que le choix d'un composé dont l'espaceur aromatique contient un oxygène comme réactif pour les tests préliminaires n'était pas le meilleur choix. En effet, nous n'avons pas pu formylé ce produit par toutes les procédures utilisées alors que le composé contenant l'espaceur phényle a pu être transformé. Cette hypothèse pourra être confirmée en essayant de formylé le composé à espaceur phényle par les autres procédures. Nous envisageons également de tester d'autres substrats contenant des espaceurs linéaires ou polyéthers pour favoriser leur solubilité dans les conditions réactionnelles. D'autre part, cette procédure reste encore limitée. En effet, nous n'avons pas pu encore introduire le substituant *tert*-butyle en ortho du OH. Il faut tester plus tard des substrats de départ contenant le *tert*-butyle pour juger la faisabilité de cette stratégie simple sur une grande gamme de substrats.

Parmi les trois voies testées, la stratégie basée sur l'étape de couplage de Suzuki s'est révélée être la plus efficace et la plus prometteuse. Les aldéhydes obtenus de cette manière ont pu être engagés dans les étapes de synthèse de nouveaux calix-salens.

6.2. Cyclocondensation

Comme notre équipe l'a décrit précédemment, le composé **38** est engagé dans une étape de condensation ultérieure avec la (1*S*,2*S*)-diaminocyclohexane conduisant à la formation d'un dérivé de calix-salen, en mélange de macrocycles de tailles différentes (Fig. 62). Ce mélange peut être en outre analysé par spectroscopie Maldi-Tof indiquant en effet sans ambiguïté la présence d'oligomères différents possédant 2, 3, 4 ou 5 unités salen, ayant une masse moléculaire de 514 g.mol^{-1} pour les unités répétitives (avec la perte d'une molécule d'eau), ce qui confirme la cyclisation.¹⁰⁵

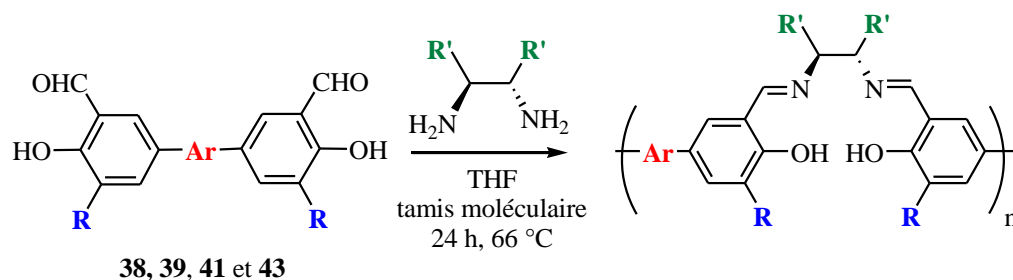


Fig. 62: Schéma général de la condensation entre les dialdéhydes et les diamines

Les aldéhydes solubles **39**, **41** et **43** ont été engagés dans une procédure similaire pour étudier l'influence de leur structure, telle que la nature de l'espaceur aromatique, sa taille, et la présence ou l'absence du substituant *tert*-butyle en ortho du OH, sur la formation des oligomères correspondants. En outre, deux diamines chirales, la (1*S*,2*S*)-diaminocyclohexane et la (1*S*,2*S*)-diphényléthanediamine ont été utilisées dans la réaction de polycondensation, comme structures chirales généralement privilégiées et utilisées en catalyse asymétrique (Fig. 63).

Toutes les réactions ont été effectuées avec un mélange équimolaire de chaque monomère dans du THF à reflux pendant 24 heures en présence de tamis moléculaire, et les oligomères ont été isolés après filtration et simple élimination du solvant.

La réaction du composé **39** avec la (1*S*,2*S*)-diaminocyclohexane conduit au produit **52** obtenu sous forme d'une poudre jaune étincelante avec un bon rendement de 74%. Il est soluble dans une large gamme de solvants organiques comme le dichlorométhane et le tétrahydrofurane, insoluble dans les solvants polaires protiques comme le méthanol, éthanol et l'eau ainsi que dans les solvants apolaires comme le pentane. Le spectre RMN du proton du composé **52** brut montre que la polycondensation a eu lieu. En effet, aucun pic caractéristique de la fonction aldéhyde ou amine n'est détecté ce qui confirme la disparition totale des réactifs de départ. En revanche, plusieurs pics correspondants à des groupes imines apparaissent confirmant la condensation, également plusieurs pics sont observés pour les groupes OH. Les pics sont également nombreux, correspondants aux atomes d'hydrogène du groupe cyclohexyle en position α des atomes d'azote et pour les hydrogènes du groupement *tert*-butyle. Plusieurs essais de cristallisation de ce composé brut **52** ont échoué probablement à cause de la présence de plusieurs produits en mélange dans ce brut. Le spectre RMN du proton ne permet pas de confirmer définitivement la structure des composés obtenus linéaire ou cyclique des composés obtenus.

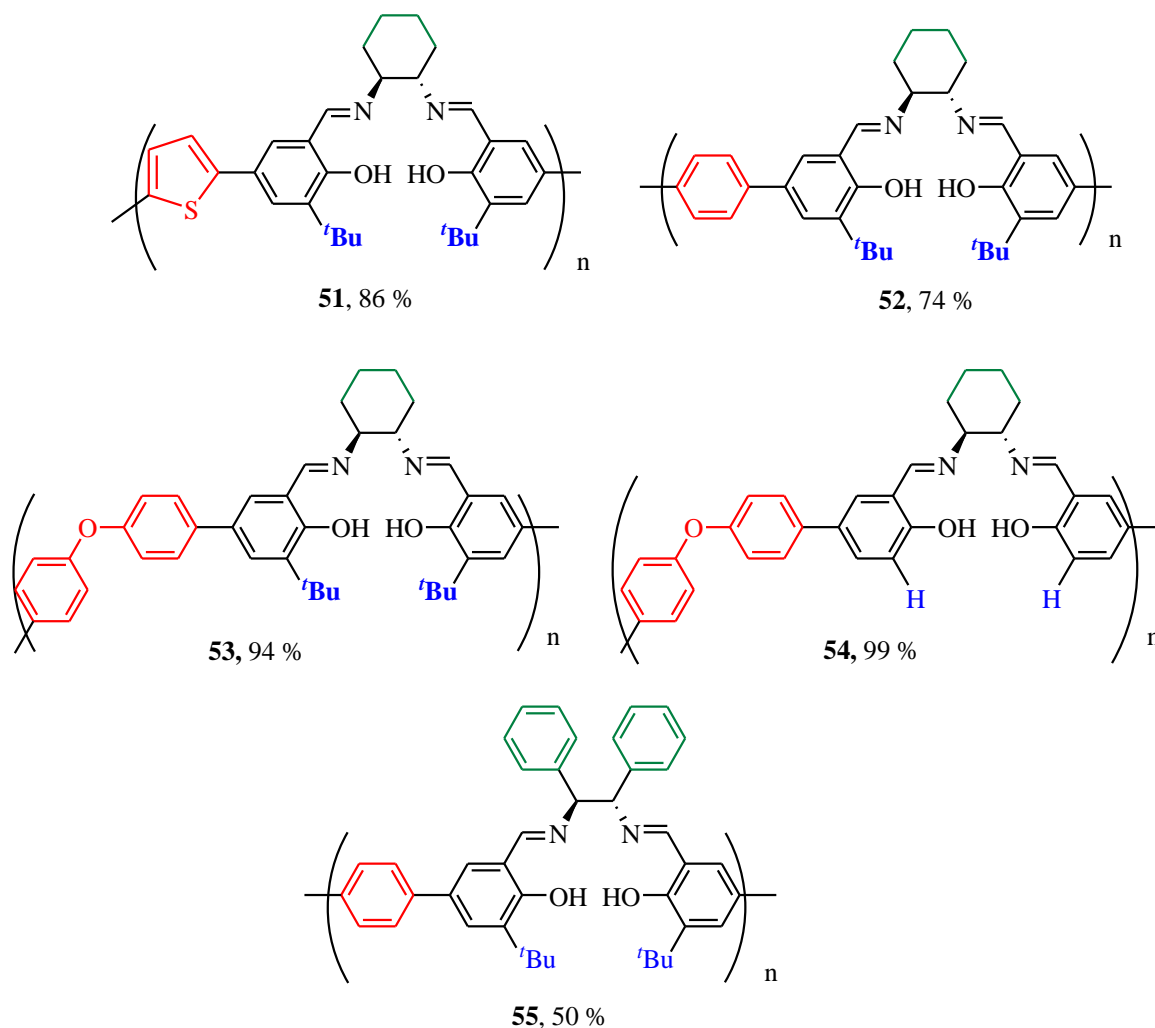


Fig. 63: Synthèse d'une variété de calix-salén

Pour étudier l'influence du groupement espaceur sur la réaction de condensation et la structure des oligomères obtenus, nous avons choisi de mettre en réaction le dialdéhyde avec un espaceur plus long **41** avec la (1*S*,2*S*)-diaminocyclohexane. Le composé **53** est également isolé avec un très bon rendement de 94% sous forme de poudre jaune. De la même manière, le brut **53** soluble dans la plupart des solvants organiques, est solubilisé dans le CDCl₃ et analysé par RMN ¹H. Le spectre du proton ne montre aucun pic caractéristique de la fonction aldéhyde ou amine et plusieurs pics correspondants à des groupes imines apparaissent, confirmant dans ce cas encore, la disparition de tous les produits de départ. Egalement, nous observons dans ce spectre plusieurs pics correspondants aux atomes d'hydrogène du groupe cyclohexyle en position α des atomes d'azote et pour les hydrogènes du groupement *tert*-butyle, indiquant que plusieurs produits de condensation sont obtenus.

Afin de juger de l'effet du groupe *ter*-butyle encombrant sur les résultats de la condensation et sur la structure linéaire ou cyclique des oligomères condensés, nous avons

fait réagir le dialdéhyde **43** dépourvus de ce substituant avec la (1*S*,2*S*)-diaminocyclohexane. Le produit brut **54** est obtenu avec un rendement quantitatif sous forme d'une poudre jaune. La RMN du proton du brut **54** montre que l'absence du *ter*-butyle n'a pas empêché la condensation, puisque les pics révélant la présence de fonctions imines sont présents alors qu'aucun pic de fonction aldéhyde ou amine n'est observé.

Finalement, l'influence de la nature du pont diamine sur la formation des oligomères issues de la réaction a été étudiée. Nous avons condensé le dialdéhyde **39** avec la (*S,S*)-1,2-diphényléthanediamine. Le brut obtenu sous forme de poudre jaune est analysé par RMN du proton. Le spectre obtenu montre clairement la disparition des produits de départ et l'obtention d'un mélange des produits de condensation attendus.

Il faut noter que dans tous les cas, le spectre RMN ¹H n'a pas permis de nous renseigner sur la structure exacte ni sur la composition des oligomères obtenus. D'autres analyses indispensables pour la caractérisation de ces oligomères ont donc été ensuite réalisées.

6.3. Caractérisation des oligomères préparés

6.3.a. Analyse par Maldi-Tof et chromatographie d'exclusion stérique

La réaction entre le dialdéhyde **39** et la (1*S*,2*S*)-diaminocyclohexane conduit à la préparation d'oligomères salen **52**. Le composé isolé a pu être caractérisé par chromatographie d'exclusion stérique et analyse Maldi-Tof.

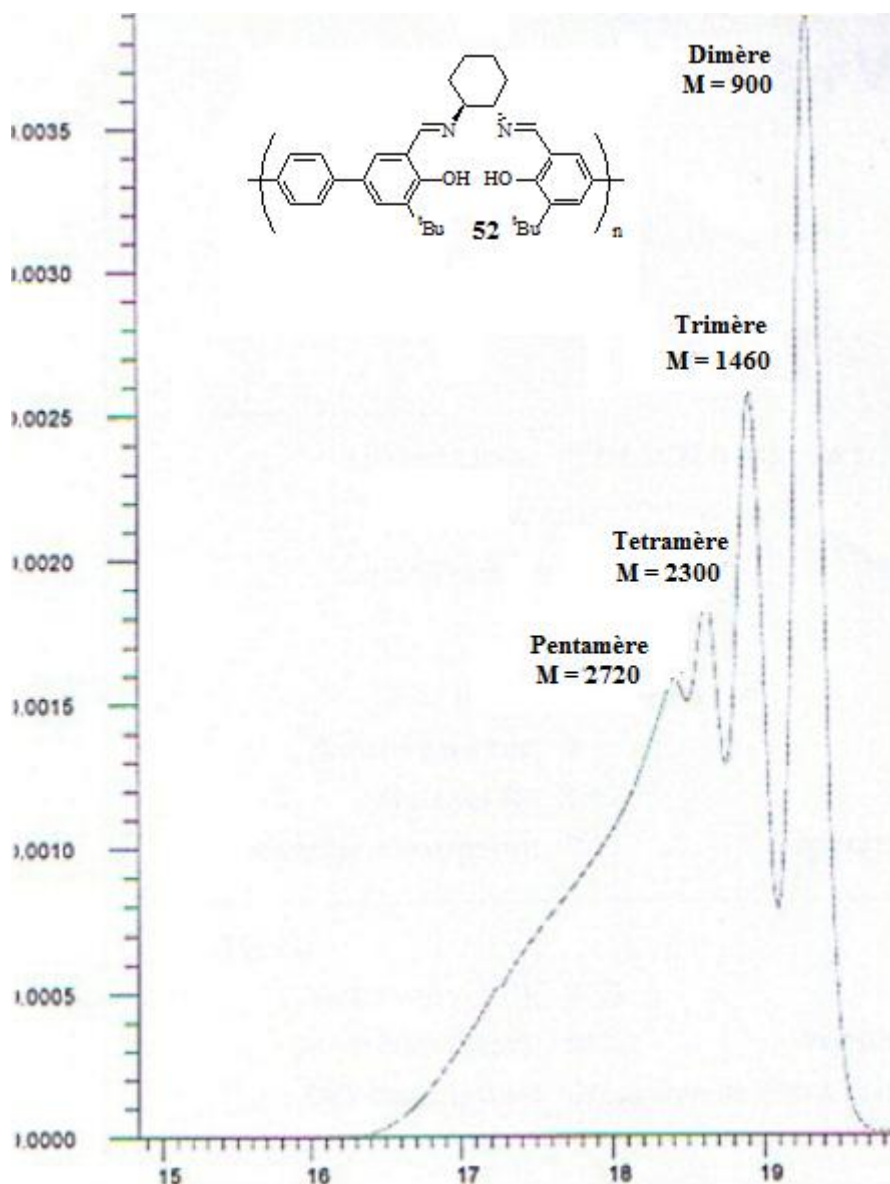


Fig. 64: La chromatographie d'exclusion stérique du mélange de calix-salen **52**

La chromatographie d'exclusion stérique SEC nous a montré que le brut **52** est formé d'un mélange de plusieurs oligomères. Cette technique est essentiellement qualitative, puisque les valeurs de masse sont issues de comparaison avec des étalons internes de structures très différentes. Les masses approximatives de ces différents composants se situent aux alentours de 900, 1460, 2300 et 2720 g.mol⁻¹. Ces masses observées peuvent correspondre aux entités dimère, trimère et tétramère (Fig. 64). Les résultats obtenus ont été confirmés par spectrométrie de masse Maldi-Tof qui nous a permis d'approcher la constitution du mélange. L'étape de synthèse du ligand découle en effet d'une déshydratation intermoléculaire entre le dialdéhyde **39** et le (1*S*,2*S*)-diaminocyclohexane qui ont des masses moléculaires respectives de 430.54 et 114.19 g.mol⁻¹. La masse d'une unité répétitive dans le

cycle sera donc pour ce composé $M39 + \text{Mdiamine} - 2\text{MH}_2\text{O}$ soit $508.69 \text{ g.mol}^{-1}$. Dans le spectre ci-dessous (Fig. 65) qui correspond à l'analyse Maldi-Tof du produit brut **52**, on remarque la présence d'un pic de masse égale à 1017.65 qui correspond à la présence du dimère cyclique. Le même raisonnement peut être proposé pour les autres pics (1526.90; 2035.13), ce qui confirme l'obtention d'un mélange de macrocycles dimères, trimères, tétramères dans les conditions de manipulation. Cependant, cette méthode d'analyse n'est pas quantitative et les proportions des composants restent inconnues.

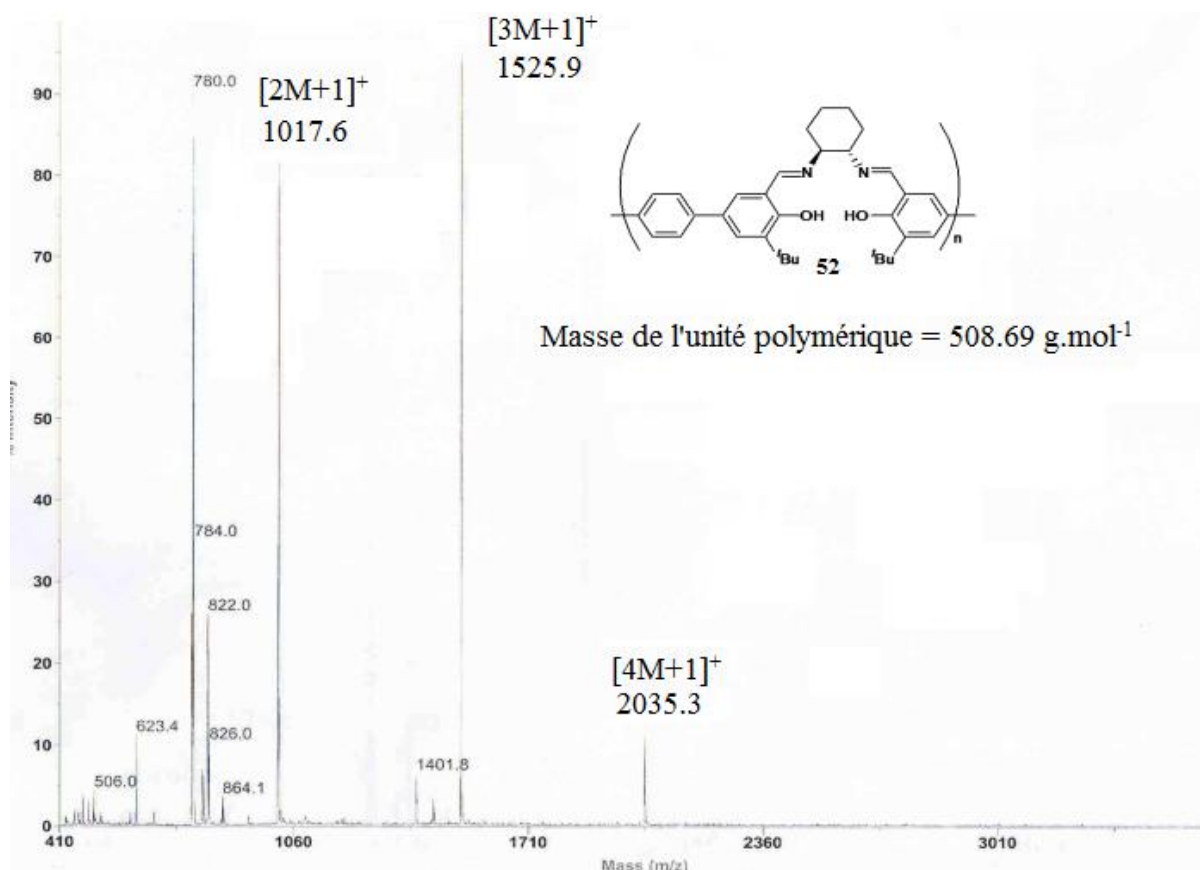


Fig. 65: Analyse Maldi-Tof du mélange de calix-salén **52**

Les produits de condensation **53** et **54** sont également caractérisés par analyse Maldi-Tof. Nous avons confirmé que toutes les structures obtenues sont des mélanges de structures cycliques. De la même manière, on peut déterminer la masse de l'unité répétitive dans le cycle qui sera donc $M41 + \text{Mdiamine} - 2\text{MH}_2\text{O}$ soit $600.35 \text{ g.mol}^{-1}$. Le spectre ci-dessous de l'analyse Maldi-Tof du brut **53** (Fig. 66), montre la présence d'un pic de masse égale à 1201.7 qui correspond à la masse du dimère. Selon le même raisonnement pour les autres pics de ce spectre 1803, 2403.4 et 3003, on déduit que le composé **53** est obtenu en un mélange de macrocycles dimères, trimères, tétramères et pentamères.

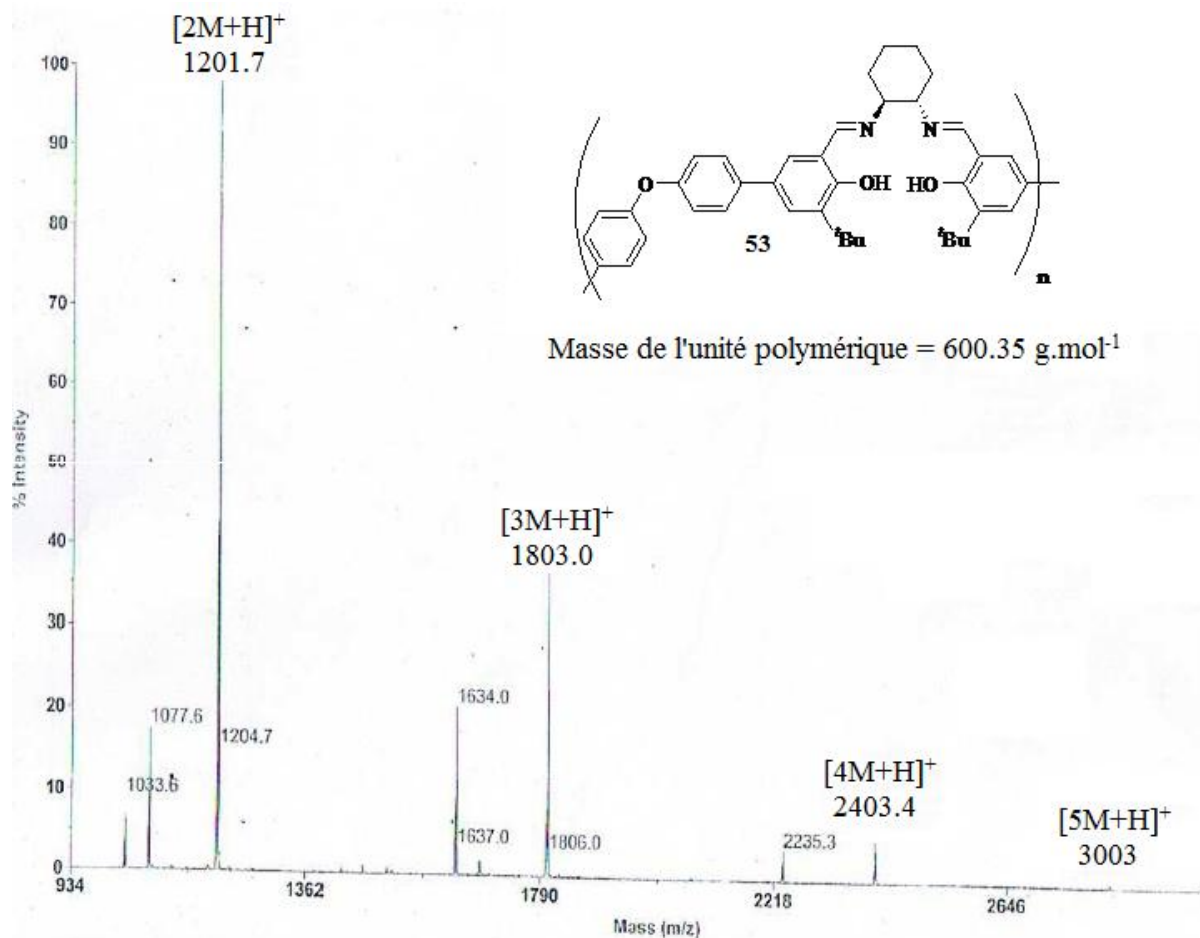


Fig. 66: Analyse Maldi-Tof du mélange de calix-salen **53**

Egalement, le spectre Maldi-Tof du composé **54** montre des pics de masse dont l'interprétation de la même manière indique la présence de macrocycles de 2 à 6 unités répétitives (Fig. 67).

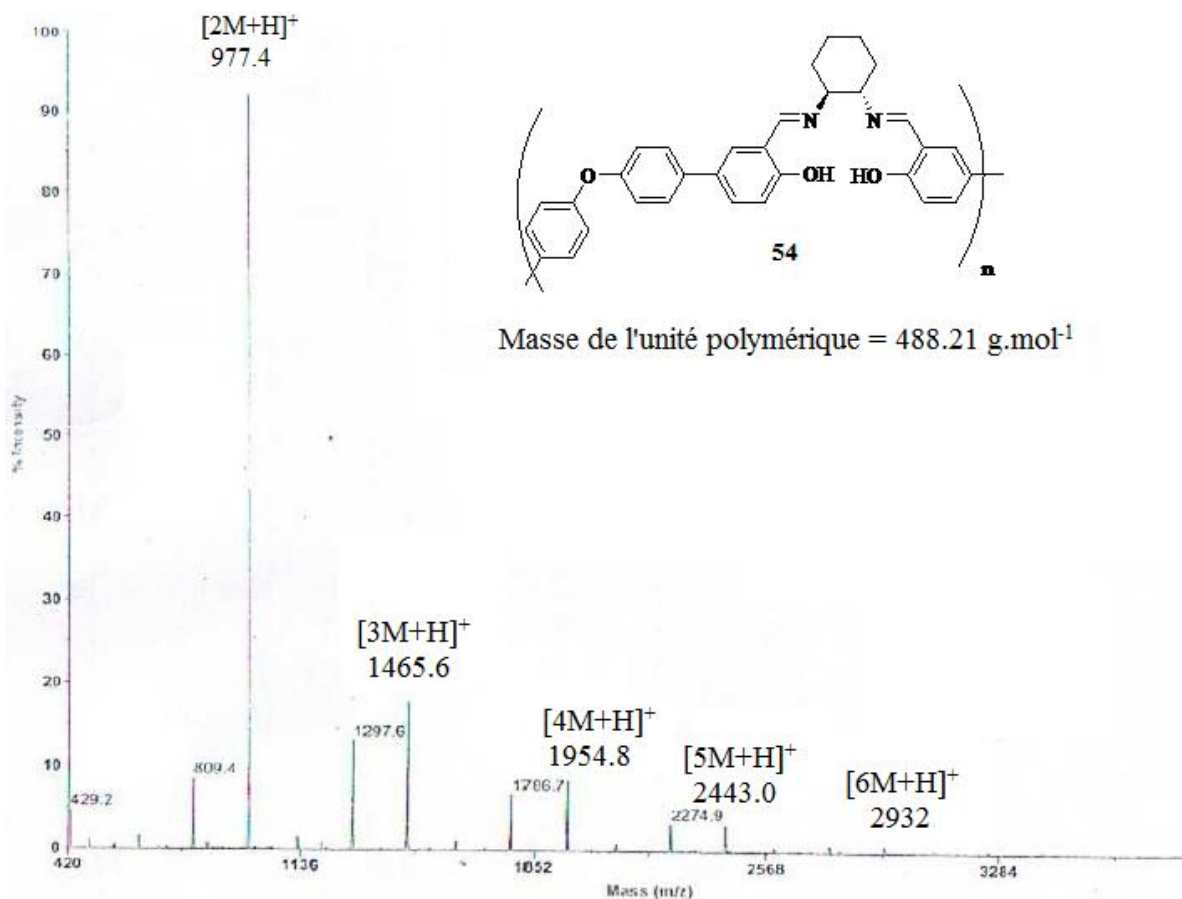


Figure 67: Analyse Maldi-Tof du mélange de calix-salén **54**

Plusieurs essais de caractérisation du composé **55** par analyse Maldi-Tof ont échoué. Le spectre montre en effet des produits de dégradation des oligomères. Nous avons essayé de caractériser ces oligomères par chromatographie d'exclusion stérique SEC. L'étape de synthèse du ligand est conduite entre le dialdéhyde **39** et le (1*S*,2*S*)-diphénylèthanediamine qui ont des masses moléculaires respectives de 430.54 et 212.29 g.mol⁻¹. La masse d'une unité répétitive dans le cycle devrait donc être de 606.8 g.mol⁻¹. Dans le spectre de l'analyse SEC du produit brut **55** (Fig. 68), on remarque la présence d'un pic de masse égale à 1208 qui correspond approximativement au macrocycle dimère, un autre pic de masse de 1814 g.mol⁻¹ correspondant au macrocycle trimère, un autre pour le tétramère et le pentamère. Ceci n'a cependant pas pu être confirmé par analyse Maldi.

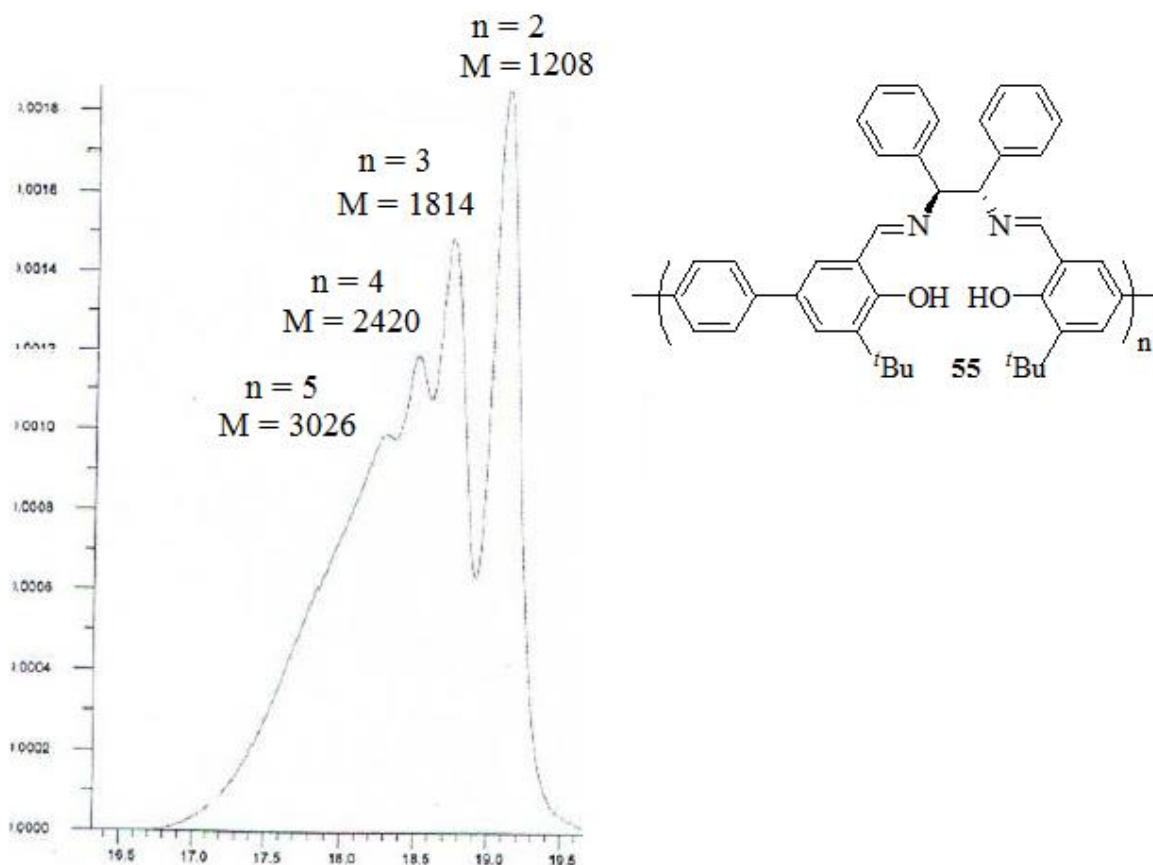


Figure 68: La chromatographie d'exclusion stérique du mélange de calix-salén **55**

On peut déduire de ces essais que, dans notre cas, la présence des groupes *tert*-butyle n'a pas empêché la formation des structures cycliques, contrairement à l'observation faite par Punniyamurthy.⁶⁰ D'autre part, la formation de ces macrocycles n'est pas seulement privilégiée par la présence d'un noyau thiophène mais la cyclisation se déroule également avec d'autres groupements espaceurs tel que le phényle ou les groupements plus encombrants contenant des groupements éthers. Finalement, l'utilisation de diamines cycliques ou linéaires conduit selon le même processus à des oligomères cycliques.

6.3.b. Analyse par RMN ¹H 2D

Comme déjà noté, la RMN ¹H du brut a été utilisée afin de suivre l'avancement de la réaction de formation des produits de condensation. La disparition des pics correspondants aux protons des aldéhydes, indique en effet la fin de la réaction de polycondensation. Dans le macrocycle **52**, les monomères sont liés entre eux par des liaisons imines résultants de la polycondensation entre le dialdéhyde **39** et la (1*S*,2*S*)-diaminocyclohexane. Dans le spectre RMN ¹H, la présence de plusieurs pics imines est remarquable. Vu les résultats obtenus par

Maldi-Tof, nous proposons que chacun de ces pics correspond à un des macrocycles de taille différente (Figure 69).

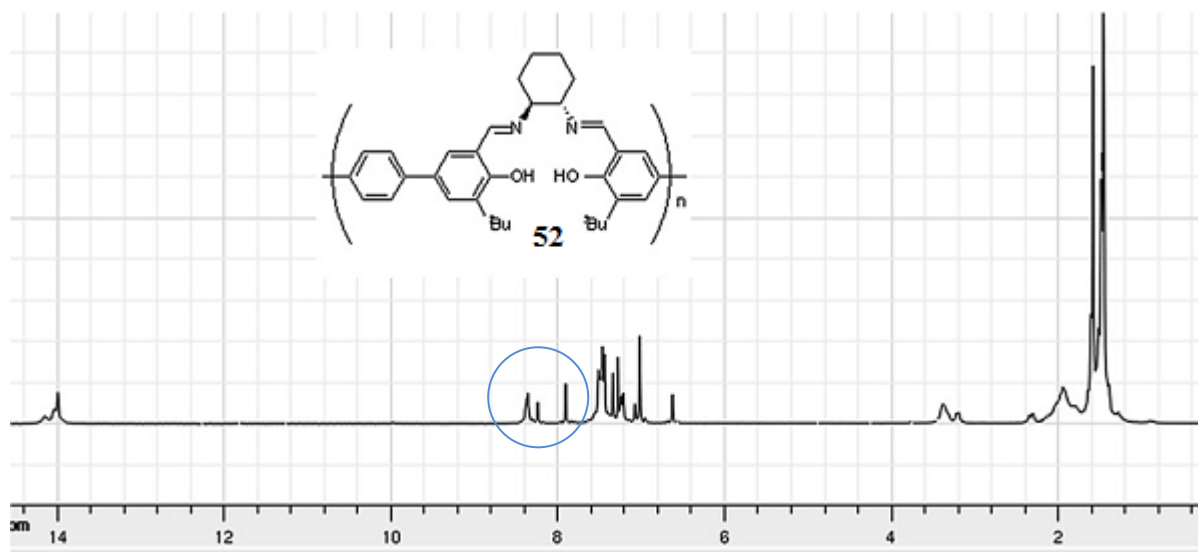


Fig. 69: Expérience ^1H NMR pour le mélange de Calix-salen **52** dans le CDCl_3

De manière encore plus intéressante, la RMN a également permis d'effectuer une analyse quantitative du milieu réactionnel. Le produit **52** est en effet un mélange de macrocycles de tailles différentes. La différence de taille est un point clé pour identifier chaque macrocycle par le phénomène de diffusion de signal. En faisant un traitement mathématique des signaux, nous obtenons le temps de relaxation (t), qui est proportionnel à la taille des particules. Ensuite chaque molécule est caractérisée par un coefficient de diffusion (D) inversement proportionnel au temps de relaxation ($Dd^2=1/t$, d : vecteur d'onde). Ce phénomène est combiné à la résonance magnétique nucléaire pour donner la méthode DOSY (Diffusion Ordered Spectroscopy). L'expérience DOSY est une méthode simple pour séparer analytiquement des composés dans un mélange en fonction de leurs coefficients de diffusion, dépendant de leur taille et leur forme. Cette méthode est alors capable de déduire le spectre RMN de chaque molécule d'un mélange d'une façon indépendante grâce à son coefficient de diffusion. L'intensité diffusée par des grosses particules (moins mobiles) varie moins vite au cours du temps que pour des petites particules.

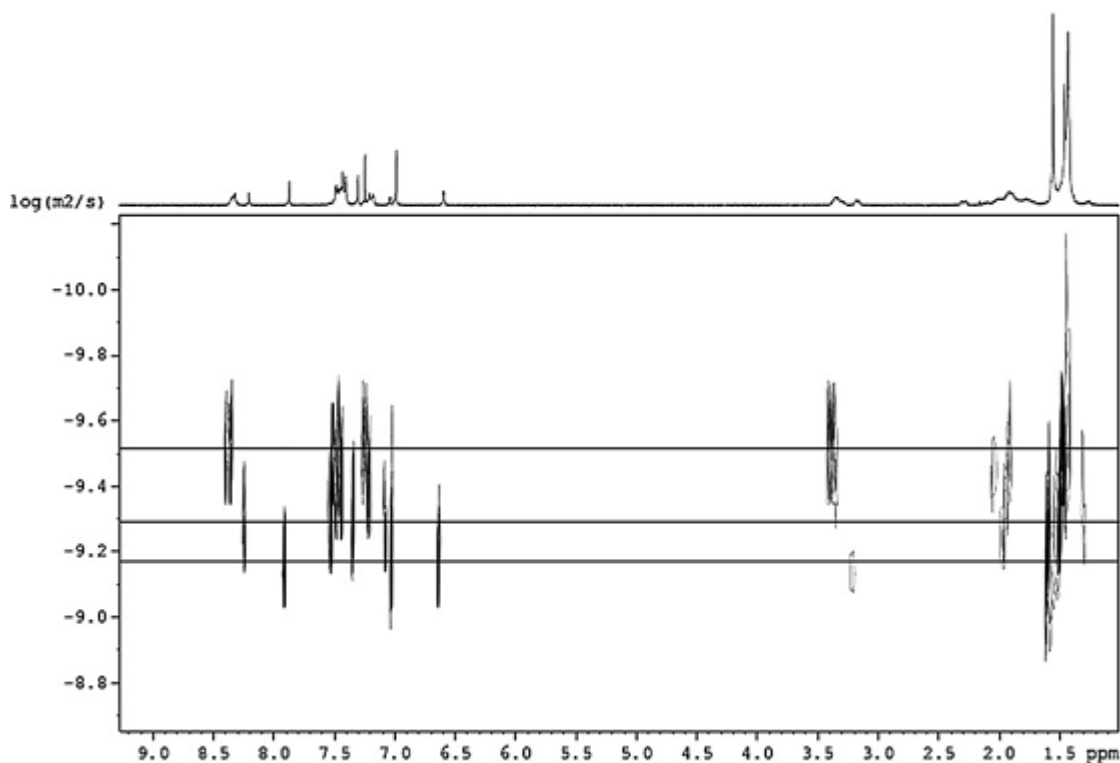


Fig. 70: expérience DOSY pour le mélange de Calix-salen **52** dans le CDCl_3

Le test a été effectué avec le composé **52** comme référence dans du CDCl_3 , dans un mélange de concentration 18 mM. Dans ce spectre, nous remarquons dans la zone des imines plusieurs tâches avec des coefficients de diffusion différents (Fig. 70). Dans ces conditions, le spectre 2D DOSY distingue clairement trois types de groupes de signaux, chacun d'eux présentant un pic spécifique dans la région imine, et aussi des protons caractéristiques dans la région de champ élevé.

En tenant compte de leur coefficient de diffusion et du spectre RMN de proton, chaque groupe de pics peut être attribué à un macrocycle spécifique, en fonction de sa taille. Le composé possédant le plus haut coefficient est donc la forme dimère du calix-salen **52** avec le proton imine à 7,9 ppm. Le trimère identifié est caractérisé par son signal imine à 8,2 ppm, et les groupes restants représentent le tétramère. Cette méthodologie analytique simple conduit donc à l'estimation quantitative de chaque macrocycle dans le mélange à travers la comparaison de chaque intégration du pic de l'imine. Pour le composé **52**, et dans les conditions de réaction décrites ci-dessus, le dimère représente ainsi 40% de l'ensemble du mélange, le trimère 16%, et le tétramère les 44% restants (Fig. 71).

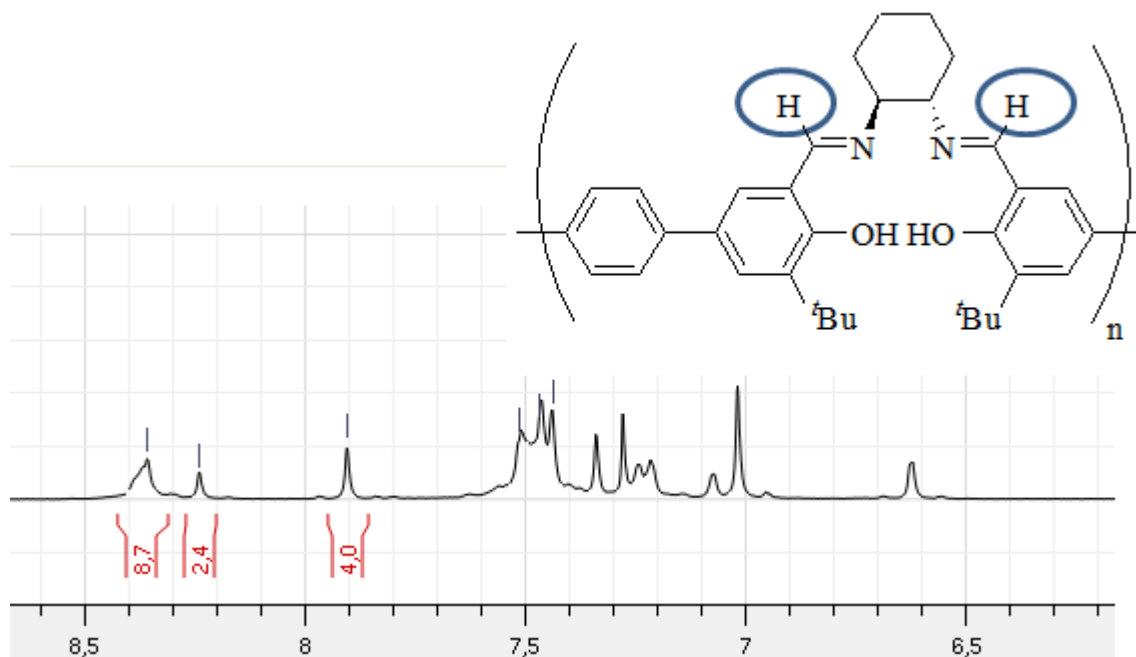


Fig. 71: Répartition du dimère, trimère et tétramère dans le mélange du brut **52**

Ces analyses nous ont permis de caractériser, identifier et quantifier la composition du mélange de macrocycles obtenu par notre méthode de synthèse. C'est un avantage important pour l'optimisation des conditions de synthèse sélective des différents macrocycles. Ces résultats nous ont encouragés à tenter la séparation des macrocycles qui peuvent maintenant être facilement identifiés.

