



HAL
open science

Nouveaux Complexes Oligomères Cycliques de Salens Chiraux pour la Catalyse Asymétrique

Hiba Dandachi

► **To cite this version:**

Hiba Dandachi. Nouveaux Complexes Oligomères Cycliques de Salens Chiraux pour la Catalyse Asymétrique. Catalyse. Université Paris Saclay (COMUE); Université Libanaise, 2015. Français. NNT : 2015SACLS106 . tel-01665484

HAL Id: tel-01665484

<https://theses.hal.science/tel-01665484>

Submitted on 16 Dec 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.

THESE DE DOCTORAT
DE
UNIVERSITE LIBANAISE
ET DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A L'UNIVERSITE PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE N°571

Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes
ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES ET DE TECHNOLOGIE

Spécialité de doctorat : Chimie

Par

Mme Hiba Dandachi

Nouveaux complexes oligomères cycliques de salens chiraux pour la catalyse
asymétrique

Thèse présentée et soutenue à Beyrouth, le 15 décembre 2015 :

Composition du Jury :

M. El-Kharrat, Salem, Docteur, Université Saint-Joseph, Président, Examineur
M. David, Olivier, Maître de Conférences, Université Versailles St Quentin en Yvelines, Rapporteur
M. Faraj, Mahmoud, Professeur associé, Lebanese International University, Rapporteur
Mme. Schulz, Emmanuelle, Docteur, Université Paris-Sud, Directrice de thèse
M. Hachem, Ali, Professeur, Université Libanaise, Directeur de thèse
Mme Jaber, Nada, Professeur associé, Université Libanaise, Co-directrice de thèse
M. Mellah, Mohamed, Maître de Conférences, Université Paris-Sud, Encadrant de thèse

Dédicaces

*A mes chers parents,
A ma tante Fatima et mon oncle Hassan,*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés,
le fruit de vos innombrables sacrifices,
bien que je vous en acquitterai jamais assez...*

Remerciements

Remerciements

Une page se tourne à l'issue de ces trois ans. Plusieurs personnes ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse, que j'aimerais prendre le temps ici de remercier.

*Tout d'abord, je souhaite remercier le Docteur **Olivier David** et le Docteur **Mohmoud Faraj** d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Je remercie également le Docteur **Salem El-Kharrat** pour avoir consenti à juger ce travail en tant qu'examineur.*

*Je remercie également le Docteur **Emmanuelle Schulz**, chef de l'équipe « Catalyse Moléculaire », et ma directrice de thèse pour son accueil. Je la remercie sincèrement pour avoir consacré une grande partie de son temps au suivi de cette recherche malgré ses nombreuses responsabilités, pour sa disponibilité et les corrections minutieuses qu'elle a apportées à ce manuscrit.*

*Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à ma co-directrice de thèse le Docteur **Nada Jaber** pour sa patience dont elle a fait preuve à chaque étape de ma thèse. Merci d'avoir été si disponible malgré la distance qui nous séparait. Je la remercie entièrement pour la finesse de ses attitudes sur le plan humain le long de ces années et pour ses précieuses directives.*

*Je tiens à remercier le Docteur **Mohamed Mellah**, qui m'a fait profiter de sa riche expérience et de ses connaissances pratiques à la paillasse. Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude pour sa bonne humeur et sa façon d'aborder et de simplifier les difficultés que nous rencontrons, sa gentillesse, sa compréhension et ses conseils avisés.*

*J'adresse également mes remerciements au Professeur **Ali Hachem**, directeur du « Laboratoire de Chimie Médicinale et des Produits Naturels », pour son regard scientifique et la mise en œuvre de moyens nécessaires à l'aboutissement de ma thèse.*

*Un remerciement tout particulier au Professeur **Henri Kagan**, pour son gentil sourire tous les matins et ses encouragements. Son dévouement pour la recherche ajouté à ses qualités humaines n'ont pu que m'apporter le courage et la sollicitude dont j'avais besoin.*

*Un grand merci au Docteur **Ghassan Ibrahim**, à **Emilie Kolodziej** et **Jean-Pierre Baltaze**; j'ai été très sensible à leur grande disponibilité, leurs analyses, leurs conseils et les nombreuses discussions scientifiques échangées durant ma thèse.*

*Je remercie spécialement **Nelly Lecoeur**, pour ses gentils compliments et les bavardages dans le couloir; elle définissait avec son éclat de rire, la joie de vivre.*

*Dès mon premier pas dans le laboratoire, **Mansoura** était toujours là, comme une mère, pour prendre tant soin de moi et me prodiguer son attention. Je la remercie chaleureusement pour les plats marocains succulents (Kouskous, Tajin, Hreira, Mesmen, Mshabak), dans lesquels je trouvais la tendresse et l'amour d'une très chère mère.*

J'en profite également pour remercier toutes les permanents du laboratoire ECM. Merci également à l'ensemble des membres du laboratoire que j'ai côtoyé tous les jours, pour les discussions plaisantes que nous avons pu avoir:

Remerciements

Houssein (pour son aide précieuse), **David Vallée** (pour les discussions autour des « souris » de Jacobsen modifiées), **Nacim** (il faut toujours prendre soin des salens, ce sont des « individus » très sensibles), **Weizhen** (de m'avoir appris le chinois), **Bastien** (de m'avoir appris le verlan), **Guillaume** (pour ses chants), **Marie** (ça me faisait plaisir d'être voisine de paillasse et de partager le même bureau), **Marc** (pour l'ambiance agréable qu'il a pu créer au laboratoire), **Alexandre** (pour ses commentaires « Nos posters, ce sont nos pièces d'identité »), **Romain** et **Clément** (ce fut un réel plaisir de partager avec vous les bons moments des congrès), **Duong** et **Thang** (pour leur calme et leur gentillesse), **Violeta** et **Sara** (pour leur sourire communicatif)... Qu'ils trouvent dans ces mots ma sincère et amicale gratitude.

En parlant de la cantine, je pense à tous qui ont partagé avec nous les repas de midi (le poisson et les pizzas), **Rabih**, **Joumada**, **Ammar**, **Fatima**, **Hawraa**, **Houssein**... Merci **Fatima** et **Hawraa**, d'être juste-là ! Merci pour les pauses-café, les plats turques, les plats indiens, les anniversaires, les sorties et les fous rires partagés... Bref, pour tous ces précieux moments et pour votre amitié.

Je remercie tous les gens de LCM PN d'avoir rendu mes séjours parmi vous agréables. Merci à **Marwa** et **Assaad**, avec qui j'ai énormément apprécié de travailler; je vous remercie pour les nombreux moments de rigolade. Je remercie spécialement **Sadika** et **Loyal** pour les rires partagés, les selfies et les deliveries Burger King; merci d'être devenues de très chères amies, travailler avec vous a été un réel bonheur.

J'ai aussi une pensée pour mes roommates, **Fatima**, **Manal** et **Eva**. Je vous remercie d'avoir partagé ensemble les chambres, les bons plats, les rires et le trajet Tripoli-Beyrouth. Un merci tout particulier pour les chocolats d'**Assala** et ses visites à Paris; je te souhaite plein de courage pour la suite de ta thèse. Un merci tout spécial à **Al-Batoul**, je te souhaite plein de succès dans ta carrière et tant de bonheur avec ton fiancé.

Je n'oublierai pas **Fida**, ma meilleure amie de mon parcours étudiant. De sa part, j'ai toujours reçu non seulement ses encouragements, mais aussi de précieux conseils et un soutien indéfectible. Qu'il me soit permis d'exprimer ici mes sincères remerciements.

Je rends un hommage particulier à ma tante **Fatima** et mon oncle **Hassan** pour l'épaule qu'ils m'ont toujours tendue. Ils sont sans doute fiers de me voir passer le grade de « Docteur ». J'ajoute un merci délicat à mes tantes **Ghoussoun**, **Fida**, **Rima** et **Nada**.

Enfin, ces quelques mots couchés sur le papier ne suffiront jamais à exprimer tout ce que je dois à mes **parents**. Je leur suis plus qu'extrêmement reconnaissante pour l'effort de scolarisation qu'ils ont consenti, pour tant de sacrifices, leurs encouragements et leur soutien inconditionnel. Je leur dois tout, et rien de tout cela n'aurait été possible sans eux. J'espère qu'aujourd'hui vous serez fiers de moi, comme je le suis de vous.

J'adresse une pensée très particulière à mon frère, **Mohamad**, dont je suis très fière! Bon courage pour ta carrière. Je souhaite plein de courage à mes sœurs **Rim** et **Nada** que j'aime tant, pour la suite de leurs études. Tous mes vœux de bonheur à **Ghina** et son fiancé **Ahmad**, bon courage pour la suite de leurs thèses.

J'ai enfin une tendre pensée à **Abdouli**, qui, par quelque alchimie, a su extraire de son cœur, pour les refondre ensemble, réconfort, compréhension, patience et respect, pour créer cet atome qu'on appelle l'amour. Ton accompagnement dans les moments de joie, ton soutien total et sans faille, même dans les moments délicats et ton encouragement permanent, m'ont permis d'aller au bout de cette aventure. Bon courage pour la dernière ligne droite de ta thèse mon chimiste.