6.3.c. Modélisation moléculaire

Une étude de mécanique moléculaire a été réalisée afin de tenter une comparaison entre les structures macrocycliques obtenues. Ces comparaisons peuvent nous donner des explications pour les proportions des macrocycles obtenus. La méthode de calcul utilisée est MM+ avec le Hyperchem 5.11 Standard package, la structure plus stable celle qui donne le (1*S*,2*S*)-diaminocyclohexane en conformation chaise est posée pour l'ensemble de ces calculs.

Le tétramère constitue 44% du mélange de macrocycles dans les conditions de concentration 18 mM. Plusieurs problèmes structuraux ont été remarqués après l'optimisation de la structure. Les trois groupements phényles devraient être coplanaires, or une courbure est très nettement marquée. D'autre part des angles dièdres très tendus par rapport aux angles dièdres normaux (30°-40°) sont observés. La complexation du cobalt avec les 2 azotes et les 2 oxygènes de salen semble très difficile à des positions éloignées de ces sites de coordination (Figure 72).

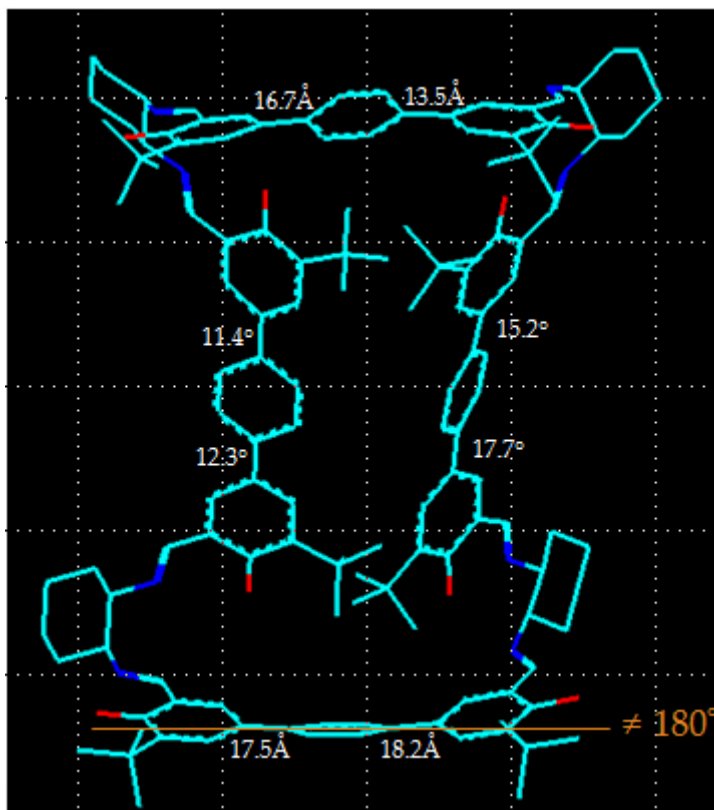


Fig. 72: Structure optimisée du tétramère

Le trimère est présent avec un rendement faible de 16% dans le mélange réactionnel obtenu de la réaction en solution de concentration 18 mM. Sa structure pose moins des problèmes. Les angles dièdres sont moins tendus que dans le tétramère et il n'y a pas de courbure entre les trois phényles. Contrairement au cas précédent, l'arrangement des sites de coordination est propice à une complexation facile avec le cobalt (Figure 73).

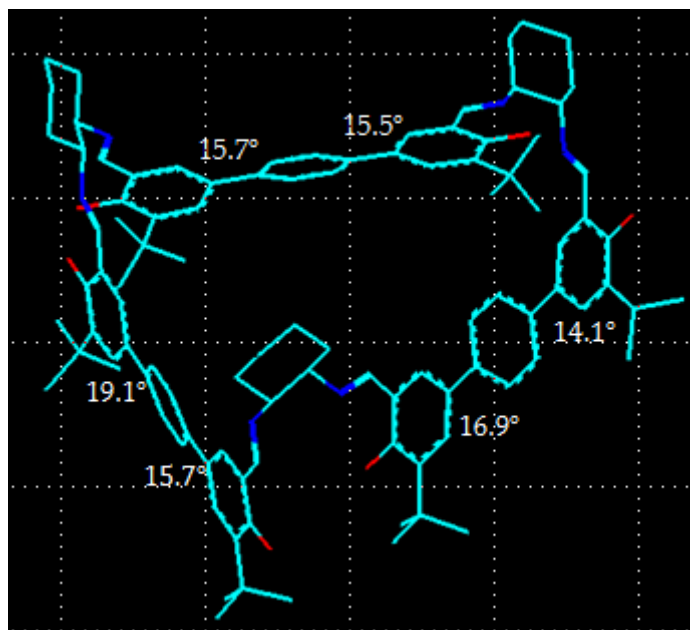


Fig. 73: Structure optimisée du trimère

En revanche, la structure des dimères optimisée permet le respect d'angles dièdres non tendus et les trois phényles sont bien coplanaires. Ces résultats théoriques sont conformes avec le fait que le dimère est présent en grande quantité dans le mélange. La complexation du cobalt semble très difficile dans cette structure pour les mêmes raisons que celles évoquées dans le cas du tétramère (Figure 74).

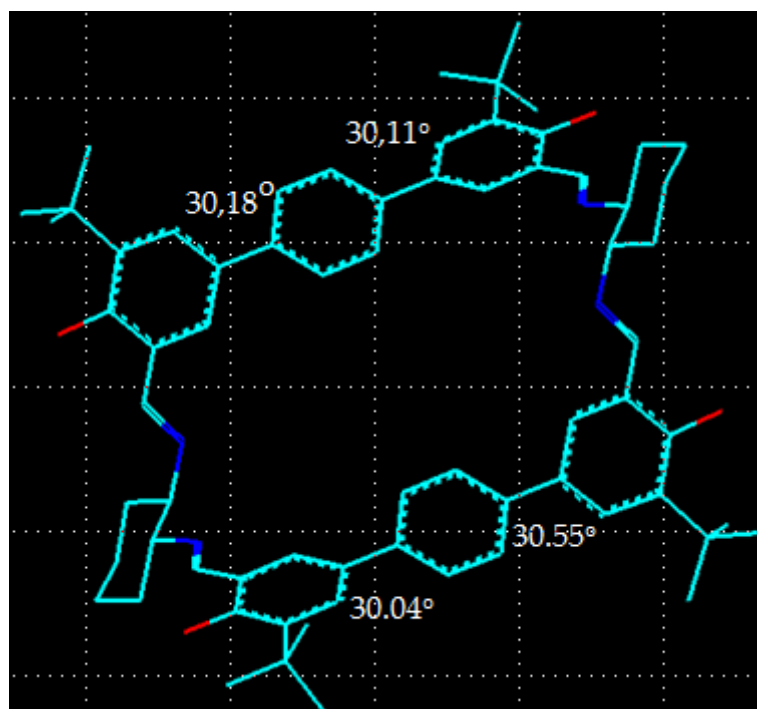


Fig. 74: Structure optimisée du dimère

Ces résultats théoriques semblent être compatibles avec le fait que le dimère dont la structure est relativement favorable est l'espèce obtenue majoritairement dans le mélange. Les restrictions structurales aperçues théoriquement dans le tétramère et le trimère peuvent expliquer leur formation dans des proportions moyennes et faibles respectivement.

6.4. Effet de la concentration des substrats sur la cyclisation

Comme un simple spectre RMN ^1H a permis la caractérisation d'un mélange complexe de calix-salens et également l'estimation des proportions de chacun des oligomères directement dans le mélange, nous avons alors exploité cette technique rapide et efficace pour évaluer les effets des variations des conditions de réaction sur la répartition des entités dans le mélange. Cette approche vise une meilleure maîtrise de la taille du calix-salen. La synthèse du composé **52** a donc été réalisée dans des conditions diluées par rapport à la procédure précédente (deux fois, chaque monomère à 3,7 mM). Dans ces conditions, la condensation a livré un mélange de composés cycliques avec, comme prévu, une augmentation de la proportion du dimère. Dans ce cas en effet, le dimère représente jusqu'à 65% de la quantité totale du mélange. L'utilisation d'une solution cinq fois plus diluée (1,7 mM en concentration de chacun des réactifs) par rapport à la procédure initiale ne conduit qu'à une légère augmentation de cette valeur jusqu'à 68% en faveur de la structure dimérique du calix-salen **52**. Au contraire, lorsque l'on travaille dans une solution très concentrée (soit 0,2 M pour chacun des réactifs), on inverse la tendance et la réaction de condensation livre principalement le tétramère qui a ensuite été facilement isolé par simple évaporation du solvant avec un rendement de 80%.

Il a été démontré que la concentration initiale en monomère joue un rôle crucial sur la masse molaire des macrocycles obtenus, puisqu'une faible concentration favorise la formation d'espèces cycliques de petite taille ($n = 2$, dimère) alors qu'une concentration plus élevée conduit à des macrocycles de plus grande taille ($n = 4$, tétramère). En effet, les substrats introduits dans des conditions concentrées dans le milieu réactionnel sont proches les uns des autres ce qui rend la condensation plus facile et rapide pour l'obtention de longues chaînes. Au contraire, lorsque les réactifs sont utilisés en faibles concentrations, la condensation sera plus difficile due à la distance entre les substrats ce qui favorise la formation de macrocycles de petite taille.

Afin d'isoler chaque macrocycle du mélange et surtout le dimère et le trimère, nous avons envisagé de séparer les différentes entités du mélange obtenues dans les conditions diluées. Une séparation sur gel de silice a été envisagée. Plusieurs éluants ont été évalués et un mélange de cyclohexane / acétate d'éthyle (93/7) conduit à l'apparition de plusieurs tâches.

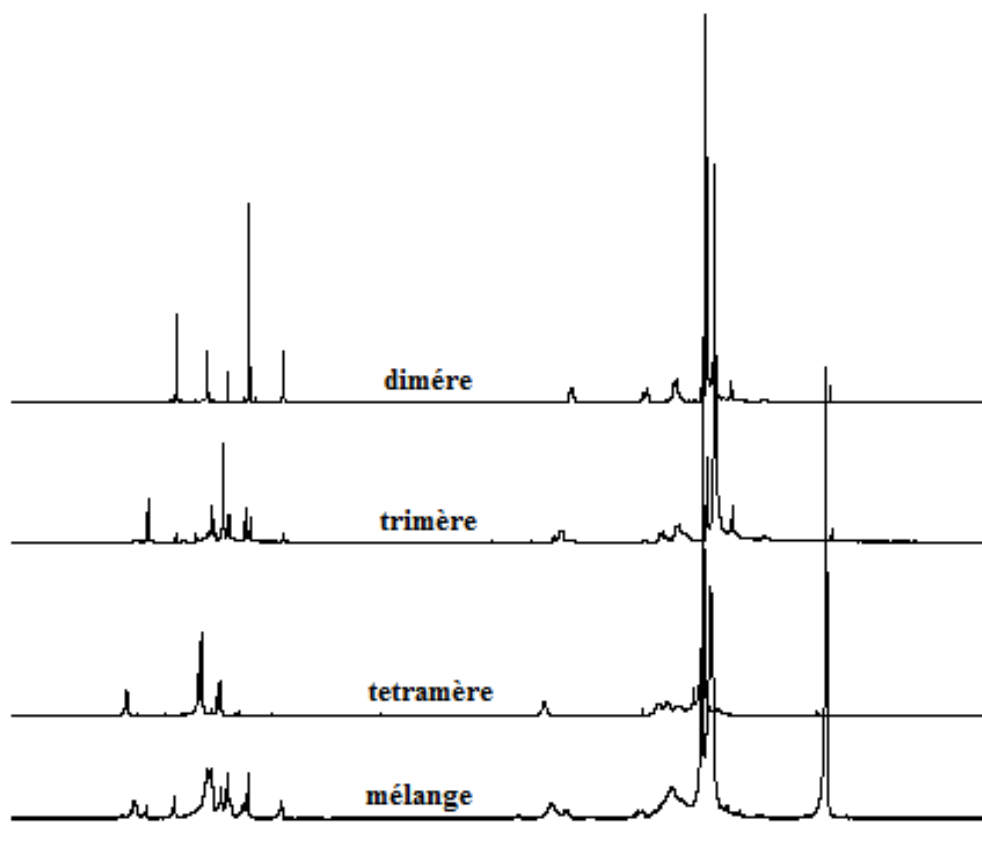


Fig. 75: Comparaison du spectre du mélange du calix-salen en mélange **52** par rapport aux spectres du dimère, trimère et du tétramère

Une séparation rapide sur la chromatographie préparative sur couche mince dans cet éluant a été réalisée sur le mélange obtenu à partir d'une solution cinq fois plus diluée (1,7 mM en concentration de chacun des réactifs). Elle a permis la récupération du dimère et du trimère en quantité suffisante et ils ont ensuite été parfaitement caractérisés. L'analyse RMN ¹H de ces fractions (dimère et trimère) et du tétramère (préparé en solution très concentrée) a été réalisée à partir de chacun des produits purs. La superposition des spectres obtenus avec celui du mélange et l'utilisation des informations fournies par la méthode DOSY a permis de faire la comparaison illustrée dans la Fig. 75. Les résultats obtenus avec les produits purifiés sont en accord avec ce que nous avons observé grâce à la RMN 2D. Le travail de caractérisation par 2H DOSY et par modélisation moléculaire ainsi que la séparation du mélange en des entités dimères et trimères ont été réalisés en collaboration avec Houssein Nasrallah, lors de son stage Master 2 au laboratoire.¹¹²

¹¹² F. Ibrahim, H. Nasrallah, X. Hong, M. Mellah, A. Hachem, G. Ibrahim, N. Jaber, E. Schulz, *Tetrahedron* 2012, 68, 9954.

7. Conclusion

Pour conclure, la réaction de polycondensation entre les disalicylaldéhydes aromatiques pontés et les diamines énantiopures a été réalisée et conduit à de nouvelles structures macrocycliques de dérivés salen. Ni l'encombrement stérique porté par les dialdéhydes (présence des groupements ^tBu ou pas) ni la structure et la longueur des groupes espaceurs n'influencent la transformation. Les oligomères cycliques préparés à partir du (1*S*,2*S*)-diaminocyclohexane et de la (*S,S*)-1,2-diphényl-éthanediamine sont isolés avec des rendements modérés à élevés, selon leur solubilité. Ces nouveaux dérivés de type salen ont été parfaitement caractérisés par analyse Maldi-Tof prouvant leur nature cyclique.

Des analyses détaillées ont été réalisées avec le composé **52** et des expériences SEC confirment la présence d'oligomères cycliques allant du dimère jusqu'au tétramère pour ce composé. Des expériences DOSY ont été également réalisées et permettent d'apprécier de manière quantitative les proportions des oligomères, présents dans le mélange, directement à partir du spectre ¹H RMN. Les signaux RMN correspondants aux protons imines des unités salen peuvent être facilement distingués et permettent d'identifier chaque macrocycle en fonction de leur taille. Les conditions de la réaction ont été optimisées et différentes dilutions favorisent l'isolement de l'espèce dimère pure ou l'obtention du tétramère. Nous pourrions plus tard également essayer de faire l'expérience DOSY pour d'autres structures de calix-salens préparés en mélange par exemple **53** ou **55** dont la composition est bien déterminée par analyse Maldi-Tof, afin de pouvoir déterminer la répartition de chaque composant dans le mélange. Il serait de plus intéressant d'étudier l'influence de la variation de la concentration sur la taille des macrocycles en utilisant d'autres structures de dialdéhydes, et de comparer les résultats obtenus avec ceux observés pour le composé **52** afin d'étendre les procédures qui ont été essentiellement mises au point et de généraliser l'influence de la concentration sur la cyclisation. Nous pourrions également tester d'autres aldéhydes surtout linéaires et étudier leur effet sur la condensation et les structures obtenues. Ces nouveaux dérivés calix-salens sont des structures chirales prometteuses pour la coordination avec des métaux de transition et leur test en catalyse asymétrique. Les travaux concernant ce sujet sont présentés dans le chapitre suivant.

1. Introduction

Certains systèmes enzymatiques ont la caractéristique de réaliser la catalyse par coopération bimétallique impliquant deux ions métalliques.¹¹³ L'activation coopérative résultant des deux partenaires de la réaction conduit à une réactivité accrue et un contrôle plus spécifique et confère ainsi aux catalyseurs enzymatiques une très forte activité. La catalyse supramoléculaire est un domaine en pleine expansion qui s'inspire des processus enzymatiques. À ce jour, de nombreux exemples de transformations chimiques impliquant des complexes à base de salen et faisant intervenir un mécanisme de catalyse bimétallique coopérative ont été rapportés qui utilisent des entités de type salen. Ces systèmes semblent être des candidats prometteurs pour le développement de catalyseurs très efficaces.¹¹⁴

Notre équipe développe depuis plusieurs années des catalyseurs hétérogènes énantiosélectifs préparés par électropolymérisation. Ces catalyseurs sont à base de ligand salen et se sont révélés très efficaces dans de nombreuses réactions énantiosélectives. Ils sont insolubles et peuvent être recyclés de nombreuses fois avec une grande efficacité. Cependant dans certaines transformations nécessitant deux molécules de catalyseurs dans l'état de transition catalytique, ils se sont révélés beaucoup moins efficaces qu'attendu. Ceci est probablement lié à l'organisation bidimensionnelle des polymères obtenus par électropolymérisation défavorisant les transformations dans lesquelles une coopérativité des sites catalytiques est nécessaire. C'est pour cette raison que mon travail s'est orienté vers la synthèse et l'application en catalyse asymétrique d'analogues cycliques préparés par polycondensation afin de comprendre ces effets de coopérativité.

Ce chapitre sera divisé en deux grandes parties. La première résume les différentes applications des calix-salens en catalyse asymétrique décrites dans la bibliographie (réaction d'ouverture asymétrique et le dédoublement cinétique hydrolytique des époxydes, la réaction d'époxydation asymétrique et la réaction de Henry asymétrique). Dans une première section, le mécanisme général des ligands salens dans les réactions d'addition nucléophile sur les électrophiles sera décrit. Par la suite, seront détaillées les principales applications des calix-salens dans les réactions catalytiques qui seront dans l'ordre la réaction d'ouverture asymétrique et le dédoublement cinétique hydrolytique des époxydes, la réaction d'époxydation asymétrique et la réaction de Henry asymétrique. La deuxième partie sera consacrée à la description des travaux réalisés durant la thèse concernant l'utilisation des

¹¹³ (a) N. Strater, W. N. Lipscomb, T. Klabunde, B. Krebs, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2024; (b) H. Steinhagen, G. Helmchen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2339.

¹¹⁴ J. Park, S. Hong, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 6931.

calix-salens déjà décrits dans le chapitre précédent comme catalyseurs dans la réaction de dédoublement cinétique hydrolytique des époxydes et dans la réaction de Henry asymétrique.

2. Coopérativité des sites catalytiques à base de ligands salens

Jacobsen et ses collègues ont découvert que certaines transformations, telles que l'ouverture asymétrique des époxydes (Asymmetric Ring Opening ARO) et le dédoublement cinétique hydrolytique (Hydrolytic Kinetic Resolution HKR) des époxydes ainsi que d'autres réactions catalysées par des monomères de Co(III)-salen ou Cr(III)-salen, procèdent selon un mécanisme de second ordre par rapport au catalyseur.^{58a,115} Ceci leur a permis de proposer un mécanisme dans lequel intervient une étape clé d'activation coopérative bimétallique pour l'activation catalytique à la fois du nucléophile (Nu) et de l'électrophile (E) (Fig. 76). Dans ce contexte, le processus catalytique implique une espèce active à base de salen-métal-Nu jouant à la fois le rôle de nucléophile et d'acide de Lewis.

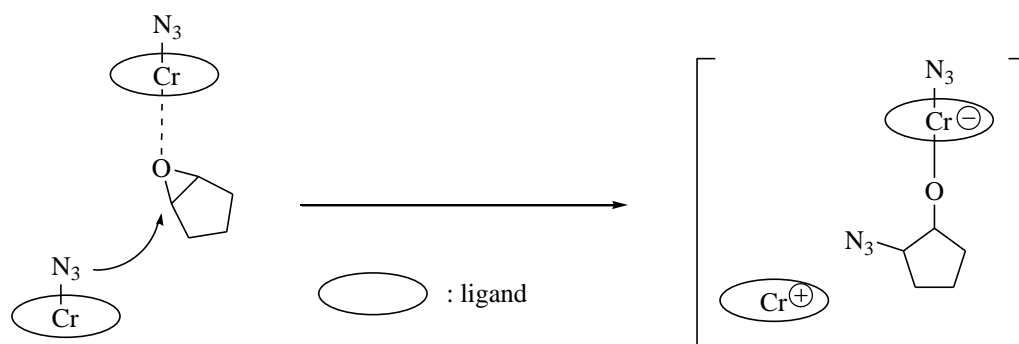


Fig. 76: Mécanisme de coopération bimétallique

Dans la réaction d'attaque de TMSN_3 sur les époxydes, un complexe à base de chrome s'est révélé très actif, énantiosélectif et stable dans ces conditions réactionnelles établies (Fig. 77). Des études structurales et cinétiques ont permis d'étudier le mécanisme de cette réaction. Le ligand axial, chlorure, peut être substitué par N_3 pour générer le catalyseur actif. Ce dernier est capable, en tant qu'acide de Lewis, d'activer l'époxyde de départ et de jouer le rôle de source de N_3 . Ce complexe a été identifié et caractérisé en tant qu'azoture organique par cristallographie des rayons X.

¹¹⁵ (a) L. P. C. Nielsen, C. P. Stevenson, D. G. Blackmond, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1360; (b) G. M. Sammis, H. Danjo, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9928.

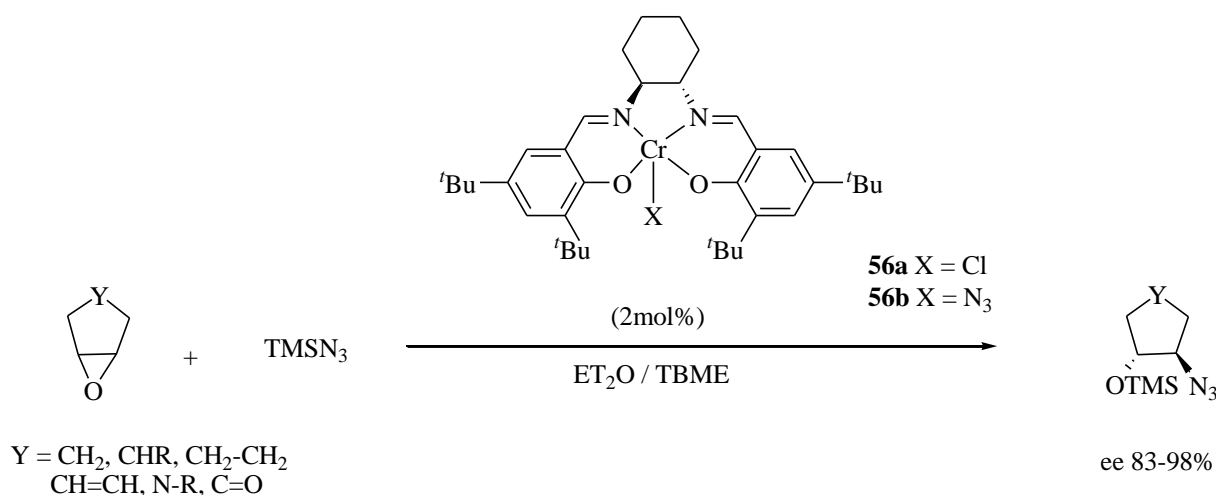


Fig. 77: Réaction d'ouverture d'époxyde par le TMSN₃ catalysée par des complexes de salen-Cr

Les études cinétiques effectuées sur la réaction catalytique révèlent une dépendance d'ordre zéro par rapport à [HN₃]. Ceci est cohérent avec le fait que l'étape limitante est l'étape de formation de **57** et que son clivage est rapide par HN₃. Une corrélation linéaire entre k_{obs} et [**56b**] révèle une dépendance du second ordre par rapport au catalyseur. Ces données cinétiques soutiennent fortement un mécanisme impliquant l'activation par le catalyseur à la fois du nucléophile et de l'électrophile dans une étape déterminante de la vitesse de la réaction (Fig. 78).

Les caractéristiques du mécanisme catalytique par le complexe (salen)-Cr pour l'ouverture de cycle d'époxydes par TMSN₃ ont ainsi été élucidées et révèlent un principe de conception important pour cette réaction et certainement pour de nombreuses autres réactions d'attaque nucléophile sur des électrophiles.

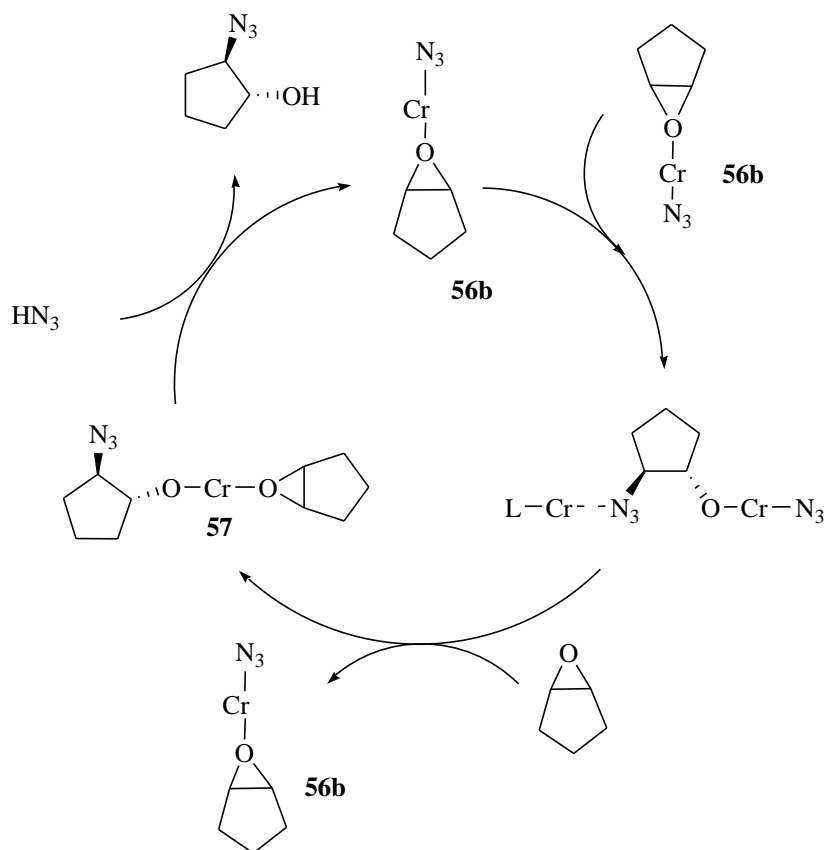


Fig. 78: Mécanisme de la réaction d'ouverture d'époxyde par le TMSN_3 .

Dans le même contexte, la réaction de dédoublement cinétique hydrolytique présente une cinétique de second ordre dépendant cette fois-ci d'un catalyseur de cobalt. L'espèce catalytique dans ce cas est supposée être un salen-Co(III)-OH servant de nucléophile (Fig. 79). Ce pré-catalyseur **58b** n'a toutefois pas pu être isolé et caractérisé.

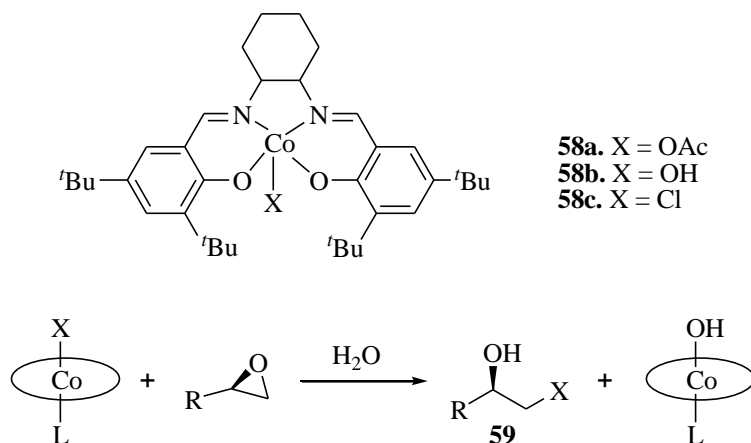


Fig. 79: Complexe de cobalt et préparation du complexe Co-OH actif

Le traitement de l'oxyde de 1-hexène par un complexe de Co(III)-Cl ou Co(III)-OAc suivie par l'addition de l'eau conduit à un produit d'addition **59** initiant l'hydrolyse de l'époxyde et la formation du complexe Co(III)-OH. La réaction d'HKR catalysée par les deux catalyseurs Co-X et Co-OH a montré une augmentation importante dans l'activité. Cela reflète le fait que les deux molécules de complexes jouent le rôle d'acide de Lewis pour activer d'une part l'époxyde et assister d'autre part l'attaque nucléophile. Une fonction de premier ordre pour chaque complexe de catalyseur est rapportée. Le mécanisme décrit par Jacobsen est représenté dans la Fig. 80.

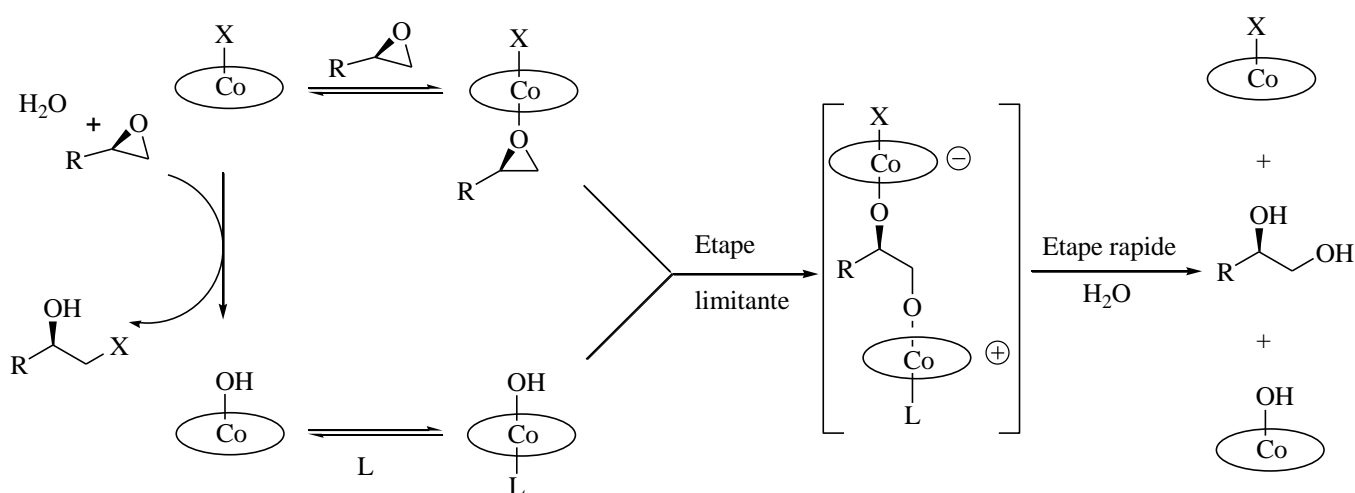


Fig. 80: Mécanisme de la réaction de dédoublement cinétique hydrolytique des époxydes

Ces observations ont encouragé les auteurs à synthétiser des catalyseurs bimétalliques dont la structure peut favoriser ce mécanisme de coopération.¹¹⁶ Dans ce cas, les complexes dimères à base de Cr(III)-salen liés par liaisons covalentes ont été synthétisés. Ces dimères présentent à la fois des orientations « tête-à-tête » et « tête-à-queue » (Fig. 81). En fonction de la longueur du lien, ces systèmes sont capables d'induire une catalyse coopérative intramoléculaire dans l'ARO des époxydes méso. Les auteurs ont montré que l'orientation "tête-à-tête" diminue considérablement l'énantiosélectivité.

De même, il a été montré que des complexes Co(III)-salen dimères ou les dendrimères présentent également une activité catalytique fortement améliorée dans le dédoublement cinétique hydrolytique des époxydes terminaux. Par exemple, un dendrimère fonctionnalisé avec huit unités cobalt (III) montre une activité particulièrement importante avec un taux

¹¹⁶ R. G. Konsler, J. Karl, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10780.

catalytique de cobalt beaucoup plus faible que celui utilisé pour le monomère Co(III)-salen analogue.¹¹⁷

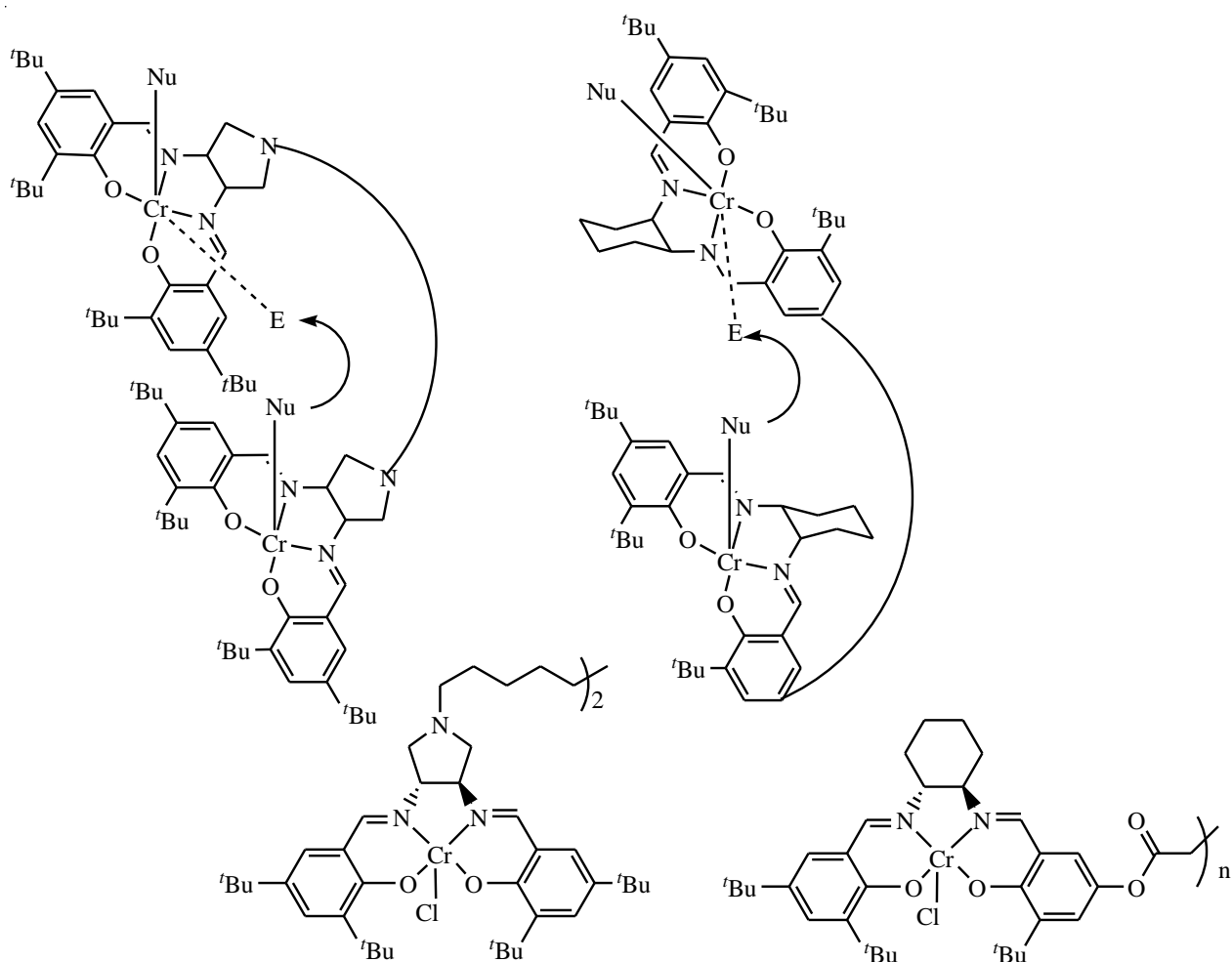


Fig. 81: Unités Cr-salen liées par liaison covalente pouvant adopter une orientation « tête-à-tête » et « tête-à-queue » respectivement.

3. Calix-salens, catalyseurs de transformations énantiométriques

3.a. Calix-salens, catalyseurs de la réaction ARO et HKR

L'intérêt principal des composés macrocycliques chiraux à base de salen est que ces polymères sont de très bons coordonnants des métaux. Sous forme de complexes, ils sont décrits comme catalyseurs asymétriques qui miment particulièrement bien la structure des catalyseurs homogènes correspondants. Ils conservent donc de fortes activités et énantiométries avec parfois des améliorations par rapport aux valeurs observées dans des conditions de catalyse homogène. De plus, la plupart de ces complexes sont insolubles dans

¹¹⁷ R. Breinbauer, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3750.

les solvants organiques. C'est pourquoi ils peuvent être récupérés à la fin de la réaction et réutilisés.

Jacobsen et ses collaborateurs ont synthétisé un oligomère cyclique par condensation entre le (1*R*,2*R*)-diaminocyclohexane et un dialdéhyde dans le THF. Par la suite l'insertion du cobalt suivie de l'oxydation du complexe à l'air en présence de *p*-toluènesulfonate de lutidinium (LPTS) a conduit à un mélange de complexes d'oligo-(salen)Co(OTs) (Fig. 82). La spectroscopie de masse (FAB+-TOF) et la RMN ¹³C ont indiqué la formation d'oligomères cycliques contenant 2 à 6 unités répétitives métal-(salen).¹¹⁸

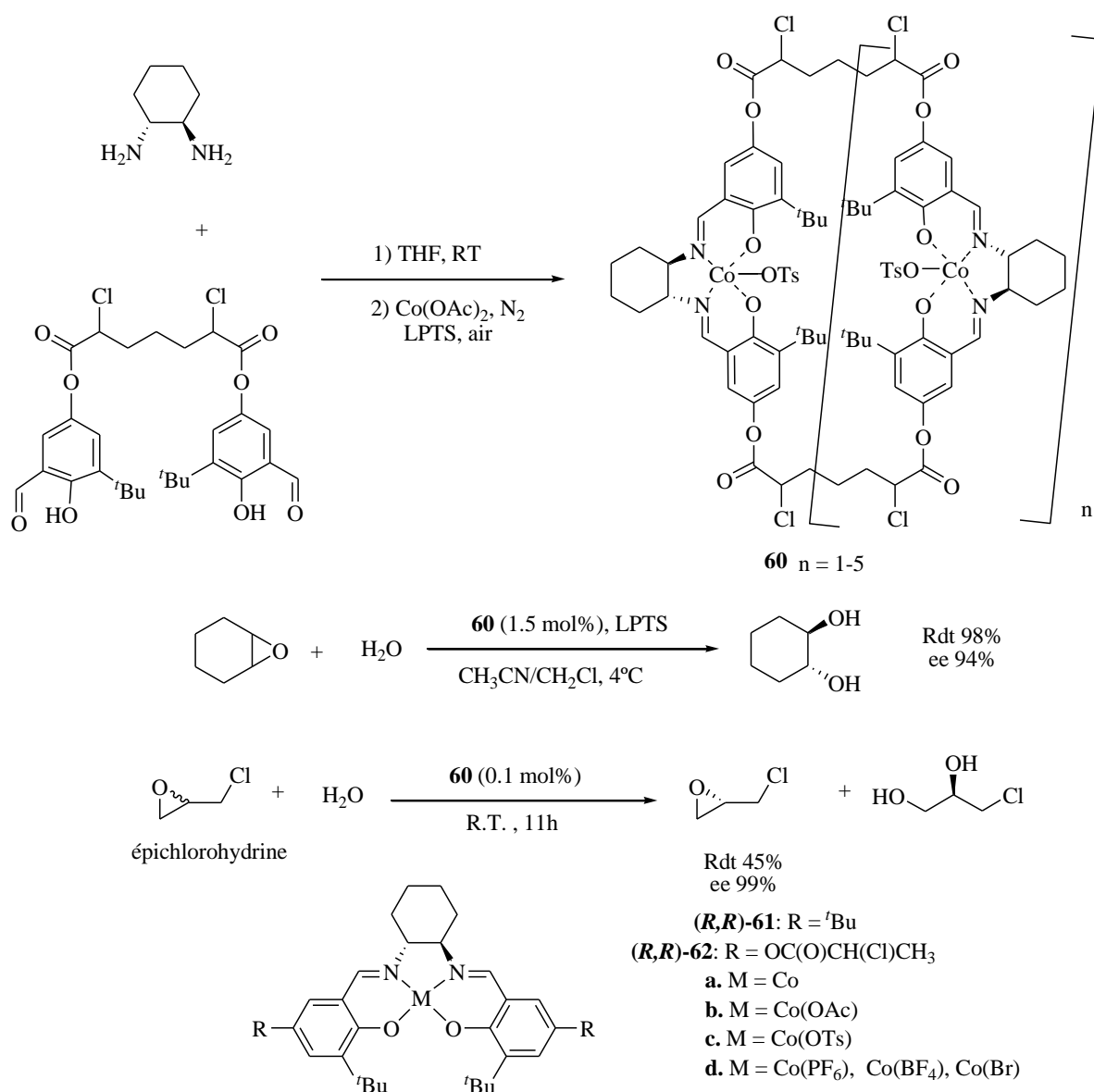


Fig. 82 : Calix-salen de cobalt et application en catalyse.

¹¹⁸ J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2687.

Les résultats obtenus par ces oligomères dans la réaction d'ouverture des époxydes méso sont améliorés par rapport aux résultats du catalyseur monomère. Les rendements atteignent 98% et les excès énantiomériques arrivent jusqu'à 94%, ce qui a encouragé les auteurs à évaluer leur activité dans le dédoublement hydrolytique cinétique des époxydes terminaux. Dans cette réaction le catalyseur **60** a permis de diminuer de 10 à 50 fois la concentration en cobalt, avec une diminution simultanée du temps de réaction par un facteur allant jusqu'à 16 par rapport à celui du catalyseur monomérique **61b** et montre une énantioselectivité améliorée dans de nombreux cas. Le potentiel de ce nouveau catalyseur est également mis en évidence sur une grande échelle.

Des améliorations similaires de la réactivité et de l'énantioselectivité par rapport aux complexes monomériques **61c** ont été observées dans le dédoublement cinétique d'époxydes terminaux avec des phénols. L'analyse de la réaction d'addition de l'*o*-chlorophenol sur le (+)-1,2-époxyhexane en présence de **60** révèle une cinétique du premier ordre par rapport au catalyseur, conforme avec un mécanisme intramoléculaire d'ouverture de cycle. Ceci est en contradiction avec le mécanisme du second ordre observé avec les catalyseurs monomériques. Les auteurs ont de plus prouvé que l'amélioration de l'énantioselectivité observée avec le catalyseur **60** par rapport aux catalyseurs monomériques n'est pas due aux modifications de l'environnement spatial au niveau des sites catalytiques mais à sa structure cyclique.

En plus, les catalyseurs **61b** et **61d** utilisés en très faible taux catalytique ont été récupérés par distillation des réactifs et produits et réutilisés dans plusieurs cycles, sans aucun traitement à la fin de la réaction, tout en conservant leur activité et énantioselectivité.¹¹⁹ Motivés par ces résultats, Jacobsen et ses collaborateurs ont synthétisé un nouvel oligomère à base de cobalt par la méthode décrite précédemment pour catalyser la réaction de dédoublement cinétique hydrolytique d'une large variété d'époxydes avec une efficacité remarquable.¹²⁰ Les auteurs ont montré que la structure de la chaîne liante (longueur, rigidité, présence de groupes fonctionnels) et la nature du contre ion du cobalt ont un effet primordial sur les propriétés physiques et chimiques des oligomères complexes Co-salen. L'augmentation de l'hydrophilie par l'ajout d'atomes d'oxygène sur le lien favorise la solubilité dans le mélange époxyde-eau-diol. Les complexes de Co (III) ont été isolés avec un bon rendement et les analyses structurales ont démontrés la formation majoritaire d'un

¹¹⁹ (a) S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1307; (b) G.-J. Kim, H. Lee, S.-J. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5005.

¹²⁰ D. E. White, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3633.

mélange de dimères et de trimères. Ces nouveaux catalyseurs ont été utilisés en mélange avec des taux catalytiques très faibles (moins de 41 ppm) pour achever le dédoublement de la plupart des époxydes avec un excès énantiomérique supérieur à 99% en 24 h (Fig. 83).

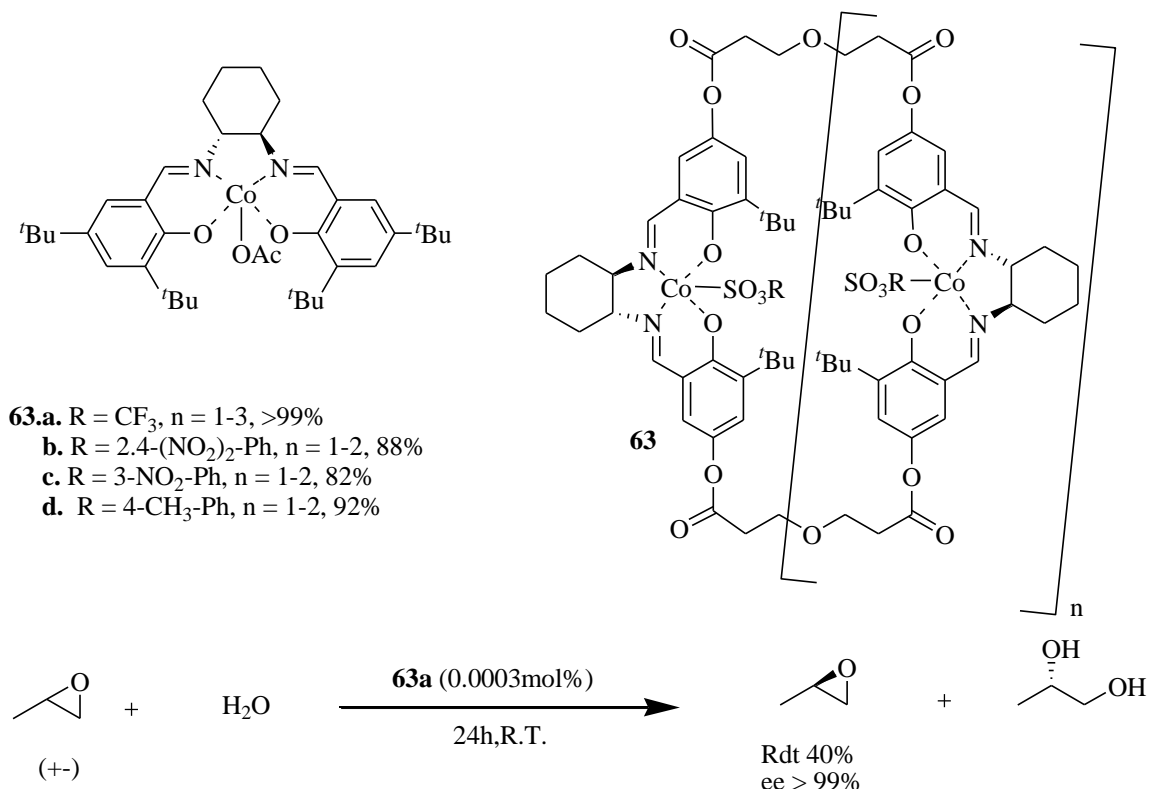


Fig. 83: Calix-salen à base de cobalt et son application dans la réaction de dédoublement cinétique des époxydes.

Plus récemment, ce même complexe macrocyclique a été testé dans la réaction d'ouverture intramoléculaire d'oxétanes pour obtenir des tétrahydrofuranes fonctionnalisés d'intérêt pharmacologique avec des rendements et des énantiosélectivités excellents (Fig. 84).¹²¹

En effet, la catalyse par les acides de Lewis représente une approche viable pour l'ouverture énantiosélective du cycle des oxétanes, étant donné que les oxétanes possèdent un angle de torsion inférieur mais de basicité de Lewis supérieure à celle des époxydes. En appliquant les interactions coopératives entre les unités Co-salen, les catalyseurs oligomériques tels que **64** ont montré une grande réactivité par rapport aux catalyseurs monomériques sur une large gamme de substrats. La cyclisation du 3-propanoloxétane pour obtenir un cycle à 6 membres est réalisée plus lentement mais avec une activité et une

¹²¹ R. N. Loy, Eric N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2786.

sélectivité élevées, alors qu'elle n'était décrite en présence des analogues monomères qu'avec un rendement modeste et une sélectivité négligeable. Les cycles à 7 membres ne sont jamais observés.

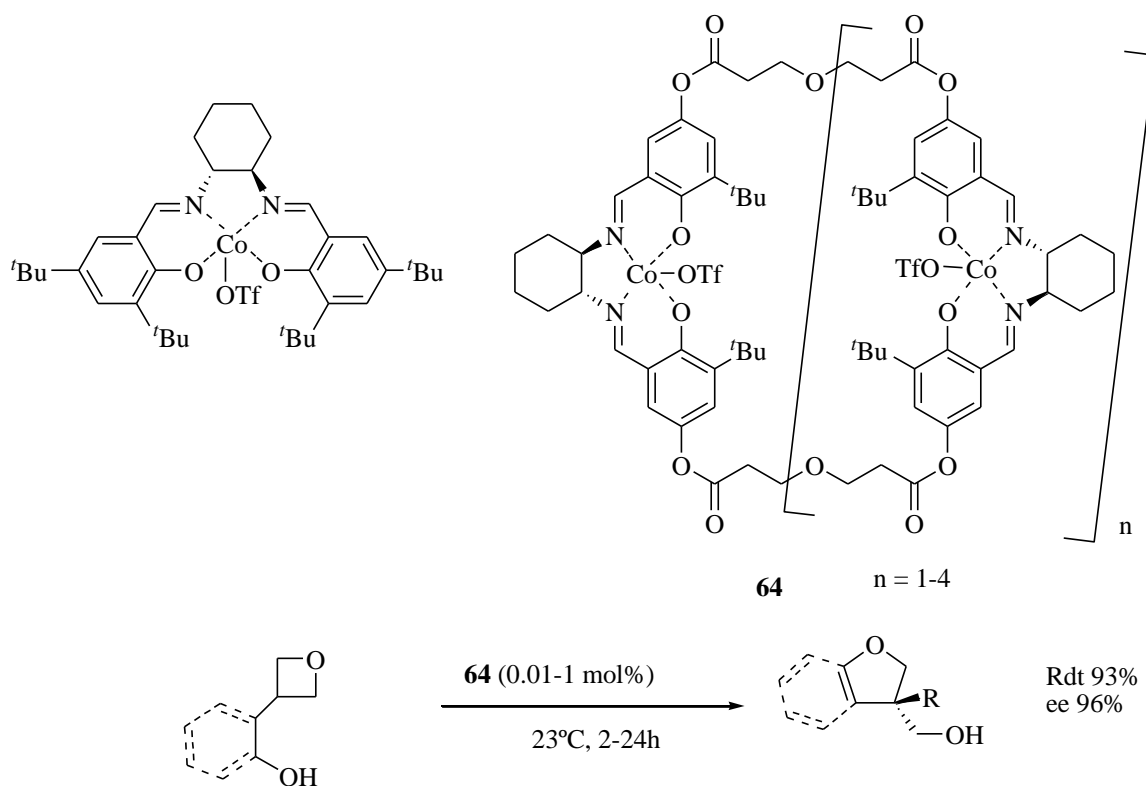


Fig. 84: Réaction d'ouverture énantiosélective des oxétanes catalysée par les complexes calix-salens à base de cobalt.

Kleij et ses collaborateurs ont conçu un nouveau catalyseur multi-nucléaire efficace pour la réaction d'ouverture d'époxydes utilisant la stratégie de métathèse des oléfines comme étape clé. La préparation de blocs de dialdéhydes **65** et **66** est réalisée via une étape de métathèse utilisant le catalyseur de Grubbs I (Fig. 85).¹⁰¹ Les produits sont obtenus avec un ratio trans/cis de 4/1 et les produits trans sont isolés par recristallisation dans le DCM-MeOH.

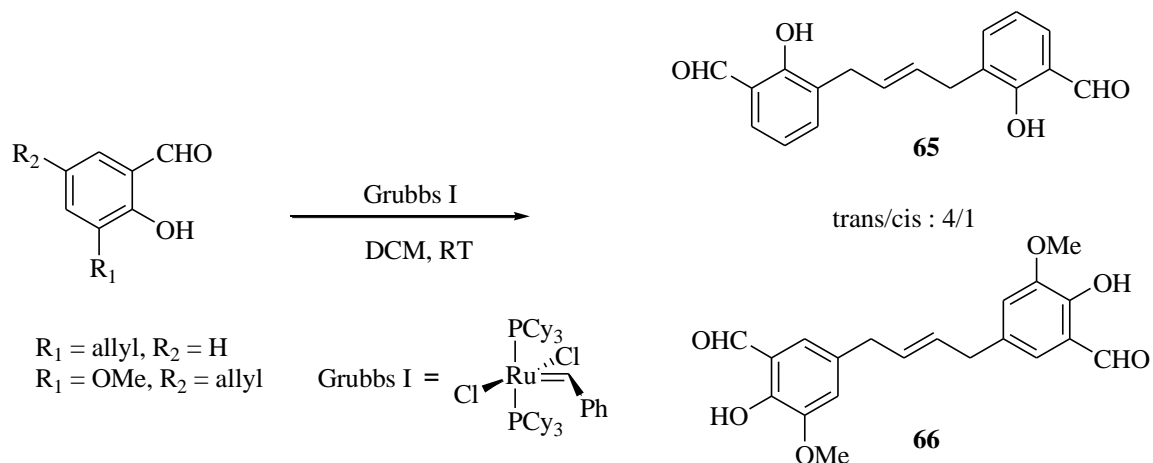


Fig. 85: Synthèse de dialdéhydes via une étape clé de métathèse.

Le dialdéhyde **65** est condensé avec la diamine (1*R*,2*R*)-diaminocyclohexane dans l'éthanol à reflux pour conduire à une structure cyclique dimère. Le calix-salen est complexé avec de l'acétate de cuivre puis oxydé à l'air en présence de l'acide *p*-toluène sulfonique pour donner le complexe Co(III)-salen **67** avec un rendement de 67%. En revanche, le dialdéhyde **66** condensé avec la même diamine à température ambiante dans le méthanol conduit à une structure linéaire (Fig. 86).

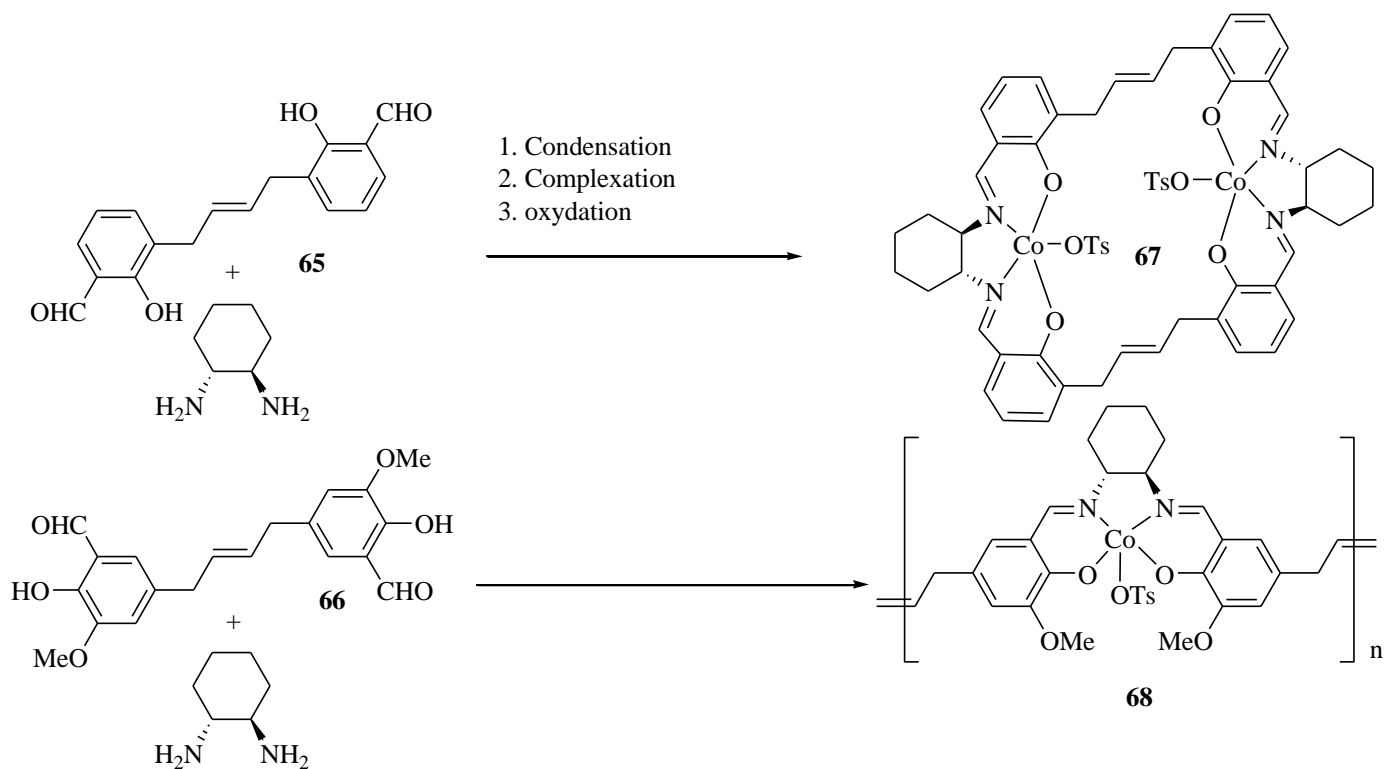


Fig. 86: Préparation des polymères linéaires et cycliques.

Ces complexes ont été testés comme catalyseurs à effet coopératif dans la réaction de dédoublement cinétique hydrolytique des époxydes et dans la méthanolyse d'une variété d'époxydes racémiques et comparés à d'autres complexes homologues monomériques **69** et oligomériques **70** (Fig. 87). En absence de solvant, le catalyseur **67** est inactif, mais dans l'acétonitrile il est le plus efficace pour la plupart des époxydes testés. Un complexe cyclique **71** analogue au complexe **67** a été préparé et il possède une structure plus flexible due à la réduction de la double liaison dans la chaîne liante. Cette modification a provoqué une perte de l'activité dans la réaction de dédoublement cinétique hydrolytique ainsi qu'un prolongement du temps de réaction dans la réaction de méthanolyse. Ceci permet de conclure que la présence de l'insaturation dans la structure du catalyseur est essentielle pour son efficacité

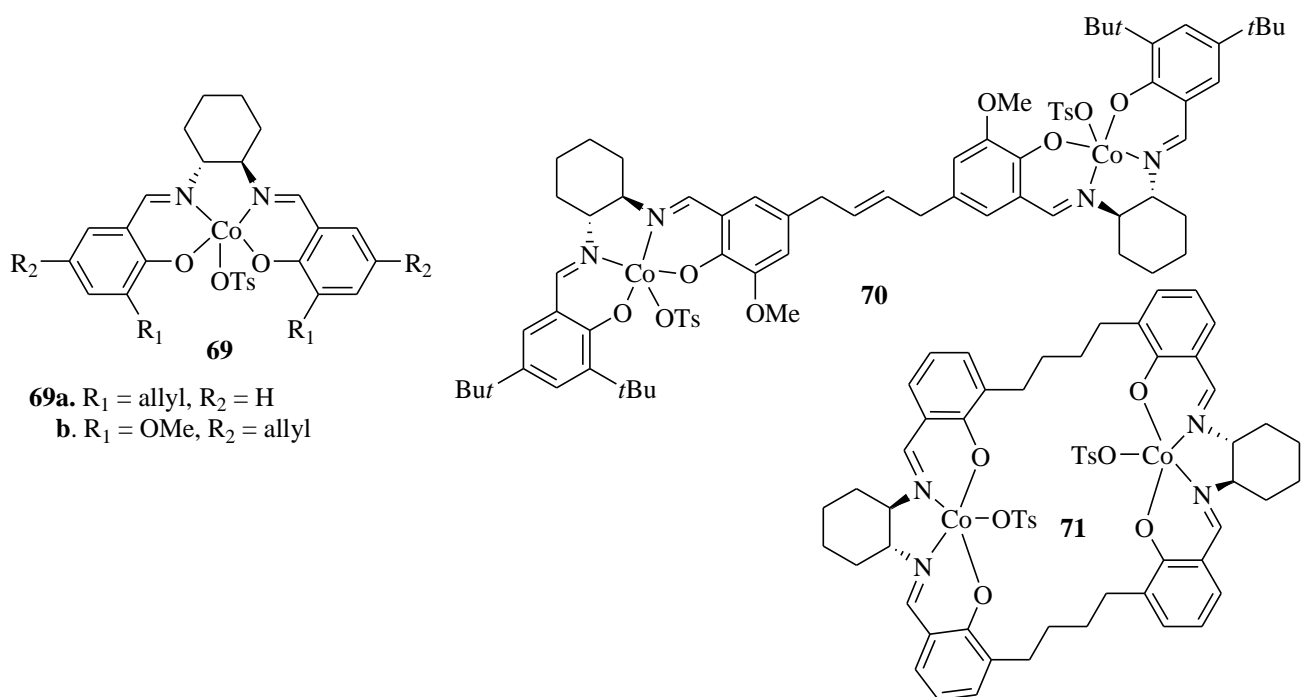


Fig. 87: Homologues monomériques, oligomériques et cycliques plus flexibles que **67**.

Bajaj et ses collaborateurs ont également construit un calix-salen dimère dérivé du (1*R*,2*R*)-diaminocyclohexane en présence de trigol di-aldéhyde. Le macrocycle a ensuite été complexé avec du cobalt (II).¹²² La nature du contre ion s'est révélée être extrêmement importante dans la réaction de dédoublement cinétique hydrolytique. Le catalyseur macrocyclique – Co(III) PF₆⁻ **72** est le plus efficace dans cette réaction donnant une plus grande activité et énantiosélectivité (Fig. 88) avec un taux catalytique très faible de 0.008

¹²² A. Sadhukhan, N. H. Khan, T. Roy, R. I. Kureshy, S. H. R. Abdi, Hari C. Bajaj, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 5256.

mol% pour la transformation de l'épichlorohydrine et de l'oxyde de propène. A la fin de la réaction, le catalyseur est récupéré par précipitation dans un mélange de n-hexane/diéthyléther : (5/1) puis filtré et réutilisé dans 5 cycles successifs sans perte d'activité ni d'énantiosélectivité et sans aucune réactivation. De plus, une étude cinétique réalisée pour deux cycles successifs montre la grande stabilité du catalyseur **72**. Cette procédure a été utilisée pour la synthèse de molécules chirales qui possèdent des propriétés biologiques comme le (*R*)-mexilétine et le (*S*)-propranolol.

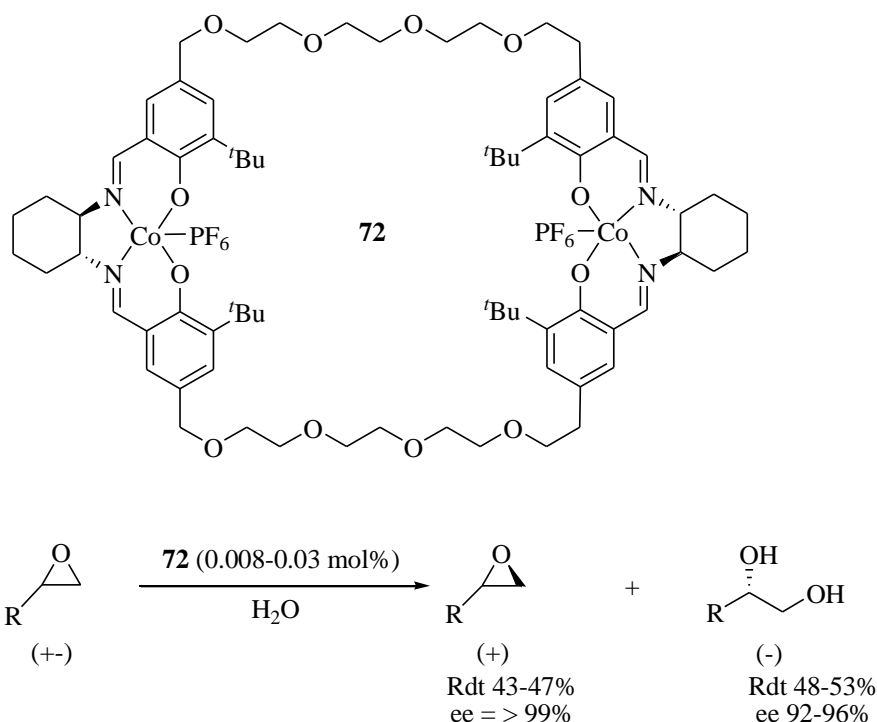


Fig. 88: Réaction de dédoublement cinétique hydrolytique catalysé par un complexe dérivé de polyéthylène glycol.

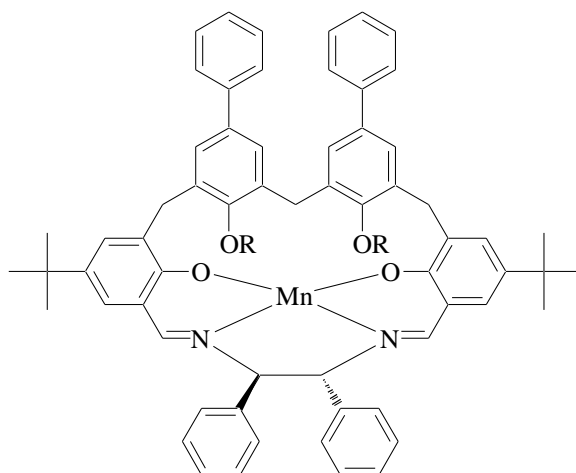
3.b. Calix-salen dans la réaction d'époxydation des alcènes

Le développement de méthodes de préparation d'époxydes énantiomériquement purs reste l'un des domaines les plus importants de la catalyse asymétrique. Parmi les nombreuses stratégies catalytiques pour la synthèse d'époxydes optiquement actifs, l'époxydation asymétrique des alcènes non fonctionnalisés catalysée par les complexes Mn(III)-salen chiraux, mis au point par Katsuki et Jacobsen, reste l'une des méthodes les plus efficaces découvertes ces dernières années.¹²³ Le catalyseur de Jacobsen complexé avec des sels de Mn(III) conduit à une énantiosélectivité élevée pour l'époxydation asymétrique des alcènes *Z*

¹²³ (a) H. Sasaki, R. Irie, T. Hamada, K. Suzuki, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1994**, 50, 11827; (b) W. Zhang, J.L. Loebach, S.R. Wilson, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2801; (c) M. Wu, B. Wang, S. Wang, C. Xia, W. Sun, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3622.

et substitués prochiraux dans des conditions homogènes mais la recyclabilité du catalyseur reste une préoccupation majeure.

L'équipe de Tomasselli a préparé un nouveau macrocycle incorporant une unité salen dans une structure contenant deux unités binaphtyl.¹²⁴ Le complexe de manganèse correspondant (Fig. 89) a été testé dans la réaction d'époxydation de certains alcènes prochiraux dérivés du chromène. Ces réactions se font avec de très bonnes conversions après 24 h, les produits attendus sont obtenus avec des rendements quantitatifs et des énantiosélectivités satisfaisantes.



Réactifs	Conversion (%)	ee (%)
	90	63

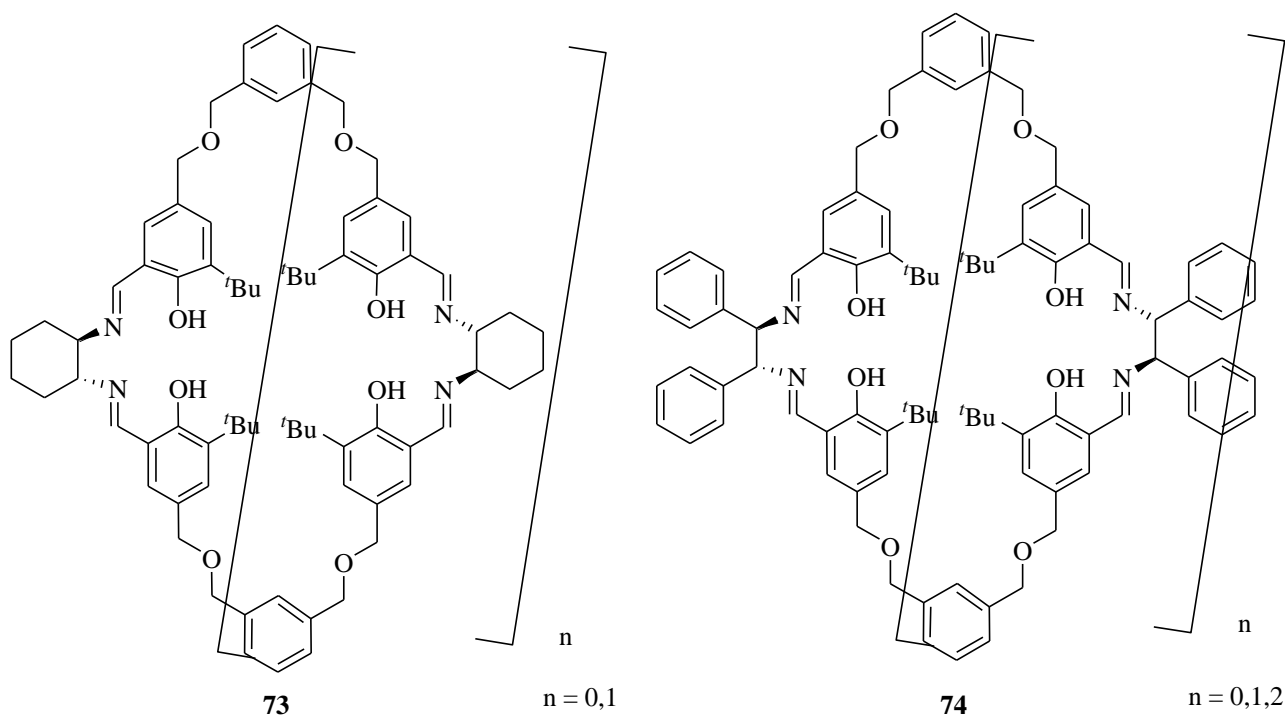
Fig. 89: Complexe de Mn(III) dérivé de salen et d'unités biphenyl et son application dans la réaction d'époxydation des alcènes prochiraux

Kureshy et ses collaborateurs ont préparé deux nouveaux macrocycles chiraux à base de salen liés en position 5,5' par une chaîne de type polyoléther en variant la nature du pont diamine chirale (Fig. 90).¹²⁵ Le macrocycle **73** est obtenu majoritairement avec une unité salen après 2 heures de réaction. La synthèse du macrocycle **74** est plus délicate et nécessite plus de 5 heures pour donner un mélange de macrocycles contenant une unité salen (80%), le dimère (16%) et le trimère (4%). Ces ligands chiraux macrocycliques sont complexés en

¹²⁴ M. E. Amato, F. P. Ballistreri, A. Pappalardo, G. A. Tomasselli, R. M. Toscano, *Molecules* **2010**, 15, 1442.

¹²⁵ N. Ch. Maity, S. H.R. Abdi, R. I. Kureshy, N. H. Khan, E. Suresh, G. P. Dangi, H.C. Bajaj, *J. of Catalysis* **2011**, 277,123.

mélange avec un sel de Mn (III) et sont utilisés dans la réaction d'époxydation énantiosélective d'alcènes non-fonctionnalisés en présence de peroxyde d'urée ou d'hypochlorite de sodium comme oxydant. Des rendements élevés en époxydes ont été observés avec des excès énantiomériques atteignant 95% dans certains cas. Le catalyseur est récupéré par précipitation dans l'hexane et réutilisé quatre fois avec un maintien de l'énantiosélectivité.



Réactifs	Cat	Rendement (%)	ee (%)
	73 - Mn(III)	> 99	93
	74 - Mn(III)	> 99	95

Fig. 90 : Calix-salens à base de manganèse espacés par un polyéther et leur application dans la réaction d'époxydation en présence de NaOCl.

3.c. Calix-salen dans la réaction de Henry asymétrique

La réaction de Henry asymétrique est devenue un outil puissant pour la formation stéréosélective de liaisons C-C.¹²⁶ Shibasaki et ses collaborateurs ont décrit pour la première fois une série de catalyseurs hétérobimétalliques qui ont prouvé leur efficacité dans la

¹²⁶ C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561.

réaction de Henry asymétrique.¹²⁷ Depuis, divers catalyseurs organométalliques à base de ligands chiraux ont été utilisés dans cette réaction. Quelques exemples de complexes organométalliques chiraux hétérogènes testés dans la réaction de Henry sont également décrits dans la bibliographie^{55,128} mais il existe deux exemples de réaction de Henry catalysée par des catalyseurs à base de calix-salens, à notre connaissance.^{82,105}

Des ligands macrocycliques **75** - **80** (Fig. 91) ont été préparés par des étapes de condensation entre un trigol-bis-(aldéhyde) et des diamines chirales, le (1*R*,2*R*)-diaminocyclohexane et le (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-diphényl-1,2-diaminoéthane. Une hydrogénation de quelques produits condensés est réalisée avec du borohydrure de sodium pour conduire aux ligands **75**, **76**, **78** et **79** avec des rendements excellents.

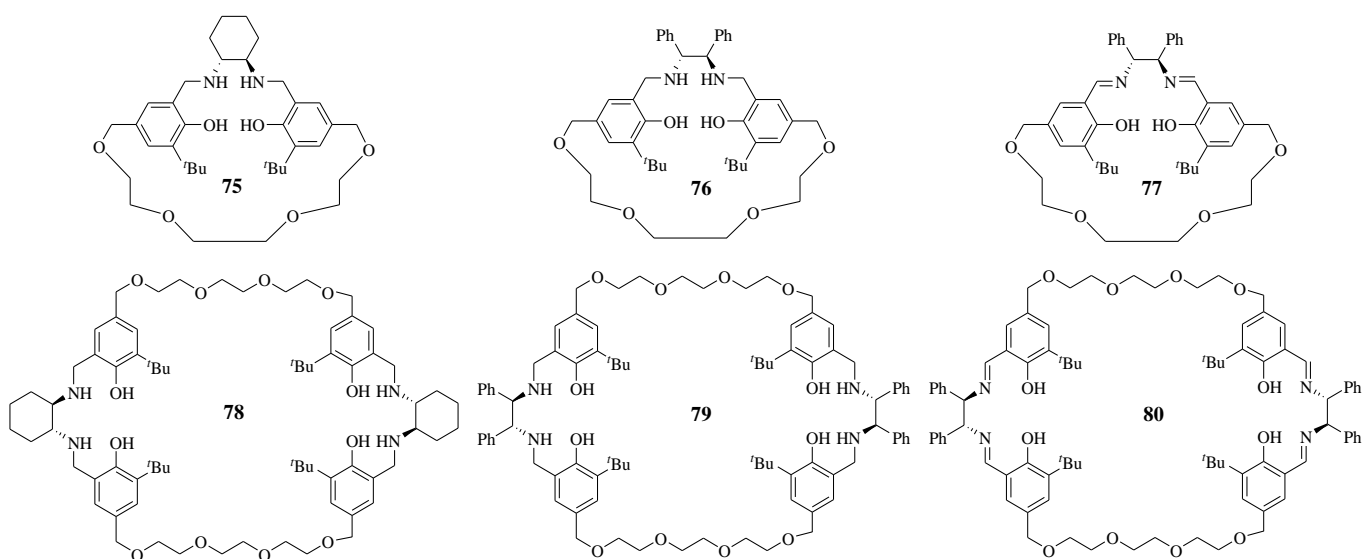


Fig. 91: Structures de ligands macrocycliques.

Ces ligands ont été complexés avec du $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ et ont été testés en tant que catalyseurs dans la réaction de Henry asymétrique. Le 2-*F*-benzaldéhyde est choisi comme substrat test. Les résultats indiquent une supériorité des ligands qui portent un pont diphényldiamine (**76** et **79**), car ils conduisent au β -nitroalcool correspondant avec d'excellents rendements (90-94%) et d'importantes énantiosélectivités (96-97%). Du point de vue mécanistique, la réaction nitroaldol nécessite à la fois un centre acide de Lewis pour activer l'aldéhyde et un centre basique pour activer le nitroalcane. Dans ces complexes, le rôle acide de Lewis est joué par le cuivre, et les contre-anions facilitent la déprotonation du

¹²⁷ (a) H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4418; (b) T. Arai, Y. M. A. Yamada, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1368; (c) M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2187.

¹²⁸ D. Didier, C. Magnier-Bouvier, E. Schulz, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1087.

nitroalcane pour générer un ion nitronate, qui agit comme nucléophile. Par conséquent, les auteurs ont testé les ligands les plus efficaces **76** et **79** comme précurseurs de catalyseurs avec des sels de métaux différents dans la réaction de nitroaldol du 2-*F*-benzaldéhyde dans les mêmes conditions réactionnelles. Les résultats montrent que le Cu(OAc)₂.H₂O produit le meilleur catalyseur. Le rendement des autres catalyseurs suit clairement l'ordre de basicité croissante du contre anion (I < Cl < TfO < AcO). Il a été également montré que les meilleurs rendements et excès énantiomériques étaient obtenus avec un léger défaut de cuivre par rapport au ligand.

Les catalyseurs peuvent être récupérés par précipitation dans l'hexane et réutilisés 8 fois sans perte d'énantiosélectivité mais avec une petite perte d'activité due probablement à la perte du catalyseur. Le recyclage d'un tel système catalytique a conduit à un turnover d'environ 305, le plus élevé rapporté à ce jour pour cette réaction.

Cette réaction a été reproduite à l'échelle du gramme à partir du 3-OMe-benzaldéhyde pour donner le nitroalcool correspondant avec un excès énantiomérique élevé (90%) et un excellent rendement (94%) en utilisant le ligand **76**. Cet intermédiaire conduit après quelques transformations au médicament (*R*)-phényléphrine avec un rendement global de 85% et un excès énantiomériques élevé de (94%).

En se basant sur leurs résultats expérimentaux, les auteurs ont proposé un modèle pour décrire un possible état de transition (Fig. 92). Le mécanisme d'induction asymétrique est proposé par analogie avec celui rapporté par Feng et ses collaborateurs.¹²⁹ Durant le cycle catalytique, le nitrométhane est activé par coordination du groupe nitro au métal, l'ion acétate agit, quant à lui, comme une base qui arrache le proton du nitrométhane pour générer le nucléophile qui attaquera l'aldéhyde activé par le cuivre pour produire le nitroaldol attendu.

¹²⁹ Y. Xiong, F. Wang, X. Huang, Y. Wen, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 829.

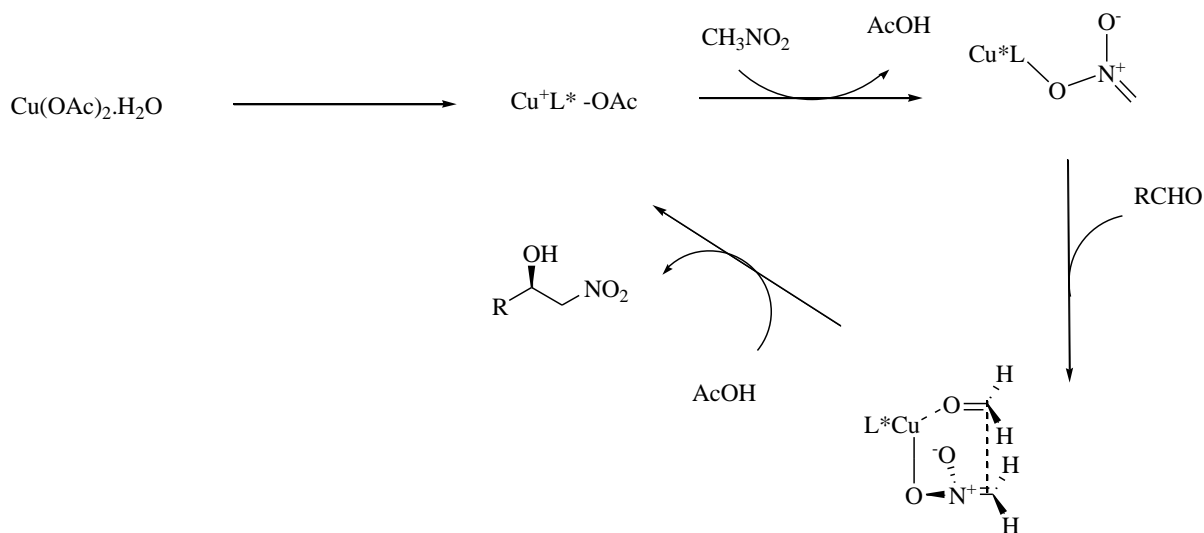


Fig. 92: Modèle proposé pour un possible état de transition.

4. Travaux antérieurs dans notre laboratoire

Notre équipe s'est intéressée, au cours d'une thèse précédente intitulé «Catalyse asymétrique hétérogène par des complexes de salen polymérisés» soutenue en 2009, à la synthèse de polymères électrogénérés à base de complexes salen modifiés par des unités thiophène sur les positions 5 et 5'. Ces polymères ont été testés dans des réactions énantiosélectives de type attaque nucléophile sur des électrophiles comme la réaction d'ouverture d'époxydes et la réaction d'addition du dimethylzinc sur les aldéhydes. Comme décrit dans le chapitre précédent, ces polymères de structure supposée linéaire (en collier de perles) se sont révélés finalement peu efficaces dans ce type de réactions. Ces résultats peuvent s'expliquer par le mécanisme impliqué dans ces transformations. En effet, un mécanisme d'activation bimétallique a été confirmé, qui met en jeu deux espèces catalytiques agissant en coopération pour activer à la fois l'électrophile et le nucléophile. Par conséquent la disposition des sites catalytiques dans le polymère électrogénéré n'est probablement pas favorable à ce positionnement spécifique optimal des sites catalytiques.

Afin d'améliorer le rendement et la sélectivité de ces réactions, un polymère cyclique « calix-salen » à base de thiophène a alors été préparé, analogue du polymère électrogénéré, par réaction de polycondensation entre un dialdéhyde et une diamine.¹⁰⁵ L'analyse Maldi-Tof a révélé la formation d'un mélange de structures macrocycliques de 2, 3, 4 et 5 unités répétitives. A l'époque, tout essai de séparation de ces entités a échoué. Le mélange de cycles a alors été complexé avec des sels de chrome et les complexes obtenus se sont révélés insolubles dans la plupart des solvants organiques (Fig. 93).

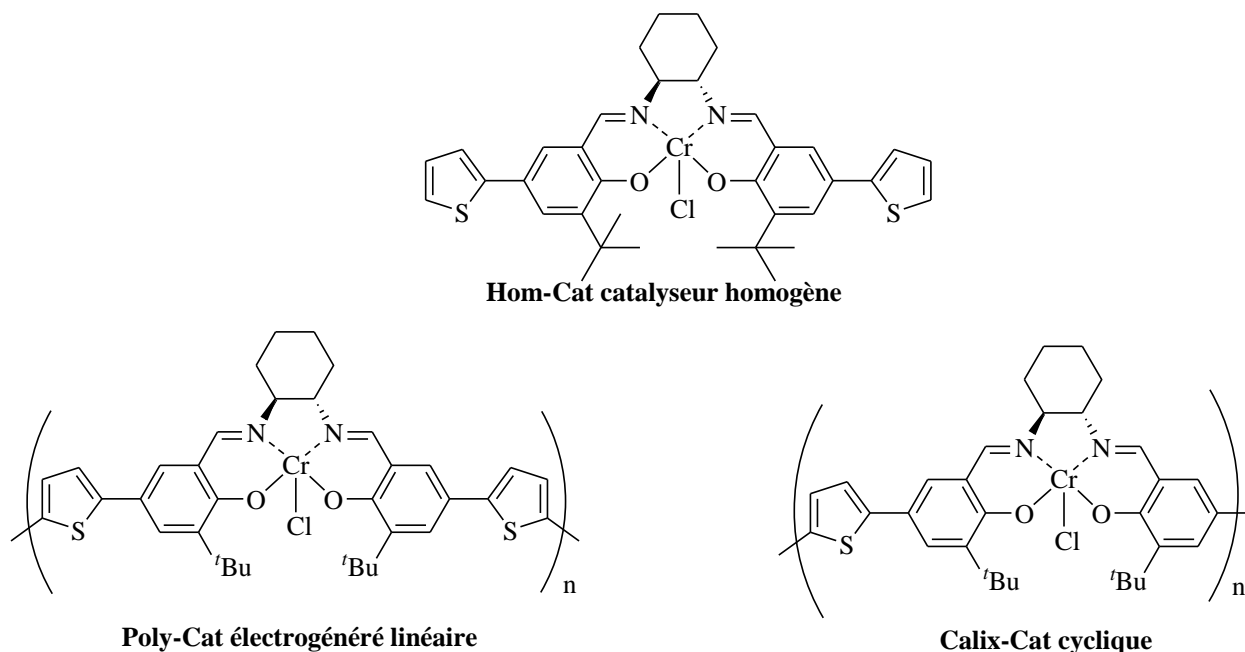
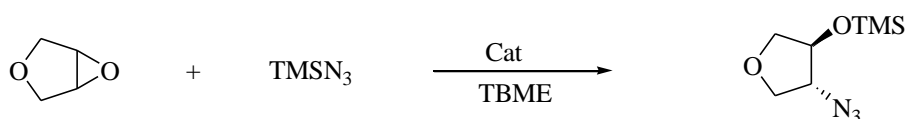


Fig. 93: Les complexes monomériques, polymériques et macrocycliques à base de thiophène

Ces complexes ont été testés en conditions hétérogènes dans la réaction d'ouverture asymétrique de l'époxycyclohexane et du 3,4-époxytétrahydrofurane. Les catalyseurs cycliques **Calix-Cat** conduisent à des produits avec un rendement élevé et une sélectivité plus importante que celle obtenue avec son analogue polymère électrogénéré **Poly-Cat**. Ces résultats sont probablement liés à la structure cyclique qui facilite la double activation bimétallique (Tableau 7). En revanche le catalyseur cyclique n'a pas permis d'améliorer l'énantiosélectivité de la réaction par rapport à celle obtenue avec le catalyseur homogène. Le catalyseur calix-salen étant un mélange de plusieurs macrocycles, on peut imaginer que ce résultat est une moyenne des sélectivités issues de la catalyse de chacun des macrocycles qui le constitue. Alors que, la sélectivité du catalyseur calix-salen est inférieure à celle obtenue par Jacobsen et ses collaborateurs.¹³⁰ Le catalyseur est récupéré par simple filtration et réutilisé dans cinq cycles successifs avec une stabilité remarquable de l'activité et de l'énantiosélectivité.