Titre : Nouveaux complexes oligomères cycliques de salens chiraux pour la catalyse asymétrique

Mots clés : calixsalen, catalyse asymétrique hétérogène, hydrolyse des époxydes, coopération bimétallique, catalyse hétérobimétallique et chimie click

Résumé : Les ligands de type salen constituent la pierre angulaire des travaux décrits dans cette thèse. L'attention particulière portée aux complexes chiraux correspondants est due à leur utilisation comme catalyseurs énantiosélectifs versatiles pour promouvoir une large gamme de réactions d'intérêt. Dans le contexte de la catalyse asymétrique hétérogène, nous nous focalisons plus particulièrement sur l'élaboration de catalyseurs polymères cycliques de salens chiraux, appelés complexes calixsalens.

Ainsi, nous avons mis au point une voie d'accès directe aux calixsalens de cobalt (III) par polycondensation. Ces complexes testés en tant que catalyseurs dans le dédoublement cinétique dynamique hydrolytique de l'épibromohydrine peuvent être facilement récupérés par simple filtration du milieu réactionnel et réutilisés dans une nouvelle transformation. Ces ligands cycliques permettent donc la préparation de complexes homobimétalliques capables de

réaliser une double activation efficace de l'époxyde et de l'eau, conduisant au produit ciblé avec des rendements et des sélectivités élevés.

Nous avons également rapporté l'utilisation de ces mêmes calixsalens de cobalt (III) en présence des complexes analogues de manganèse (III) dans la réaction d'hydrolyse des époxydes méso. Ce système de catalyse hétérobimétallique s'est révélé encore plus sélectif que le système homobimétallique impliquant les catalyseurs de cobalt seuls.

Suite à ces résultats, nous avons tenté de préparer des complexes de salens hétérobimétalliques, dans lesquels deux métaux différents sont présents sur le même macrocycle. Pour ce faire, nous avons choisi d'explorer la chimie click pour coupler des complexes salens porteurs de différents métaux, modifiés les uns par des fonctions alcynes, les autres par des groupements azotures.

Title : Novel oligomeric chiral cyclic salen complexes for asymmetric catalysis

Keywords : calixsalen, heterogeneous asymmetric catalysis, hydrolysis of epoxydes, bimetallic cooperation, heterobimetallic catalysis and click chemistry

Abstract : This thesis work takes place in the broad context of salen chemistry. A special attention is given to corresponding chiral complexes used as versatile enantioselective catalysts for a wide range of reactions of interest. In the context of heterogeneous asymmetric catalysis, we focus specifically on the development of polymeric, cyclic, chiral salen catalysts, named calixsalen complexes.

Thus, we have developed an easy access to calixsalen cobalt (III) complexes by a facile polycondensation route. These calixsalens were used as catalysts to promote the dynamic hydrolytic kinetic resolution of epibromohydrin. They are easily recovered from the reaction mixture by a simple filtration. These cyclic complexes allowed the formation of homobimetallic species responsible for an

efficient dual activation of both the epoxide and water, delivering the targeted product in both high yield and selectivity.

We have also reported the use of a combination of cobalt and manganese calixsalen complexes in the hydrolysis of meso epoxydes. This dual heterobimetallic system proved to be even more selective than the homobimetallic one, in which cobalt complexes were only engaged.

Based on these results, we have attempted preparing heterobimetallic salen complexes, wherein two different metals should be closely associated into the same macrocycle. Towards this aim, we explored click chemistry to couple alkyne- and azide-functionalized monomeric salen complexes coordinated to two different metals.



TABLE DES MATIÈRES

Introduction Générale	1
CHAPITRE 1 - Catalyseurs Calixsalens Chiraux de Cobalt pour la Catalyse Coopérative	8
1.1. Introduction	8
1.1.1. Synthèse et catalyse asymétrique	8
1.1.2. Réaction de dédoublement cinétique hydrolytique (HKR).....	10
1.1.3. Catalyse multimétallique coopérative	14
1.1.4. Recherche d'un catalyseur hétérogène pour la HKR	25
1.2. Résultats et discussion	29
1.2.1. Travaux antérieurs de l'équipe	29
1.2.2. Synthèse des calixsalens	34
1.2.3. Purification des calixsalens	39
1.2.4. Synthèse des complexes de cobalt	40
1.2.5. Caractérisation des complexes calixsalens	41
1.2.6. Tests catalytiques	45
1.3. Conclusion.....	52
CHAPITRE 2 - Catalyseurs Calixsalens Chiraux de Cobalt et de Manganèse pour la Catalyse Hétérobimétallique	53
2.1. Introduction.....	53
2.1.1. Catalyse hétérobimétallique	53
2.1.2. Hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène	61
2.1.3. Catalyse hétérobimétallique pour l'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène	62
2.2. Résultats et discussion.....	63
2.2.1. Complexes calixsalens de cobalt et de manganèse	63
2.2.2. Utilisation des calixsalens de cobalt et de manganèse	72
2.2.3. Application de la catalyse hétérobimétallique à d'autres époxydes.....	83
2.2.4. Synthèse et valorisation d'un calixsalen hétérobimétallique de cobalt et de manganèse	87
2.3. Conclusion	90
CHAPITRE 3 - Synthèse de Complexes Salens Chiraux Hétérobimétalliques par Chimie Click	91
3.1. Introduction.....	91
3.1.1. Catalyse monométallique, homobimétallique et hétérobimétallique	91
3.1.2. Développement des systèmes hétérobimétalliques à base de salen.....	92
3.1.3. Synthèse de complexes hétérobimétallique par Chimie Click	100
3.2. Résultats et discussion.....	106

Table des matières

3.2.1. Méthodologie de synthèse	106
3.2.2. Synthèse des aldéhydes	109
3.2.3. Synthèse des ligands salens modifiés	113
3.2.4. Synthèse des complexes monomères de salens.....	115
3.2.5. Tentatives de synthèse des complexes hétérobimétalliques par chimie click.....	124
3.3. Conclusion	127
Conclusion Générale	128
Materials and Methods.....	130
Experimental section.....	132
Appendices.....	188
References.....	210

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Quelques exemples de l'HKR des époxydes terminaux.	11
Tableau 2: Résultats de l'HKR en présence du catalyseur oligosalen cyclique de cobalt.	19
Tableau 3: Résultats de l'HKR de l'épichlorohydrine en présence du catalyseur immobilisé sur le polystyrène.	21
Tableau 4: Résultats de l'HKR en présence du catalyseur bis-urée.	25
Tableau 5: Contrôle du rendement et de la taille du macrocycle en fonction de la concentration du mélange réactionnel.	38
Tableau 6: HKR dynamique de l'épibromohydrine en présence de (7).	47
Tableau 7: HKR dynamique de l'épibromohydrine en présence de (7b).	48
Tableau 8: HKR dynamique de l'épibromohydrine en présence de (7c).	49
Tableau 9: Effet des ligands axiaux sur l'énantiosélectivité de l'HKR de l'épibromohydrine.	58
Tableau 10: Effet de la présence du complexe de manganèse en tant qu'additif sur l'énantiosélectivité de l'HKR de l'épibromohydrine.	59
Tableau 11: Déplacements chimiques des protons imines dans les macrocycles étudiés.	67
Tableau 12: Proportions des macrocycles dans le mélange réactionnel.	67
Tableau 13: Résultats de l'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène en présence des (S,S)-calixsalens de cobalt.	75
Tableau 14: Résultats de l'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène en présence d'un mélange de (S,S)-calixsalen de cobalt et (S,S)-calixsalen de manganèse.	78
Tableau 15: Tests catalytiques à grande échelle en présence d'un mélange de (20) et de (23).	79
Tableau 16: Tests catalytiques en présence d'un mélange de (20) et de (26).	82
Tableau 17: Résultats de l'hydrolyse de l'oxyde de cyclopentène en présence du (S,S)-calixsalen de cobalt (20).	84
Tableau 18: Résultats de l'hydrolyse de l'oxyde de cyclopentène en présence des calixsalens (20) et (23) en mélange.	84
Tableau 19: Résultats de l'hydrolyse de l'HKR dynamique en présence des calixsalens (17) et (21) en mélange.	86
Tableau 20: Comparaison des résultats de l'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène entre le mélange de calixsalens (20) et (23) et le calixsalen (28).	89
Tableau 21: Complexes salens porteurs de groupements azotures.	122
Tableau 22: Complexes salens porteurs de groupements alcynes.	123

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Ligand DIOP de symétrie C ₂	2
Figure 2: Structure de base du salen.....	3
Figure 3: Types de réactions et excès énantiomériques atteints (entre parenthèses) en utilisant des complexes chiraux de métal-salen comme catalyseurs.	4
Figure 4: Activation par coopération de deux métallosalens de structure identique.....	5
Figure 5: Méthode de préparation des composés optiquement actifs.....	9
Figure 6: Schéma général du dédoublement cinétique.	9
Figure 7: Schéma général du dédoublement cinétique dynamique.	10
Figure 8: HKR des époxydes terminaux.	11
Figure 9: HKR dynamique de l'épibromohydrine.	12
Figure 10: Mécanisme de la réaction HKR.....	13
Figure 11: Activation bimétallique coopérative de l'époxyde.	14
Figure 12: Premier catalyseur binucléaire de salen élaboré par Jacobsen.	15
Figure 13: Catalyseur binucléaire basé sur un squelette du calix[4]arène.	15
Figure 14: Résultats de la HKR en présence du catalyseur binucléaire basé sur un squelette du calix[4]arène (les résultats obtenus avec le catalyseur de Jacobsen sont présentés entre parenthèses).	16
Figure 15: Catalyseur dimère cyclique de cobalt avec des liens trigols.	17
Figure 16: Résultats de la HKR en présence du catalyseur dimère cyclique de salen.	17
Figure 17: Catalyseur oligosalen cyclique de cobalt avec des liens flexibles.	18
Figure 18: Catalyseur oligosalen cyclique obtenu par métathèse.....	19
Figure 19: HKR de l'épichlorohydrine.	20
Figure 20: Catalyseur salen-Co immobilisé sur du polystyrène.....	20
Figure 21: Catalyseur Salen-Co immobilisé sur de la silice.	21
Figure 22: HKR de l'oxyde de 4-hydroxy-1-butène.	22
Figure 23: Résine insoluble de bisalen-DVB.....	22
Figure 24: Immobilisation du catalyseur salen-Co dans des nanocages des matériaux mésoporeux.	23
Figure 25: Catalyseur bis-urée auto-assemblé par des interactions intramoléculaires.	24
Figure 26: HKR des époxydes terminaux catalysée par le catalyseur bis-urée.	24
Figure 27: Polymérisation des complexes salens par voie chimique.	26
Figure 28: (S,S)-calixsalen à base de chrome.....	27
Figure 29: (S,S)-calixsalen sous forme réduite à base de cuivre.	27
Figure 30: Réaction de Henry asymétrique catalysée par le (S,S)-calixsalen-cuivre.....	28
Figure 31: Synthèse du calixsalen (C) par polycondensation.	29
Figure 32: Spectre MALDI-TOF du calixsalen (C).....	30
Figure 33: Spectre RMN-1H du calixsalen (C) dans le CDCl ₃	31
Figure 34: Spectre RMN-1H 2D DOSY du calixsalen (C) dans le CDCl ₃	32
Figure 35: Structure optimisée du tétramère.	33
Figure 36: Structure optimisée du trimère.	33
Figure 37: Structure optimisée du dimère.....	33
Figure 38: HKR de l'épibromohydrine.	34
Figure 39: Schéma réactionnel de la synthèse du dialdéhyde.	35
Figure 40: Formation des calixsalens par polycondensation.	36
Figure 41: Zone des imines en RMN-1H du brut réactionnel dans (CDCl ₃).	37
Figure 42: Synthèse des complexes calixsalens de cobalt.	41

Liste des figures

Figure 43: Spectroscopie de masse ESI-HR de l'espèce (6a).....	42
Figure 44: Analyse UV-visible des espèces salens-dimères.	42
Figure 45: Spectres obtenus en IR pour le trimère (5b) (bleu) et le complexe Co(II) correspondant (6b) (rose).....	44
Figure 46: Spectres obtenus en IR pour le tétramère (5c) (bleu) et le complexe Co(II) correspondant (6c) (rose).....	44
Figure 47: Spectres obtenus en IR pour le mélange de macrocycle (5) (bleu) et les complexes Co(II) correspondants (6) (rose).	45
Figure 48: HKR dynamique de l'épibromohydrine.	46
Figure 49: Protection des diols sous forme acétonide.	46
Figure 50: Suivi cinétique de la réaction HKR.....	50
Figure 51: Activation bimétallique de l'épibromohydrine.	51
Figure 52: Activation double par catalyse asymétrique coopérative bimétallique.	54
Figure 53: Structure du (<i>R</i>)-GaLB.	54
Figure 54: Ouverture des époxydes méso par le 4-méthoxyphénol en utilisant (<i>R</i>)-GaLB.	55
Figure 55: Système hétérobimétallique Ni-La pour la réaction de décarboxylation de l'acide 3-(benzylthio)-3-oxopropanoïque.	55
Figure 56: Complexe de gallium(III) et d'ytterbium (III).....	56
Figure 57: Réaction d' α -addition des isocynoacétamides aux aldéhydes.....	56
Figure 58: Existence d'une voie monométallique dans le mécanisme de la HKR des époxydes terminaux. .	57
Figure 59: HKR de l'épibromohydrine catalysée par des salens de cobalt modifiés par du thiophène.....	58
Figure 60: HKR de l'épibromohydrine catalysée par des salens de cobalt en présence des salens de manganèse.....	59
Figure 61: Mécanisme proposé de la HKR catalysée par un système de catalyse double.	60
Figure 62: Hydrolyse asymétrique de l'oxyde de cyclohexène.	60
Figure 63: Hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène en présence de l'oligomère de Jacobsen.....	61
Figure 64: Calixsalens de cobalt (III).	63
Figure 65: Couplage de type Suzuki-Miyaura pour la préparation du dialdéhyde (4).	64
Figure 66: (<i>S,S</i>)-calixsalen avec un pont phényl.....	64
Figure 67: Couplage de Suzuki vers des structures variées de dialdéhydes.	65
Figure 68: (<i>S,S</i>)-calixsalens avec des ponts de structures variées.....	66
Figure 69: Synthèse des (<i>S,S</i>)-calixsalens de cobalt.....	69
Figure 70: Synthèse des (<i>S,S</i>)-calixsalens de manganèse.....	69
Figure 71: Spectres obtenus en IR pour le macrocycle (10) (bleu) et le complexe cobalt(III) correspondant (17) (rose).....	71
Figure 72: Spectres obtenus en IR pour le macrocycle (10) (bleu) et le complexe manganèse(III) correspondant (21) (orange).....	71
Figure 73: Hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène en présence du catalyseur salen-CoAc de Jacobsen.....	72
Figure 74: Hydrolyse asymétrique de l'oxyde de cyclohexène en présence de (<i>S,S</i>)-calixsalen de cobalt. ...	73
Figure 75: (<i>S,S</i>)-calixsalens de cobalt testés en hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène.	74
Figure 76: (<i>S,S</i>)-calixsalen de cobalt (19).	76
Figure 77: (<i>S,S</i>)-calixsalens de manganèse testés en hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène.....	77
Figure 78: Hydrolyse asymétrique de l'oxyde de cyclohexène en présence d'un mélange de (<i>S,S</i>)-calixsalen de cobalt et (<i>S,S</i>)-calixsalen de manganèse.....	77
Figure 79: Hydrolyse asymétrique de l'oxyde de cyclohexène à grande échelle en présence d'un mélange de (20) et (23).....	79
Figure 80: (<i>R,R</i>)-calixsalen ponté par un groupement benzothiadiazole.....	80
Figure 81: (<i>R,R</i>)-calixsalen de manganèse.....	81

Liste des figures

Figure 82: Hydrolyse asymétrique de l'oxyde de cyclohexène en présence d'un mélange de (20) et (25) ...	81
Figure 83: Hydrolyse asymétrique de l'oxyde de cyclopentène.	83
Figure 84: HKR dynamique de l'épibromohydrine en présence d'un mélange de calixsalens (17) et (21). .	85
Figure 85: Calixsalen hétérobimétallique de cobalt et de manganèse.....	88
Figure 86: Spectre obtenu en IR pour le calixsalen hétérobimétallique de cobalt et de manganèse.....	88
Figure 87: Hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène en présence du calixsalen (26).	89
Figure 88: Technique de synthèse par étapes développée par Kleij.....	92
Figure 89: Catalyseurs homo- et hétérobimétalliques développés par Kim.....	93
Figure 90: Dédoublage cinétique de l'épichlorohydrine en présence des phénols.....	93
Figure 91: Catalyseurs salens polymériques hétérobimétalliques.	94
Figure 92: Mécanisme proposé pour l'HKR des époxydes terminaux, catalysée par des complexes hétérométalliques de salens cobalt - indium.....	95
Figure 93: Catalyseur de salen supramoléculaire allostérique.	96
Figure 94: Polymère complexe de Mn et de Cu développé par Hupp.....	97
Figure 95: Réaction d'époxydation énantiosélective.	97
Figure 96: Unité structurelle du MOF1 (à gauche) - Structure tridimensionnelle du MOF1 (à droite). (Figure extraite de la référence 85).....	99
Figure 97: Activation bimétallique coopérative de l'époxyde et de l'eau dedans la cavité du MOF2. (Figure extraite de la référence 85).....	99
Figure 98: Stratégie de la chimie click entre les complexes alcynes et azotures de salens.	100
Figure 99: Cycloaddition de Huisgen.....	101
Figure 100: Mécanisme proposé de la CuAAC.....	102
Figure 101: Couplage des complexes de Ru et de salen-Ni par la réaction click.	104
Figure 102: Double CuAAC dans un système encombré.....	105
Figure 103: Structures macrocycliques possibles.	106
Figure 104: Permutations possibles pour les structures linéaires.	107
Figure 105: Complexes monomères à synthétiser.	108
Figure 106: Structures des aldéhydes préparés.....	109
Figure 107: Voie de synthèse des aldéhydes porteurs d'une fonction azoture.....	110
Figure 108: Voie de synthèse de l'aldéhyde (16).	111
Figure 109: Voie de synthèse des aldéhydes à structure biphényle.	113
Figure 110: Ligands salens porteurs des groupements azotures.....	114
Figure 111: Ligands salens porteurs des groupements alcynes.....	115
Figure 112: Complexes salens monomères de cobalt.....	116
Figure 113: Complexes salens monomères de nickel.....	118
Figure 114: Formation du dimère par empilement π - π	119
Figure 115: Complexe salen monomère d'aluminium.....	119
Figure 116: Complexe salen monomère de manganèse.....	120
Figure 117: Structures des ligands testés pour leur aptitude à complexer le cuivre(II).....	121
Figure 118: Test de la réaction click entre les complexes (54) et (57).....	124
Figure 119: Test de la réaction click entre les complexes (55) et (51) ou (52).	126