¹³⁰ L. E. Martinez, J. L. Leighton, D. H. Carsten, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5897.

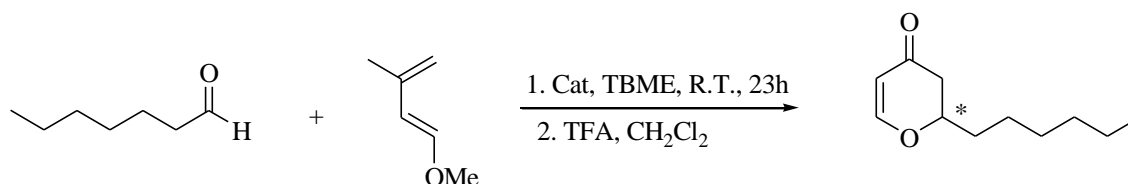


Catalyseur	T°C	T(h)	Rendement isolé (%)	ee (%)
Hom-Cat ^[a]	50	24	63	70
Poly-Cat ^[b]	50	24	95	24
Calix-Cat ^[b]	R.T.	72	73	62

[a] 2 mol% [b] 4 mol%

Tableau 7: Test des catalyseurs dans la réaction d'ouverture asymétrique

Comme cela a déjà été résumé dans le chapitre précédent, le catalyseur polymère électrogénéré s'est montré efficace dans la réaction d'hétéro-Diels-Alder et également dans la réaction de Henry. Le complexe **Calix-Cat** a donc été testé comme catalyseur asymétrique dans ces réactions. Dans la réaction d'hétéro-Diels-Alder, pour laquelle aucun mécanisme bimoléculaire n'est requis pour une catalyse efficace, les deux catalyseurs hétérogènes **Poly-Cat** linéaire et **Calix-Cat** cyclique ont la même activité et énantiosélectivité (Tableau 8).

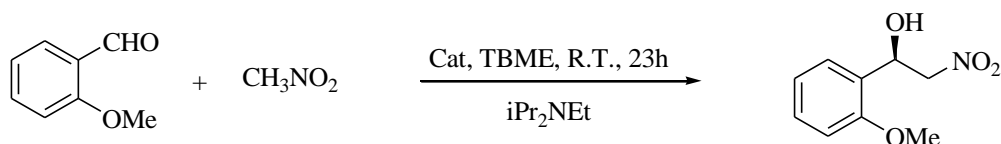


Catalyseur	Rendement isolé (%)	ee (%)
Hom-Cat ^[a]	53	72
Poly-Cat ^[b]	63	63
Calix-Cat ^[b]	58	61

[a] 2 mol% [b] 4 mol%

Tableau 8: Test des catalyseurs dans la réaction d'hétéro-Diels Alder asymétrique

Dans la réaction de Henry, le catalyseur **Calix-Cat** s'est révélé efficace conduisant au produit attendu avec un bon rendement et une énantiosélectivité supérieure à celle obtenue par **Poly-Cat** (Tableau 9).

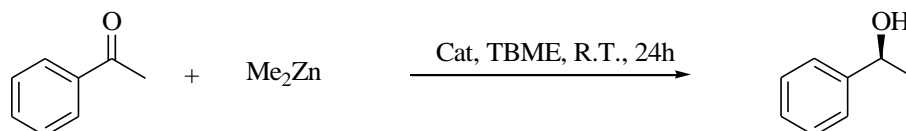


Catalyseur	Rendement isolé (%)	ee (%)
Hom-Cat ^[a]	88	74
Poly-Cat ^[b]	92	54
Calix-Cat ^[b]	77	65

[a] 2 mol% [b] 4 mol%

Tableau 9: Test des catalyseurs dans la réaction de Henry asymétrique

En revanche, dans la réaction d'addition du diméthylzinc sur les aldéhydes, le **Poly-Cat** est trouvé inactif, mais le **Calix-Cat** donne le produit attendu avec une sélectivité de 60% (Tableau 10).



Catalyseur	Rendement isolé (%)	ee (%)
Hom-Cat ^[a]	79	93
Poly-Cat ^[b]	5	20
Calix-Cat ^[b]	30	60

[a] 2 mol% [b] 4 mol%

Tableau 10: Test des catalyseurs dans la réaction d'addition du diméthylzinc sur les aldéhydes

La synthèse de complexes de type salen hétérogènes qui catalysent les réactions d'attaque nucléophile sur les électrophiles demeurent un intérêt pour beaucoup de chercheurs. L'activité et la sélectivité de la plupart des complexes présents dans la bibliographie sont généralement insuffisantes et leur stabilité durant le recyclage nécessite encore des améliorations. C'est dans ce contexte que se placent les objectifs des travaux en catalyse réalisés durant ma thèse.

5. Applications catalytiques de nouveaux calix-salens

L'efficacité du catalyseur cyclique, **Calix-Cat**, dans les quelques réactions d'attaque nucléophile testées sur les électrophiles demeure insuffisante et peut être améliorée. En effet, le mécanisme de coopération bimétallique du catalyseur proposé pour ce genre de réactions nécessite une proximité optimale entre les sites catalytiques. Cette distance idéale est assurée par la recherche d'une prédisposition spatiale parfaite des sites catalytiques de ce calix-salen (Fig. 97).

L'intérêt de notre groupe pour l'étude de réactions faisant intervenir une attaque nucléophile sur un électrophile nous a poussés à élaborer et à caractériser de nouveaux calix-salens qui pourraient être plus efficaces pour ce type de réaction. La synthèse de ces nouveaux calix-salens a été détaillée dans le chapitre précédent.

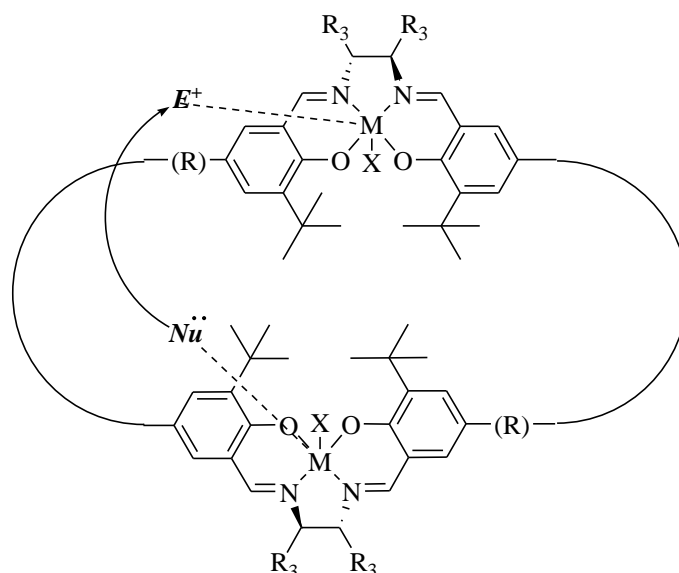


Fig. 94: Mécanisme de double activation bimétallique entre les sites catalytiques du calix-salen disposés à une proximité optimale

La synthèse par l'intermédiaire d'une étape clé de Suzuki a conduit à des calix-salens avec de bons rendements. Nous souhaitons tester l'efficacité de ces calix-salens comme catalyseurs dans des réactions d'attaque nucléophile sur des électrophiles. Dans ce contexte, nous avons préparé les complexes correspondants à base de chrome, de cobalt et de cuivre. Les complexes obtenus sont insolubles dans la plupart des solvants organiques et ont été testés comme catalyseurs hétérogènes dans la réaction de dédoublement cinétique des époxydes et la réaction de Henry asymétrique, choisies comme réactions tests. Les catalyseurs hétérogènes ont été récupérés en fin de réaction et engagés à nouveau dans des

cycles successifs. La préparation des complexes ainsi que les résultats obtenus au cours de leurs tests en catalyse mais également les procédures réalisées pour leur recyclage seront décrits dans les paragraphes suivants.

5.1. Dédoublément cinétique hydrolytique des époxydes

Cette partie a été réalisée avec l'aide de Houssein Nasrallah, étudiant en Master 2 Recherche de l'Université Paris Sud. Le calix-salen **52** est tout d'abord choisi comme ligand (Fig. 95). Dans le cas de la réaction de dédoublément cinétique hydrolytique (HKR), les tests catalytiques sont réalisés par le complexe de cobalt III activé préparé à partir du mélange de calix-salen **52** obtenu en milieu dilué (3.7 mM). Rappelons que ce mélange est constitué de 65% du dimère, 18% du trimère et 17% du mélange de tétramères, pentamères et hexamères.

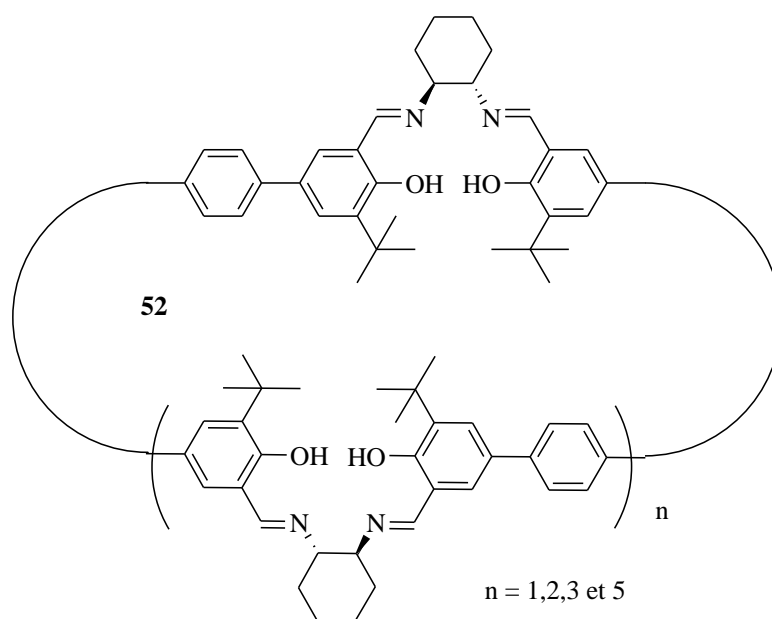


Fig. 95: Calix-salen modifié (ponté) par un groupement phényle

5.1.a. Préparation des complexes de cobalt

Afin d'obtenir le catalyseur actif, la première étape consiste en une complexation du ligand **52** avec le $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ pour obtenir le complexe de Co(II) **81**. Une oxydation est ensuite réalisée sous O_2 en présence d'acide acétique pour obtenir le complexe de Co(III) **82** qui est l'espèce active dans la réaction d'HKR (Fig. 96). Le complexe ainsi obtenu est un solide de couleur brun foncé insoluble dans le THF. Il est isolé par une simple filtration et utilisé dans des conditions hétérogènes. Cette méthode a été également utilisée pour former des catalyseurs à base de dimères, de trimères et de tétramères après leur purification du

mélange. Les complexes **81** en mélange ainsi que les tétramères oxydés ont été caractérisés par spectroscopie infrarouge.

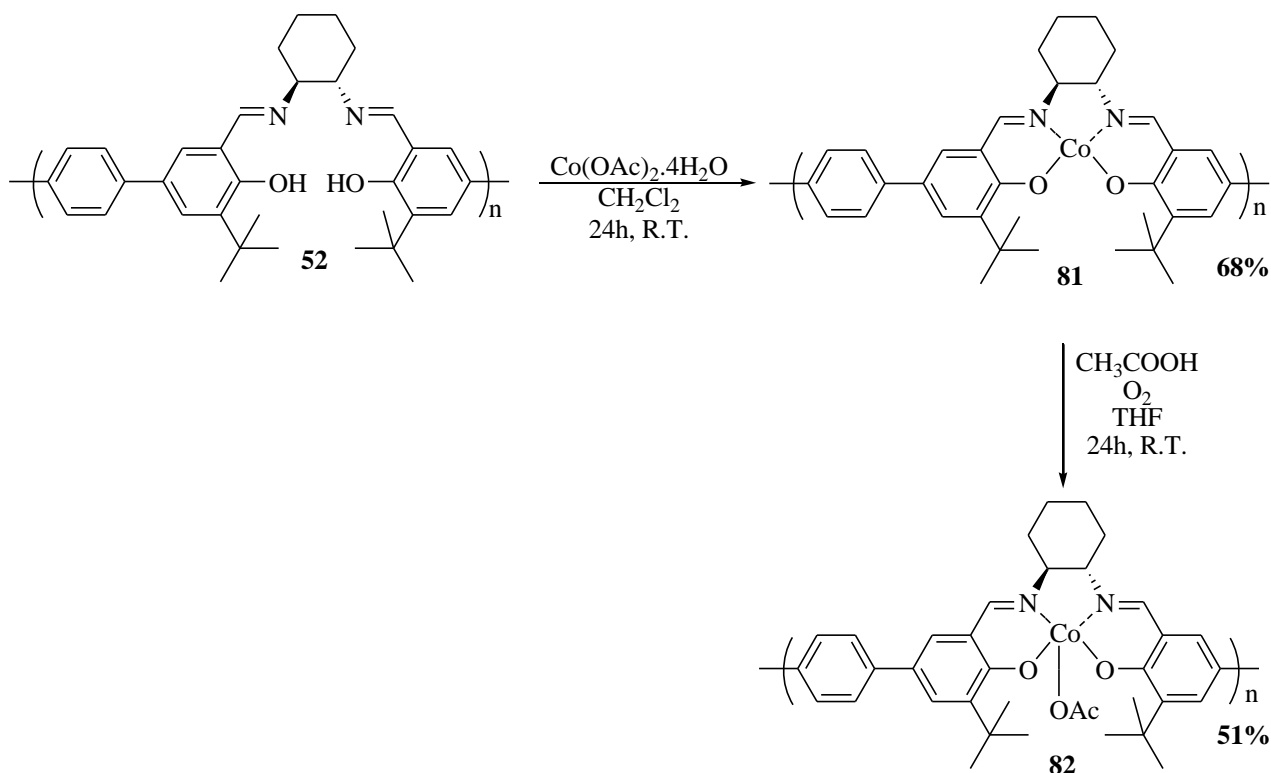


Fig. 96: Complexation du calix-salen avec un sel de cobalt et activation du complexe

Les réactions sont réalisées dans des milieux concentrés, afin de conserver au mieux l'activation bimétallique. Le catalyseur est récupéré et réutilisé après une simple filtration suivie d'un lavage au THF.

5.1.b. Résultats des tests catalytiques

5.1.b.i. Cas du 2-phénoxyéthyl-oxirane

La HKR classique d'un substrat tel que le 2-phénoxyéthyl-oxirane a été réalisée en présence du catalyseur **82** (Fig. 97). Dans ce cas un seul énantiomère de mélange racémique doit être hydrolysé ce qui peut conduire au produit énantiomériquement pur avec un rendement maximal de 50%.

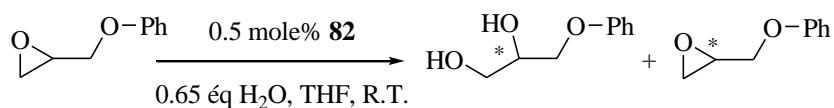


Figure 97: Dédoublé cinétique hydrolytique du 2-phénoxyéthyl-oxirane

La conversion est suivie par chromatographie en phase gazeuse GC achirale en utilisant le chlorobenzène comme étalon interne. L'excès énantiomérique de l'époxyde à la fin de la réaction est déterminé par HPLC chirale équipée d'un détecteur UV.

Le tableau 11 ci-dessous résume les résultats obtenus en utilisant 0.5 mol% de catalyseur.

Cycle	Temps (h)	Conversion ^[a] (%)	ee ^[b] (%)
1	64	17	19
2	64	13	10

[a] suivie par GC achirale avec le chlorobenzène comme étalon interne [b] ee de l'époxyde déterminé par HPLC chirale équipée d'un détecteur UV

Tableau 11 : Test du catalyseur **82** avec le 2-phénoxyméthyl-oxirane

Les résultats obtenus montrent une faible activité de 17% du catalyseur vis-à-vis de ce substrat même après 64 heures de réaction mais la sélectivité de 19% est acceptable par rapport à la conversion (Tableau 11). En comparant avec les résultats obtenus par Jacobsen en condition homogène, ces résultats semblent peu intéressants. Ce catalyseur a été récupéré à la fin de la réaction par simple filtration et utilisé dans autre cycle. Mais le catalyseur perd son activité. En effet, ce même substrat est convertit avec 47 % de conversion pour obtenir l'époxyde avec une sélectivité > à 99% pendant 18 h avec le catalyseur de Jacobsen dans les mêmes conditions.¹³¹

5.1.b.ii. Cas du 2-allyloxyméthyl-oxirane

Le 2-allyloxyméthyl-oxirane a également été utilisé comme substrat de cette réaction afin d'étendre l'application du catalyseur **82** d'autres époxydes (Fig. 98).

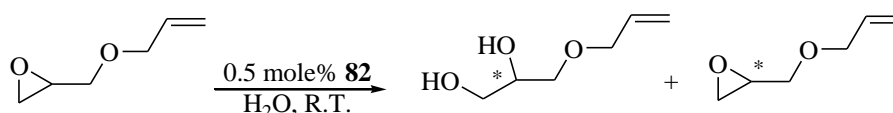


Fig. 98: Dédoublage hydrolytique cinétique du 2-allyloxyméthyl-oxirane

¹³¹ S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7, 1307.

La conversion est suivie par GC achirale en utilisant le chlorobenzène comme étalon interne, et l'excès énantiomérique de l'époxyde est déterminé par GC chirale.

Le Tableau 12 ci-dessous résume les résultats obtenus.

Cycle	Temps (h)	éq H ₂ O	Conversion ^[a] (%)	ee ^[b] (%)
1	20	0.5	32	35
	48	0.5	48	47
	96	0.65	55	67
2	20	0.65	18	32
	48	0.65	45	48
	96	0.65	68	60
3	48	0.65	63	50
	96	0.65	73	70

[a] suivie par GC achirale avec le chlorobenzène comme étalon interne [b] ee de l'époxyde déterminé par GC chirale équipée d'un détecteur UV

Tableau 12 : Test du catalyseur **82** avec le 2-allyloxyméthyl-oxirane

Au premier cycle, seulement 0.5 éq de H₂O sont ajoutés au mélange époxyde-chlorobenzène en présence de 0.5 mol% catalyseur. Après 48 h de réaction à température ambiante, une conversion de l'époxyde satisfaisante de 48% est observée avec un excès énantiomérique moyen de 47%. 0.15 éq d'H₂O sont ajoutés pour améliorer l'excès énantiomérique en augmentant la conversion. Après 96 h de réaction, une meilleure conversion de 55% est atteinte et un excès énantiomérique satisfaisant de 67%. Le milieu réactionnel est filtré, le catalyseur est lavé puis introduit dans deux autres cycles réactionnels. Dans les cycles suivants, on introduit 0.65 éq de H₂O dès le début de la réaction. Nous remarquons que le catalyseur se désactive au cours des recyclages puisque la conversion doit augmenter atteignant 73% pour obtenir un bon excès énantiomérique de 70% (cf. 3ème cycle).

Les résultats obtenus avec ce substrat confirment que le catalyseur **82** est substrat dépendant. Le produit **82** est en effet un mélange de catalyseurs cycliques avec des cavités de tailles différentes. Comme déjà noté, le mécanisme de la réaction testée (HKR) consiste en une activation bimétallique et on espère que cette activation se déroule à l'intérieur de la cavité du catalyseur.

5.1.b.iii. Cas de l'épibromohydrine

Le cas classique d'un dédoublement cinétique vise l'obtention d'un excès énantiomérique $\geq 99\%$ et d'une conversion égale à 50%. Le cas de l'épibromohydrine est particulier car une conversion totale peut être obtenue. Ceci est dû à la racémisation rapide du substrat liée à la présence de traces d'ion bromures (Fig. 99). Le fait que l'épibromohydrine peut être consommé totalement est un avantage pour la mise en œuvre et l'optimisation des conditions catalytiques hétérogènes (facilité de purification et d'analyse aisée du produit unique de la réaction).

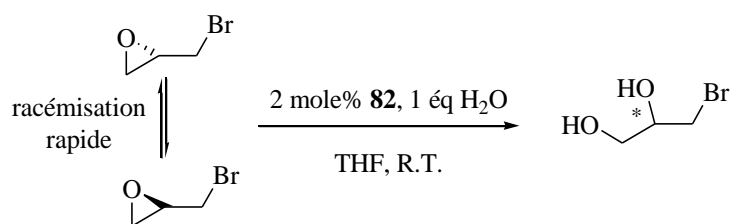


Fig. 99: Dédoublement hydrolytique cinétique dynamique de l'épibromohydrine

L'avancement de la réaction est suivi par GC achirale en utilisant le chlorobenzène comme étalon interne. La polarité très importante du diol formé dans cette réaction, rend cependant les deux énantiomères difficilement séparables. Ainsi le diol a été protégé sous forme des acétonides avant l'analyse de l'excès énantiomérique par GC-chirale (Fig. 100). Dans ce qui suit les catalyseurs sont utilisés à hauteur de 2 mol%.

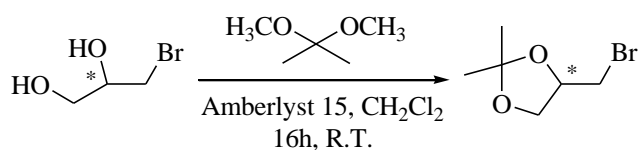


Fig. 100: Protection des diols

Un mélange époxyde - THF - chlorobenzène est introduit sur le catalyseur calix-salen-Co-OAc. Un éq d'eau est ajouté. La réaction est agitée pendant 21 h. A la fin de la réaction, le milieu réactionnel filtré et le catalyseur est lavé puis séché. Afin d'étudier la stabilité de ce complexe, il a été ensuite engagé dans quatre autres cycles. Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus par l'utilisation du catalyseur **82** préparé à partir d'un mélange brut de calix-salen:

Cycle	Temps (h)	Conversion ^[a] (%)	ee ^[b] (%)
1	21	93	90
2	n.d.	n.d.	n.d.
3	19	85	86
4	22	80	87
5	21	83	88

[a] suivie par GC achirale avec le chlorobenzène comme étalon interne [b] ee du diol déterminé par HPLC chirale équipée d'un détecteur UV

Tableau 13: Test du catalyseur **82** avec l'épibromohydrine

On remarque que les conversions et les excès énantiomériques sont très élevés et restent stables aux alentours de 85% pour la conversion et de 88% pour l'excès énantiomérique même après quatre réutilisations du catalyseur. Ces résultats indiquent que le catalyseur est particulièrement stable après cinq cycles d'utilisation. Les résultats du deuxième cycle ne sont pas exploitables à cause d'une erreur de manipulation (Tableau 13). Le catalyseur de Jacobsen utilisé en condition classique homogène a permis l'hydrolyse de l'épibromohydrine avec une conversion de 90% pour conduire au diol avec un excès énantiomérique de 96% en utilisant 1.5 éq de H₂O et 0.5 mol% de catalyseur pendant 4 h.¹³⁰ On remarque que nos résultats sont très proches de ceux obtenus par Jacobsen et l'avantage reste ici que les catalyseurs sont récupérables pour plusieurs réutilisations.

Le ligand mélange de calix-salens utilisé en catalyse fournit les produits attendus avec un excès énantiomérique qui est la moyenne des excès énantiomériques obtenus par chacun des calix-salens présents dans le mélange. La réactivité et l'énantiosélectivité des macrocycles l'un par rapport à l'autre ont alors été étudiées. Puisque les macrocycles présents dans le mélange ont pu être séparés et isolés, nous avons souhaité les expérimenter en catalyse chacun à part afin de pouvoir indiquer quelles entités macrocycliques sont les plus actives, lesquelles sont les plus énantiosélectives. Les complexes dimère-Co-OAc, trimère-Co-OAc et tétramère-Co-OAc ont donc été isolés et engagés comme catalyseurs dans le dédoublement hydrolytique cinétique de l'épibromohydrine. Un suivi cinétique a été réalisé avec ce substrat pour ces trois complexes en comparaison avec le mélange de complexe **82**.

Catalyse par le complexe 82-Co-OAc obtenu à partir du mélange de calix-salens

Nous avons commencé par suivre la cinétique du complexe de calix-salen en mélange dans la réaction de HKR selon la même procédure que celle déjà décrite. Un prélèvement du milieu réactionnel est réalisé dans l'intervalle de temps donné durant les deux premières heures et analysé par GC chirale. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau 14). En effet, nous voulons finalement pouvoir comparer la cinétique du complexe mélange de calix-salen avec celle de chacun des complexes dimères, trimères et tétramères et pouvoir visualiser la conversion et l'énantiosélectivité du complexe en mélange de calix-salen par rapport à celles des complexes dimères, trimères et tétramères.

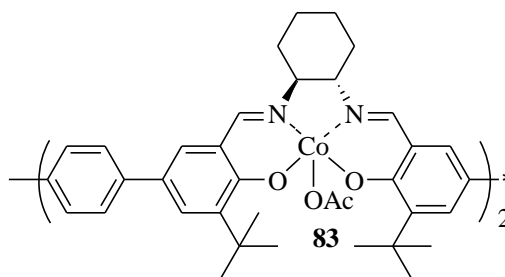
Cycle	Conversion (%)				ee (%)
	0.5h	1h	2h	18h	
1	0	26	68	99	99
2	30	30	41	90	95

Tableau 14: Suivi du dédoublement cinétique dynamique de l'épibromohydrine catalysé par le complexe **82**.

Le suivi de la réaction de dédoublement cinétique dynamique de l'épibromohydrine en utilisant un catalyseur préparé à partir du mélange de calix-salen montre une progression régulière de la conversion au cours du temps (Tableau 14). Des conversions totales avec de très hauts excès énantiomériques de 99% sont obtenues après 18 heures. Dans le deuxième cycle, la cinétique du catalyseur a faiblement diminué, de même la conversion et l'excès énantiomérique.

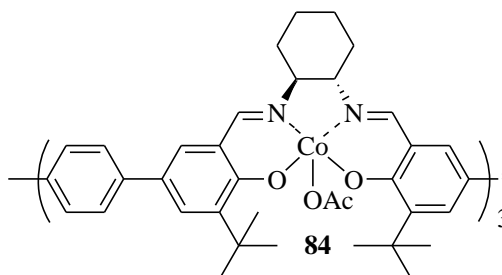
Le dimère et le trimère sont isolés à partir du mélange par séparation sur silice. Chacun d'eux est complexé avec le $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ et ensuite oxydé sous O_2 .

Catalyse par le calix-salen dimère-Co-OAc **83**



Selon la même procédure décrite pour la synthèse de complexes à partir du ligand mélange de calix-salen, le ligand dimère isolé est complexé avec du $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ puis oxydé à l'air pour donner une poudre rose. Nous avons caractérisé le complexe par infrarouge. Ce solide est introduit dans la réaction d'HKR et il reste insoluble dans les conditions réactionnelles. Dans ce second cas, aucune conversion n'est détectée même après 18 heures de réaction. Le complexe dimère-Co-OAc **83** semble être inactif vis-à-vis de l'épibromohydrine. Ces résultats sont cohérents avec la modélisation moléculaire réalisée précédemment. En effet, la structure optimisée du calix-salen dimère (Fig. 74) montre une complexation très difficile dans cette structure. Ce résultat en catalyse va dans le même sens et montrerait l'absence de formation du catalyseur dimère-Co-OAc **83**.

Catalyse par le calix-salen trimère-Co-OAc **84**



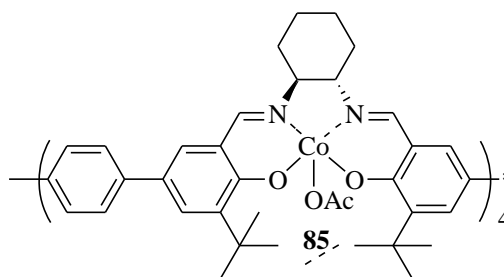
Le ligand trimère isolé est complexé selon le même protocole déjà décrit avec du $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, puis oxydé à l'air pour donner un complexe trimère-Co-OAc **84** sous forme de poudre marron. Ce complexe a pu être caractérisé par Infrarouge et il a été engagé en condition hétérogène dans la réaction d'HKR selon la même procédure reproduite et la conversion a été suivie afin de comparer sa cinétique avec le complexe mélange calix-salen-Co-OAc **82** et dimère-Co-OAc **83**. Et là également la même procédure est suivie. A la fin de la réaction, on filtre le milieu réactionnel et le catalyseur est lavé puis séché et ensuite engagé dans quatre autres cycles.

Cycle	Conversion (%)				ee (%)
	0.5h	1h	2h	18h	
1	0	0	16	65	90
2	0	0	16	62	89
3	1.6	1.7	5	20	85
4	1.7	1.9	4	23(24h)	88

Tableau 15: Suivi du dédoublement cinétique dynamique de l'épibromohydrine catalysé par le complexe trimère.

De bonnes conversions de 65% et de bons excès énantiomériques allant jusqu'à 90% sont obtenus en utilisant ce catalyseur. La conversion diminue au cours des recyclages atteignant 20% après 4 cycles mais sa sélectivité est maintenue même après quatre cycles aux alentours de 88% (Tableau 15). Cependant la conversion est plus faible que celle du catalyseur préparé à partir du mélange. Ceci laisse supposer que d'autres composants que le trimère (tétramère, pentamère, hexamère) participent à la catalyse. Par ailleurs ces résultats montrent une complexation beaucoup plus favorable avec le cobalt, comparée à celle observée avec le dimère précédent.

Catalyse par le calix-salen tétramère-Co-OAc **85**



Le tétramère est préparé sous forme quasi pur dans un milieu très concentré. Il a été également complexé, puis oxydé à l'air pour donner une poudre marron avec un rendement de 61%. Le complexe insoluble est caractérisé par spectroscopie infra rouge et engagé dans la réaction d'HKR de l'épibromohydrine en condition hétérogène. De la même manière, la cinétique est suivie au cours du temps. La conversion et l'énantiosélectivité sont déterminées pendant les deux premières heures et après 18 h de réaction. Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau suivant.

Cycle	Conversion (%)				ee (%)
	0.5h	1h	2h	18h	
1	30	52(1.5h)	60	≥ 99	94
2	10	11 (1.5h)	38	96	97
3	19	34	34	83	95
4	3	17	36	96(24h)	94
5*	8	30	45	87	97

* : le cycle 5 est réalisé après réactivation du complexe à l'acide acétique.

Tableau 16: Suivi du dédoublement cinétique dynamique de l'épibromohydrine catalysé par le complexe tétramère.

En utilisant ce nouveau complexe, les résultats de catalyse sont nettement améliorés. Le tétramère a montré grande une efficacité et stabilité après 4 cycles avec des conversions et des excès énantiomériques excellents allant jusqu'à 99% pour la conversion et à 97% pour l'excès énantiomérique. Sa vitesse de conversion est semblable à celle du catalyseur préparé à partir du mélange dans le premier cycle. Cette vitesse chute au quatrième cycle. Cependant, le complexe a récupéré son activité dans le 5^{ème} cycle, (Tableau 16) après réactivation avec de l'acide acétique à l'air. En effet, les centres catalytiques Co-OAc se transforment en Co-OH durant les cycles, et ces derniers sont inactifs et ne peuvent pas promouvoir seuls la réaction d'où la perte progressive de l'activité du catalyseur. Il faut retransformer les sites Co-OH en Co-OAc d'où la nécessité de l'acide acétique. L'addition de l'acide acétique au catalyseur à l'air permet la régénération des sites catalytiques actifs.^{118b}

En comparant l'activité des complexes dimère-Co-OAc, trimère-Co-OAc, tétramère-Co-OAc avec celle du mélange calix-salen-Co-OAc, on remarque que les entités de complexes présents dans le mélange n'ont pas la même activité. En revanche, l'activité du complexe mélange de calix-salen-Co-OAc est la somme de l'activité de toutes ces entités de complexes. Le complexe tétramère-Co-OAc est le plus réactif parmi les trois complexes engagé en catalyse (Fig. 101).

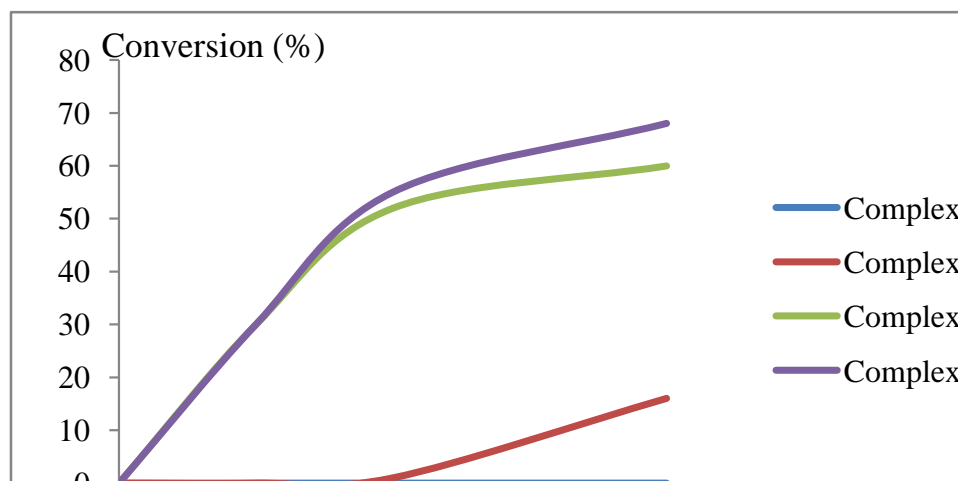


Fig. 101: Comparaison de l'activité du complexe mélange de calix-salen-Co-OAc avec celle des complexes dimère-Co-OAc et trimère-Co-OAc et tétramère-Co-OAc au cours du premier cycle.

Le catalyseur activé **52**-Co-OAc préparé à partir du mélange de macrocycles a été testé dans le dédoublement cinétique de plusieurs époxydes dans les conditions de catalyse hétérogène. Les conversions et énantiosélectivités obtenues sont très bonnes pour l'épibromohydrine, satisfaisantes pour le 2-allyloxyméthyl-oxirane mais très faible pour le 2-phénoxyméthyl-oxirane. Nous pouvons déduire que ce catalyseur est substrat dépendant. Un suivi cinétique dans le cas de l'épibromohydrine a été réalisé en utilisant les complexes-Co-OAc préparés à partir des dimères, trimères et tétramères et comparés à l'activité du complexe préparé à partir du mélange de calix-salen. Une absence totale d'activité est observée dans le cas du dimère-Co-OAc comme si dans ce cas aucun catalyseur n'était formé, probablement à cause d'une complexation impossible. En revanche, de bonnes activités et énantiosélectivités ont été observées dans le cas du trimère-Co-OAc mais la conversion reste plus faible en comparaison de celle obtenue avec le complexe préparé à partir du mélange de calix-salen. Dans le cas du tétramère, une activité et une sélectivité excellentes ont été observées semblables à celles du catalyseur utilisé en mélange. Cela semble indiquer que les trimères et les tétramères présents en petite quantité sont les entités les plus actives. Ceci nous permet finalement de conclure que le taux catalytique réel, lorsque le mélange de calix est utilisé, est très inférieur à 2 mol%. Les résultats de conversion et d'énantiosélectivité pour les substrats utilisés par nos catalyseurs en condition hétérogène sont très proches de ceux observés avec le catalyseur de Jacobsen en catalyse homogène avec l'avantage que notre catalyseur peut être utilisé dans plusieurs cycles.

5.2. La réaction de Henry asymétrique

Ces nouveaux calix-salens ont été ensuite évalués dans la réaction de Henry asymétrique. Cette réaction peut être catalysée par trois types de complexes. Ces derniers

peuvent être à base de cobalt (II),¹³² à base de chrome (III)¹³³ ou à base de cuivre (II).¹²⁹ Nous avons préparé des complexes calix-salens à base de ces trois métaux à partir d'un mélange de ligands obtenu dans des conditions diluées. L'analyse RMN ¹H de ce mélange indique une distribution dans laquelle le dimère représente 40% de l'ensemble du mélange, le trimère 16%, et le tétramère 44%. Nous avons choisi l'*o*-anisaldéhyde comme substrat de référence dans cette réaction et la charge catalytique utilisée est de 10 mol%.

5.2.a. Complexe à base de cobalt (II) et résultats du test catalytique

Kogami et ses collaborateurs ont en effet testé le catalyseur de Jacobsen complexé avec du cobalt II dans la réaction de Henry asymétrique en condition homogène.¹³² Ils n'ont pas utilisé le même substrat que le notre empêchant une comparaison directe mais plusieurs autres substrats ont été testés. Dans la plupart des cas, des rendements moyens de 45% jusqu'à quantitatifs, avec une sélectivité importante atteignant 94% ont été observés. Cependant des conversions importantes n'ont pu être obtenues qu'après des temps longs de réaction, entre 45 h et un maximum de 98 h.

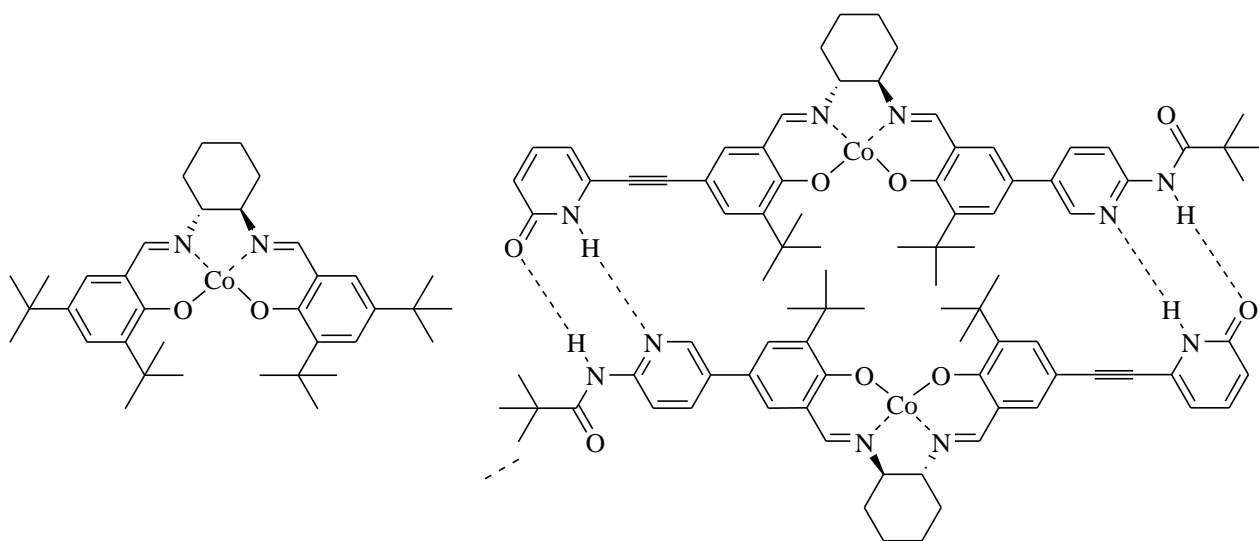


Fig. 102: Complexes de cobalt II testés dans la réaction de Henry en condition homogène.

Plus récemment, un catalyseur dinucléaire (Fig. 102), préparé par assemblage de deux monomères à base de cobalt par des liaisons hydrogènes, a été testé dans les mêmes conditions que nos catalyseurs à base de calix-salen. L'*o*-anisaldéhyde a été converti dans sa totalité pendant 48 h et le nitroalcool correspondant est isolé avec un rendement de 89% et une énantiosélectivité de 96%.¹³⁴

¹³² Y. Kogami, T. Nakajima, T. Ikeno, T. Yamada, *Synthesis* **2004**, 12, 1947.

¹³³ R. Kowalczyk, L. Sidorowicz, J. Skarzewski, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2581.

¹³⁴ J. Park, K. Lang, K. Abboud, S. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16484.

Dans ce contexte, afin d'améliorer les résultats observés dans la bibliographie et surtout au niveau de la réactivité des catalyseurs et du temps nécessaire pour atteindre une bonne conversion, nous avons préparé de nouveaux complexes de cobalt à partir des ligands préparés au laboratoire et testé leur réactivité dans la même réaction.

Le complexe de cobalt (II) **81** est préparé à partir du calix-salen **52** et du $\text{Co}(\text{Ac})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ sous argon à 25 °C et laissé agiter pendant 72 h. Le complexe obtenu sous forme d'un précipité marron est filtré et lavé plusieurs fois avec du méthanol. Nous avons caractérisé ce complexe par spectroscopie infra rouge et testé dans la réaction de Henry en présence de deux équivalents d'une base dans le dichlorométhane en utilisant 10 équivalents de nitrométhane par rapport à l'*o*-anisaldéhyde (Fig. 103). Le catalyseur n'est pas soluble dans ces conditions.

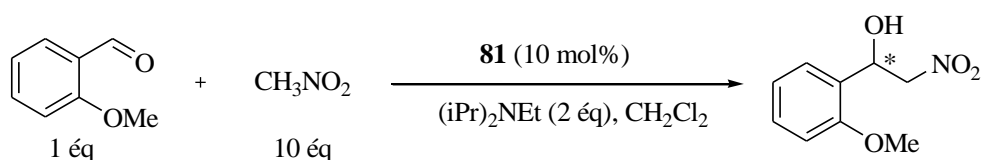


Fig. 103: Réaction de Henry asymétrique.

Le tableau ci-dessous décrit les résultats obtenus durant la catalyse. Dans tout ce qui suit, la conversion de la réaction a été déterminée par la lecture du spectre RMN du proton. Le rendement de la réaction est calculé après séparation du produit du mélange réactionnel par une colonne chromatographique ou sur une plaque préparative dans l'éluant 80/20 : pentane/éther. L'excès énantiomérique du produit est déterminé par HPLC chirale.

Cycle	T (°C)	Temps (h)	Conversion (%)	Rdt (%)	Ee (%)
1	-30	24	35	22	63
2	-30	72	79	56	49
3	25	24	68	55	9
4	-30	48	76	65	57

Tableau 17: Test du catalyseur **81** dans la réaction de Henry asymétrique.

On remarque que cette réaction catalysée par le complexe de cobalt est une réaction relativement lente puisqu'elle se déroule à une basse température. En effet, la conversion n'est que de 35% après 24 heures cependant l'excès énantiomérique observé à ce stade est

très encourageant (63 %, cycle 1 dans le tableau 17). En fin de réaction, du pentane est ajouté afin de décanter le catalyseur, le catalyseur est filtré puis lavé pour être réutilisé une seconde fois. Dans un deuxième cycle, après 72 h de transformation un rendement de 56 % est obtenu avec un excès énantiomérique moyen de 49 %. Après augmentation de la température à 25 °C, une amélioration de la conversion est réalisée atteignant 55 % après 24h, en revanche, l'excès énantiomérique a chuté et n'atteint plus que 9%. Dans le 4^{ème} cycle, en laissant la réaction agiter pendant 48h on améliore le rendement de la réaction jusqu'à 65% tout en maintenant une bonne sélectivité de 57%. Les complexes de cobalt sont généralement lents vu la basse température à laquelle les réactions se déroulent (Tableau 17).