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DE SIGLES ET DE SYMBOLES

Abréviations

arom aromatique

Cat* catalyseur chiral

CH carbone tertiaire

conv. conversion

Cq carbone quaternaire

d doublet

dd doublet dédoublé

ee excès énantiomérique

équiv. ou equiv. équivalent(s)

K_{inv} constante d'inversion

m multiplet

M masse moléculaire

P produit

Rdt rendement

rf facteur de rétention

S substrat

t temps

t. a. température ambiante

***t*Bu** *tert*-butyl

Sigles et acronymes

ARO asymmetric ring opening

ATR attenuated total reflectance

BINOL 1,1'-Bi(2-naphthol)

CPG chromatographie en phase gazeuse

DCM dichlorométhane

DIOP 2,3-O-isopropylidène-2,3-dihydroxy-1,4-bis (diphénylphosphino) butane

DME diméthoxyéthane

DMF diméthylformamide

DOSY diffusion-ordered spectroscopy

ECM équipe de catalyse moléculaire

ED étape déterminante

ESI electrospray ionization

HKR hydrolytic kinetic resolution

HR haute résolution

ICMMO Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay

IR infrarouge

LCMPN Laboratoire de Chimie Médicinale et des Produits Naturels

LPTS lutidinium *para*-toluènesulfonate

MALDI-TOF matrix-assisted laser desorption/ionization – time of flight

MOF metal-organic frameworks

MW molecular weight

PE petroleum ether

pH potentiel hydrogène

RMN résonance magnétique nucléaire

SBA santa barbara amorphes

TBAF fluorure de tétra-*n*-butylammonium

THF tétrahydrofurane

TMS triméthylsilyl

TMSN₃ azoture de triméthylsilyle

Liste des abréviations, de sigles et de symboles

UV-vis. ultraviolet-visible

Unités

h heure(s)

Hz hertz

m/z masse/charge

MHz mégahertz

min minutes

ppm partie par million

Formules chimiques

AcOEt acétate d'éthyle

AcOH acide acétique

AlCl₃ chlorure d'aluminium

Br₂ dibrome

(CH₂O)_n paraformaldéhyde

CDCl₃ chloroforme deutéré

CH₂Cl₂ dichlorométhane

CHCl₃ chloroforme

CH₃CN acétonitrile

CH₃NO₂ nitrométhane

CoCl₂ chlorure de cobalt

Co(NO₃)₂ nitrate de cobalt (II)

Co(NO₃)₃ nitrate de cobalt (III)

Co(OAc)₂.4H₂O acétate de cobalt(II)
tetrahydraté

CuI iodure de cuivre

CuSO₄.5H₂O sulfate de cuivre pentahydraté

Et₂O diéthyléther

Et₃N triéthylamine

EtOAc ethyl acetate

EtOH éthanol

FeCl₃ chlorure de fer

GaCl₃ chlorure de gallium

Ga(OiPr)₃ isopropylate de gallium

H₂O eau

HCl acide chlorhydrique

InCl₃ chlorure d'indium

K₂CO₃ carbonate de potassium

KOAc acétate de potassium

La(OiPr)₃ isopropylate de lanthane

MeOH méthanol

MgCl₂ chlorure de magnésium

Mn(OAc)₂.4H₂O acétate de manganèse
tetrahydraté

Na₂CO₃ carbonate de sodium

Na₂S₂O₃ thiosulfate de sodium

NaCl chlorure de sodium

NaHCO₃ hydrogénocarbonate de sodium

NiCl₂ chlorure de nickel

NaN₃ azoture de sodium

Ni(NO₃)₂ nitrate de nickel

Ni(OAc)₂ acétate de nickel

Ni(OAc)₂.4H₂O acétate de nickel
tetrahydraté

O₂ dioxygène

Pd(ddpf)Cl₂ chlorure de [1,1'-bis
(diphénylphosphino) férrocène] palladium(II)

Pd(PPh₃)₄ tétrakis(triphényl
phosphine)palladium(0)

Liste des abréviations, de sigles et de symboles

Pd(PPh₃)₂Cl₂ chlorure de
bis(triphénylphosphine)palladium(II)

PhCl chlorobenzène

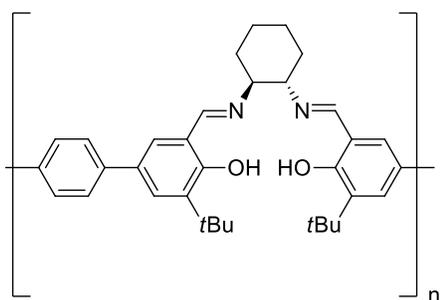
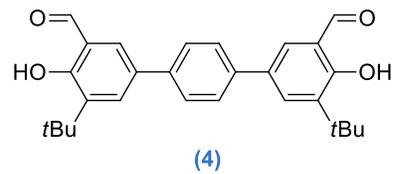
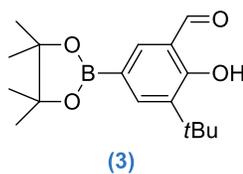
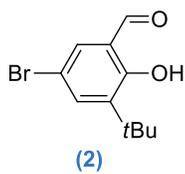
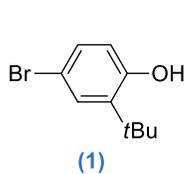
Yb(OTf)₃ trifluorométhanesulfonate
d'ytterbium

ZnCl₂ chlorure de zinc

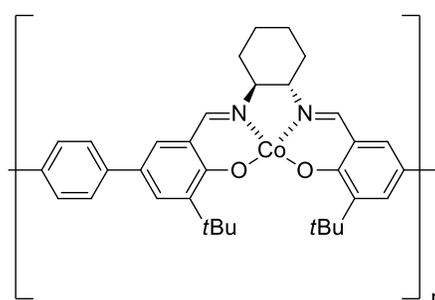
Zn(NO₃)₂ nitrate de zinc

LISTE DES MOLÉCULES

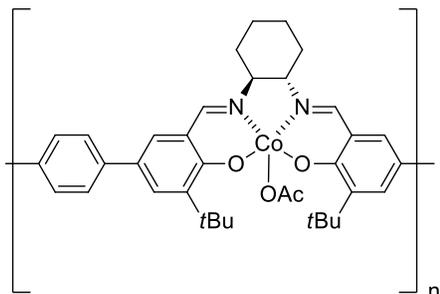
Chapitre 1



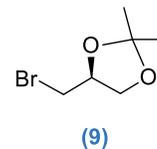
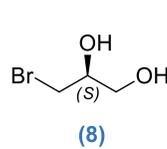
(5) : n=5 (7%), n=4 (49%), n=3 (20%), n=2 (24%)
 (5a) : n= 2
 (5b) : n= 3
 (5c) : n= 4



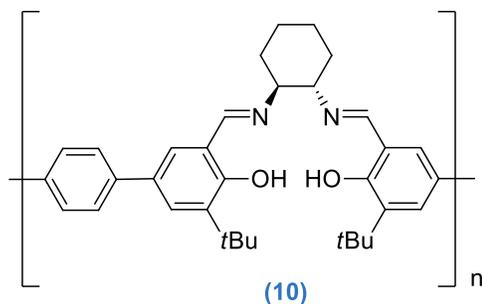
(6) : n= 3, 4
 (6b) : n= 3
 (6c) : n= 4



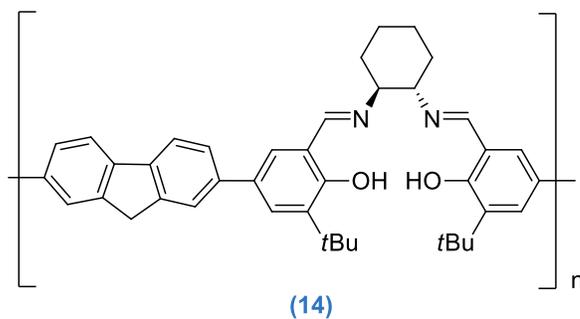
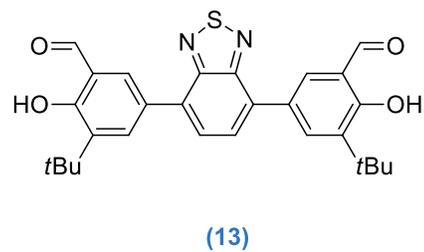
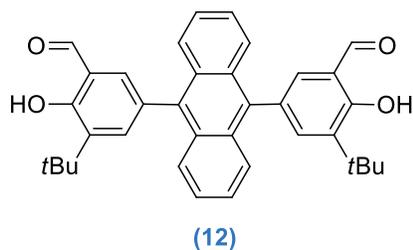
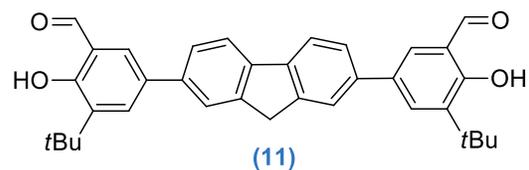
(7) : n= 3, 4
 (7b) : n= 3
 (7c) : n= 4



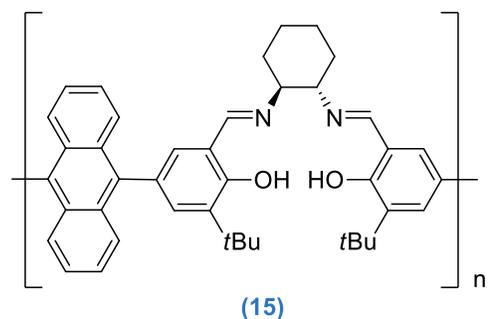
Chapitre 2



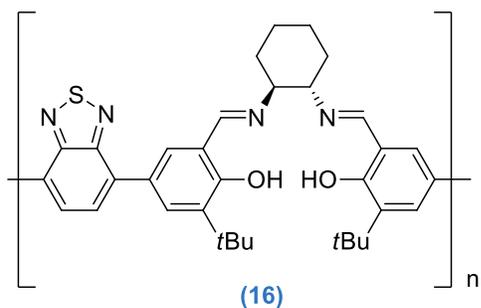
n=5 (4%), n=4 (70%), n=3 (15%), n=2 (11%)



n=5 (24%), n=4 (76%)

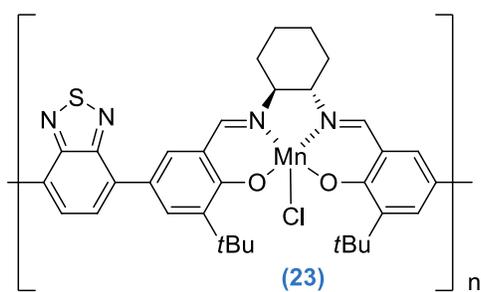
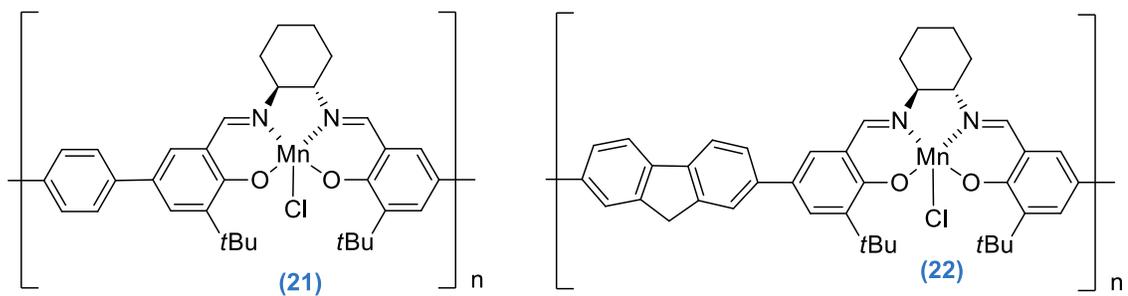
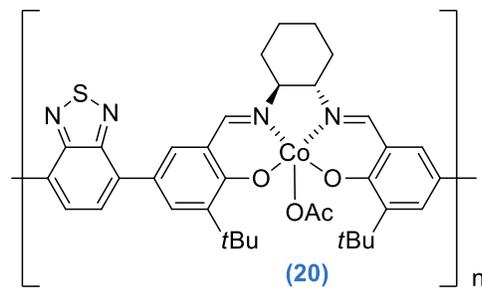
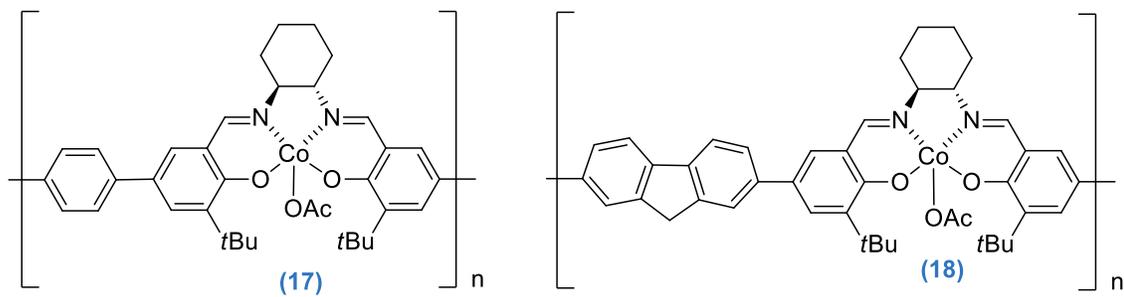


n=5 (7%), n=4 (93%)

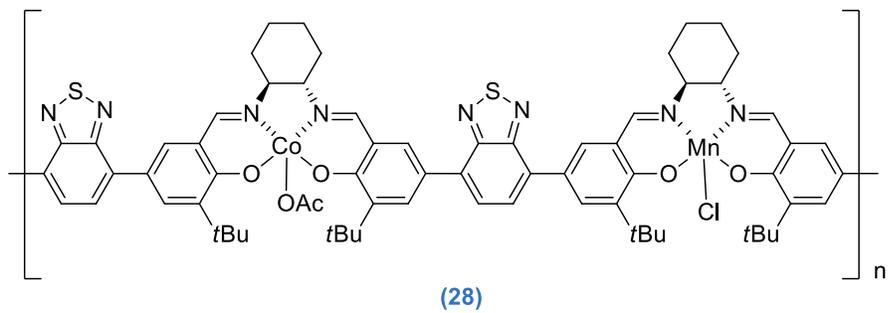
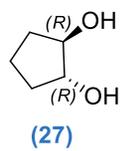
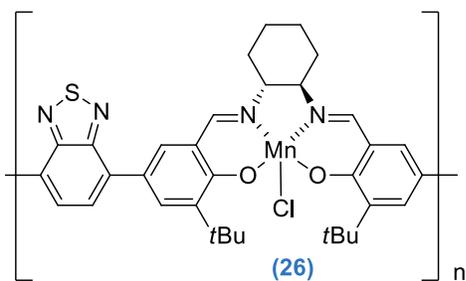
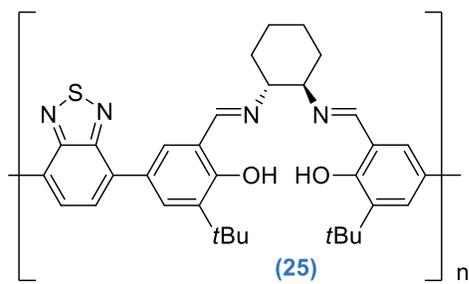
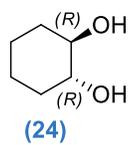


n=5 (8%), n=4 (82%), n=3 (10%)

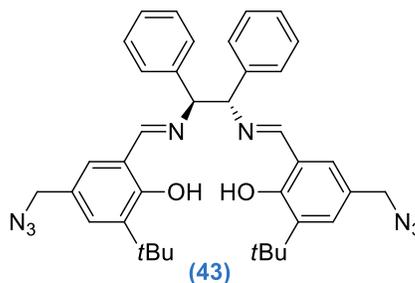
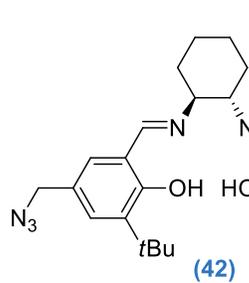
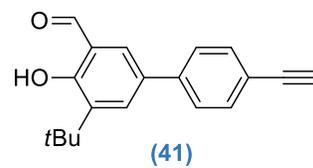
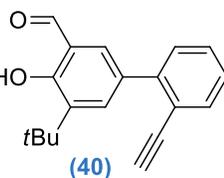
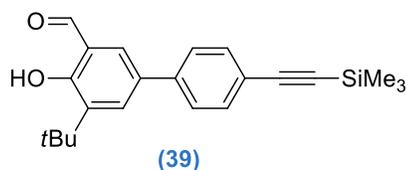
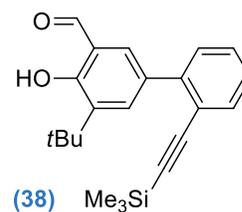
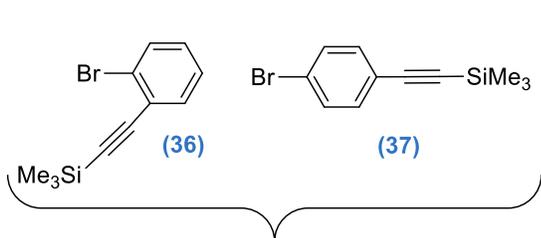
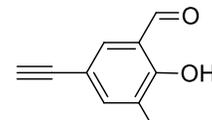
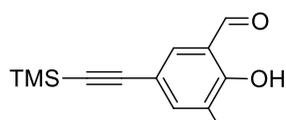
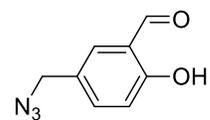
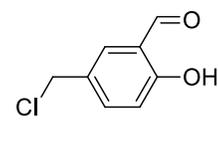
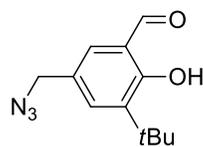
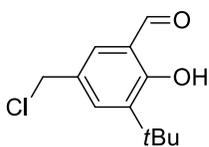
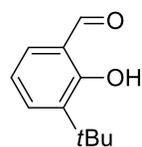
Liste des molécules