Dans ce contexte, les calix-salens de cobalt préparés au laboratoire ne sont pas compétitifs avec les résultats décrits dans la bibliographie. Pour cela nous avons envisagé de complexer nos ligands calix-salens avec d'autres métaux. Des complexes de chrome sont également décrits dans la bibliographie comme catalyseurs pour la réaction de Henry asymétrique.

5.2.b. Complexes à base de chrome (III) et résultats des tests catalytiques

Le ligand de Jacobsen complexé avec des sels de chrome a été testé comme catalyseur dans la réaction de Henry asymétrique en condition de catalyse homogène. Les meilleurs résultats sont observés dans le cas de l'*o*-anisaldéhyde à -78 °C dans le dichlorométhane en présence de 1 éq *i*Pr₂NEt. Le nitroalcool est obtenu, dans ce cas, avec un rendement de 88% et une énantiosélectivité de 73%.¹³³

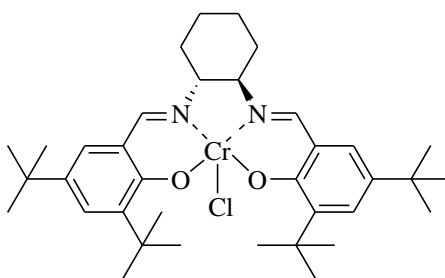


Fig. 104: Ligand de Jacobsen complexé avec les sels de chrome,

Nous avons envisagé de préparer de nouveaux catalyseurs à base de Cr (III) et de les tester dans la réaction de Henry asymétrique afin d'améliorer la conversion et l'énantiosélectivité des produits nitroalcools attendus. Un complexe à base de chrome II a alors été préparé à partir du ligand **52** et du chlorure de chrome CrCl₂ dans du THF dégazé sous argon pendant 24h. Le complexe de Cr (II) **86** obtenu est ensuite oxydé à l'air durant 72

h pour conduire à un complexe de Cr (III). Un précipité de couleur brune est formé, il est récupéré après simple évaporation du solvant sans aucun traitement final et utilisé dans les conditions de catalyse hétérogène. Un catalyseur à base du tétramère **87** est également préparé par la même procédure (Fig. 105). Ces deux complexes de Cr (III) **86** et **87** sont ensuite testés dans la réaction de Henry asymétrique.

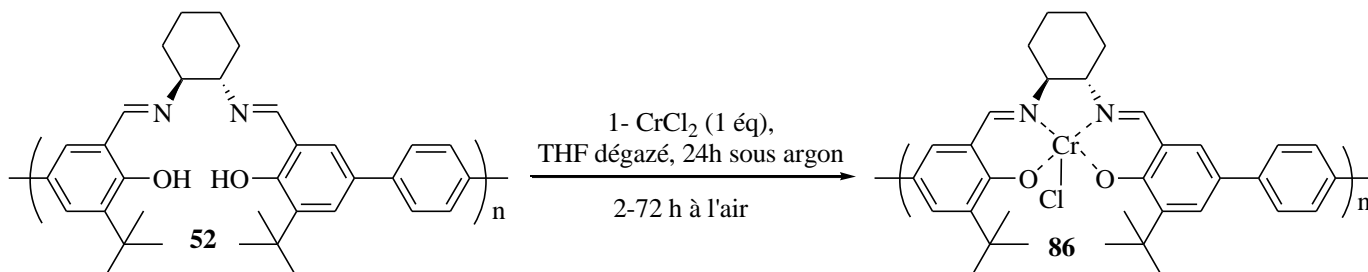


Fig. 105: Synthèse du complexe **86**.

De plus, un autre complexe de Cr (III) **88** est préparé dans les même conditions à partir du calix-salen **55** dans du THF dégazé sous argon puis oxydé à l'air. A la fin de la réaction le solvant est simplement évaporé et aucun traitement final n'a été réalisé. Ce complexe **88** est également testé dans la réaction de Henry asymétrique (Fig. 106).

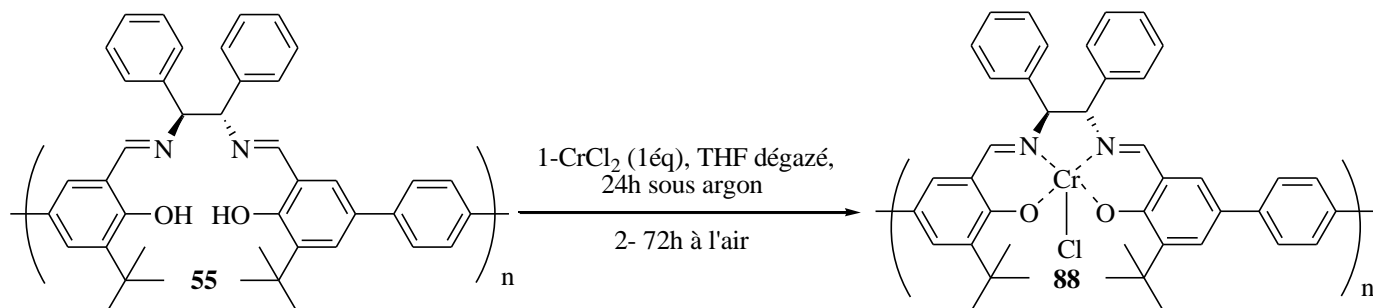


Fig. 106: Synthèse du complexe **88**.

Ces trois complexes ont été caractérisés par spectroscopie infrarouge.

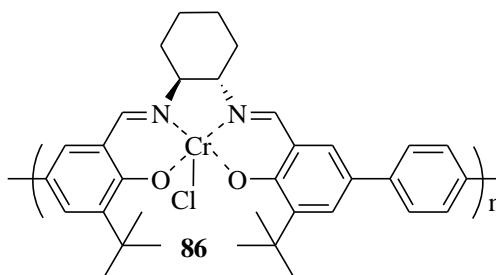
Les complexes préparés **86**, **87** et **88** seront testés dans la nitroaldolisation de l'*o*-anisaldéhyde dans le TBME en présence de 1 éq de *i*Pr₂NEt. Au préalable, nous avons réalisé un certain nombre de réactions de contrôle. En effet la réaction non catalysée par les complexes organométalliques peut éventuellement avoir lieu et nous voulons vérifier la réactivité de toutes les espèces en solution (CrCl₂ et *i*Pr₂NEt) dans les conditions réactionnelles. Ces vérifications sont reportées dans le tableau suivant.

Test blanc	T (°C)	Temps (h)	conversion (%)
Sans catalyseur + <i>i</i> Pr ₂ Net	25	24	0
CrCl ₂ + <i>i</i> Pr ₂ Net	25	24	9

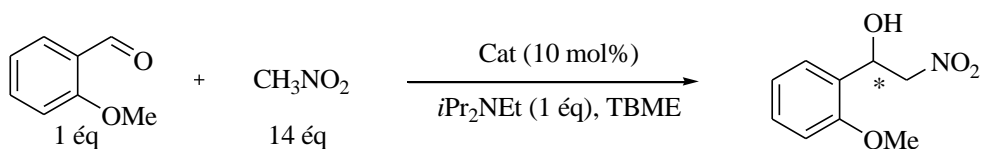
Tableau 18: Test de vérification de la réaction de Henry asymétrique avec le CrCl₂.

En présence de la base à 25 °C, on constate qu'aucune conversion n'est observée en absence du catalyseur même après 24 h. Egalement nous avons vérifié que les sels de Cr (II) ne catalysent pas la réaction de Henry. Ainsi, lorsque le CrCl₂ est utilisé en présence d'une base sans ligand et dans les conditions classiques de la réaction de Henry seule une conversion de 9% est obtenue après 24 h (Tableau 18).

Catalyse par le complexe **86** – Cr – Cl obtenu à partir du mélange de calix-salen



Le complexe de chrome **86**, préparé selon la procédure décrite précédemment, est testé dans la réaction de Henry asymétrique dans le TBME avec un taux catalytique de 10 mol% et en présence de *i*Pr₂NEt. En fin de la réaction, du pentane est ajouté pour précipiter le complexe en suspension dans les conditions réactionnelles, celui-ci est filtré, rincé puis séché pour pouvoir être engagé dans un autre cycle catalytique. Le nitroalcool attendu est obtenu avec un rendement isolé relativement stable aux alentours de 64% sur 5 cycles. Un excès énantiomérique du produit également stable autour de 46% est observé sauf au deuxième cycle (Tableau 19).



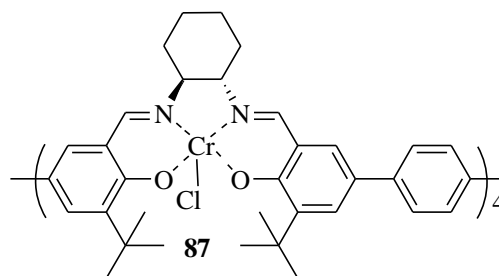
Cycle	T (°C)	Temps (h)	Conversion (%)	Rdt (%)	Ee (%)
1	25	24	85	66	32
2	25	72	80	65	11
3	25	24	81	64	48
4	25	24	85	66	52
5	25	24	73	62	41
6	25	24	47	35	42
7	25	24	37	29	46

Tableau 19: Test du catalyseur **86** dans la réaction de Henry asymétrique.

La chute de l'excès énantiomérique observé au 2^{ème} cycle est probablement due à une racémisation du nitroalcool durant la prolongation du temps de réaction à 72 h. Cette racémisation a par ailleurs été observée par d'autres équipes.¹³⁵ Pour confirmer cette hypothèse, le produit obtenu au troisième cycle est introduit comme substrat en remplacement de l'*o*-anisaldéhyde dans les conditions de la réaction de Henry. La réaction est ensuite agitée pendant 72 h à 25 °C. Une isomérisation ainsi qu'une réversibilité de la réaction est observée (du produit de départ est identifié). Une diminution de l'ee de 48 à 41% ee et une perte de 0.1 mmol de nitroalcool introduit sont observées. L'ensemble de ces observations plaide en faveur d'une racémisation effective et une réaction de rétro-Henry est observée sans doute par assistance de la base.

¹³⁵ R. Kowalczyk, L. Sidorowicz, J. Skarzewski, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2581; M. Bandini, F. Piccinnelli, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, C. Ventrici, *Chem. Comm.* **2007**, 616.

Catalyse par le tétramère imine-Cr-Cl **87**

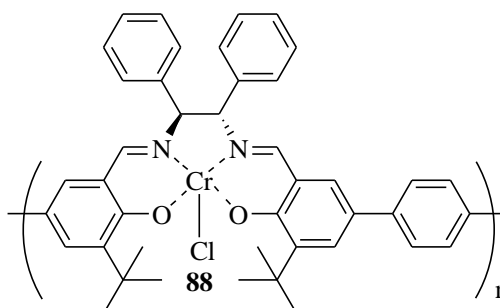


Le complexe de Cr formé à partir du calix-salen tétramère **87** est engagé à son tour dans la réaction de Henry asymétrique. Un rendement satisfaisant et un excès énantiomérique médiocre sont cependant observés. La sélectivité de ce catalyseur est totalement perdue au cours du 3^{ème} cycle (Tableau 20).

Cycle	T (°C)	Temps (h)	Conversion (%)	Rdt (%)	ee (%)
1	25	24	72	56	30
2	25	24	75	60	30
3	25	24	75	59	2

Tableau 20: Test du complexe tétramère imine **87** dans la réaction de Henry asymétrique.

Catalyse par le complexe **88**– Cr – Cl obtenu à partir du mélange de calix-salen



Le complexe **88** en mélange est selon la même procédure de complexation également testé dans la réaction de Henry asymétrique. Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau suivant.

Cycle	T (°C)	Temps (h)	Conversion (%)	Rdt (%)	Ee (%)
1	25	24	72	65	9
2	25	24	80	64	24
3	25	24	n.d.	64	40

Tableau 21: Test du catalyseur **88** dans la réaction de Henry asymétrique.

Des rendements constants de 64% ont été observés sur trois cycles consécutifs. En revanche, l'excès énantiomérique s'améliore au cours du recyclage (Tableau 21). Puisque le complexe utilisé a été récupéré à la fin de la réaction de complexation sans aucun traitement ultérieur, on peut envisager que des sels de chrome libres sont présents initialement avec le complexe et qu'ils sont éliminés au cours du recyclage, permettant ainsi une augmentation de la sélectivité. En effet, nous avons déjà montré que le CrCl_2 en présence de la base $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ catalyse la réaction avec une conversion de 9%.

Ces complexes de chrome, ainsi décrits, ne semblent finalement pas aussi sélectifs que les complexes de Jacobsen testés dans cette même réaction bien qu'ils conduisent à des conversions semblables. Afin d'améliorer les résultats de la réaction de nitroaldolisation, nous avons envisagé de préparer de nouveaux catalyseurs à base de cuivre.

5.2.c. Complexes de cuivre (II) et résultats des tests catalytiques

Les complexes de cuivre chiraux portant des ligands amines énantiopures ont été trouvés très efficaces dans la catalyse de la réaction nitroaldol conduisant à des énantiosélectivités modérées à élevées. En conséquence, nous avons réduit la fonction imine des calix-salens en amine, afin de pouvoir les complexer avec le Cu (II) puis les engager dans la réaction de Henry asymétrique.

D'autre part, les complexes de cuivre chiraux sont peu coûteux et peu toxiques, et la réaction peut se produire dans des conditions réactionnelles douces. En effet, Feng et ses collaborateurs ont complexé des ligands amines (10 mol%) avec du cuivre (I) $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{C}_7\text{H}_8$ (5 mol%) pour des applications catalytiques dans la réaction de Henry énantiométrique (Fig. 107).¹²⁹

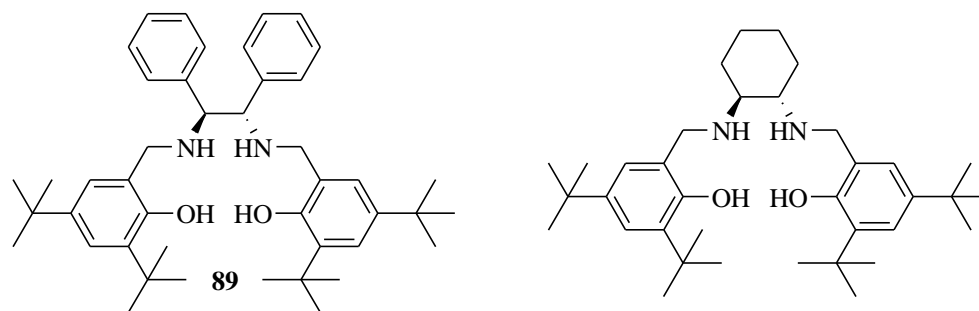


Figure 107: Ligands amines testés dans la réaction de Henry

Ils ont testé ces complexes dans la réaction de Henry asymétrique en conditions homogènes dans le méthanol à 45 °C. Les meilleurs résultats sont observés dans le cas du 2-chlorobenzaldéhyde en utilisant le ligand **89**; le produit attendu est obtenu avec un rendement de 91% avec une sélectivité de 96% pendant 30 h. Le benzaldéhyde est convertit pendant 60 h pour donner le nitroalcool attendu avec 64% de rendement et un ee de 92%. La conversion de l'hexanal pendant 72 h a conduit au produit avec 74% de rendement et une énantiosélectivité de 90%.

De plus, en général, l'ajout d'additifs organiques ou inorganiques n'est pas nécessaire avec ces catalyseurs, sauf si la présence d'une base comme additif est essentielle pour atteindre une bonne activité et sélectivité.

Pour préparer des complexes de cuivre, le ligand calix-salen **52** sous forme de mélange est réduit à l'aide d'un complexe borane-THF. A la fin de la réaction et après 24 h d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé. Un composé insoluble dans les solvants organique (DCM, ET₂O, MeOH...) a été obtenu, possédant sans doute la structure borane-salen suivante (Fig. 108). La liaison borane-salen a été coupée dans le méthanol avec du Pd/C comme catalyseur pour conduire alors à l'amine **91** correspondante avec un rendement de 95%.¹³⁶ Selon la même procédure, le calix-salen tétramère est aussi réduit en ligand tétramère amine **92**.

¹³⁶ M. Couturier, J. L. Tucker, B. M. Andresen, P. Dubé, J. T. Negri, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3, 465.

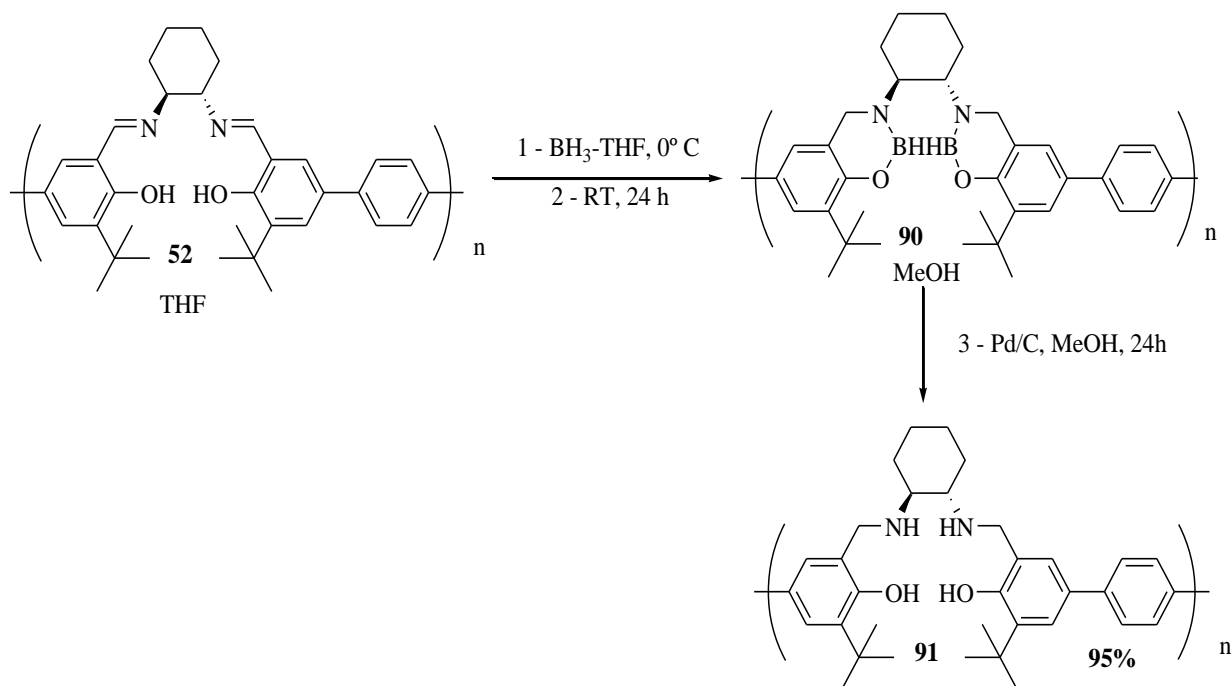


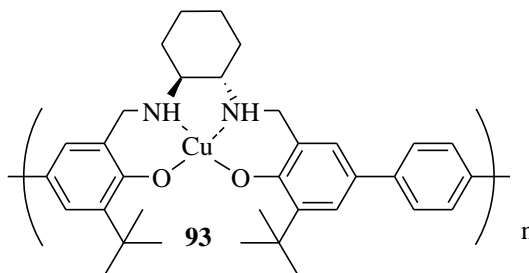
Fig. 108: Préparation du ligand amine correspondant au calix-salen **52**

La réaction de Henry asymétrique a été catalysée par le complexe correspondant préparé *in situ* dans du THF à partir du mélange de ligand réduit et l'acétate de cuivre monohydrate.

Des tests de vérification sur la réaction de Henry ont été réalisés, afin de connaître la réactivité des substrats dans les conditions de la réaction (Tableau 22). Aucune conversion n'a été observée lorsque l'acétate de cuivre seul (7 mol%) est utilisé, de même lorsque l'amine **88** seule (10 mol%) est utilisée après 24h de réaction à 25°C . En revanche, en utilisant le $\text{Cu}(\text{OAc})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ avec le ligand amine **91** en présence de base ($i\text{Pr}_2\text{NEt}$, 1éq), le produit attendu est obtenu avec un rendement de 53% et une bonne énantiosélectivité de 71%.

Test de verification	T ($^\circ\text{C}$)	Temps (h)	Conversion (%)	Rdt (%)	ee (%)
$\text{Cu}(\text{OAc})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ seul	25	24	0	-	-
91 seul	25	24	0	-	-
$\text{CuII} + \mathbf{91} + (i\text{Pr})_2\text{NEt}$	25	48	62	53	71

Tableau 22: Tests blancs de la réaction de Henry avec le cuivre (II)

Catalyse par le complexe **93** mélanges Amine-Cu :

Suivant la référence de Kureshy et ses collaborateurs,⁸¹ nous avons engagé notre ligand amine (en mélange) **91** avec l'acétate de cuivre monohydrate dans du THF. Le mélange est agité 72 h à 25°C, le complexe est en suspension dans le THF. Puis les substrats sont introduits tout d'abord l'*o*-anisaldéhyde puis le nitrométhane. L'addition d'une base n'est pas indispensable ici due à la présence de l'acétate qui joue ce rôle dans le milieu réactionnel (Fig. 109).

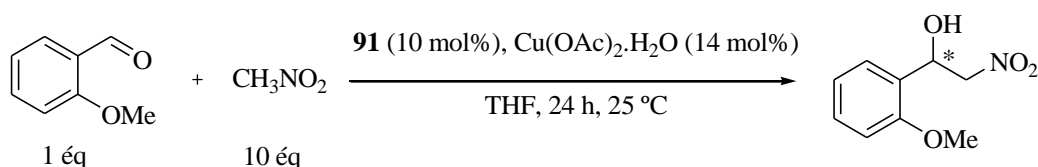


Fig. 109: Réaction de Henry asymétrique catalysée par le ligand amine **91** complexé avec du cuivre.

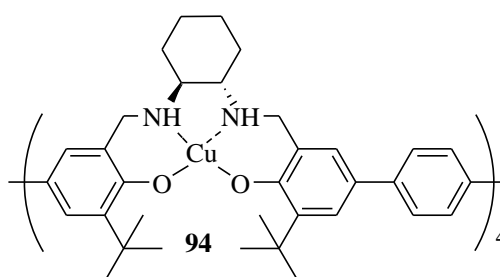
Ce complexe **93** a montré des activités et énantiosélectivités excellentes dans la réaction de Henry asymétrique. Les produits attendus sont obtenus avec un rendement aux alentours de 85% et une énantiosélectivité atteignant 94%. Ce complexe s'est révélé très stable dans ces conditions (Tableau 23). Etant en suspension dans le milieu réactionnel, il a été recyclé par précipitation dans l'hexane, 10 fois sans montrer de perte de l'activité ni de l'énantiosélectivité. En comparant ces résultats avec le résultat du cycle 3 du tableau 22 précédent, l'ajout de base en plus du cuivre acétate a diminué l'excès énantiomérique des produits. Les résultats de la catalyse de la réaction de Henry en utilisant le complexe de cuivre **93** sont très intéressants. En effet, c'est assez rare que la réaction de Henry puisse se recycler avec une telle stabilité. Ce n'était pas le cas avec les polymères électrogénérés au chrome développés dans notre laboratoire.

Cycle	Conversion (%)	Rdt (%)	Ee (%)
1	90	80	87
2	90	83	92
3	90	83	88
4	90	78	88
5	92	76	88
6	91	80	90
7	90	82	91
8	90	85	92
9	94	88	94
10	88	88	94

Tableau 23: Test du complexe mélange amine-Cu **93** dans la réaction de Henry asymétrique.

De la même manière, le complexe de cuivre préparé à partir du tétramère utilisé sous forme pure dans des conditions concentrées et réduit par la même procédure, est introduit avec le cuivre et testé dans cette même réaction. Dans ce dernier cas, une procédure multi-substrat est appliquée pour pouvoir évaluer l'activité et l'énantiosélectivité de ce complexe vis-à-vis des substrats utilisés et le rôle des groupements donneurs et attracteurs sur l'efficacité de la réaction.

Cas du tétramère **94** Amine-Cu :



Dans les trois premiers cycles (Tableau 24), l'*o*-anisaldéhyde est converti avec une conversion comparable voire plus importante que celle réalisée par le mélange de complexes amine précédent et le produit est obtenu avec un excellent excès énantiomérique de 91%. Ensuite, ce catalyseur est introduit dans une procédure multi-substrat en faisant varier dans chaque cycle la structure de l'aldéhyde à chaque réutilisation. Dans le 4^{ème} cycle, la conversion du benzaldéhyde est moins importante (77%) et le produit attendu possède un ee

de 91%. En revanche, le cyclohexanal montre une conversion semblable à celle de l'*o*-anisaldéhyde et l'énantiosélectivité du nitroalcool obtenu est la plus élevée. Elle atteint 96% ee (cycle 5, Tableau 24).


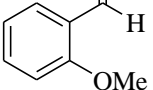
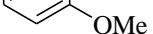
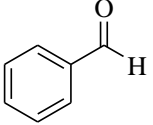
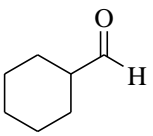
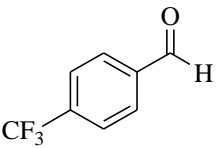
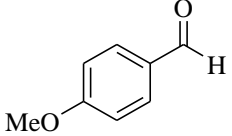
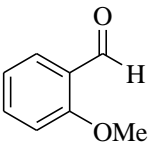
Cycle	Réactifs	Conversion (%)	Rdt (%)	Ee (%)
1		93	88	89
2		91	90	86
3		97	n.d.	91
4		77	71	91
5		85	81	96
6		66	62	87
7		17	16	90
8		83	82	91

Tableau 24: Test de l'amine tétramère complexée avec le cuivre **94** dans la réaction de Henry asymétrique.

Un composé contenant un groupement électro-attracteur durant le 6^{ème} cycle est transformé en nitroalcool correspondant avec une conversion de 66% et une énantiométrie de 87%. D'une manière surprenante, le *para*-anisaldéhyde a montré une très faible conversion de 17%, par contre l'énantiométrie du produit attendu est très bonne (90%). La position d'un groupe électro-donneur en ortho du groupe carbonyle dans le substrat semble être nécessaire pour sa conversion; dans ce cas on peut envisager une interaction possible entre le catalyseur et les substrats favorisant l'activation de ce dernier. Finalement, afin de pouvoir conclure à propos de la stabilité du catalyseur durant le recyclage

ainsi que dans les conditions réactionnelles, nous avons introduit de nouveau l'*o*-anisaldéhyde utilisé dans les premiers cycles. Les résultats de ce test (cycle 8) ont permis de déduire l'excellente stabilité du complexe tétramère-Cu, puisque le produit ciblé est obtenu avec des valeurs de rendement et de sélectivités très proches de celles obtenues au cours du premier cycle. Par manque de temps, nous n'avons pas pu tester la transformation de chaque substrat par un lot neuf de catalyseur. Cependant, et par comparaison avec les résultats rapportés dans la bibliographie, notre catalyseur **94** convertit le benzaldéhyde avec un rendement de 71% plus important que celui obtenu en présence du catalyseur de Feng en condition homogène (64%), et la même sélectivité est observée. Egalement par exemple pour l'hexanal, le temps de conversion nécessaire pour notre complexe (24 h) est beaucoup plus faible pour donner le produit attendu avec un meilleur rendement (81%) et une meilleure énantiosélectivité (96%) toujours par rapport aux résultats du catalyseur de Feng. En effet, le catalyseur de Feng en condition homogène nécessite 72 h pour convertir l'hexanal avec un rendement de 74% et une énantiosélectivité de 90%.¹²⁹

Nos ligands amines en mélange, et même en tant que tétramère pur complexés avec le cuivre sont très actifs et énantiosélectifs. Les résultats observés sont comparables à ceux obtenus en conditions homogènes avec le ligand de Jacobsen.

6. Conclusion

Pour conclure, le mélange calix-salen **52** a été complexé avec le Cr (III) et le Co (II). Les catalyseurs préparés ont été testés dans la réaction de Henry asymétrique dans les conditions de catalyse hétérogène. Les conversions et énantiosélectivités obtenues sont moyennes. Dans le cas du complexe tétramère avec le Cr (III) **87**, une activité moyenne et une sélectivité faible ont été observées. Ces résultats peuvent être argumentés par l'absence d'un mécanisme d'activation bimétallique dans le cas où l'imine joue le rôle de catalyseur. En revanche, en utilisant le catalyseur **93**, complexe de l'amine en mélange avec le cuivre, une très bonne conversion ainsi qu'une énantiosélectivité excellente sont observées. L'amine tétramère a été également complexée avec le cuivre II et testé dans cette réaction. Ce catalyseur a été introduit dans une procédure multi-substrat. Plusieurs aldéhydes ont été convertis avec de très bonnes conversions sauf le *para*-anisaldéhyde et également les produits attendus sont obtenus avec une très bonne énantiosélectivité. Nos résultats confirment l'hypothèse mécanistique proposée par Feng et ses collaborateurs, indiquant que les complexes de cuivre catalysent les aldéhydes avec une activation bimétallique (Fig. 92). Finalement, nous avons préparé un nouveau système très actif, puisque de bonnes conversions avec de nombreux substrats sont obtenues après une réaction de 24 h, Le système

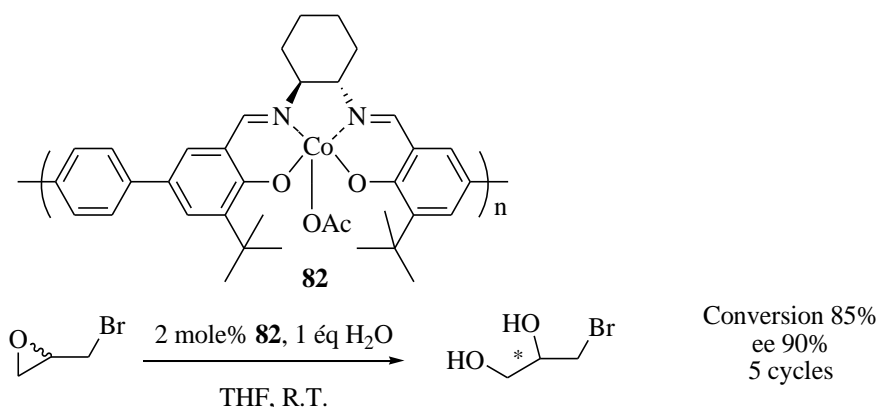
s'est également révélé, énantiosélectif et recyclable durablement. De plus, ces complexes sont facilement accessibles, puisque le complexe en mélange est actif.

Conclusion générale

De nouvelles structures macrocycliques de dérivés salen ont été préparés par réaction de polycondensation entre divers disalicyldaldéhydes aromatiques pontés et des diamines énantiopures. Les dialdéhydes portant ou non des groupements ^tBu générant un encombrement stérique ou ceux issus de différentes structures et groupes espaceurs conduisent tous à la préparation d'oligomères cycliques. Les oligomères cycliques préparés à partir de la (1*S*,2*S*)-diaminocyclohexane et de la (*S,S*)-1,2-diphényl-éthanediamine sont isolés avec des rendements modérés à élevés, selon leur solubilité.

Ces nouveaux dérivés de type salen ont été parfaitement caractérisés par analyse Maldi-Tof et par des expériences SEC qui ont prouvé leur nature cyclique allant du dimère jusqu'à l'héxamère. Des expériences DOSY ont été également réalisées et permettent d'apprécier de manière quantitative les proportions des oligomères, présents dans le mélange, directement à partir du spectre ¹H RMN. Les conditions de la réaction ont été optimisées et différentes dilutions favorisent l'isolation de l'espèce dimère pure ou l'obtention du privilégiée tétramère. Ces nouveaux dérivés calix-salens ont été complexés avec plusieurs métaux de transition et ont été testés dans la réaction de dédoublement cinétique hydrolytique des époxydes et dans la réaction de Henry asymétrique.

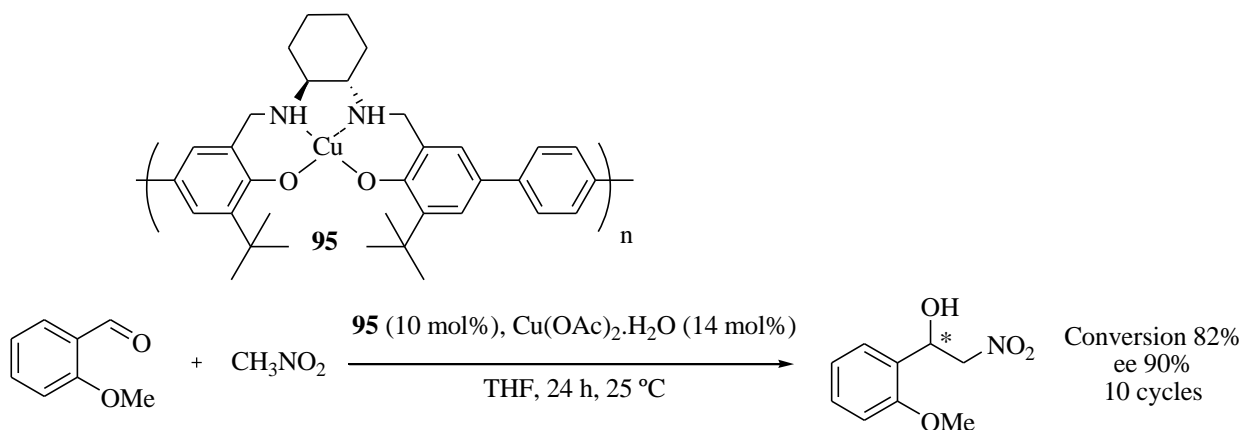
Le catalyseur activé **52**-Co-OAc préparé à partir du mélange de calix-salen a été testé dans le dédoublement cinétique de plusieurs époxydes dans les conditions de catalyse hétérogène. Les conversions et énantiosélectivités obtenues sont très bonnes pour l'épibromohydrine, satisfaisantes pour le 2-allyloxyméthyl-oxirane mais très faibles pour le 2-phénoxyméthyl-oxirane.



Nous pouvons déduire que ce catalyseur est substrat dépendant. Un suivi cinétique dans le cas de l'épibromohydrine a été réalisé en utilisant les complexes-Co-OAc préparés à partir des dimères, trimères et tétramères et comparés à l'activité du complexe préparé à

partir du mélange de calix-salen. Une absence totale d'activité est observée dans le cas du dimère-Co-OAc. En revanche, de bonnes activités et énantiosélectivités ont été observées dans le cas du trimère-Co-OAc mais la conversion reste plus faible en comparaison avec celle obtenue avec le complexe préparé à partir du mélange de calix-salen. Dans le cas du tétramère, une activité et une sélectivité excellentes ont été observées semblables à celles du catalyseur utilisé en mélange. Cela semble indiquer que les trimères et les tétramères présents en petite quantité sont les entités les plus actives.

Le mélange calix-salen **52** a été complexé avec le Cr (III) et le Co (II). Les catalyseurs préparés ont été testés dans la réaction de Henry asymétrique dans les conditions de catalyse hétérogène. Les conversions et énantiosélectivités obtenues sont moyennes. Dans le cas du complexe tétramère avec le Cr (III) **87**, une activité moyenne et une sélectivité faible ont été observées. Ces résultats peuvent être argumentés par l'absence d'un mécanisme d'activation bimétallique dans le cas où l'imine joue le rôle de catalyseur. En revanche, en utilisant le catalyseur **94** complexe de l'amine en mélange avec le cuivre une très bonne conversion ainsi qu'une énantiosélectivité excellente sont observées.



L'amine tétramère a été également complexée avec le cuivre (II) et testée dans cette réaction. Ce catalyseur a été introduit dans une procédure multi-substrats. Plusieurs aldéhydes ont été convertis avec de très bonnes conversions sauf le *para*-anisaldéhyde et également les produits attendus sont obtenus avec une très bonne énantiosélectivité. Nos résultats confirment l'hypothèse mécanistique proposée par Feng et ses collaborateurs que les complexes de cuivre catalysent la transformation des aldéhydes avec une activation bimétallique (Fig. 92). Nous avons préparé un nouveau système très actif; en effet de très bonnes conversions sont observées tous les cas après 24 h de réaction; le nouveau système catalytique est énantiosélectif et recyclable durablement. Ces complexes sont de plus faciles d'accès puisque le complexe est actif même en mélange.

1. Chemicals, techniques and instrumentation

All reactions were conducted in glassware with magnetic stirring.

Reagents: Unless otherwise noted, all reagents, catalysts and additives were purchased from commercial suppliers and used without further purification.

Solvents: The solvents were distilled prior to use from sodium/benzophenone (tetrahydrofuran), calcium hydride (dichloromethane), or under reduced pressure after being stirred with activated 4A molecular sieves (dimethylformamide, dimethylsulfoxide, *tert*-butylmethylether); or used without further drying in declared purity (glacial acetic acid).

Gases: Argon used for manipulation under inert atmosphere was of the purity of 99.998%. Oxygen used for oxidation was of the purity of 99.995%.

Microwave activation: Microwave experiments were conducted on a CEM Discover S-Class microwave reactor operating in single mode at 2.45 GHz. The monitoring was performed using a Synergy software operating under Windows OS. The temperature was measured by optical fiber and maintained at a constant value by power modulation (0-200 W). Stirring was provided by an in situ magnetic variable speed stirrer. Reactions were performed in glass vessels (capacity 10 mL or 38 mL) either sealed with a septum or in open ones.

TLC: Thin layer chromatography was performed on aluminium plates pre-coated with silica gel 60 F254 with thickness of 200 μm (Merck). The plates were visualized by UV light (254 nm) and/or by dipping in oxidizing reagents (KMnO_4 , molybdic acid) with subsequent heating to 250°C.

FLC: Flash column chromatography was performed on silica gel 60 from Merck (40-63 μm , 230-400 mesh).

NMR: The ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker DPX-250 (250 MHz for ^1H , 62.5 MHz for ^{13}C), Bruker DRX-300 (300 MHz for ^1H , 75 MHz for ^{13}C), Bruker Avance DRX-360 (360 MHz for ^1H , 90 MHz for ^{13}C), spectrometers in chloroform- d_3 or dimethylsulfoxide- d_6 . Chemical shifts (δ) are reported in ppm (parts per million) relative to TMS ($\delta = 0$ ppm) or CDCl_3 ($\delta = 7.26$ ppm) for ^1H and CDCl_3 ($\delta = 77$ ppm) for ^{13}C . Coupling constants (J) are given in Hz, splitting patterns are described as s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), dd (doublet of doublets), ddd (doublet of doublets of doublets), b (broad).

2D DOSY experiments were recorded on a Bruker DRX-300 spectrometer.

GC: Gas chromatography analyses were performed on a Varian 430-GC chromatograph using Varian VF-1ms capillary column with 100% dimethylpolysiloxane stationary phase (length 15 m, internal diameter 0.25 mm, film thickness 0.25 μm), using helium as a carrier gas.

The samples were injected to the system by a micro syringe using air/sample/air (each of 1 μL) injection method and vaporized utilizing split injection technique. The analyses were performed using either isothermal program or program with thermal gradient. The detection was provided by FID detector. Either Data Jet Integrator or Azur software operating under Windows OS were used for the signals integration.

Melting point: Melting points were determined using a Buchi Melting Point B-540 instrument.

Optical rotation: Optical rotations were measured using a Perkin-Elmer 241 digital polarimeter with a sodium (489 nm) lamp. Specific rotation values $[\alpha]_D$, given in units of $10 \text{ deg. cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, were calculated from equation $[\alpha]^D = \alpha * 100 / c * l$ where α is a measured value in degrees, c is the concentration in g/100 mL and l is the length of a cell in dm.

HRMS: High resolution mass spectra were recorded on a Bruker MicrOTOF-Q spectrometer using electrospray ionization (ESI) and tandem quadrupole coupled with a time-of-flight mass analyzer.

IR spectra: IR spectra were recorded as KBr disks using a Perkin-Elmer spectrometer.

UV-vis: UV-vis spectra were obtained using a Bio-TEK UNIKON XL spectrometer.

Elemental analyses: Elemental analyses were performed by the national analytical Centre of scientific research in Solaize.

MALDI-Tof: MALDI-Tof analyses were performed by the service of mass spectrometry of the Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif sur Yvette, on a Voyager DE-SFR spectrometer with a solution of dithranol in THF (10 g/L) as matrix. GPC (waters 600 controller).

Mass: Mass spectra were recorded using ESI, EI or CI techniques.

HPLC: HPLC analyses were carried out on a chromatograph equipped with a UV detector using different chiral columns, as indicated for the description of each product (see below).

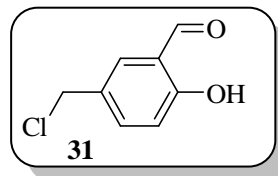
2. Synthesis of disalicylaldehyde derivatives

2.a. Synthesis through nucleophilic substitution step

Synthesis of 5-chloromethylsalicylaldehyde 31



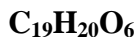
Mol. Wt.: 170.59



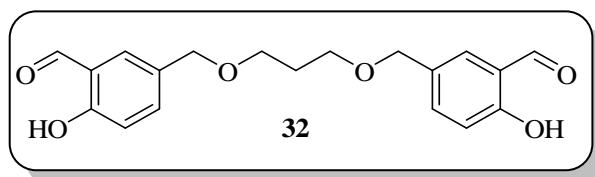
Salicylaldehyde (5.0 mL, 0.047 mol), formaldehyde 37 wt. % in H₂O (3.6 mL), and concentrated hydrochloric acid (48 mL) were mixed and stirred for 72 h. The solid that separated from the reaction mixture was filtered, dissolved in diethyl ether, and dried over sodium sulfate. Recrystallization from petroleum ether afforded to the product **31** (4 g, 0.023 mmol) in 55% yield.

¹HNMR (200 MHz, CDCl₃) δ 11.05 (s, 1H); 9.89 (s, 1H); 7.57–7.52 (m, 2H); 7.01–6.97 (d, 1H, *J* = 8.46 Hz); 4.58 (s, 2H).

Synthesis of dialdehyde 32



Mol. Wt.: 344.36



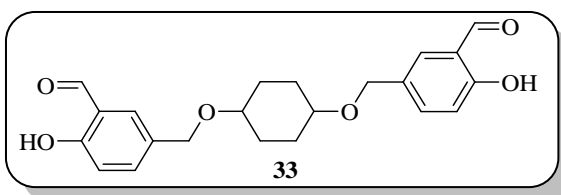
Sodium hydride 60% dispersion in mineral oil (1.07 g, 26.8 mmol) was placed under an argon atmosphere in a dry flask, washed three times with *n*-pentane, and suspended in anhydrous DMF (4 mL). The flask was then cooled with an ice bath and a solution of propandiol (269 μL, 3.75 mmol) in anhydrous DMF (4 mL) was slowly added. After the evolution of hydrogen had ceased, **31** (1.30 g, 7.61 mmol) was slowly added. The resulting yellow solution was stirred overnight at room temperature and then poured over ice. After the ice had dissolved, the resulting water solution was neutralized with 0.1 M hydrochloric acid and extracted with two 25 mL portions of dichloromethane. The organic layers were collected, washed with brine, and dried over anhydrous sodium sulfate. Chromatographic purification of the crude product (silica gel, diethyl ether / pentane: 50/50) afforded the desired product (271.2 mg, 0.787 mmol) in 21% yield.