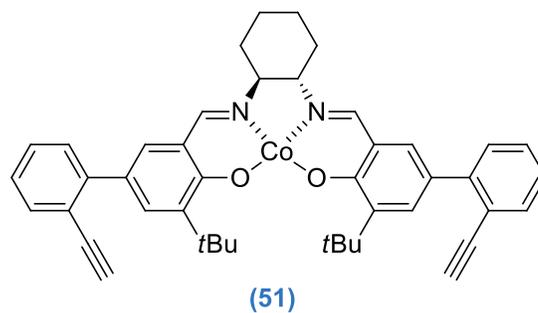
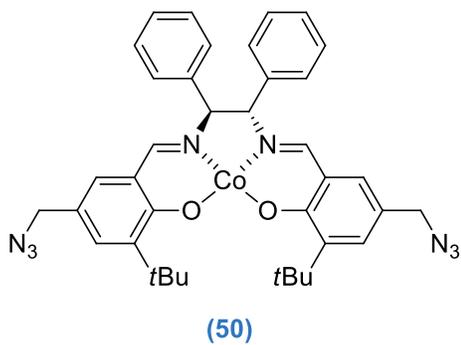
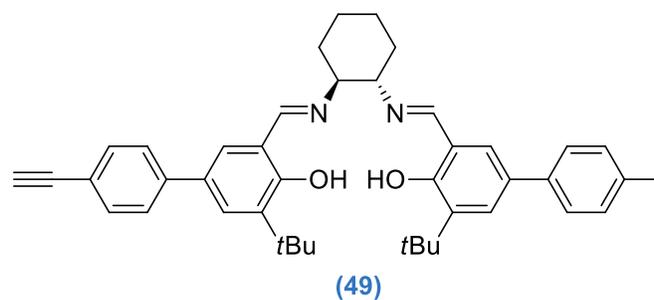
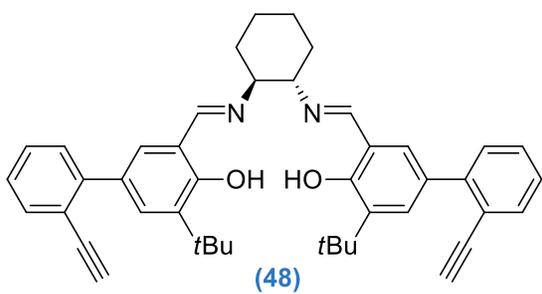
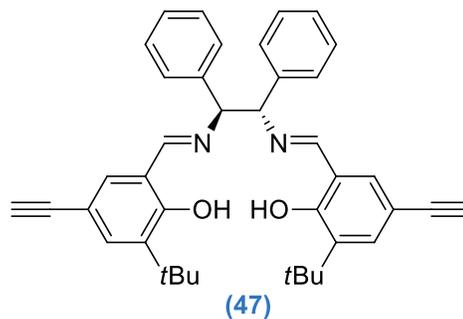
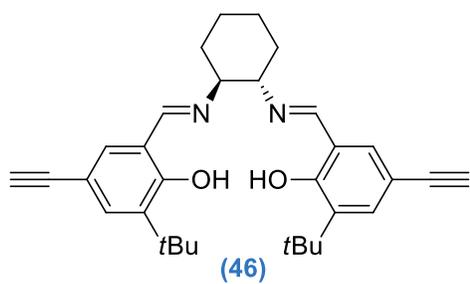
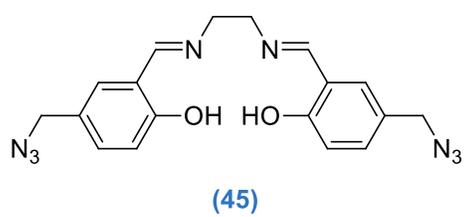
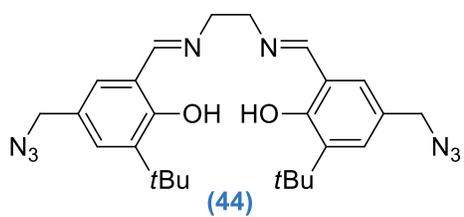
Liste des molécules



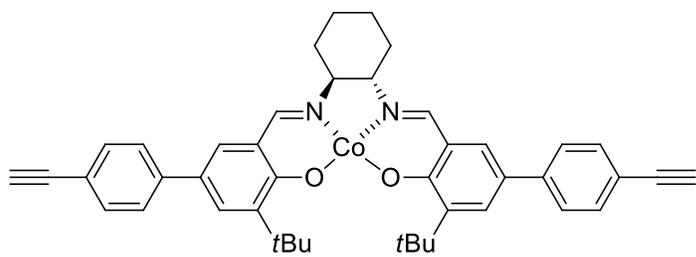
Chapitre 3



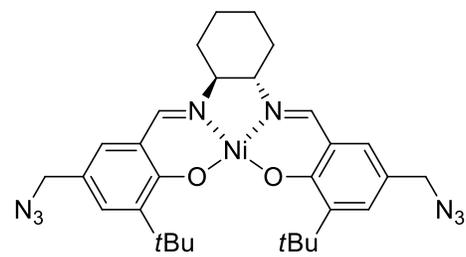
Liste des molécules



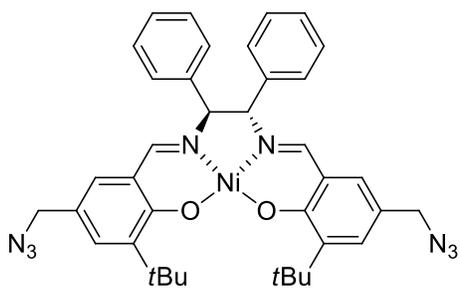
Liste des molécules



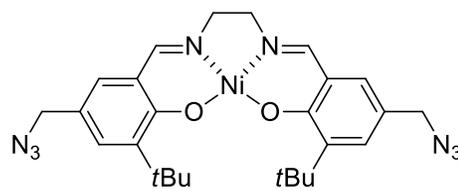
(52)



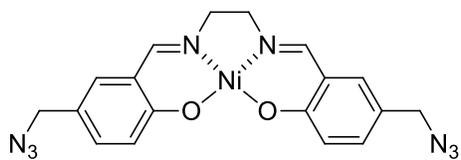
(53)



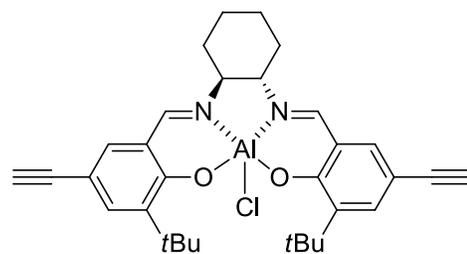
(54)



(55)



(56)



(57)

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction Générale

Les études permettant l'accès à des structures carbonées diversifiées reposent sur des réactions de formation de la liaison C-C qui constitue le squelette des composés organiques. C'est grâce à des réactions impliquant des réactifs de Grignard ¹ (prix Nobel en 1912), à la transformation de Diels Alder ² (prix Nobel en 1950), à l'aldolisation, ³ et à la réaction de Wittig ⁴ (prix Nobel en 1979), que de nombreuses réactions de synthèse totale sont rendues possibles.

Pour la recherche de nouvelles réactivités et la mise au point de nouvelles réactions organiques, les chimistes ont dû s'armer de la catalyse. Le phénomène de la catalyse, reconnu dès le XIX^{ème} siècle, qui permet de diminuer l'énergie d'activation des réactions chimiques a progressé alors d'une façon intéressante. Au début du XX^{ème} siècle, l'engouement pour la catalyse a pris une nouvelle dimension, surtout avec le développement de la catalyse organométallique qui a permis d'ouvrir de nouvelles perspectives en synthèse et de découvrir de nouvelles réactions de formation de liaisons C-C.

Cette catalyse métallo-assistée, a d'ailleurs largement été mise à l'honneur, puisqu'elle a été récompensée par l'obtention de six prix Nobel : les catalyseurs de Ziegler-Natta en 1963 (Ziegler et Natta), les complexes sandwich en 1973 (Wilkinson et Fischer), la catalyse asymétrique en 2001 (Sharpless, Noyori, Knowles), la métathèse en 2005 (Chauvin, Grubbs et Schrock), la catalyse hétérogène en 2007 (Ertl) et le couplage croisé catalysé au palladium en 2010 (Heck, Negishi et Suzuki).

Dès lors, des avancées spectaculaires en catalyse organométallique ont été enregistrées, pour la formation des liaisons carbone-carbone, carbone-hydrogène, carbone-hétéroatome, mais encore pour le contrôle de la régio-, chimio- et stéréosélectivité. Cette quête de catalyseurs sélectifs se situe

¹ V. J. Lee in *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon : Oxford, **1991**, vol. 4, Chap. 1.2.

² a) J. A. Norton, *Chem. Rev.* **1942**, 31, 319-523;

b) J. D. Winkler, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 167-176;

c) K. I. Takao, R. Munakata, K.I. Tadano, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4779-4807.

³ a) A. T. Nielsen, W. J. Houlihan, *Org. React.* **1968**, 16, 1-444;

b) R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1095-1120.

⁴ B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927.

dans le contexte de la chimie écoresponsable, et le contrôle de la chiralité est d'une importance sans cesse croissante, en particulier pour les applications dans le domaine pharmaceutique.

La catalyse asymétrique est devenue alors l'outil de choix en synthèse organique pour la préparation des molécules chirales. Cette catalyse dont l'importance a été reconnue par le comité Nobel en 2001, a été notamment découverte en 1971 par Henri Kagan, professeur émérite à l'Université Paris-Sud.

L'équipe de Kagan, a enregistré des premiers résultats significatifs en hydrogénation asymétrique en utilisant un ligand DIOP chiral, associé à un complexe de rhodium. Kagan a pu découvrir l'importance de la symétrie axiale C_2 de la DIOP (**Figure 1**). Ce ligand bidentate se caractérise par le fait qu'il ne possède pas de chiralité sur les atomes de phosphore complexants, mais sur les carbones adjacents. La chiralité est donc portée par le squelette carboné. Ajoutons que, la bidentité permet de limiter la liberté conformationnelle et de réduire le nombre des différents arrangements substrats-catalyseurs. Pour ces raisons, un catalyseur de symétrie C_2 se révèle souvent plus énantiosélectif qu'un catalyseur non symétrique. Ces résultats obtenus constituent une percée en catalyse asymétrique homogène.⁵

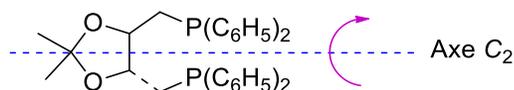


Figure 1: Ligand DIOP de symétrie C_2 .

Suite à cette découverte, l'équipe catalyse moléculaire de l'ICMMO s'est intéressée à la synthèse et à l'utilisation d'autres ligands susceptibles de posséder des avantages indéniables en catalyse asymétrique.

Une attention particulière est accordée aux complexes de type salen de symétrie C_2 , qui sont des catalyseurs à large spectre d'application en synthèse organique puisqu'ils permettent la formation de liaisons C-C, C-N, C-O et ainsi la préparation de nombreux synthons fonctionnalisés.

6

⁵ a) H. B. Kagan, T. P. Dang, *Brevet IFP n° 7044632* **1970**;

b) H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1971**, 481-481.

⁶ P. G. Cozzi, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 410-421.

A l'origine, l'abréviation salen a été utilisée pour désigner la *N,N'*-bis(salicylidène)éthylène diamine issue de la condensation entre deux équivalents de salicylaldéhyde et un équivalent de 1,2-éthylène diamine.⁷ Plus tard, cette dénotation a été étendue pour désigner les composés diimines obtenus à partir de la condensation des dérivés du salicylaldéhyde et de diamines de structures variées. Les salens chiraux sont préparés en utilisant des diamines chirales. (**Figure 2**)

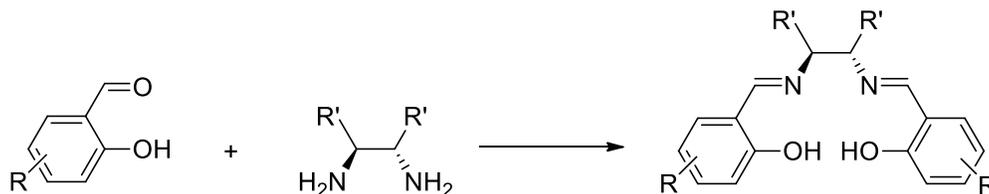


Figure 2: Structure de base du salen.

Bien que la structure salen soit connue depuis 1933 en chimie de coordination et en synthèse,⁷ son application en tant que catalyseur énantiosélectif n'a vu le jour qu'en 1990. A cette date, Jacobsen et Katsuki ont rapporté, indépendamment, l'utilisation de complexes salens chiraux de manganèse dans l'époxydation énantiosélective des oléfines non fonctionnalisées.⁸ Depuis, les complexes chiraux de salens ont trouvé des applications dans une large gamme de réactions catalytiques énantiosélectives, conduisant à l'obtention des produits de la réaction ciblés avec d'excellents excès énantiomériques.

Les salens chiraux, complexés avec une large variété de métaux, ont en effet conduit à des activités et des énantiosélectivités importantes dans de nombreuses et diverses réactions organiques (**Figure 3**) :

- Formation de liaison C-C : réaction d'addition des cyanures sur les imides (Al),⁹ réaction de Strecker (Al),¹⁰ réaction d'addition du diéthylzinc sur des aldéhydes (Zn),¹¹ réaction d'addition d'alcynes sur des groupements carbonyles (Zn),¹² cyclopropanation (Ru),¹³ cyanation d'aldéhydes (V)¹⁴.

⁷ P. Pfeiffer, E. Breith, E. Lübbe, T. Tsumaki, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1933**, 503, 84-130.

⁸ a) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2801-2803;

b) E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, Alexander, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7063-7064;

c) R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, T., *Tetrahedron Asymm.* **1991**, 2, 48-494.

⁹ G. M. Sammis, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4442-4443.

¹⁰ M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5315-5316.

¹¹ E. F. Dimauro, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3053-3056.

¹² P. G. Cozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2895-2898.

¹³ J. A. Miller, W. C. Jin, S. T. Nguyen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2953-2956.

¹⁴ Y. N. Belokon, M. North, T. Parsons, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1617-1619.

- Formation de liaison C-X : ouverture d'époxydes (Cr), ¹⁵ hétéro Diels-Alder (Cr), ¹⁶ époxydation d'alcènes (Mn), ^{8b} aziridination d'alcènes (Cu), ¹⁷ dédoublement cinétique hydrolytique des époxydes (Co), ¹⁸ réaction de Bayer-Villiger (Zr) ¹⁹.
- Formation de liaison X-X : sulfimidation (Ru), ²⁰ sulfoxydation (Ti) ²¹.

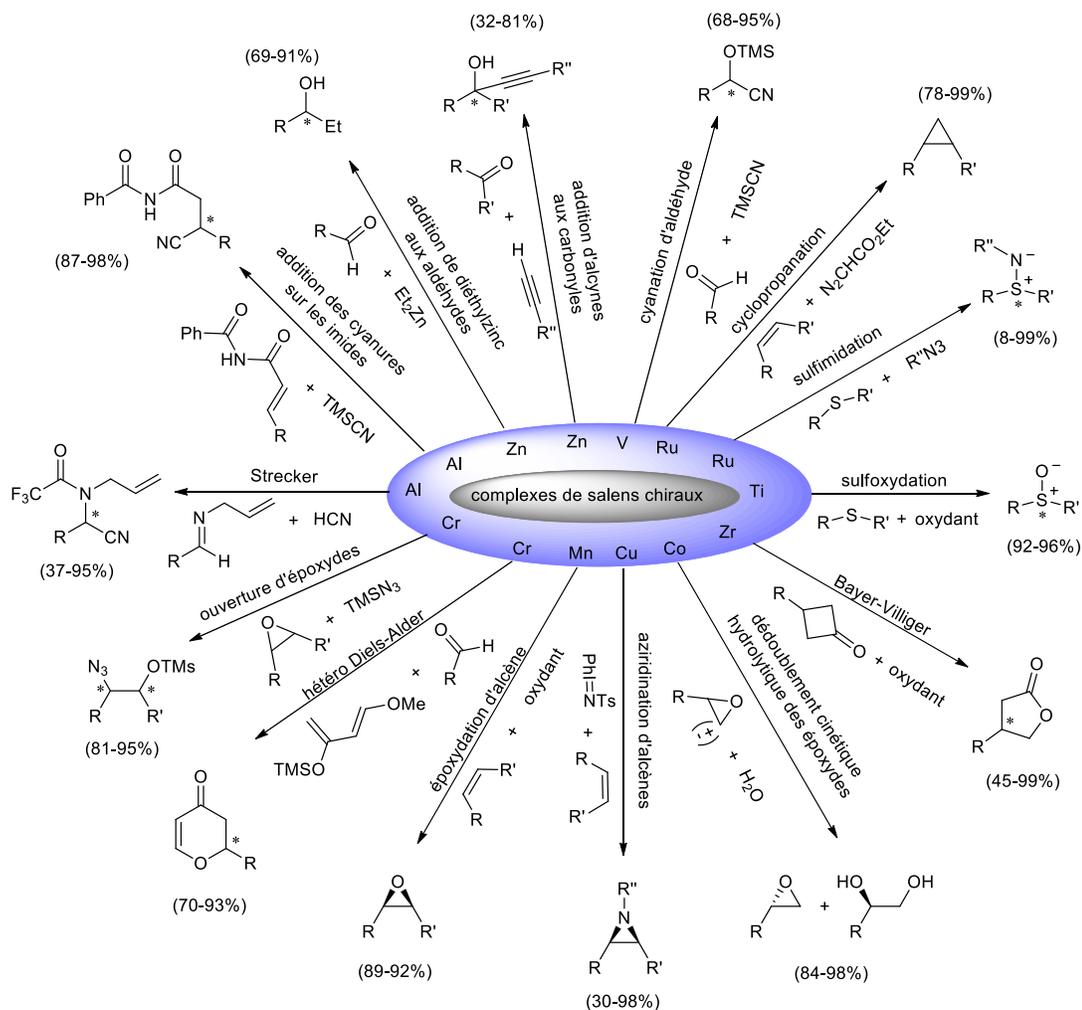


Figure 3: Types de réactions et excès énantiomériques atteints (entre parenthèses) en utilisant des complexes chiraux de métal-salen comme catalyseurs. ²²

¹⁵ L.E. Martinez, J.L. Leighton, D.H. Carsten, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897-5898.