¹H RMN (250MHz, CDCl₃) δ 10.97 (s, 1H, OH), 9.84 (s, 1H, CHO), 7.45 (dd, J = 11.9 Hz, 2.3 Hz, 1H, CH), 7.4 (d, J = 2.3 Hz, 1H, CH), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H, CH), 4.44 (s, 2H, CH₂), 3.59 (t, 2H, CH₂), 1.93 (m, 1H, CH₂)

¹³C RMN (90 MHz, CDCl₃) δ 196.4 (CHO), 161.2 (Cq), 136.6 (CH), 132.7 (CH), 130.2 (Cq), 120.3 (Cq), 117.7 (CH), 71.9 (CH₂), 67.3 (CH₂), 30.1 (CH₂)

Synthesis of dialdehyde **33**

C₂₂H₂₄O₆
Mol. Wt.: 384.42



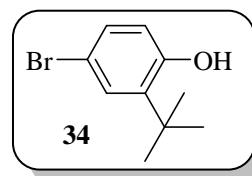
According to the same procedure described above, the product **33** was prepared with **31** (0.5 g, 2.93 mmol), 1,6-hexandiol (0.147 μL, 1.46 mmol) and NaH (60%) (0.4 g, 10 mmol). Chromatographic purification of the crude product (silica gel, diethyl ether / pentane: 50/50) afforded the desired product (0.056 g, 0.146 mmol) in 10% yield.

¹H RMN (250MHz, CDCl₃) δ 10.98 (s, 1H, OH), 9.89 (s, 1H, CHO), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H, CH), 7.51 (dd, J = 8.7 Hz, 6.3 Hz, 1H, CH), 6.97 (dd, J = 8.4 Hz, 1H, CH), 4.48 (s, 2H, CH₂), 3.58 (t, 2H, CH₂), 1.93 (m, 1H, CH₂)

2.b. Synthesis through Suzuki coupling step

Synthesis of 3-bromo-4-tert-butylphenol **34**

C₁₀H₁₃BrO
Mol. Wt.: 229.11



In a tricol with a refrigerant, 4-tert-butylphenol (10.2 mL, 66.7 mmol) is introduced in 40 ml of acetic acid. With a dropping funnel, the bromine (3.8 mL, 73.9 mmol) is added with acetic acid (28 mL) slowly in 15 min with stirring by maintaining the temperature under 25 °C. The reaction is further stirred for 75 min. Then the mixture is diluted in 100 mL of CH₂Cl₂, washed with water, with Na₂S₂O₃ sat. (20 mL), further with NaHCO₃ sat. (PH=8) and finally with NaCl sat. (40 mL). The organic phase is dried with MgSO₄ and the solvent is further

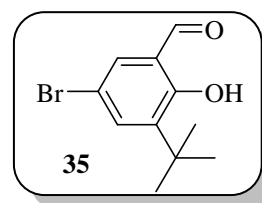
evaporate under pressure to obtain (15.75 g, 0.069 mmol) of product **34** (yield \geq 99%) as a yellow oil.

$^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 7.14 (dd, 1H, $J=8.25\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$), 6.57 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 4.76 (bs, 1H), 1.37 (s, 9H).

Synthesis of 3-bromo-5-tert-butyl-2-hydroxybenzaldehyde 35

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$

Mol. Wt.: 257.12



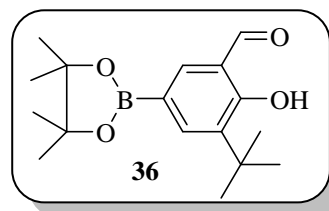
To a solution of 4-bromo-2-*tert*-butyl-phénol **34** (13.9 g, 60 mmol) in THF (250 mL), 11.42 g of MgCl_2 (120 mmol) and 4.2 g of paraformaldehyde (140 mmol) is added under argon. Then, 16.6 ml of Et_3N (119.9 mmol) is added slowly. The mixture is further stirred at 70 °C for 72 h, and finally quenched with HCl 2N (100 mL). The organic phase is extracted with Et_2O and then dried with MgSO_4 . The solvent is further evaporated under reduced pressure and the crude is purified by column on silica gel (pentane/ Et_2O 98/2) to obtain a yellow product **35** (84%, 11.69 g, 45.46 mmol)

$^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 11.73 (bs, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 7.52 (d, 1H, $J=2.75\text{Hz}$), 1.40 (s, 9H).

Synthesis of 3-tert-Butyl-2-hydroxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyde 36

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BO}_4$

Mol. Wt.: 304.19



A schlenk tube charged with bis(pinacolato)diboron (2 g, 7.9 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (200 mg, 0.24 mmol) and KOAc (2 g, 20 mmol) was maintained under argon by successive vacuum-argon cycles. Thoroughly degassed 1,4-dioxane (9 mL) was introduced in the schlenk and

the mixture was stirred for 10 min. Then 5-bromo-3-*tert*-butyl-2-hydroxy-benzaldehyde **35** (1.8 g, 7.1 mmol) diluted in 9 mL of degassed 1,4-dioxane was introduced. The mixture was heated at 120 °C for 3 h. The suspension was filtered on celite, washed with CH₂Cl₂ and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (pentane/ether 95/5) to afford the expected product **36** (76 %, 1.65 g, 5.4 mmol) as a white solid.

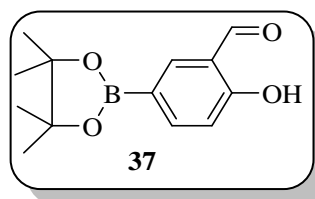
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 12.00 (s, 1 H), 9.91 (s, 1H), 7.93–7.89 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.36 (s, 12H).

¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ 197.5 (CHO), 163.6 (Cq), 140.0 (CH), 139.9 (CH), 137.4 (Cq), 120.4 (CH), 83.9 (Cq), 34.8 (CH), 29.2 (Cq), 24.8 (CH).

Synthesis of 2-hydroxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyde 37

C₁₃H₁₇BO₄

Mol. Wt.: 248.08



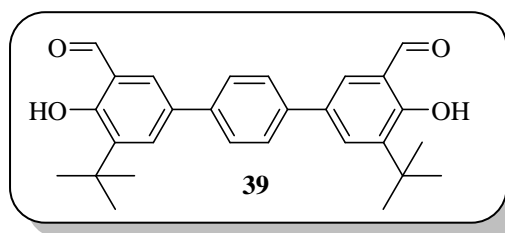
5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde (481 mg, 1.94 mmol), bis(pinacolato)diborane (543 mg, 2.14 mmol), potassium carbonate (538 mg, 3.89 mmol), and [PdCl₂(dppf)] (159 mg, 0.19 mmol) were introduced into a 10 mL microwave reaction vessel, and 1,4-dioxane (2.5 mL) was added. The vessel was sealed and the mixture was heated in the microwave for 45 min at 140 °C (100 W) then allowed to cool to RT. The mixture was filtered through Celite and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/diethyl ether 90:10) to afford **37** as a yellow solid (175 mg, 33 %).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 12.00 (s, 1 H), 9.91 (s, 1H), 7.93–7.89 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.36 (s, 12H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 197.0 (CHO), 164.1 (Cq), 143.3 (CH), 141.6 (CH), 120.6 (Cq), 117.2 (CH), 84.2 (CH), 25.1 (CH₃).

Synthesis of disalicylaldehyde derivative **39** $C_{28}H_{30}O_4$

Mol. Wt.: 430.54



A schlenk tube charged with 3-*tert*-butyl-2-hydroxy-5-(4,4,5,5,-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyde **36** (219 mg, 0.72 mmol), 1,4-dibromobenzene (68 mg, 0.29 mmol), Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0.017 mmol) and K₂CO₃ (79.6 mg, 0.57 mmol) was maintained under argon by successive vacuum-argon cycles. Thoroughly degassed DME (3 ml) and degassed water (0.6 ml) were introduced with a cannula in the schlenk. The mixture was heated at 100 °C for 24 h. Water (10 ml) was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 95/5) to afford the expected product **39** (quantitative yield, 125 mg, 0.29 mmol) as a white solid.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 11.81 (s, 2H), 9.97 (s, 2H), 7.79 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 7.65-7.61 (m, 6H), 1.47 (s, 18H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 197.4 (CHO), 160.9 (Cq), 139.1 (Cq), 133.2 (CH), 132.1 (Cq), 131.5 (Cq), 130.1 (CH), 128.4 (CH), 120.9 (Cq), 35.3 (Cq), 29.5 (CH₃).

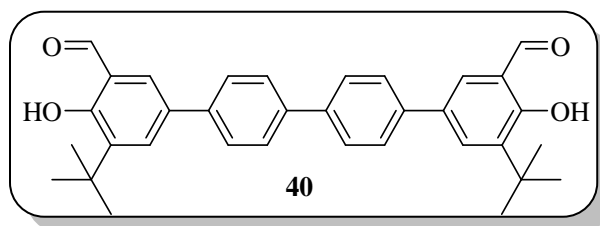
HRMS (ESI neg) calcd for C₂₈H₂₉O₄ (M-H) 429.2071, found 429.2067.

IR (KBr, ν (cm⁻¹)) = 2924, 2854, 1645, 1438.

m.p. 266 °C.

Synthesis of disalicylaldehyde derivative **40**

C₃₄H₃₄O₄
Mol. Wt.: 506.63



The same procedure was performed with **36** (232 mg, 0.76 mmol), 4,4'-dibromodiphenyl (95.2 mg, 0.305 mmol), Pd(PPh₃)₄ (21.15 mg, 0.018 mmol) and K₂CO₃ (63.25 mg, 0.46 mmol). The recovered residue was purified by column on silica gel (cyclohexane/ CH₂Cl₂: 30/70) to afford the expected product **40** (34 %, 52 mg, 0.102 mmol) as a white yellowish solid.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 11.80 (s, 2H), 9.97 (s, 2H), 7.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H) 7.66-7.63 (m, 6H), 1.47 (s, 18H).

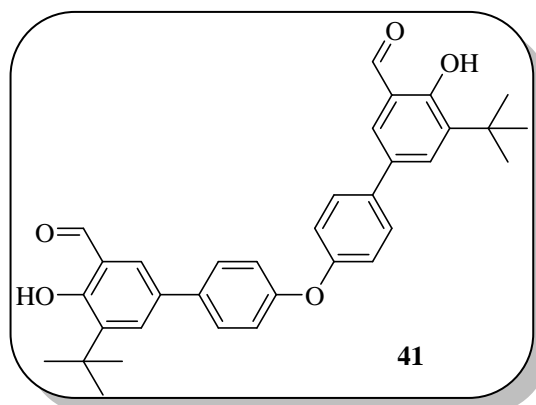
¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 197.4 (CHO), 161.0 (Cq), 139.6 (Cq), 139.4 (Cq), 139.1 (Cq), 133.2 (CH), 132.1 (Cq), 130.1 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 121.0 (Cq), 35.3 (Cq), 29.5 (CH₃).

HRMS (ESI) calcd for C₃₃H₃₃O₄ (M-H) 505.2384, found 505.2371.

MS (ESI neg): 505.36 (M-H) (100), 252.21 (76), 239.08 (45).

IR (KBr, ν (cm⁻¹)) = 3436, 2961, 1646, 1443.

m.p. 260°C.

Synthesis of disalicylaldehyde derivative **41****C₃₄H₃₄O₅****Mol. Wt.: 522.63**

The same procedure was performed with **36** (100 mg, 0.33 mmol), bis(4-bromophenyl)ether (43.1 mg, 0.13 mmol), Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0.008 mmol) and K₂CO₃ (27 mg, 0.19 mmol). The residue was purified by column on silica gel (cyclohexane/diethylether 95/5) to afford the expected product **41** (90 %, 62 mg, 0.12 mmol) as a yellow foam.

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 11.78 (s, 2H), 9.94 (s, 2H), 7.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 1.40 (s, 18H).

¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 197.3 (CHO), 160.7 (Cq), 156.8 (Cq), 139.1 (Cq), 135.7 (Cq), 133.2 (CH), 132.0 (Cq), 129.9 (CH), 128.3 (CH), 121.0 (Cq), 119.5 (CH), 35.3 (Cq), 29.5 (CH₃).

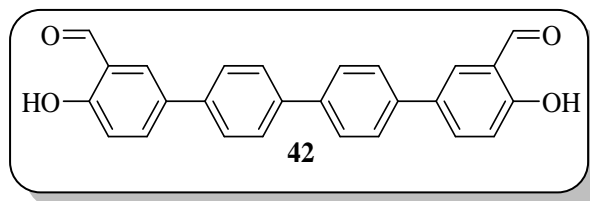
HRMS (ESI neg) calcd for C₃₄H₃₃O₅ (M-H) 521.2333, found 521.2324.

IR (KBr, ν(cm⁻¹)) 2961, 2868.4, 1651, 1505.3.

m.p. 92 °C.

Synthesis of disalicylaldehyde derivative **42**

C₂₆H₁₈O₄
Mol. Wt.: 394.42



The same procedure was performed with **37** (140 mg, 0.56 mmol), 4,4'-dibromodiphenyl ether (70.13 mg, 0.23 mmol), Pd(PPh₃)₄ (15.58 mg, 0.014 mmol) and K₂CO₃ (46.6 mg, 0.34 mmol). The residue was purified by column on silica gel (cyclohexane / dichloromethane 2/3) to afford the expected product **42** (45 %, 40 mg, 0.101 mmol) as a white solid.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 11.02 (s, 2H), 9.99 (s, 2H), 7.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.1 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H).

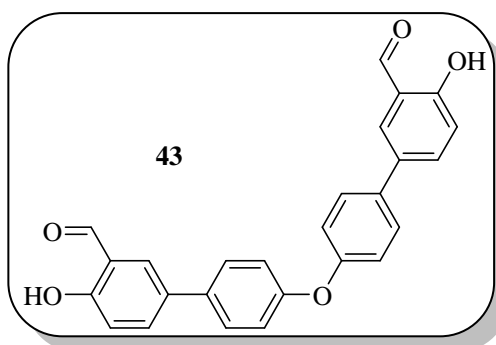
MS (ESI neg) 393.1125 (M-H) (100), 255.2328 (10), 152.9179 (1).

HRMS (ESI neg) calcd for C₂₆H₁₇O₄ (M - H) 393.1205, found 393.1129.

m.p. > 260 °C.

Synthesis of disalicylaldehyde derivative **43**

C₂₆H₁₈O₅
Mol. Wt.: 410.42



The same procedure was performed with **37** (110.7 mg, 0.42 mmol), bis(4-bromophenyl)ether (58.3 mg, 0.18 mmol), Pd(PPh₃)₄ (12 mg, 0.010 mmol) and K₂CO₃ (49 mg, 0.35 mmol). The recovered residue was purified by column on silica gel (cyclohexane/dichloromethane 2/3) to afford the expected product **43** (88 %, 64 mg, 0.156 mmol) as a brown solid.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 10.98 (s, 2H), 9.96 (s, 2H), 7.80-7.76 (m, 4H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.08-7.04 (m, 2H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 196.8 (CHO), 161.0 (Cq), 158.9 (Cq), 135.7 (CH), 134.9 (Cq), 132.8 (Cq), 131.8 (CH), 128.2 (CH), 120.9 (Cq), 119.6 (CH), 118.4 (CH).

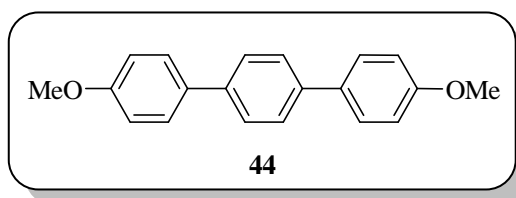
HRMS (ESI neg) calcd for C₂₆H₁₇O₅ (M-H) 409.1081, found 409.1076.

IR (KBr, ν(cm⁻¹)) = 3365, 2925, 1687, 1670, 1477.

2.b. Synthesis through a coupling by nickel complexes

Synthesis of ether **44**

C₂₀H₁₈O₂
Mol. Wt.: 290.36

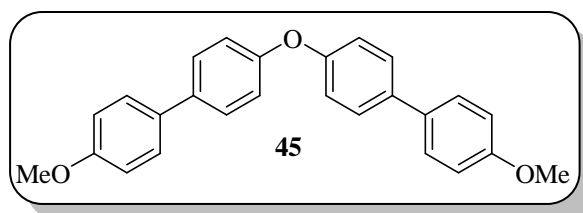


A THF solution of the Grignard reagent 4-MeOC₆H₄MgBr [derived from 4-bromoanisole (2.2g, 11.75 mmol) and Mg turnings (0.34 g, 14 mmol) in THF (30 mL)] was added at 0 °C to a stirred suspension of 1,4-dibromobenzene (1.18 g, 5 mmol) and Ni(dppe)Cl₂ (0.15 g, 0.3 mmol) in THF (30 mL). The resulting dark brown mixture was stirred overnight at room temperature and was then quenched by addition of ethanol (15 mL) and concentrated HCl (1 mL). The resulting precipitate was collected by filtration, washed with ethanol, and dried (980 mg, 3.37 mmol, 57% yield).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.75-7.45 (m, 6H), 7.10-6.85 (m, 6H), 3.79 (s, 6H).

Synthesis of ether **45**

C₂₆H₂₂O₃
Mol. Wt.: 382.45

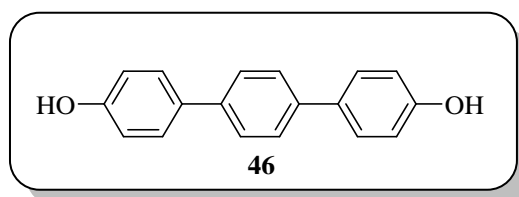


According to the same procedure described above, the product **45** was prepared with 4-bromoanisole (2.2g, 11.75 mmol) and Mg turnings (0.34 g, 14 mmol), bis(4-bromophenyl)ether (1.93 g, 6 mmol) and Ni(dppe)Cl₂ (0.15 g, 0.3 mmol) in THF (60 mL). The product **45** was obtained (900 mg, 2.35 mmol) in 40% yield.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.80-7.55 (m, 8H), 7.20-6.95 (m, 8H), 3.79 (s, 6H).

Synthesis of diol **46**

C₁₈H₁₄O₂
Mol. Wt.: 262.3



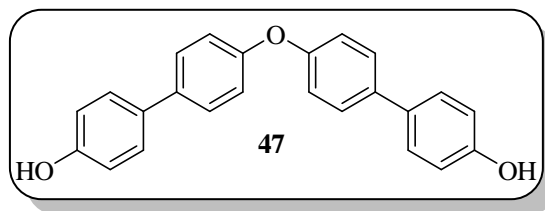
To a 100 mL round-bottomed flask containing **44** (0.5 g, 1.72 mmol) and chloroform (60 mL) was added BBr₃ (dichloromethane solution (1.0 M), 5.26 mmol, 5.26 mL) dropwise over a period of 1 h at 0 °C. The mixture was gradually warmed to room temperature and stirred for 24 h. The volatiles were evaporated, and the residue was washed with water to afford **46** as a white solid in quantitative yield (0.45 g, 1.72 mmol, 99% yield).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.60 (s, 2H), 7.51 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

HRMS (ESI neg) calcd for C₁₈H₁₄O₂ (M-H) 261.0916, found 261.0916.

Synthesis of diol **47**

C₂₄H₁₈O₃
Mol. Wt.: 354.4



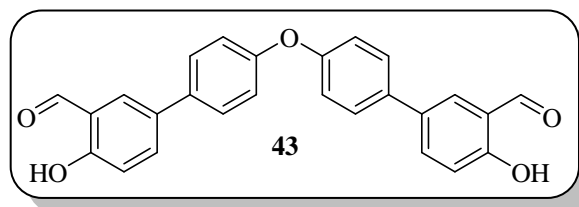
To a 100 mL round-bottomed flask containing **45** (0.656 g, 1.72 mmol) and chloroform (60 mL) was added BBr₃ (dichloromethane solution (1.0 M), 5.26 mmol, 5.26 mL) dropwise over a period of 1 h at 0 °C. The mixture was gradually warmed to room temperature and stirred for 24 h. The volatiles were evaporated, and the residue was washed with water to afford **47** as a white solid in quantitative yield (0.610 g, 1.72 mmol, 99% yield).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.51 (s, 2H), 7.59 (m, 4H), 7.51 (m, 4H), 7.08 (m, 4H), 6.84 (m, 4H).

HRMS (ESI neg) calcd for C₂₄H₁₈O₃ (M-H) 353.1179, found 353.1183.

Synthesis of dialdehyde **43** through Reimer–Tiemann procedure

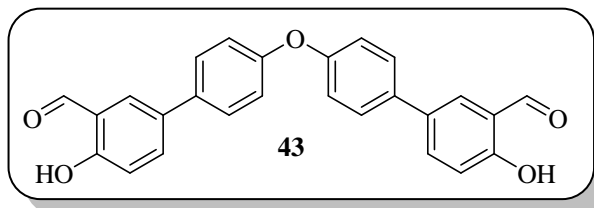
C₂₆H₁₈O₅
Mol. Wt.: 410.42



To a stirred solution of **47** (100mg, 0.28 mmol) in ethanol (1.21 mL) was added the solution of sodium hydroxide (110 mg, 2.75 mmol) in water (2 mL). The reaction mixture was heated up to 80 °C. Then, chloroform (100 μL, 1.24 mol) was added dropwise and the reaction mixture was boiled for a period of 24 hour. The reaction was acidified with 1N HCl and extracted with ethylacetate. The organic layer was washed with water and brine over anhydrous sodium sulfate. The solvents were removed under reduced pressure. The expected product wasn't observed by ¹H NMR or CCM.

*Synthesis of dialdehyde **43** through Friedel-Craft procedure*

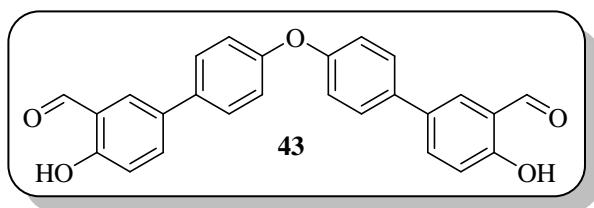
C₂₆H₁₈O₅
Mol. Wt.: 410.42



To a solution of 4-bromo-2-*tert*-butyl-phénol **43** (100 mg, 0.28 mmol) in THF (25 mL), (80.5 mg, 0.85 mmol) of MgCl₂ and (25.4 mg, 0.846 mmol) of paraformaldehyde were added under argon. Then, 0.12 ml of Et₃N (0.85 mmol) is added slowly. The mixture is further stirred at 70 °C for 72 h, and finally quenched with HCl 2N (100 mL). The organic phase is extracted with Et₂O and then dried with MgSO₄. The solvent is further evaporated under reduced pressure. The expected product was not observed by ¹H NMR or CCM.

*Synthesis of dialdehyde **43** through Vilsmeier procedure*

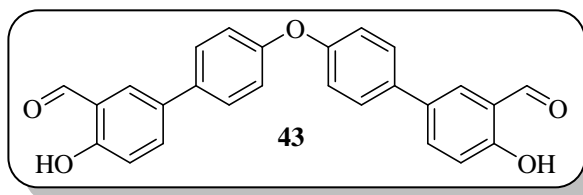
C₂₆H₁₈O₅
Mol. Wt.: 410.42



Phosphorous oxychloride (105 μL, 1.13 mmol) was added to dimethylformamide (105 μL, 1.46 mmol) at 5°C under stirring. After 15 min, **47** (100 mg, 0.28 mmol) dissolved in 1 ml of dimethylformamide was added to the cooled reagent with stirring. The mixture was heated at 70-80 °C for 24 h. The clear solution obtained was neutralized by cold sodium hydroxide solution (15%) maintaining the temperature between 10 and 15 °C. The mass obtained was extracted with ethyl acetate. The combined ethyl acetate extracts were washed with water, dried over anhydrous sodium sulphate and vacuum evaporated. The expected product was not observed by ¹H NMR or CCM.

Synthesis of dialdehyde **43** through Rieche formylation

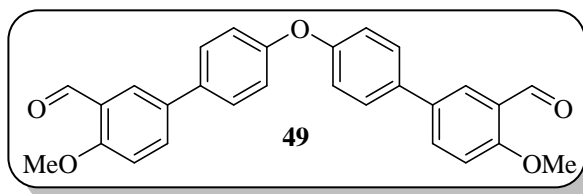
C₂₆H₁₈O₅
Mol. Wt.: 410.42



A solution of the phenol **47** (100mg, 0.38 mmol) in DCM (40 mL) was purged with N₂, cooled with an ice bath, and TiCl₄ (335 μL, 3.05 mmol) was added dropwise over 15–30 min. The reaction mixture was left to react for 30–60 min. Dichloromethyl methyl ether (689 μL, 7.62 mmol) was added over 15 min with stirring under 0 °C. The mixture was returned to room temperature left to react for a further 24 h and then poured into ice-water (400 ml). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 200 mL). The combined organic phase was washed with brine. The solution was dried over MgSO₄, filtered, and the solvent evaporated under reduced pressure. The expected wasn't observed.

Synthesis of dialdehyde **49** through Rieche formylation

C₂₈H₂₂O₅
Mol. Wt.: 438.47

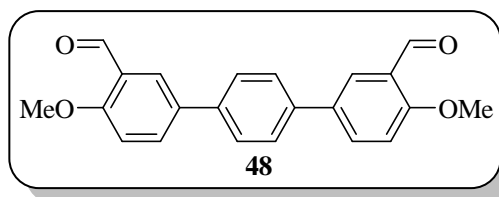


According to the procedure described above, the product **45** (100mg, 0.26 mmol) was introduced in the reaction in DCM (40 mL) with TiCl₄ (160 μL, 1.05 mmol) and Dichloromethyl methyl ether (232 μL, 2.62 mmol).

The expected product wasn't observed.

Synthesis of dialdehyde **48** through Rieche formylation

Mol. Wt.: 346.38



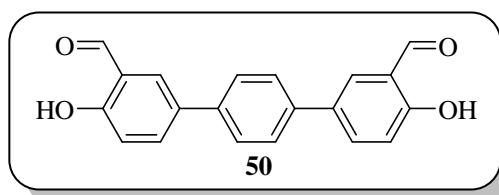
According to the procedure described above, the product **44** (100mg, 0.34 mmol) was introduced in the reaction in DCM (40 mL) with TiCl_4 (383 μL , 2.76 mmol) and Dichloromethyl methyl ether (610 μL , 6.9 mmol). The expected product was obtained as a white solid (41 mg, 118 mmol) with 37% yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 10.51 (s, 2H), 8.10 (s, 2H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 4H), 7.07 (d, $J = 4.35$ Hz, 2H), 3.97 (s, 6H).

HRMS (ESI pos) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (M+H) 347.1264, found 347.1278.

Synthesis of dialdehyde **50**

Mol. Wt.: 318.32



To a 100 mL round-bottomed flask containing **48** (30 mg, 0.094 mmol) and chloroform (30 mL) was added BBR_3 (dichloromethane solution (1.0 M), 300 μL) dropwise over a period of 1 h at 0 °C. The mixture was gradually warmed to room temperature and stirred for 24 h. The volatiles were evaporated, and the residue was washed with water to afford **50** as a white solid in 51% yield (15.4 mg, 0.048 mmol).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 2H), 9.99 (s, 2H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.71 (s, 4H), 7.24 (s, 2H), 7.09 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H).

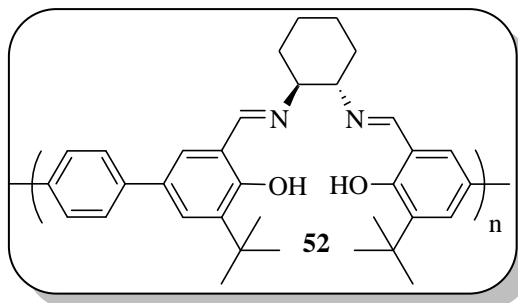
HRMS (ESI neg) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (M-H) 317.0812, found 317.0819.

3. Synthesis of Calix-salen derivatives – standard conditions

Synthesis of Calix-salen 52

$C_{34}H_{40}N_2O_2$

Mol. Wt.: 508.69



(*S,S*)-Cyclohexane-1,2-diamine (24 mg, 0.20 mmol) was added to a solution of dialdehyde **39** (90.5 mg, 0.21 mmol) in THF (24 mL) with continuous stirring, and the mixture was heated at 70 °C for 24 h. The reaction was cooled at room temperature, THF was partially evaporated and methanol was added. A solid precipitated, it was filtered and washed with cold methanol to afford the product as a yellow powder **52** (74 %, 79 mg, 0.15 mmol).

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) and $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3) was obtained as a mixture of macrocycles (see a copy in the annexe).

$[\alpha]_D^{20}$ -150 (c 0.2, CHCl_3 as a mixture).

Maldi-Tof (m/z): 1017.6 (n=2), 1525.9 (n=3), 2035.3 (n=4).

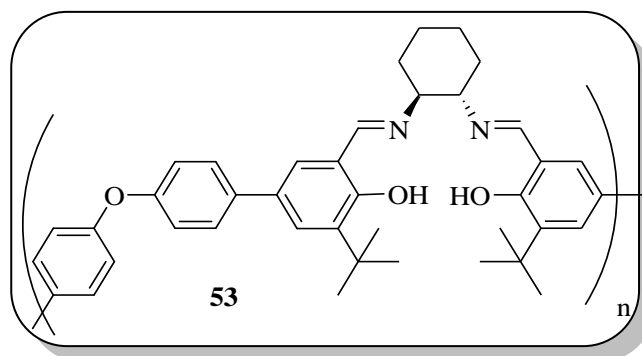
SEC analysis, $M_n = 1690 \text{ g. mol}^{-1}$, $M_w/M_n = 2$.

IR (KBr, ν (cm⁻¹), mixture) = 3431, 2959, 2863, 1627, 1439.

m.p. > 260 °C.

Synthesis of Calix-salen **53** $C_{40}H_{44}N_2O_3$

Mol. Wt.: 600.79



(*S,S*)-Cyclohexane-1,2-diamine (15 mg, 0.13 mmol) was added to a solution of dialdehyde **41** (70 mg, 0.13 mmol) in THF (24 mL) with continuous stirring, and the mixture was heated at 70 °C for 24 h. The reaction was cooled at room temperature, THF was partially evaporated and methanol was added. A solid precipitated, was filtered and washed with cold methanol to afford the product as a yellow powder (94 %, 76 mg, 0.127 mmol).

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) and $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3) was performed as a mixture of macrocycles (see a copy in the annexe).

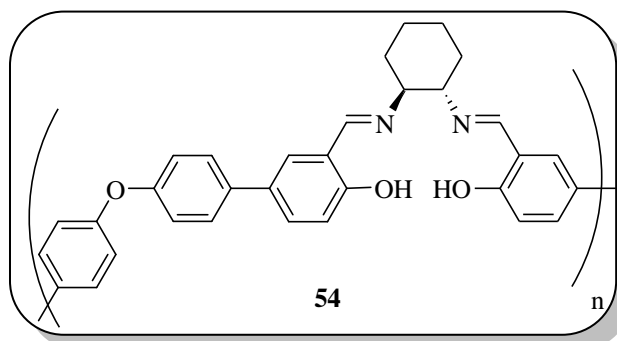
$[\alpha]_D^{20} +81.6$ (c 0.5, CHCl_3 as a mixture).

Maldi-Tof (m/z): 1201.7 (n=2), 1803.0 (n=3), 2403.4 (n=4), 3003 (n=5).

IR (KBr, ν (cm^{-1}), mixture) = 3538, 2962, 2861, 1627, 1504. m.p. > 260 °C.

Synthesis of Calix-salen **54** $C_{32}H_{28}N_2O_3$

Mol. Wt.: 488.58



(*S,S*)-Cyclohexane-1,2-diamine (8.3 mg, 0.073 mmol) was added to a solution of dialdehyde **43** (30 mg, 0.073 mmol) in THF (10 mL) with continuous stirring, and the mixture was heated at 70 °C for 24 h. The reaction was cooled at room temperature, THF was partially evaporated and methanol was added. A solid precipitated, was filtered and washed with cold methanol to afford the product as a yellow powder (99 %, 40 mg, 0.081 mmol).

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) was performed as a mixture of macrocycles (see a copy in the annexe).

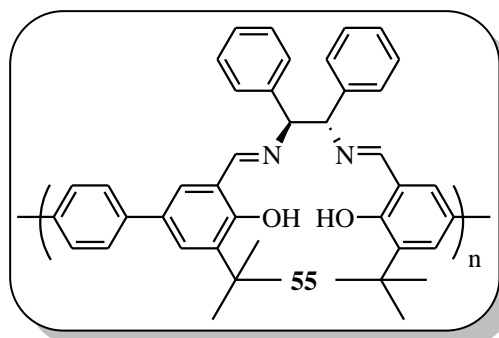
Maldi-Tof (m/z): 977.4 (n=2), 1465.6 (n=3), 1954.8 (n=4), 2443.0 (n=5), 2931 (n=6).

IR (KBr, ν (cm^{-1}), mixture) = 3429.8, 2930, 2857, 1630, 1484.

m.p. > 260 °C.

Synthesis of Calix-salen **55** $C_{42}H_{42}N_2O_2$

Mol. Wt.: 606.8



(*S,S*)-1,2-diphenylethylenediamine (42 mg, 0.20 mmol) was added to a solution of dialdehyde **39** (85 mg, 0.20 mmol) in THF (10 mL) with continuous stirring, and the mixture was heated

at 70 °C for 24 h. The reaction was cooled at room temperature, THF was partially evaporated and methanol was added. A solid precipitated, was filtered and washed with cold methanol afford the product as a yellow powder (50 %, 60 mg, 0.10 mmol).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) and ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) was performed as a mixture of macrocycles (see a copy in the annexe).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +80.5$ (c 0.5, CHCl₃, as a mixture).

Maldi-Tof (m/z): 1017.6 (n=2), 1525.9 (n=3), 2035.3 (n=4).

IR (KBr, ν (cm⁻¹), mixture) = 3439, 2959, 2869, 1626, 1439.

SEC analysis, $M_n = 2000$ g.mol.⁻¹, $M_w/M_n = 1.5$.

m.p. > 260 °C.

4. Synthesis of Calix-salen derivatives – different dilution conditions

Synthesis of Calix-salen 52 in diluted conditions (i.e. 2.5 x diluted than the initial value) dialdehyde **39** (989 mg, 2.3 mmol) and MS 4 Å were added to a solution of (S,S)-cyclohexane-1,2-diamine (265 mg, 2.3 mmol) in THF (265 mL) with continuous stirring, and the mixture was heated at 70 °C for 24 h. The reaction was cooled to room temperature; the solution was filtrated to eliminate the MS. THF was partially evaporated and methanol was added. A solid precipitated, was filtered and washed with cold methanol to afford the product as a yellow powder (90 %, 1 g, 1.96 mmol). Repartition of Dimer (65%), Trimer (18%), Mixture (Tetramer + Pentamer + Hexamer) (17%). The mixture of macrocycle was separated on silica gel (cyclohexane/ethylacetate : 93/7). The dimer was isolated in 32% yield. The trimer was isolated in 40% yield.

Dimer

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 4H), 7.52 (bs, 4H), 7.03 (s, 8H), 6.62 (bs, 4H), 3.35-3.16 (m, 4H), 2.40-2.25 (m, 4H), 2.05-1.85 (m, 8H), 1.59 (s, 36H), 1.52-1.45 (m, 4H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 167.3 (CH=N), 159.9 (Cq), 138.1 (CH), 137.6 (CH), 130.0 (CH), 128.3 (CH), 126.8 (CH), 126.1 (CH), 118.0 (Cq), 69.9 (CH), 35.1 (CH₂), 32.4 (Cq), 29.5 (CH₃), 24.2 (CH₂).

HRMS (ESI positive) calcd for C₆₈H₈₀O₄N₄Na (M+Na) 1039.6072, found 1039.6019.

IR (KBr, ν (cm⁻¹)) = 2933, 2360, 2346, 1626, 1440.

$[\alpha]_D^{20} +133.1$ (c 0.06, CHCl_3).

m.p >230 °C.

Trimer

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (s, 6H), 7.65-7.56 (m, 4H), 7.54-7.38 (m, 6H), 7.36-7.32 (m, 10H), 7.16-7.08 (m, 4H), 3.42-3.22 (m, 6H), 2.21-2.08 (m, 8H), 1.96-1.84 (m, 12H), 1.50 (s, 54H), 1.52-1.27 (m, 4H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ 166.4 (CH=N), 159.9 (Cq), 139.2 (CH), 137.6 (CH), 130.5 (CH), 128.4 (CH), 126.8 (CH), 118.5 (Cq), 69.9 (CH), 35.1 (CH_2), 32.4 (Cq), 29.5 (CH_3), 24.2 (CH_2).

HRMS: (ESI positive) calcd for $\text{C}_{102}\text{H}_{121}\text{O}_6\text{N}_6$ (M+H) 1525.9342, found 1526.9283.

IR (KBr, ν (cm^{-1})) = 3439, 2959, 2869, 1626, 1439. $[\alpha]_D^{20} -36$ (c 0.07, CHCl_3).

m.p >230 °C.

Synthesis of Calix-salen 52 in diluted medium (*i.e.* 5 x diluted than the initial value) dialdehyde **39** (100 mg, 0.23 mmol) and MS 4 Å were added to a solution of (*S,S*)-cyclohexane-1,2-diamine (28 mg, 0.25 mmol) in THF (142 mL) with continuous stirring, and the mixture was heated at 70 °C for 24 h. The reaction was cooled at room temperature; the solution was filtrated to eliminate the MS. THF was evaporated. A yellow solid (77 %, 97 mg, 0.191 mmol) is obtained. Repartition of macrocycle in the mixture is: dimer (68%), trimer (12%), tetramer and other structure (20%).

Synthesis of Calix-salen 52 in concentrated medium (*i.e.*, 26.5 x concentrated than the initial value) (*S,S*)-cyclohexane-1,2-diamine (28 mg, 0.25 mmol) and dialdehyde **6** (100 mg, 0.25 mmol) and MS 4 Å were mixed under argon. 1 mL of THF was added with continuous stirring, and the mixture was heated at 70 °C for 24 h. The reaction was cooled at room temperature; the solution was filtrated to eliminate the MS. THF was evaporated. A yellow-brown solid (79%, 100 mg, 0.196 mmol) is obtained, exclusively as the tetramer species.

Tetramer

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 14.06 (br s, 8H), 8.41 (s, 8H), 7.57-7.51 (m, 24H), 7.33-7.31 (m, 8H), 3.42-3.24 (m, 8H), 2.16-1.66 (m, 24H), 1.45 (s, 72H), 1.42-1.24 (m, 8H).

$^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ 165.9 (CH=N), 160.1 (Cq), 139.4 (CH), 137.8 (CH), 130.7 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.1 (CH), 118.9 (Cq), 72.6 (CH), 35.1 (CH_2), 33.3 (Cq), 29.6 (CH_3), 24.2 (CH_2).

HRMS: (ESI positive) calcd for $\text{C}_{136}\text{H}_{161}\text{O}_8\text{N}_8$ (M + H) 2035.7827, found 2035.2360.

IR (KBr, $n(\text{cm}^{-1})$) 2932, 2869, 16,267, 1439.

$[\alpha]_D^{20}$ -175 (c 0.2, CHCl_3).

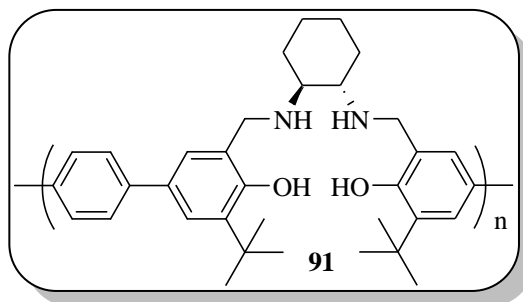
mp >230 °C.

5. Synthesis of reduced Calix-salen derivatives

Synthesis of reduced Calix-salen 91

$\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2$

Mol. Wt.: 512.73



Calix-salen **52** as a mixture (500 mg, 0.98 mmol) was maintained under argon. 15 ml of anhydrous THF were added. The solution was cooled in an ice-water bath and 15 ml of a BH_3/THF complex were slowly introduced. The mixture returned slowly to room temperature and further stirred for 24 h at room temperature. The reaction was again cooled using an ice-water bath and quenched by slow addition of methanol. The solvent was evaporated and 400 mg of a white solid were obtained in 76% yield.

The white solid obtained (400 mg, 0.75 mmol) was dissolved in 500 ml of methanol. 40 mg of Pd/C (10%) were then added and the mixture was stirred for 24 h at room temperature. The suspension was filtered through celite, delivering (351 mg, 0.68 mmol) of a grey solid **91** in 91% yield.

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.41 (m, 6 CH), 7.24-6.98 (m, 2 CH), 4.14-4.00 (m, 2 $\text{CH}_2\text{-N}$), 2.7-2.4 (m, 2 CH-N), 2.27-2.03 (m, 2 NH), 1.8-1.50 (m, 2 CH_2), 1.50-1.36 (m, 6 CH_3), 1.36-1.22 (m, 2 CH_2).

^{13}C NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 156.8 (Cq), 139.8 (Cq), 137.4 (Cq), 136.0 (Cq), 132.2 (Cq), 131.3 (Cq), 127.1 (CH), 125.7 (Cq), 125.2 (CH), 123.6 (Cq), 63.0 (CH_2), 60.1 (CH), 50.7 (CH_2), 35.0 (Cq), 30.5 (CH_2), 30.0 (CH_3), 29.7 (CH_2).

HRMS: (ESI positive) calcd for $\text{C}_{68}\text{H}_{88}\text{O}_4\text{N}_4$ (M+H) 1025.6806, found 1025.6836. HRMS: (ESI positive) calcd for $\text{C}_{102}\text{H}_{132}\text{N}_6\text{O}_6$ (M+H) 1539.1763, found 1539.0254.

SEC analysis, $M_n = 1730 \text{ g.mol.}^{-1}$, $M_w/M_n = 2.2$.

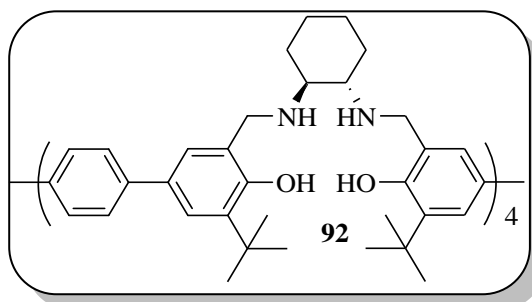
IR (KBr, cm^{-1}) = 3303, 2949, 1726, 1603, 1429.

mp >230 °C.

Synthesis of reduced tetramer Calix-salen **92**

$\text{C}_{136}\text{H}_{176}\text{N}_8\text{O}_8$

Mol. Wt.: 2050.92



Calix-salen tetramer **52** (200 mg, 0.39 mmol) was maintained under argon. 5 ml of anhydrous THF were added. The solution was cooled in an ice-water bath and 5 ml of a BH_3/THF complex were slowly introduced. The mixture returned slowly to room temperature and further stirred for 24 h at room temperature. The reaction was again cooled using an ice-water bath and quenched by slow addition of methanol. The solvent was evaporated and 121 mg of a white solid **92** is obtained in 59% yield.

The white solid obtained (121 mg, 0.23 mmol) was dissolved in 200 ml of methanol. 12 mg of Pd/C (10%) is added. The mixture was stirred for 24 h at room temperature. The suspension was filtered into celite. (106 mg, 0.21 mmol) of a grey paillette solid was obtained in a 91 % yield.

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.25 (m, 6 CH), 7.15-6.95 (m, 2 CH), 4.20-3.8 (m, 4 $\text{CH}_2\text{-N}$), 2.50-2.30 (m, 2 CH-N), 2.25-2.05 (m, 2 NH), 1.7-1.45 (m, 4 CH_2), 1.45-1.25 (m, 18 CH_3), 1.20-1.00 (m, 4 CH_2).

^{13}C NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 156.8(Cq), 139.9 (Cq), 137.4 (Cq), 131.3 (Cq), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 125.1 (CH), 123.6 (Cq), 62.9 (CH_2), 60.16 (CH), 50.7 (CH_2), 35.0 (Cq), 30.0 (CH_2), 29.7 (CH_3), 24.5 (CH_2).

SEC analysis, $M_n = 3050 \text{ g.mol.}^{-1}$, $M_w/M_n = 2.5$.

IR (KBr, ν (cm^{-1})) = 3379, 2947, 1603, 1468.

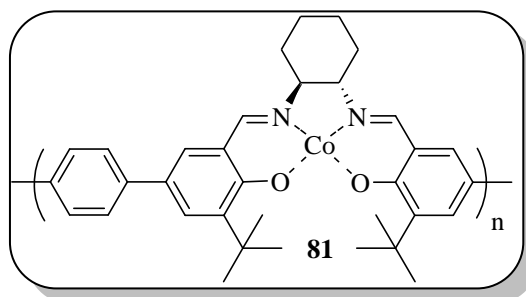
mp >230 °C.

6. Synthesis of Calix-salens complexes

Synthesis of Cobalt complex **81**

$\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{CoN}_2\text{O}_2^{\bullet\bullet}$

Mol. Wt.: 565.61

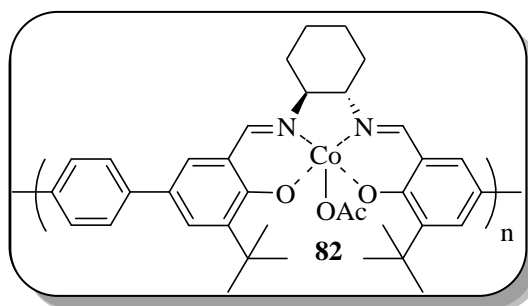


Calix-salen **52** (250 mg, 0.492 mmol) was dissolved in degassed THF (10 ml) under argon. (147 mg, 0.59 mmol) of $\text{Co}(\text{Ac})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ was dissolved in 5 ml of degassed methanol under argon. Through a canula, and the calix-salen solution was introduced under argon on the cobalt salt solution. The mixture was stirred under argon for 72h at 25 °C. The suspension was filtrated and the residue was washed with anhydrous THF. A dark brown solid (283 mg, 0.5 mmol) is obtained with a quantitative yield.

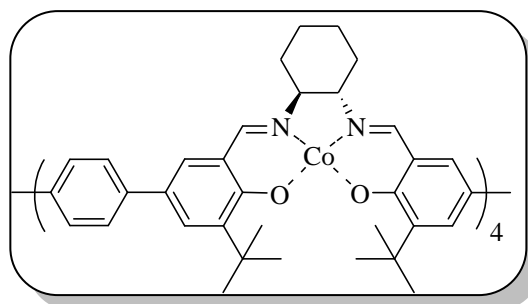
IR. (KBr, ν (cm^{-1})) = 3435, 2942, 1606.

Synthesis of Cobalt complex 82 $C_{36}H_{41}CoN_2O_4^{2+}$

Mol. Wt.: 624.65



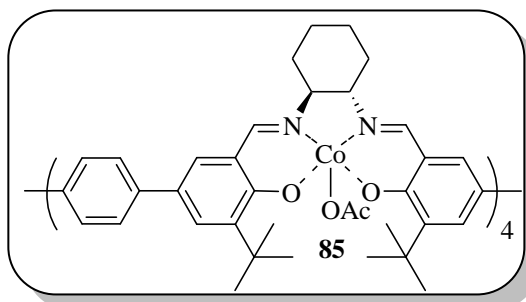
To a mixture of complex **81** (150 mg, 0.265 mmol) dissolved in THF (20 ml), 340 μ L of CH_3COOH (61 mmol) was added. The solution was stirred under O_2 for 2 hours at room temperature, and the product was then filtered and washed with THF. A brown solid was obtained 83 mg of a dark brown product (84 mg, 0.135 mmol, yield = 51%).

Synthesis of tetramer Cobalt complex

Tetramer calix-salen **52** (90 mg, 0.177 mmol) was dissolved in degassed THF (10 ml) under argon. (53 mg, 0.212 mmol) of $Co(Ac)_2 \cdot 6H_2O$ was dissolved in 5 ml of degassed methanol under argon. Through a canula, and the calix-salen solution is introduced under argon on the cobalt salt solution. The mixture was stirred under argon for 24h at 25 $^{\circ}C$. The suspension was filtrated and the residue was washed with anhydrous THF. (77.4 mg, 0.133 mmol) of a dark brown solid is obtained in a 75% yield.

I.R. (KBr, ν (cm^{-1})) = 3451, 2937, 1603.

Synthesis of tetramer Cobalt complex 85



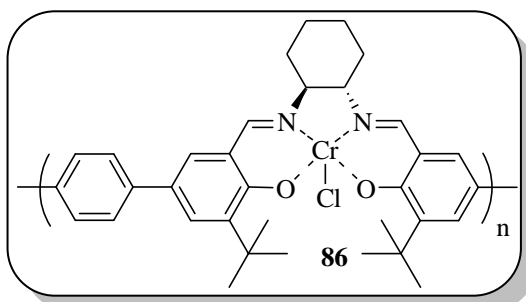
To a tetramer cobalt complex (57 mg, 0.098 mmol) dissolved in THF (10 ml), 127 μL of CH_3COOH (23 mmol) was added. The solution was stirred under O_2 for 2 hours at room temperature, and the product was further filtered and washed it with THF. A dark brown product was obtained (0.08 mmol, 51.4 mg) in 81% yield.

I.R. (KBr, ν (cm^{-1})) = 3451, 2942, 1604.

Synthesis of Chromium complex 86

$\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{ClCrN}_2\text{O}_2$

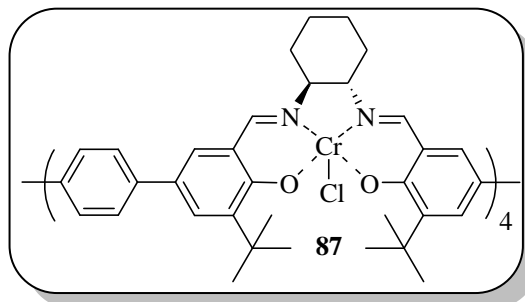
Mol. Wt.: 594.13



(100 mg, 0.197 mmol) of calix-salen **52** was dissolved in degassed THF (9 ml) under argon. (242 mg, 0.197 mmol) of CrCl_2 was weighted in the glove box and dissolved in 9 ml of degassed THF under argon. Through a canula, and always under argon the calix-salen solution is introduced on the chromium solution. The mixture was stirred at 25 $^\circ\text{C}$ under argon for 24 hours, and in air for 72 h. The solvent was evaporated under reduced pressure. A brown powder was obtained (50%, 57 mg, 0.096 mmol).

I.R. (KBr, ν (cm^{-1})) = 3388, 2957, 1622, 1434.

Synthesis of Chromium tetramer complex **87**



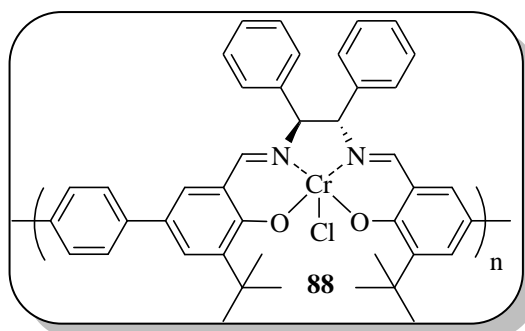
(160 mg, 0.32 mmol) of a tetramer of calix-salen was dissolved in degassed THF (18 ml) under argon. (39.4 mg, 0.32 mmol) of CrCl_2 was weighted in the glove box and dissolved in 18 ml of degassed THF under argon. Through a canula, and always under argon the calix-salen solution is introduced on the chromium solution. The mixture was stirred at 25 °C under argon for 24 hours, and in air for 72 h. The solvent was evaporated under reduced pressure. A brown powder was obtained (quantitative, 219 mg, 0.37 mmol).

I.R. (KBr, ν (cm^{-1})) = 3431, 2959, 2863, 1627, 1439

Synthesis of Chromium complex **88**

$\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{ClCrN}_2\text{O}_2$

Mol. Wt.: 692.23



(200 mg, 0.33 mmol) of a tetramer of calix-salen **55** was dissolved in degassed THF (15 ml) under argon. (37.6 mg, 0.33 mmol) of CrCl_2 was weighted in the glove box and dissolved in 15 ml of degassed THF under argon. Through a canula, and always under argon the calix-salen solution was introduced on the chromium solution. The mixture was stirred at 25 °C under argon for 24 hours, and in air for 72 h. The solvent was evaporated under reduced pressure. A brown powder was obtained (48%, 110 mg, 0.16 mmol).

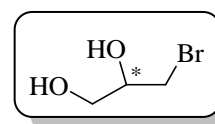
I.R. (KBr, ν (cm^{-1})) = 2958, 1610, 1431.

7. Experimental Procedure for Hydrolytic Kinetic resolution of epoxides

In screw-capped vial, 141 μL of epibromohydrin and 50 μL of chlorobenzene and 196.5 μL of THF (internal standard) were mixed. To prepare a reference, a drop of the solution was introduced in THF. Then, the mixture was introduced in a tube containing 20 mg of the complex **82**, then, 44.5 μL of H_2O was introduced. The reaction was stirred for 24 h at room temperature. At the end of the reaction, the solvent was filtrated and the catalyst was washed with THF. The solid was dried under reduced vacuum and introduced in another cycle.

Protection of diols

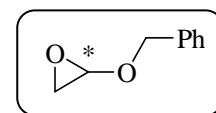
After evaporation of the THF, the crude was introduced in a flask. Then 677.40 μL of dimethoxypropane, 7.3 mL of CH_2Cl_2 and 27 mg of amberlyst 15 were added. The reaction was stirred for 2 h at room temperature. The solution was filtered on celite to obtain a crude ready for the analysis.



The conversion was determined by achiral GC: Column VF 1MS 15mx0.25mmx0.25um
(110 $^{\circ}\text{C}$, 10 min to 250 $^{\circ}\text{C}$, 2 min)

The ee was determined with a chiral GC: Column Chiraldex B-PM 50*0.25*0.12 μm
Isotherm -110 $^{\circ}\text{C}$

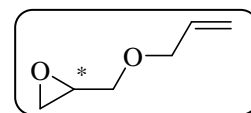
The same procedure was performed when using the tetramer-Co-OAc as a catalyst.



The conversion was determined by achiral GC: Column VF 1MS 15mx0.25mmx0.25um
(110 $^{\circ}\text{C}$, 10 min to 250 $^{\circ}\text{C}$, 2 min).

The ee was determined with a chiral HPLC: OD-H 250x4.6mm

Hex/iPrOH : 95/5, 1 ml/min, 214 nm, 25 $^{\circ}\text{C}$.



The conversion was determined by achiral GC: Column Chiraldex B-PM 50x0.25x0.12 μm
(110 $^{\circ}\text{C}$, 10 min to 250 $^{\circ}\text{C}$, 2 min).

The ee was determined with a chiral GC: Chiraldex-beta pm 50mx0.25mmx0.12um
Isotherm 35 $^{\circ}\text{C}$.

8. Experimental Procedure for Asymmetric Henry reaction

General procedure

A Schlenk tube was charged with the catalyst (10 mol%) and maintained under an argon atmosphere by three successive vacuo-argon cycles. DCM or MTBE or THF (4 mL), *o*-anisaldehyde (1 mmol), and nitromethane (14 mmol ou 10 mmol) were introduced. In the case of reactions performed at low temperature, the mixture was first cooled to the desired temperature, and then followed by the addition of a solution of diisopropylethylamine (1 or 2 equiv). After, the resulting suspension was stirred for the specified amount of time. Then, hexane was added and the suspension was then filtered with a filtering syringe and the precipitate was thoroughly washed twice with MTBE. The solvents of the combined filtrates were removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel for the determination of the yield of the reaction and the enantiomeric excess of the product. In the Schlenk tube, the powdered catalyst was washed with MTBE then dried under vacuum and new substrates and solvents were added for its recycling.

Complex mixture imine-Cr-Cl 86 used as a catalyst

A Schlenk tube was charged with the catalyst (25 mg, 0.042 mmol) and maintained under an argon atmosphere by three successive vacuo-argon cycles. MTBE (1.75 mL), *o*-anisaldehyde (50.8 μ L, 0.42 mmol), and nitromethane (316.6 μ L, 5.89 mmol) were introduced, and then followed by the addition of a solution of diisopropylethylamine (73.4 μ L, 0.42 mmol). After, the resulting suspension was stirred for 24 h at 25 °C. According to the same procedure of recycling described above, the complex was recycled and introduced in othe cycle.

The procedure described above is also used when the complex tetramer imine-Cr-Cl 87 is used as a catalyst in the Henry asymmetric reaction.

Complex mixture calix-salen-Co 81 used as a catalyst

A Schlenk tube was charged with the catalyst (25 mg, 0.044 mmol) and maintained under an argon atmosphere by three successive vacuo-argon cycles. DCM (1.85 mL), *o*-anisaldehyde (53.4 μ L, 0.44 mmol), and nitromethane (237.5 μ L, 4.47 mmol) were introduced. The mixture was first cooled to – 30 °C, and then followed by the addition of a solution of diisopropylethylamine (154 μ L, 0.88 mmol). After, the resulting suspension was stirred for the specified amount of time. According to the same procedure of recycling described above, the complex was recycled and introduced in othe cycle.

Complex 88 used as a catalyst

A Schlenk tube was charged with the catalyst (25 mg, 0.036 mmol) and maintained under an argon atmosphere by three successive vacuo-argon cycles. MTBE (1.5 mL), *o*-anisaldehyde (43.6 μ L, 0.36 mmol), and nitromethane (271.7 μ L, 5.05 mmol) were introduced, and then followed by the addition of a solution of diisopropylethylamine (69.9 μ L, 0.36 mmol). After, the resulting suspension was stirred for 24 h at 25 °C. According to the same procedure of recycling described above, the complex was recycled and introduced in othe cycle.

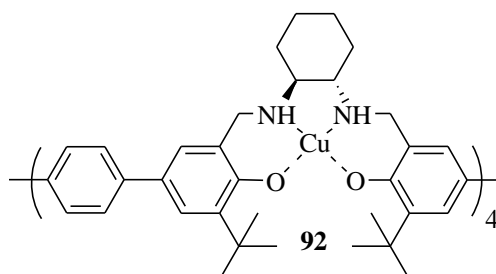
Macrocyclic mixture of reduced calix-salen 91 used as ligand

Chiral macrocyclic salen ligand **91** in a mixture (25 mg, 0.05 mmol) and Cu(OAc)₂·H₂O (12.8 mg, 0.068 mmol) were added to a schlenk containing a stir bar. Anhydrous THF (1.5 mL) was then added, and a green solution was formed under stirring. The resulting suspension was stirred for 72 hours at RT.

Nitromethane (268.6 μ L, 5 mmol) and *o*-anisaldehyde (60.4 μ L, 0.5 mmol) were introduced to the resulting suspension. After stirring for 24 hours, the catalyst was precipated by addition of hexane and the solvent containing the components were filtrated, and the solvent was removed under reduce pressure. The crude product was purified by flash column chromatography. According to the same procedure of recycling described above, the complex was recycled and introduced in othe cycle.

The same procedure was performed when the tetramer reduced calix-salen **92** was used as a ligand in the asymmetric Henry reaction.

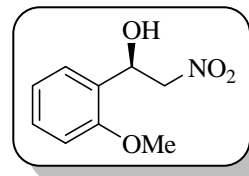
Characterization of Copper complex



IR. (KBr, ν (cm⁻¹)) = 3446, 2942, 1603.

8. Characterization of the nitroaldol products

(R)-1-(2-Methoxy-phenyl)-2-nitro-ethanol

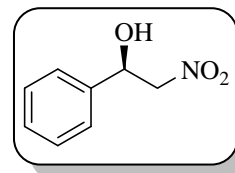


Yellowish oil, solvent for flash chromatography: pentane / diethyl ether 4/1. The ee was determined by HPLC analysis using an IB column (flow rate = 1.0 mL.min⁻¹; 90 % hexane, 10 % isopropanol, λ = 254 nm), which resolved both enantiomers (t_R = 9.3 min (major), t_S = 10.2 min). The absolute stereochemistry was assigned as (*R*)-based on comparison of the measured rotation with the literature value.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 1.5, 7.9, 9.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 0.9, 7.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 0.9, 7.9 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 3.2, 13.0 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 9.2, 13.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.47 (bs, 1H).

¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 155.8, 129.6, 127.0, 126.0, 120.9, 110.4, 79.7, 67.5, 55.2.

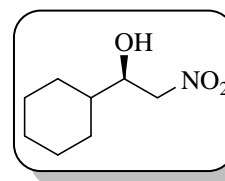
(R)-2-Nitro-1-phenyl-ethanol



Yellowish oil, solvent for flash chromatography: pentane / diethyl ether 7/3. The ee was determined by HPLC analysis using an IB column (flow rate 1.0 mL.min⁻¹; 90 % hexane, 10 % isopropanol, λ = 210 nm), which resolved both enantiomers (t_R = 10.3 min (major), t_S = 11.73 min). The absolute stereochemistry was assigned as (*R*)-based on comparison of the measured rotation with the literature value.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.38 (m, 5H), 5.45 (dd, J = 3.5, 9.3 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 9.3, 13.3 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 3.5, 13.3 Hz, 1H), 3.05 (bs, 1H).

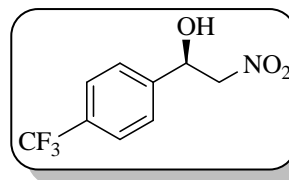
¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 138.2, 129.1, 126.0, 81.2, 71.0.

(R)-1-Cyclohexyl-2-nitro-ethanol

Yellowish oil, solvent for flash chromatography: pentane / diethyl ether 4/1. The ee was determined by HPLC analysis using an IB column (flow rate 0.8 mL.min⁻¹; 98 % hexane, 2 % ethanol, $\lambda = 205$ nm), which resolved both enantiomers ($t_R = 19.0$ min (major), $t_S = 20.0$ min). The absolute stereochemistry was assigned as *(R)*-based on comparison of the measured rotation with the literature value.

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 4.46 (dd, $J = 3.2, 12.9$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 8.9, 12.9$ Hz, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 2.74 (bs, 1H), 1.83-1.75 (m, 3H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.47-1.40 (m, 1H), 1.28-1.01 (m, 5H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 79.3, 72.8, 41.3, 28.7, 27.8, 26.0, 25.8, 25.7.

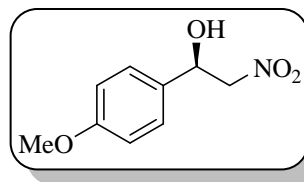
(R)-2-Nitro-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethanol

Yellowish oil, Solvent for flash chromatography: pentane / diethyl ether 4/1. The ee was determined by HPLC analysis using an OD-H column (flow rate = 1.0 mL.min⁻¹; 90 % hexane, 10 % isopropanol, $\lambda = 210$ nm), which resolved both enantiomers ($t_R = 10.10$ min (major), $t_S = 12.98$ min). The absolute stereochemistry was assigned as *(R)*-based on comparison of the measured rotation with the literature value.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.57 (dd, $J_1 = 8.5, 3.8$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 13.5, 8.5$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 13.5, 3.8$ Hz, 1H), 3.20 (br s, 1H)

¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 141.9, 131.0 (q, CF₃, $1J = 32.9$ Hz), 126.4, 126.0, 121.6, 80.9, 70.3.

(R)-1-(4-Methoxy-phenyl)-2-nitro-ethanol



Yellowish oil, Solvent for flash chromatography: pentane / diethyl ether 4/1. The ee was determined by HPLC analysis using an IB column (flow rate = 1.0 mL.min⁻¹; 90 % hexane, 10 % isopropanol, λ = 205 nm), which resolved both enantiomers (t_R = 14.2 min (major), t_S = 16.2 min). The absolute stereochemistry was assigned as *(R)*-based on comparison of the measured rotation with the literature value.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (dd, J = 2.1, 6.6 Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 2.1, 6.6 Hz, 2H), 5.41 (dd, J = 3.3, 9.6 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 9.3, 13.2 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 3.0, 13.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.87 (bs, 1H).

¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 160.0, 130.3, 127.2, 114.4, 81.2, 70.6, 55.3.

- . (a) A.F. Trindade, P.M.P. Gois, C.A.M. Afonso, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 418; (b) T. Katsuki, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 131; (c) A.K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1; (d) K.A. Jorgensen, M. Johannsen, S. Yao, H.L.N. Audrain, J. Thorhauge, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 605; (e) D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 1, 92; (f) H. C. Kolb, M. S. Van Nieuwenzhe, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483; (g) M.J. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8518.
2. P. G. Cozzi, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 410.
3. (a) P. Pfeiffer, E. Breith, E. Lübbe, T. Tsumaki, *J. Lieb. Ann. Chem.* **1933**, 503, 84 (b) D. Harvey, C. H. Clifford, *Inorg. Synth.* **1950**, 3, 196.
4. C. S. Gill, K. Venkatasubbaiah, N. T. Phan, M. Weck, C. W. Jones, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 7306.
5. E.N. Jacobsen, W. Zhang, A.R. Muci, J.R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7063.
6. (a) A. Jancso, Z. Paksi, S. Mikkola, A. Rockenbauer, T. J. Gajda, *Inorg. Biochem.* **2005**, 99, 1480; (b) N. S. Venkataramanan, S. Premsingh, S. Rajagopal, K. Pitchumani, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7460; (c) V. K. Sivasubramanian, M. Ganesan, S. Rajagopal, R. Ramaraj, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1506.
7. E. F. DiMauro, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2001**, 3, 19, 3053
8. Z. Li, K. R. Conser, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5326.
9. B. D. Brandes, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3927.
10. W. Chaladaj, P. Kwiatkowski, J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6810.
1. Y. N. Belokon, W. Clegg, R. W. Harrington, V. I. Maleev, M. North, M. O. Pujol, D. L. Usanov, C. Young, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 2148.
2. M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5315.
13. B. Saito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3873.
14. E. M. McGarrigle, D. G. Gilheany, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1563.
15. S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1307.
16. (a) S. E. Schaus, J. Branålt, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4876; (b) K. Aikawa, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron* **2001**, 57, 845.
17. Q.-H. Xia, H.-Q. Ge, C.-P. Ye, Z.-M. Liu, K.-X. Su, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1603.
18. L. Canali, D. C. Sherrington, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 85.
19. P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301.
20. C. Baleizão, H. Garcia, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3987.
21. A. Zulauf, M. Mellah, X. Hong, E. Schulz, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 6911.
22. I. Kuźniarska-Biernacka, C. Pereira, A. P. Carvalho, J. Pires, C. Freire, *Applied Clay Science* **2011**, 53, 195.
23. D. E. Bergbreiter, J. Tian, C. Hongfa, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 530.
24. (a) V. Mirkhani, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, B. Bahramian, A. Mallekpoor-Shalamzari, *Appl. Catal. A* **2007**, 321, 49; (b) G. Li, L. Chen, J. Bao, T. Li, F. Mei, *Appl. Catal. A* **2008**, 346, 134; (c) D. Zhu, F. Mei, L. Chen, T. Li, W. Mo, G. Li, *Energy Fuels* **2009**, 23, 2359.
25. A. K. Crane, M. J. MacLachlan, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 17.
26. M. Salavati-Niasari, M. Shakouri-Arani, F. Davar, *Microporous Mesoporous Mater.* **2008**, 116, 77.
27. A. Corma, H. Garcia, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 1143.
28. X. F. Guo, Y. S. Kim, G. J. Kim, *Top Catal* **2009**, 52, 153.
29. (a) Q. Wu, K. Li, W. Li, F. Ma a, S. Zhang a, F. Su, Y. Guo, Y. Wang, *Catalysis Communications* **2010**, 12, 238; (b) R. Ji, K. Yu, L. Lou, Z. Gu, S. Liu, *J. Inorg. Organomet. Polym.* **2010**, 20, 675; (c) T. Ben Zid, I. Khedher, A. Ghorbel, *Reac Kinet Mech Cat* **2010**, 100,131.
30. S. Weia, Y. Tanga, X. Xua, G. Xua, Y. Yub, Y. Suna, Y. Zheng, *Appl. Organometal. Chem.* **2011**, 25, 146.
31. Ziyong Jia, Xiangkai Fu, Yunfei Luo, Huaizhi Zhang, Xuemei Huang, Hao Wu, *J. Inorg. Organomet. Polym.* **2012**, 22, 415.
32. J. Hu, L. Lou, S. Jiang, K. Yu b, Z. Gu, R. Ji, Y. Dong, S. Liu, *Microporous and Mesoporous Materials* **2011**, 142, 214.
33. X. Hu, X. Fu, J. Xu, C. Wang, *J. Org. Chem.* **2011**, 696, 2797.
34. A. Heckel, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta.* **2002**, 85, 913.
35. B. M. Choudary, T. Ramani, H. Maheswaran, L. Prashant, K. V. S. Ranganath, K.V. Kumar, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 493.

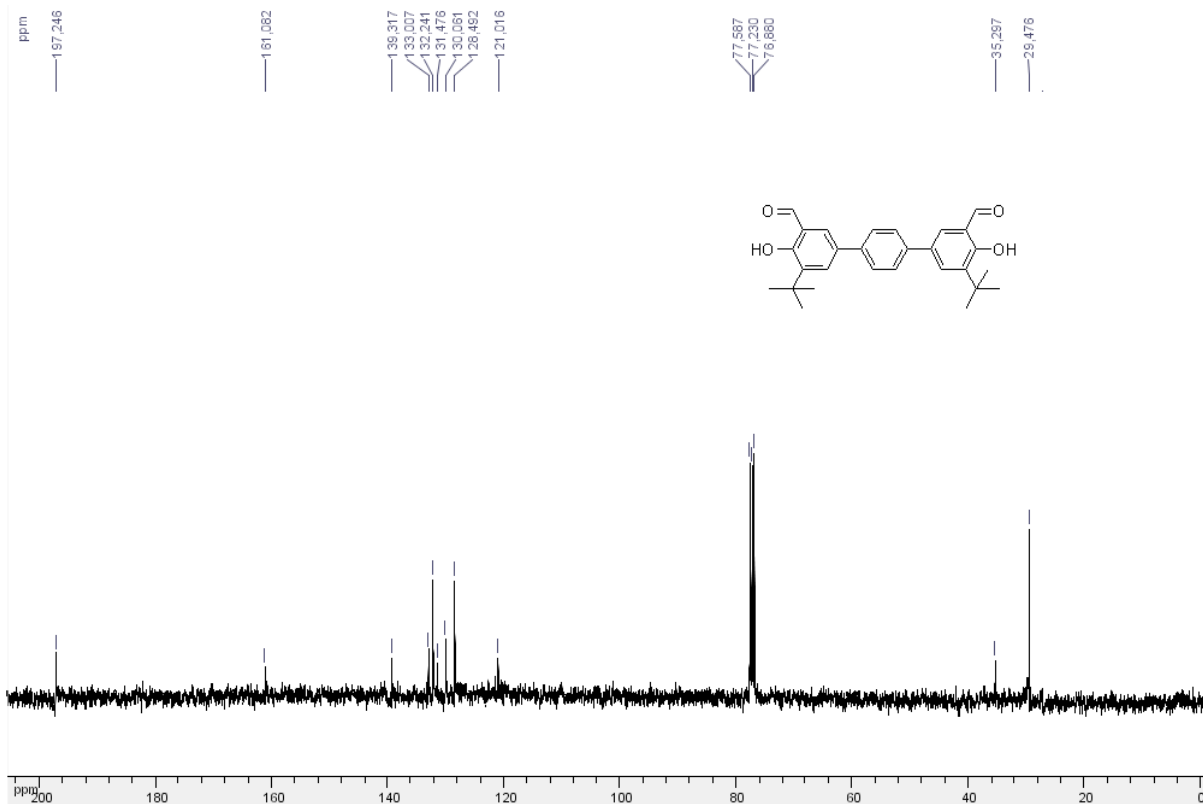
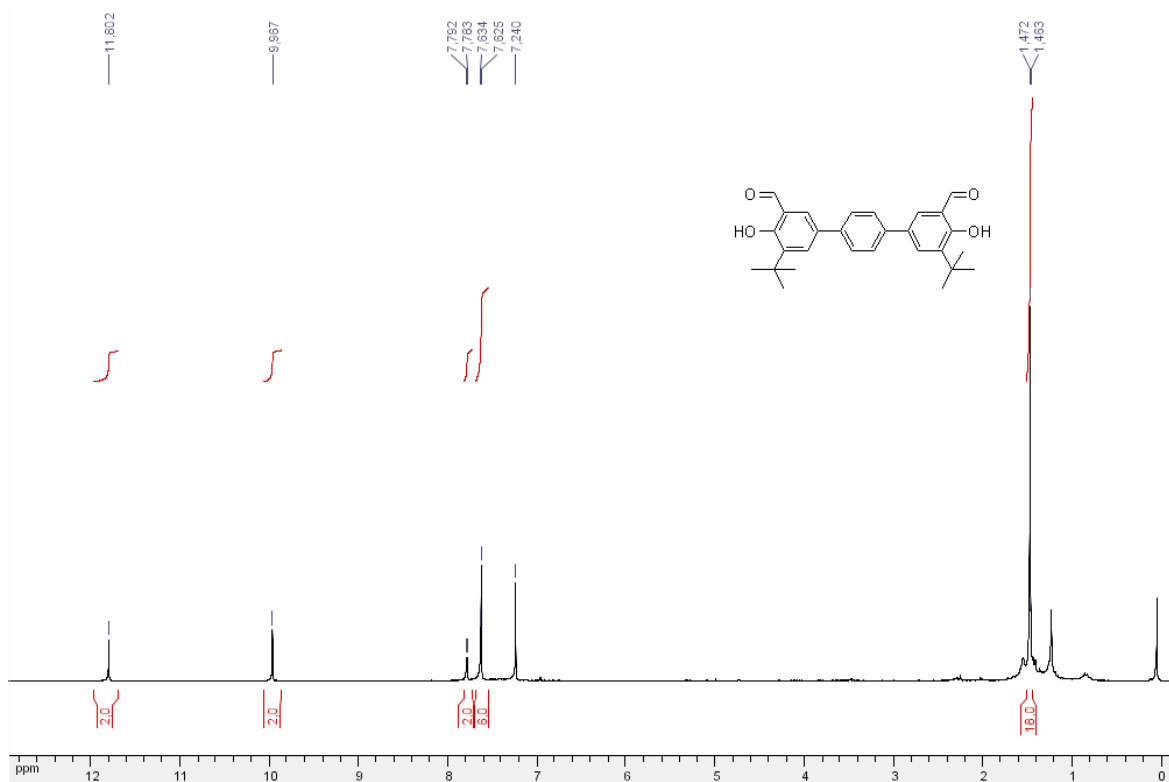
36. D. E. Bergbreiter, C. Hobbs, C. Hongfa, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 523.
37. U. K. Anyanwu, D. Venkataraman, *Green Chem.* **2005**, 7, 424.
38. R. I. Kureshy, M. Kumar, S. Agrawal, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, H. C. Bajaj, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 451.
39. M. Cavazzini, A. Manfredi, F. Montanari, S. Quici, G. Pozzi, *Chem. Comm.* **2000**, 2171.
40. B. Ni, A. D. Headley, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4426.
41. Q.-H. Fan, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3385.
42. C. A. McNamara, M. J. Dixon, M. Bradley, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3275.
43. F. Minutolot, D. Pinit, P. Salvadori, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3375.
44. X. Zheng, C. W. Jones, M. Weck, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 255.
45. (a) D. Farrusseng, S. Aguado, C. Pinel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7502; (b) S. Kitagawa, R. Kitaura, S. Noro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2334; (c) A. K. Cheetham, C. N. R. Rao, R. K. Feller, *Chem. Commun.* **2006**, 4780; (d) C. Janiak, *Dalton Trans.* 2003, 2781; (e) U. Mueller, M. Schubert, F. Teich, H. Puetter, K. Schierle-Arndt, J. Pastre, *J. Mater. Chem.* 2006, 16, 626; (f) A. Y. Robin, K. M. Fromm, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 2127; (g) Y. Y. Liu, J. F. Ma, J. Yang, Z. M. Su, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 3027.
46. S. Cho, T. Gadzikwa, M. Afshari, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4863.
47. S. Cho, B. Ma, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, T. E. Albrecht-Schmitt, *Chem. Commun.*, **2006**, 2563.
48. (a) B. Kesanli, W. B. Lin, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 246, J. Lee, O. K. Farha, J. Roberts, K. A. Scheidt, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1450; (c) Z. Wang, G. Chen, K. L. Ding, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 322.
49. (a) L. Ma, C. Abney, W. Lin, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1248; (b) W. B. Lin, *J. Solid State Chem.* **2005**, 178, 2486.
50. (a) C. D. Wu, A. Hu, L. Zhang, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8940; (b) M. Banerjee, S. Das, M. Yoon, H. J. Choi, M. H. Hyun, S. M. Park, G. Seo, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7524; (c) K. K. Tanabe, S. M. Cohen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 7424; (d) D. Farrusseng, S. Aguado, C. Pinel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 7502.
51. F. Song, C. Wang, J. M. Falkowski, L. Ma, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15390.
52. F. Song, C. Wang, W. Lin, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8256
53. (a) R.P. Kingsborough, T.M. Swager, *Adv. Mater.* **1998**, 10, 1100; (b) R.P. Kingsborough, T.M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8825; (c) R.P. Kingsborough, T.M. Swager, *Chem. Mater.* **2000**, 12, 872.
54. A. Voituriez, M. Mellah, E. Schulz, *Synth. Met.* **2006**, 156,166.
55. A. Zulauf, M. Mellah, E. Schulz, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2242.
56. A. Zulauf, M. Mellah, R. Guillot, E. Schulz, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2118.
57. A. Zulauf, M. Mellah, E. Schulz, *Chem. Commun.* **2009**, 6574
58. (a) K. B. Hansen, J. L. Leighton, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10924; (b) E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 421.
59. R. I. Kureshy, S. Singh, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, S. Agrawal, R. V. Jasra, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1638.
60. S. Sakthivel, T. Punniyamurthy, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2834.
61. C. D. Gutsche, *Monographs in Supramolecular Chemistry*; Stoddart, J. F., Ed. Calixarenes revisited. The Royal Society of Chemistry: Cambridge, **1998**.
62. (a) G. McMahon, S. O'Malley, K. Nolan, *ARKIVOC* **2003**, vii, 23; (b) D. M. Homden, C. Redshaw, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5086.
63. Z. Li, C. Jablonski, *Chem. Commun.* **1999**, 1531.
64. (a) J. Lin, H. Zhang, L. Pu, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3297; (b) C. Ma, A. Lo, A. Abdolmaleki, M. MacLachlan, *J. Org. Lett.* **2004**, 6, 3841.
65. A. J. Gallant, M. J. MacLachlan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5307.
66. (a) K. B. Hansen, J. L. Leighton, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10924; (b) B. W. McClelland, W. A. Nugent, M. G. Finn, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6656. (c) S. Matsunaga, J. Das, J. Roels, E. M. Vogl, N. Yamamoto, T. Iida, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2252. (d) S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1001.

67. N. E. Borisova, R. K. O. Askerov, A. M. Maharramov, V. N. Khrustalev, M. D. Reshetova, Y. A. Ustunuyuk, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 5768.
68. (a) J.C. Sherman, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4527; (b) J. C. Sherman, C. B. Knobler, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2194; (c) R. G. Chapman, N. Chopra, E. D. Cochien, J. C. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 369; (d) R.G. Chapman, J. C. Sherman, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4103.
69. (a) P. Jacopozzi, E. Dalcanale, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 613; (b) E. Menozzi, M. Busi, R. Ramingo, M. Campagnolo, S. Geremia, E. Dalcanale, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 3136; (c) L. Pirondini, D. Bonifazi, E. Menozzi, E. Wegelius, K. Rissanen, C. Massera, E. Dalcanale, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2311; (d) D. Armspach, L. Poorters, D. Matt, B. Benmerad, P. Jones, I. Dix, L. Toupet, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2007**, 57, 243.
70. R. Pinalli, M. Suman, E. Dalcanale, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 451.
71. V. A. Azov, A. Schlegel, F. Diederich, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4635.
72. K. Tanaka, R. Shimoura, M. R. Caira, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 449.
73. K. Amimoto, T. Kawato, *J. Photochem. Photobiol. C.* **2005**, 6, 207
74. J. Harada, H. Uekusa, Y. Ohashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5809
75. H. Fukuda, K. Amimoto, H. Koyama, T. Kawato, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5376.
76. K. Tanaka, N. Fukuoka, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 111.
77. K. Tanaka, T. Tsuchitani, N. Fukuda, A. Masumoto, R. Arakawa, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 205.
78. S. Srimurugan, P. Suresh, B. Babu, H. N. Pati, *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2008**, 5, 228; S. Tamburini, P. A. Vigato, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 1717.
79. A. Martinez, C. Hemmert, H. Gornitzka, B. Meunier, *J. Organo-met. Chem.* **2005**, 690, 2163.
80. A. Martinez, C. Hemmert, B. Meunier, *J. Catal.* **2005**, 234, 250.
81. A. Martinez, C. Hemmert, C. Loup, G. Barre, B. Meunier, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1449.
82. R. I. Kureshy, A. Das, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, H. C. Bajaj, *ACS Catal.* **2011**, 1, 1529.
83. J. C. Wu, N. Tang, W. S. Liu, M. Y. Tan, A. S. C. Chan, *Chin. Chem. Lett.* **2001**, 12, 757.
84. J. Gawronski, M. Brzostowska, M. Kwit, A. Plutecka, U. Rychlewska, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10147.
85. N. Kuhnert, A. M. Lopez-Periago, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3329.
86. N. Kuhnert, G. M. Rossignolo, A. M. Lopez-Periago, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1157.
87. N. Kuhnert, C. Patel, F. Jami, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7575.
88. M. Kwit, J. Gawronski, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1303.
89. M. Kwit, B. Zabicka, J. Gawronski, *Dalton Trans.* **2009**, 6783.
90. C. Ma, A. Lo, A. Abdolmaleki, M. MacLachan, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3841.
91. J. Gao, A. E. Martell, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2795; M. Yonemura, H. Ekawa, M. Ohba, D. E. Fenton, L. K. Thompson, *Chem. Comm.* **2000**, 817.
92. J.K. H. Hui, M. J. MacLachlan, *Chem. Comm.* **2006**, 2480.
93. S. Srimurugan, B. Viswanathan, T. Kanthadai Varadarajana, B. Varghese, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3151.
94. S. D. Hanton, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 527
95. S. Srimurugan, B. Viswanathan, T. Kanthadai Varadarajana, B. Varghese, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 3044.
96. (a) Z. Li, L. Pu, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1065; (b) Z. Li, J. Lin, L. Pu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1690; (c) Z. Li, L. Pu, *J. Mater. Chem.* **2005**, 15, 2860.
97. (a) H. Zhang, W. Huang, L. Pu, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 481; (b) T. Maeda, Y. Furusho, T. Takata, *Chirality* **2002**, 14, 587.
98. S. Srimurugan, P. Suresh, H. N. Pati, *J Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2007**, 59, 383.
99. Z. Li, C. Jablonski, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 2456
100. J. Gao, J. H. Reibenspies, R. A. Zingaro, F. R. Woolley, A. E. Martell, A. Clearfield, *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 232.
101. R. M. Haak, M. M. Belmonte, E. C. Escudero-Adán, J. Benet-Buchholz, A. W. Kleij, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 593.
102. A. Dalla Cort, L. Mandolini, C. Pasquini, L. Schiaffino, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 4543.
103. J. Y. Yang, D. G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8192.
104. E. F. DiMauro, J. R. Vitullo, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3959.

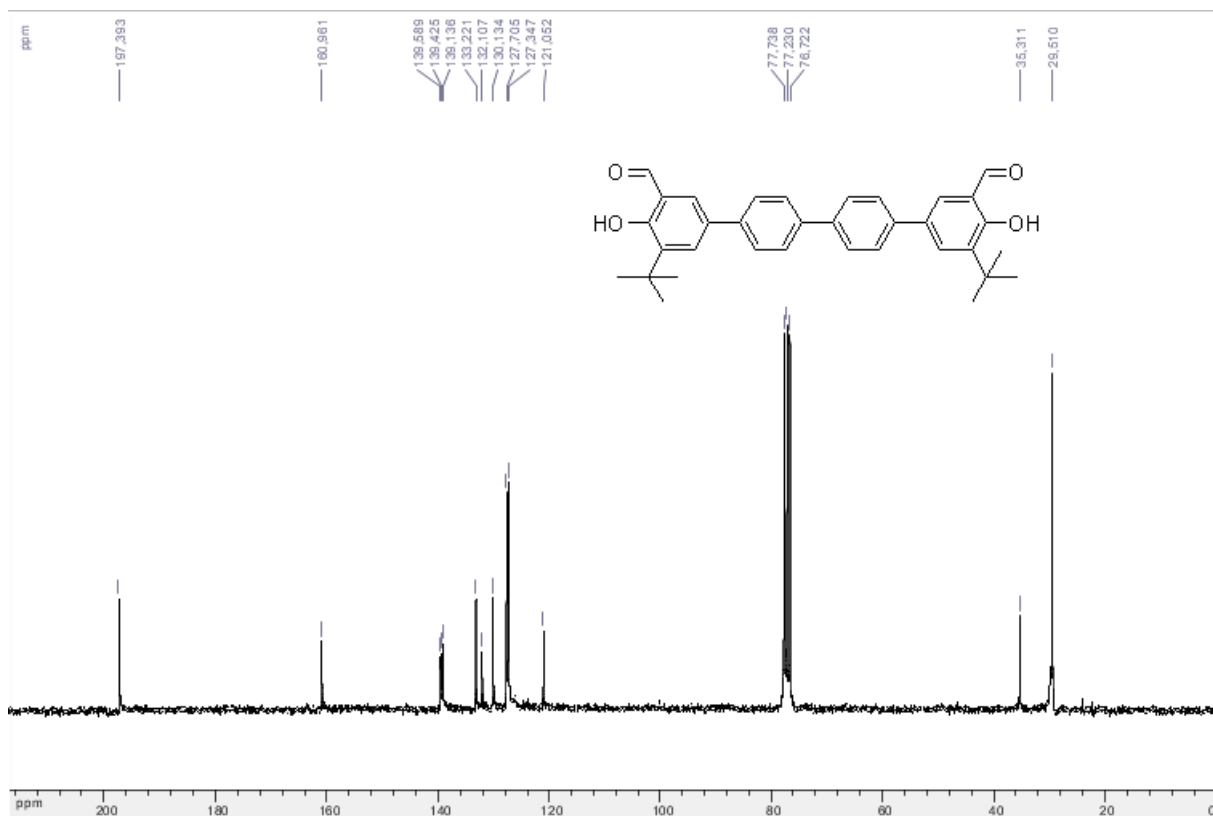
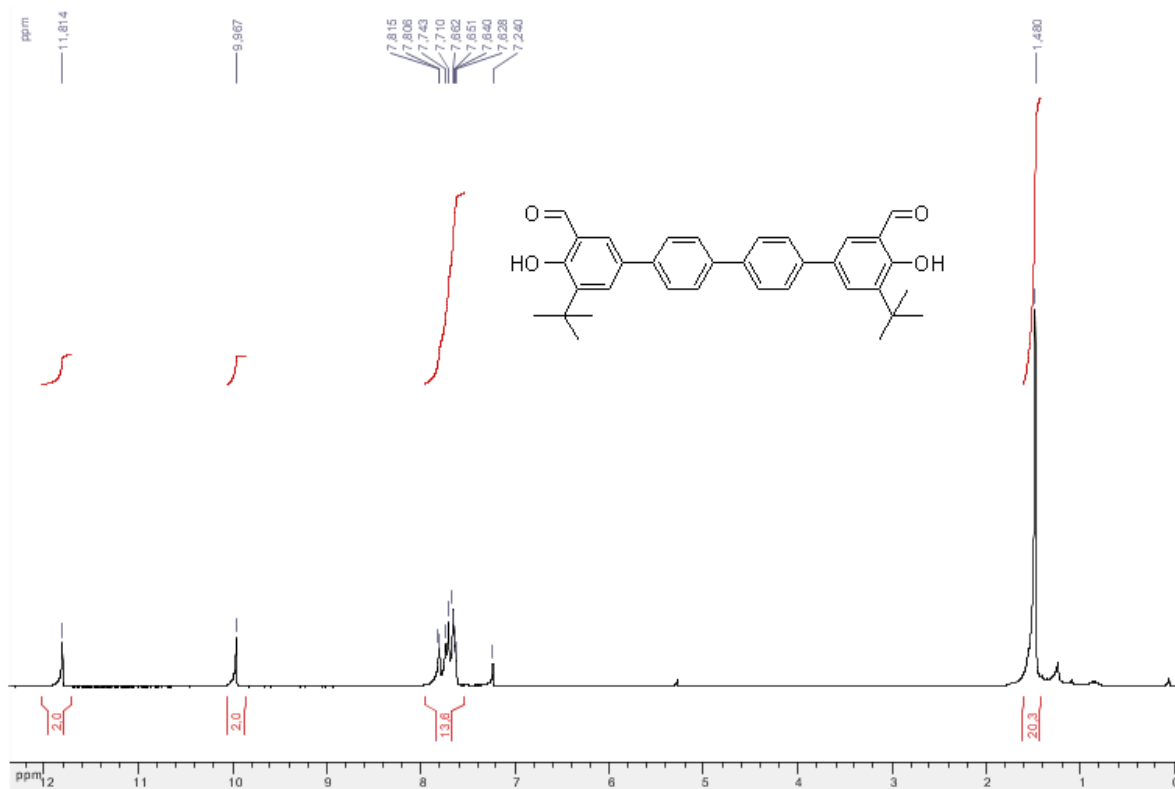
Références

105. A. Zulauf, M. Mellah, E. Schulz, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 11108.
106. V. Ung, D. A. Bardwell, J. C. Jeffery, J. P. Maher, J. A. McCleverty, M. D. Ward, A. Williamson, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 5290.
107. D. Takeuchi, I. Asano, K. Osakada, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8614.
108. B. C. Goess, R. N. Hannoush, L. K. Chan, T. Kirchhausen, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5391.
109. N. U. Hofsløkken, L. Skattebøl, *Acta Chemica Scandinavica* **1999**, 53, 258.
110. A. R. Jagtap, V. S. Satam, R. N. Rajule, V. R. Kanetkar, *Dyes and Pigments* **2009**, 82, 84.
111. X. W. Liao, W. Liu, W. F. Dong, B. H. Guan, S. Z. Chen, Z. Z. Liu, *Tetrahedron* **2009**, 65, 5709.
112. F. Ibrahim, H. Nasrallah, X. Hong, M. Mellah, Ali Hachem, G. Ibrahim, N. Jaber, E. Schulz, *Tetrahedron* **2012**, 68, 9954.
113. (a) N. Strater, W. N. Lipscomb, T. Klabunde, B. Krebs, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2024; (b) H. Steinhagen, G. Helmchen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2339.
114. J. Park, S. Hong, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 6931.
115. (a) L. P. C. Nielsen, C. P. Stevenson, D. G. Blackmond, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1360; (b) G. M. Sammis, H. Danjo, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9928.
116. R. G. Konsler, J. Karl, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10780.
117. R. Breinbauer, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3750.
118. J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2687.
119. (a) S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1307; (b) G.-J. Kim, H. Lee, S.-J. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5005.
120. D. E. White, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3633.
121. R. N. Loy, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2786.
122. A. Sadhukhan, N. H. Khan, T. Roy, R. I. Kureshy, S. H. R. Abdi, Hari C. Bajaj, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 5256.
123. (a) H. Sasaki, R. Irie, T. Hamada, K. Suzuki, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1994**, 50, 11827; (b) W. Zhang, J.L. Loebach, S.R. Wilson, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2801; (c) M. Wu, B. Wang, S. Wang, C. Xia, W. Sun, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3622.
124. M. E. Amato, F. P. Ballistreri, A. Pappalardo, G. A. Tomaselli, R. M. Toscano, *Molecules* **2010**, 15, 1442.
125. N. Ch. Maity, S. H.R. Abdi, R. I. Kureshy, N. H. Khan, E. Suresh, G. P. Dangi, H.C. Bajaj, *J. of Catalysis* **2011**, 277,123.
126. C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561.
127. (a) H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4418; (b) T. Arai, Y. M. A. Yamada, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1368; (c) M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2187.
128. D. Didier, C. Magnier-Bouvier, E. Schulz, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1087.
129. Y. Xiong, F. Wang, X. Huang, Y. Wen, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 829.
130. L. E. Martinez, J. L. Leighton, D. H. Carsten, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5897.
131. S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7, 1307.
132. Y. Kogami, T. Nakajima, T. Ikeno, T. Yamada, *Synthesis* **2004**, 12, 1947.
133. R. Kowalczyk, L. Sidorowicz, J. Skarzewski, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2581.
134. J. Park, K. Lang, K. Abboud, S. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16484.
135. R. Kowalczyk, L. Sidorowicz, J. Skarzewski, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2581; M. Bandini, F. Piccinnelli, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, C. Ventrici, *Chem. Comm.* **2007**, 616.
136. M. Couturier, J. L. Tucker, B. M. Andresen, P. Dubé, J. T. Negri, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3, 465.

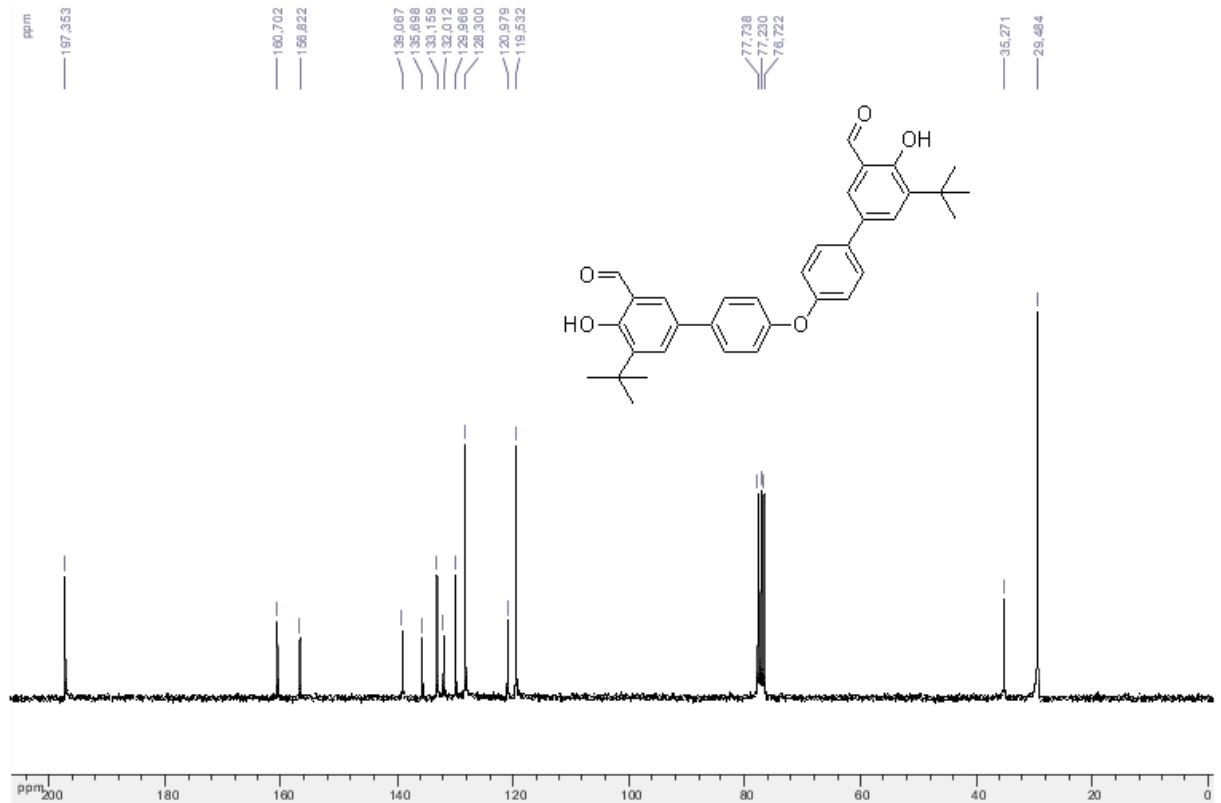
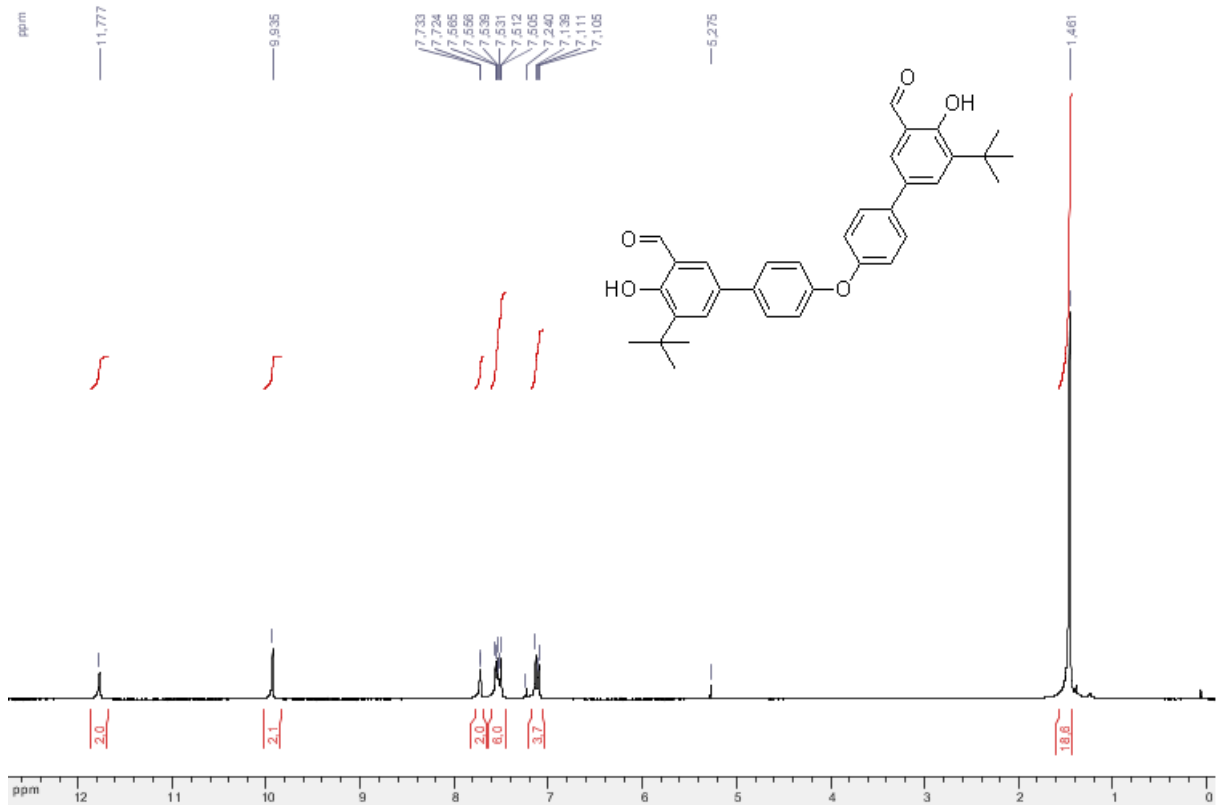
Annexes



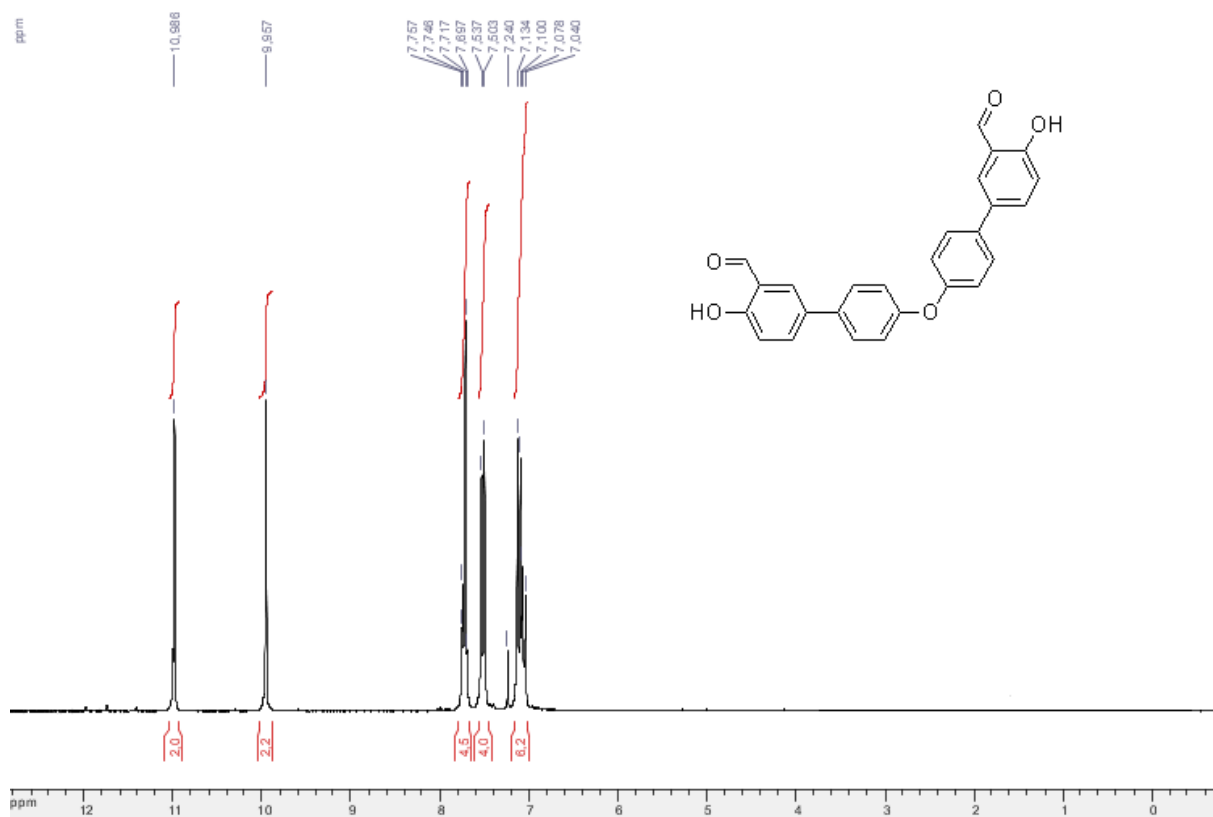
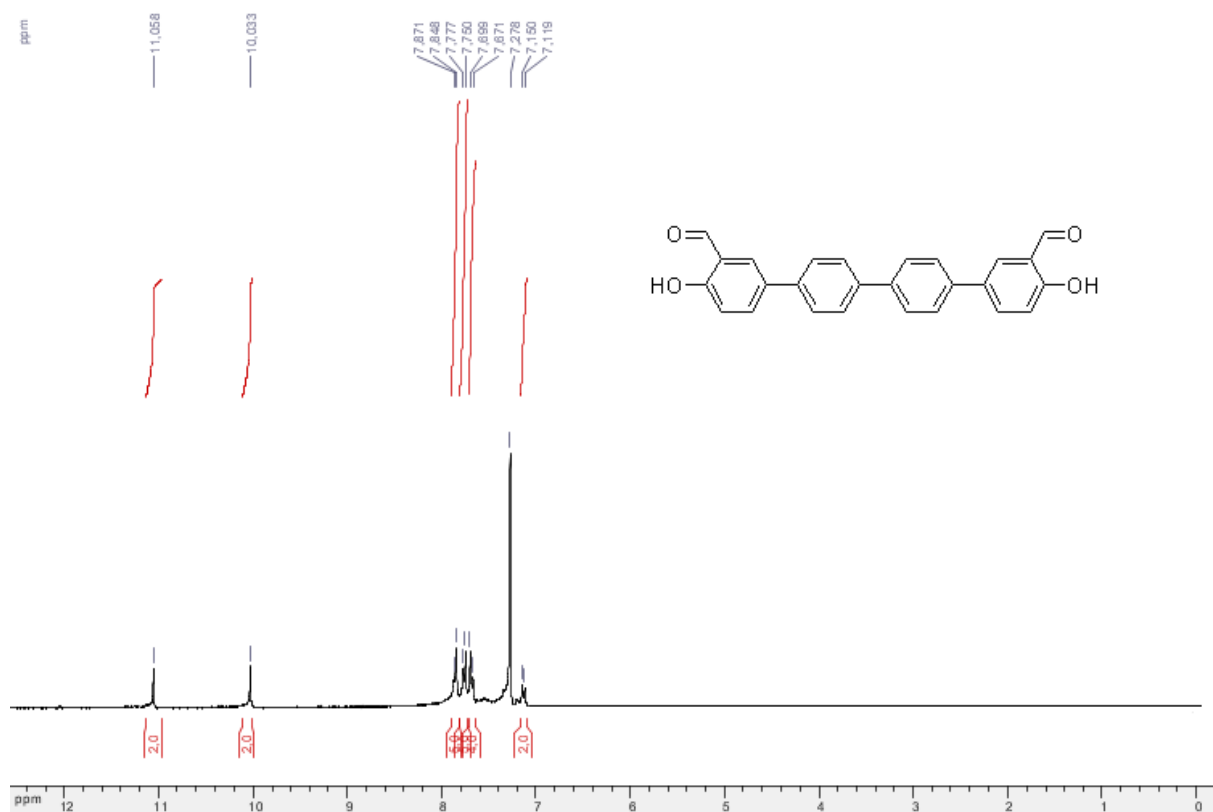
Annexes



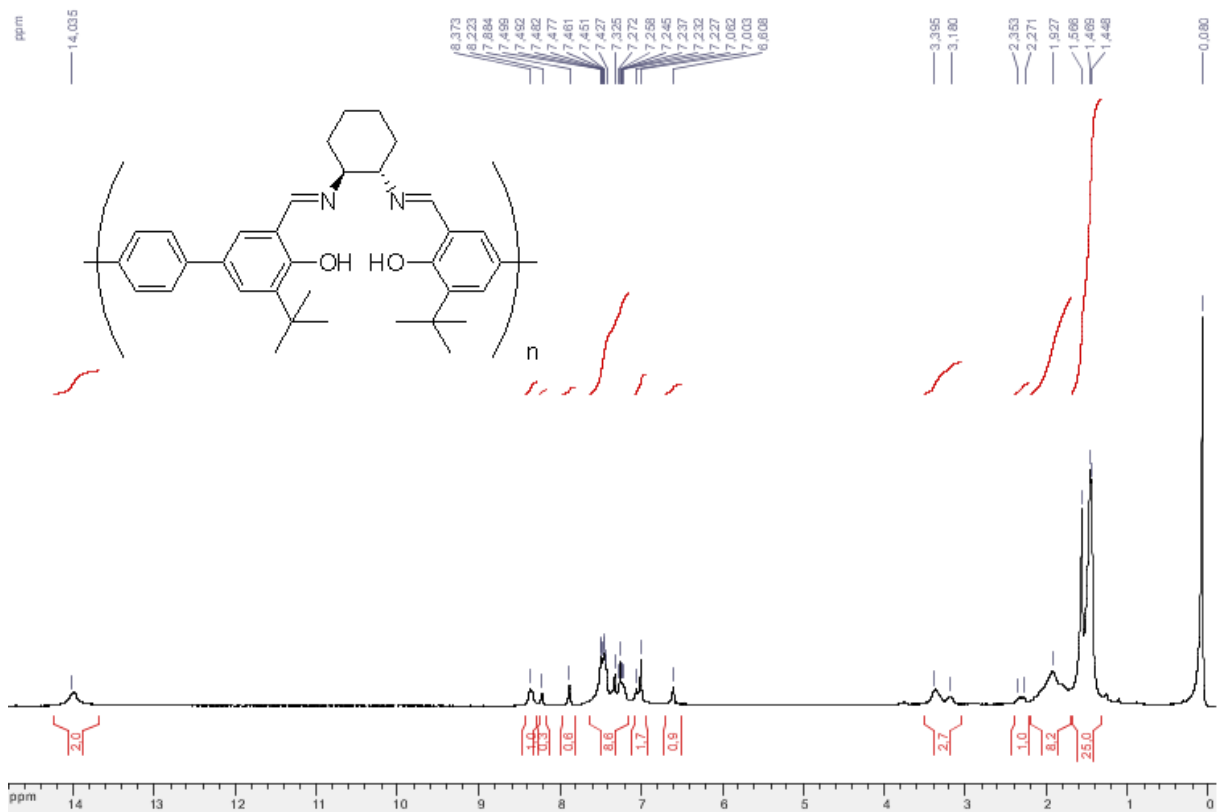
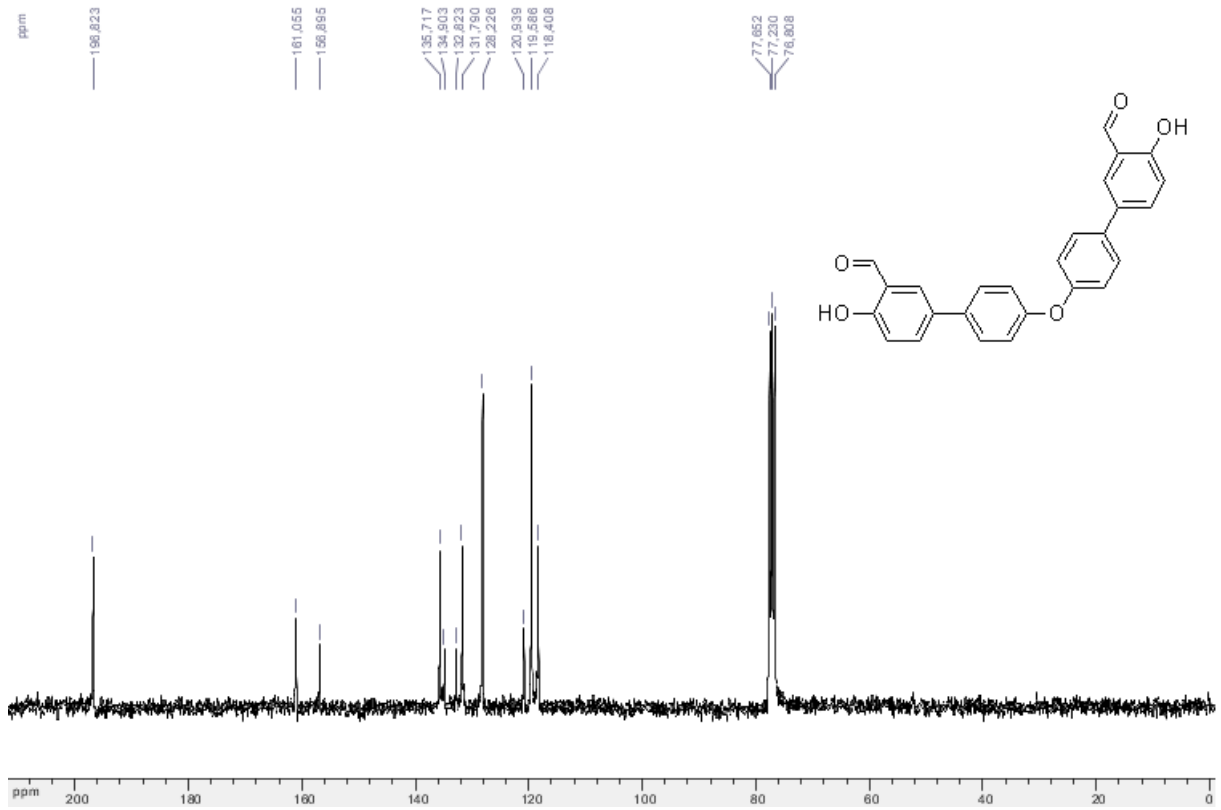
Annexes



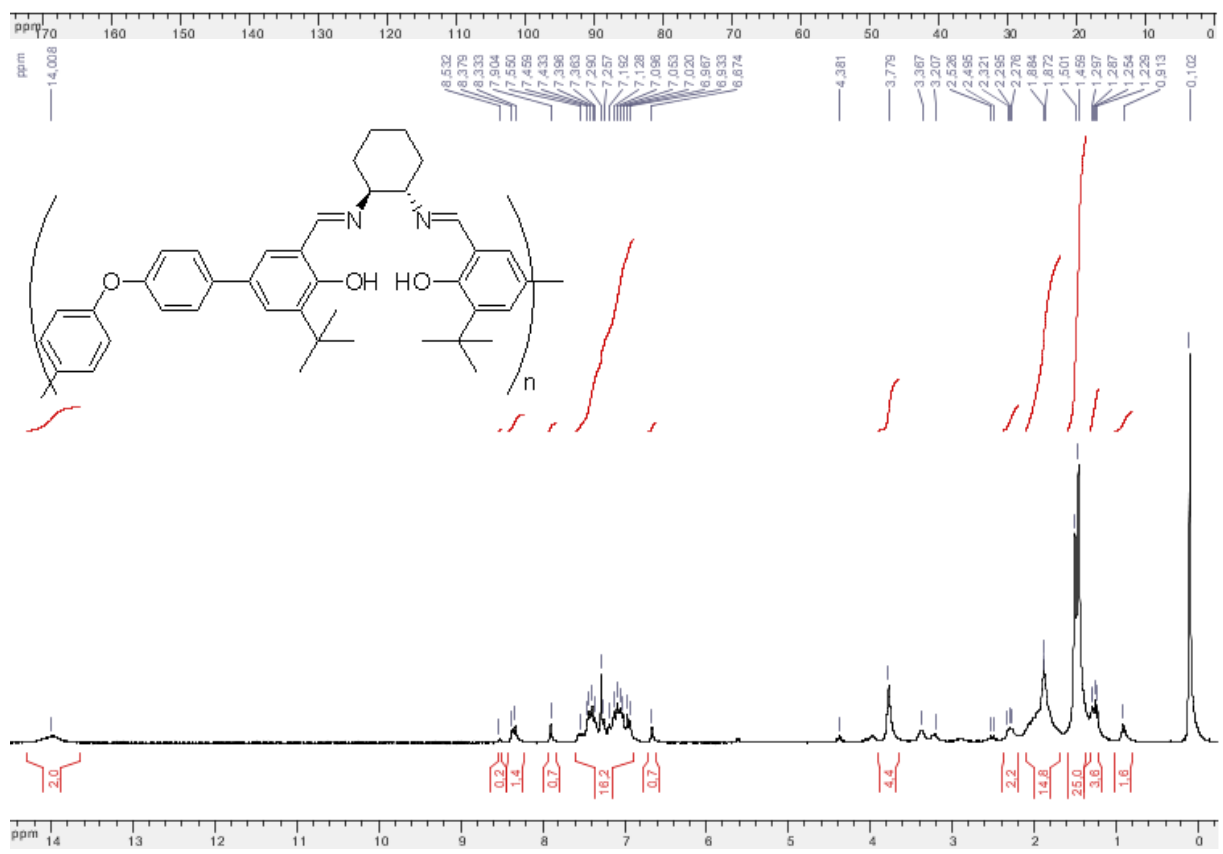
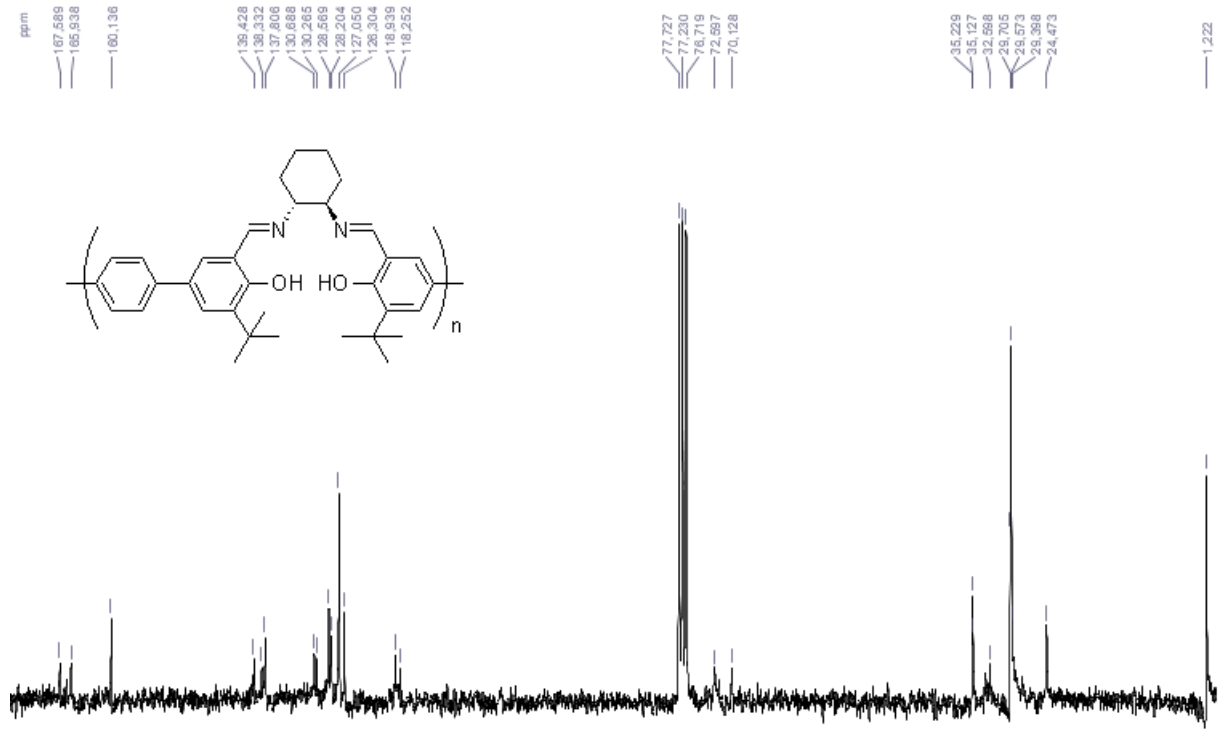
Annexes

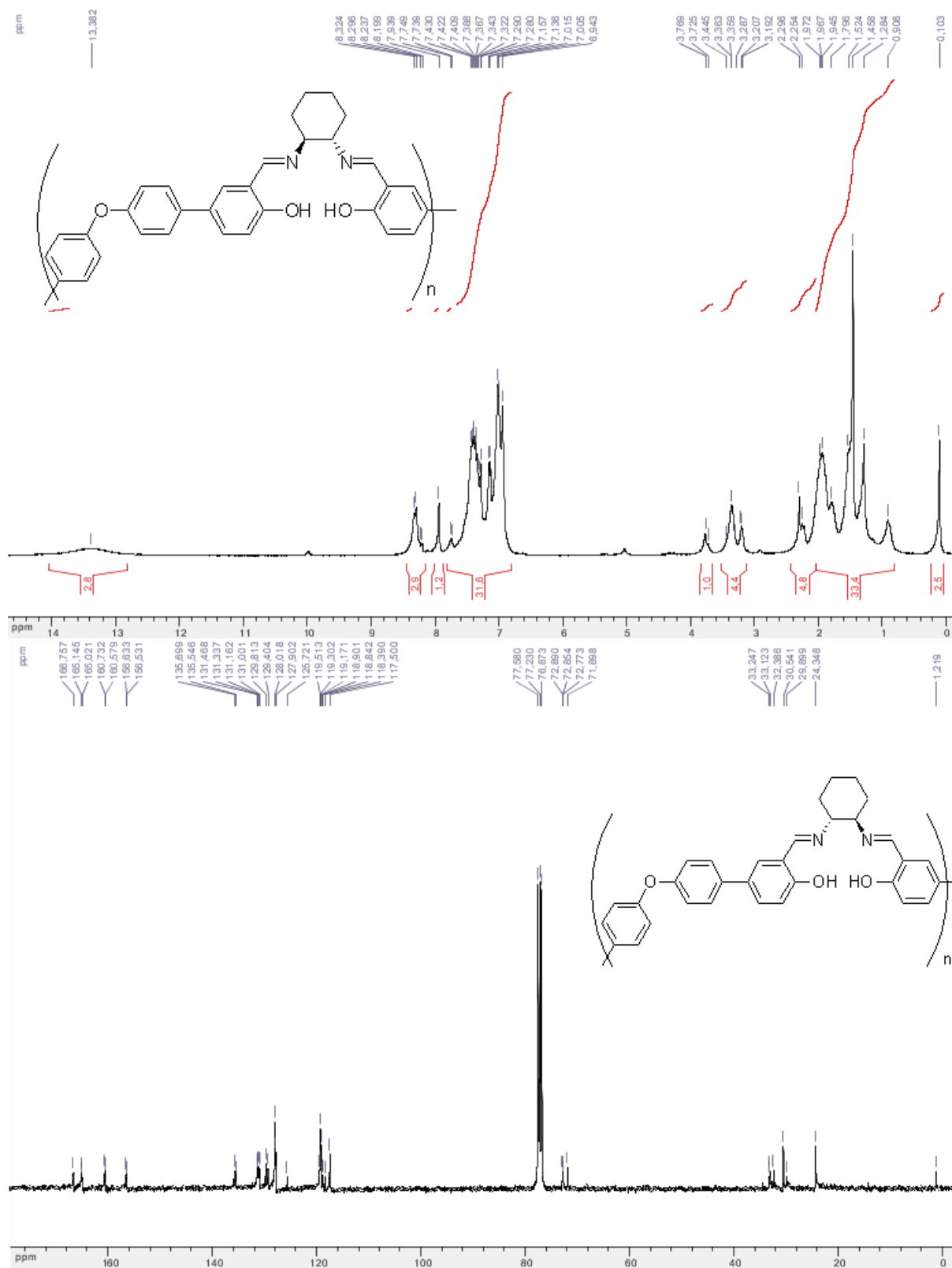


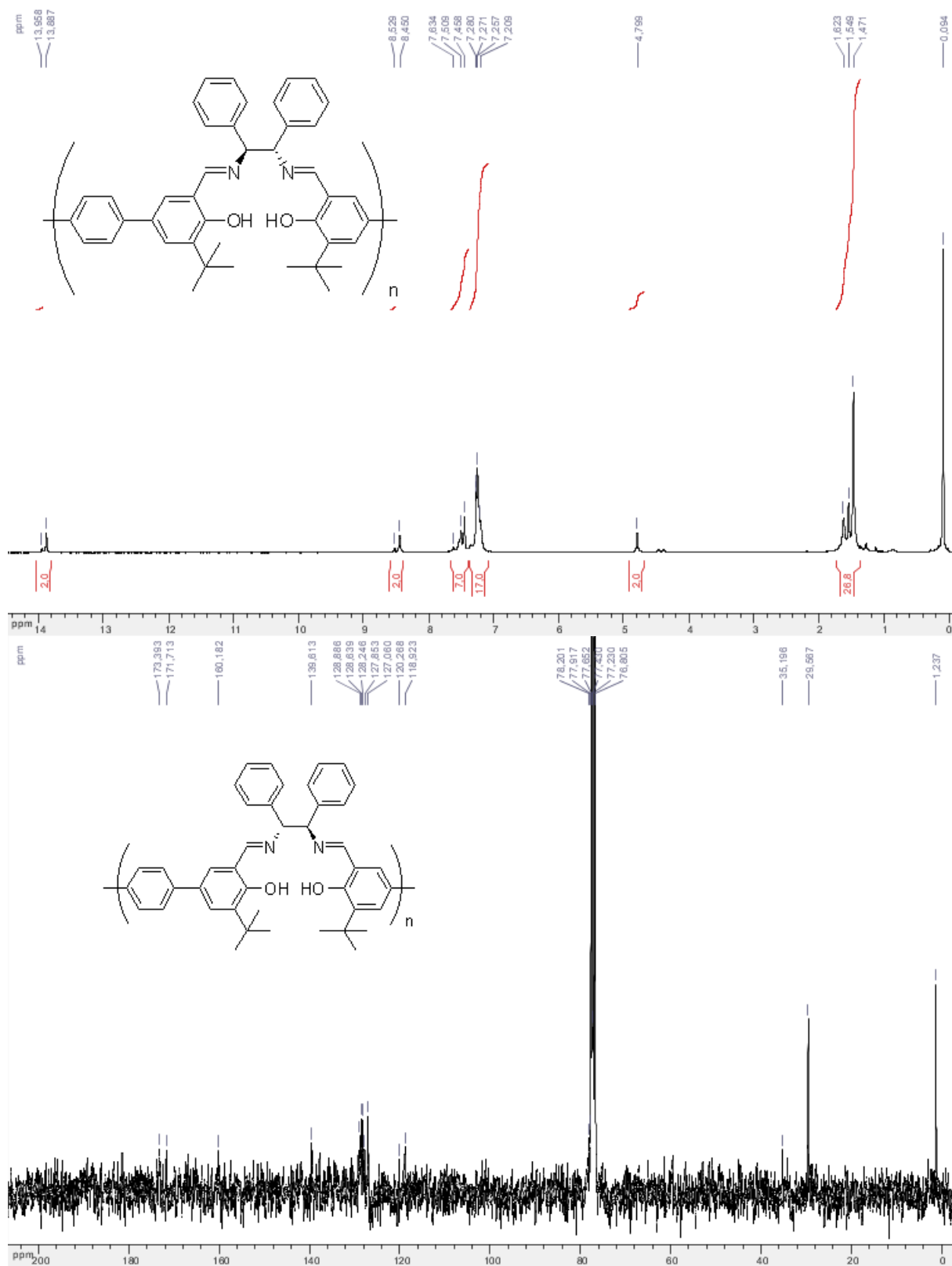
Annexes

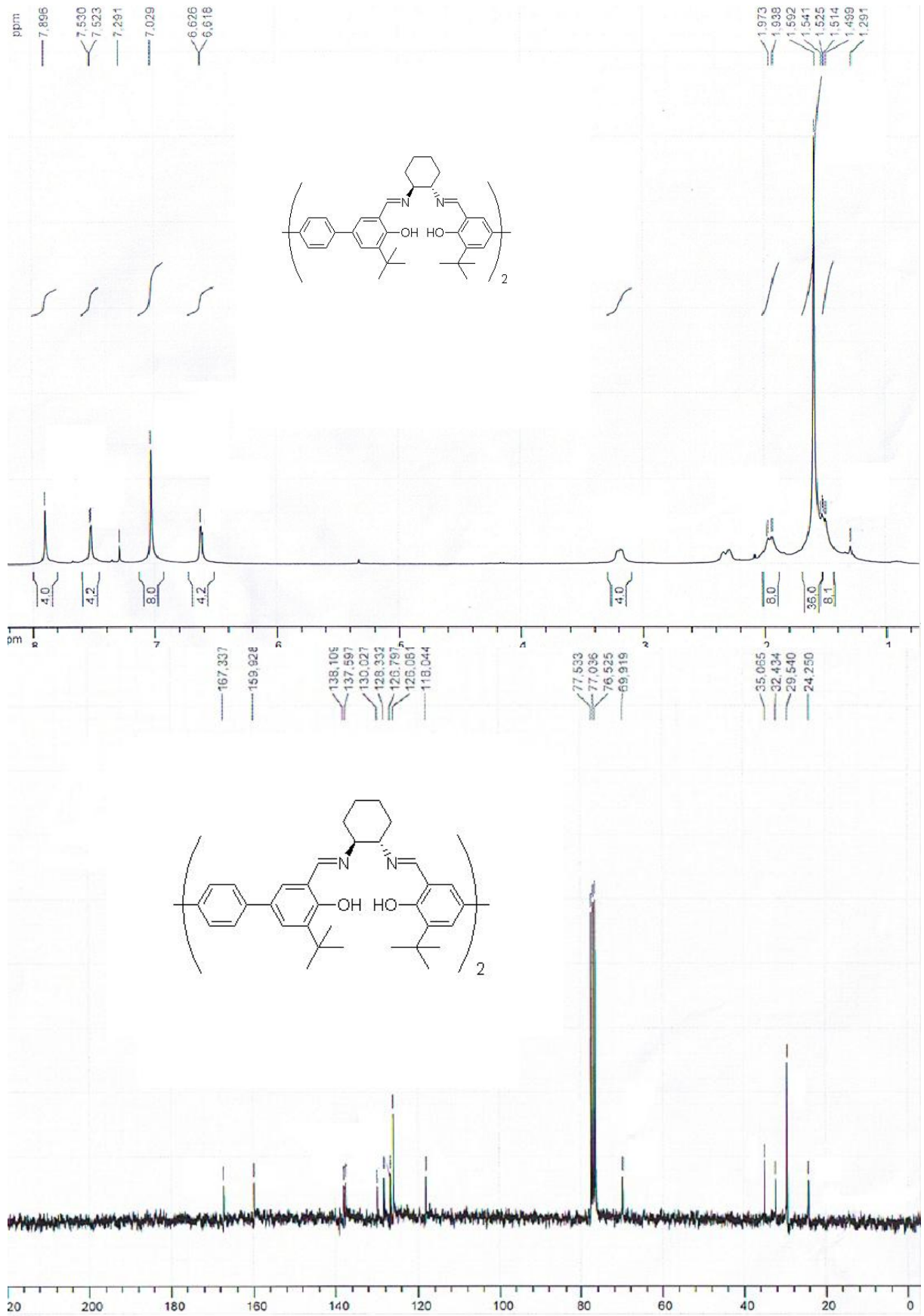


Annexes









Annexes