¹⁶ S. E. Schaus, J. Branalt, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 403-405.

¹⁷ Z. Li, K. R. Conser, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326-5327.

¹⁸ M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science* **1997**, *277*, 936-938.

¹⁹ A. Watanabe, T. Uchida, K. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4481-4485.

²⁰ Y. Tamura, T. Uchida, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3301-3303.

²¹ B. Saito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3873-3876.

²² C. Baleizao, H. Garcia, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3987-4043.

Il est attrayant de s'inspirer de la nature et de reproduire les caractéristiques des biocatalyseurs, pour faire fonctionner ces salens d'une façon synergique, pour certaines réactions cruciales qui visent la préparation de composés énantiopurs.²³ En effet, les métalloenzymes constituent une source d'inspiration originale pour la catalyse multimétallique, dans laquelle deux ou plusieurs centres métalliques sont mis en jeu pour activer à la fois les réactifs nucléophiles mais également les électrophiles. Ainsi, la double activation par une coopération des sites acides et bases de Lewis dans un même système catalytique a pour effet, d'améliorer l'activité et l'énantiosélectivité.²⁴

Un grand nombre de réactions catalytiques impliquant les métallosalens, dont le dédoublement cinétique hydrolytique (HKR) et l'ouverture de cycle asymétrique (ARO) des époxydes, s'appuie sur l'activation du nucléophile par le site métallique jouant le rôle d'une base de Lewis, et de l'électrophile par le site métallique jouant le rôle d'un acide de Lewis (**Figure 4**).^{18, 25, 26}

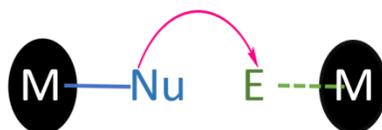


Figure 4: Activation par coopération de deux métallosalens de structure identique.

L'efficacité de la catalyse coopérative est d'ailleurs renforcée, grâce à une coopération intramoléculaire, dans le cas où les sites catalytiques sont combinés dans un seul macrocycle.²⁷

²³ a) D. H. Paull, C. J. Abraham, M. T. Scerba, E. Alden-Danforth, T. Lectka, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 655-663;

b) S. S. Kim, D. H. Song, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1777-1780;

c) T. Sone, A. Yamaguchi, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10078-10079;

d) N. Kato, T. Mita, M. Kanai, B. Therrien, M. Kawano, K. Yamaguchi, H. Danjo, Y. Sei, A. Sato, S. Furusho, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6768-6769;

e) K. Yamatsugu, L. Yin, S. Kamijo, Y. Kimura, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1070-1076.

²⁴ H. Steinhagen, G. Helmchen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2339-2342.

²⁵ E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421-431.

²⁶ R. M. Haak, S. J. Wezenberg, A. W. Kleij, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2713-2723.

²⁷ a) J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1374-1377.

b) C. Mazet, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1762-1765.

D'autre part, les complexes de salens chiraux sont facilement synthétisés, mais leur obtention représente un coût relativement élevé. Ils peuvent en effet contenir des métaux de transition toxiques au niveau environnemental et dans certains cas, ils sont encore bien souvent utilisés dans des taux catalytiques parfois importants. Dans ce contexte, la recherche de méthodes innovantes et efficaces en vue de leur récupération et réutilisation demeure cruciale pour rendre cette catalyse économiquement viable et suivre au mieux les principes de la chimie verte.^{28, 29}

Pour ces raisons, une évolution importante en catalyse asymétrique consiste à transformer les catalyseurs homogènes efficaces en systèmes catalytiques multimétalliques présentant une catalyse coopérative et qui peuvent en même temps être aisément séparés du mélange réactionnel et utilisés plusieurs fois sans perte des hautes activités et énantiosélectivités caractéristiques du catalyseur homogène.^{30, 31}

Le but de ce travail de thèse est donc de conjuguer énantiosélectivité, efficacité et recyclabilité avec la mise au point de voies d'accès simples à des complexes de salens chiraux homobimétalliques par réactions de polycondensation et à des complexes analogues hétérobimétalliques en utilisant la chimie click.

Ce manuscrit, se divisant en trois chapitres, décrit notre démarche pour l'élaboration de nouveaux complexes salens polymères dont l'activité sera évaluée dans des réactions tests en comparaison des résultats obtenus par des complexes analogues monomères. D'autre part, nous chercherons à démontrer l'efficacité de l'utilisation d'un système hétérobimétallique dans les mêmes transformations pour évoquer finalement l'intérêt de la mise en place d'une méthode permettant un accès simple à des complexes polysalens hétérobimétalliques.

²⁸ A. Zulauf, M. Mellah, X. Hong, E. Schulz, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 6911-6935.

²⁹ a) M. Poliakoff, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren, P. T. Anastas, *Science* **2002**, 297, 807-810.

b) M. Poliakoff, P. Anastas, *Nature* **2001**, 413, 257-257.

³⁰ a) J. A. Gladysz, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3215-3216.

b) J. A. Gladysz, *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 1319-1324.

³¹ a) A. Corma, H. Garcia, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3837-3829.

b) A. Corma, H. Garcia, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4307-4366.

Le chapitre 1 intitulé « **Catalyseurs calixsalens chiraux de cobalt pour la catalyse coopérative** » retrace notre cheminement vers la synthèse et la valorisation des catalyseurs hétérogènes de salens cycliques de cobalt. Il vise particulièrement la synthèse de nouveaux polymères de type salen par des réactions de polycondensation faisant intervenir une diamine chirale énantio pure et un dialdéhyde. Ces nouveaux catalyseurs seront testés dans la réaction de dédoublement cinétique hydrolytique de l'épibromohydrine.

Le chapitre 2 intitulé « **Catalyseurs calixsalens chiraux de cobalt et de manganèse pour la catalyse hétérobimétallique** » décrit l'étude de l'efficacité des systèmes hétérobimétalliques en catalyse asymétrique pour la réaction d'hydrolyse des époxydes *méso*.

Le chapitre 3 intitulé « **Synthèse de complexes salens chiraux hétérobimétalliques par chimie click** » se focalise sur la voie de la synthèse adaptée pour préparer des complexes hétérobimétalliques de salen. Ce chapitre vise particulièrement la synthèse de complexes monomères de salens possédant des groupements alcynes et azotures, susceptibles de former des nouvelles séries de polymères hétérobimétalliques via la réaction click.

CHAPITRE 1

Catalyseurs Calixsalens Chiraux de Cobalt pour la Catalyse Coopérative

CHAPITRE 1 - Catalyseurs Calixsalens Chiraux de Cobalt pour la Catalyse Coopérative

1.1.Introduction

1.1.1. Synthèse et catalyse asymétrique

Depuis la découverte de la dépendance de l'activité pharmacologique au phénomène de chiralité, les chimistes de synthèse se sont efforcés de mettre au point des méthodes permettant l'accès à des composés de très grande pureté énantiomérique.

Pour préparer un produit optiquement actif, plusieurs stratégies peuvent être choisies (Figure 5) :³²

- L'approche « **réservoir chiral** » qui consiste à utiliser un composé énantiomériquement pur, issu du milieu naturel, comme produit de départ ; cette méthode est limitée par le nombre de composés énantio-purs produits par la nature et par le fait qu'ils ne sont bien souvent accessibles que sous la forme d'un seul énantiomère.
- L'approche « **dédoublément** » qui regroupe *le dédoublément classique* qui ne s'envisage qu'à partir d'un mélange racémique et consiste donc à préparer puis séparer les diastéréoisomères, *la chromatographie chirale* avec laquelle il y a séparation des énantiomères de manière analytique ou préparative et *le dédoublément cinétique* auquel nous nous intéressons, et qui fait intervenir un agent ou un catalyseur chiral afin de promouvoir une réaction sélective avec un seul des deux énantiomères présent en mélange racémique.
- L'approche « **synthèse ou catalyse énantiosélective** », qui fait intervenir soit un auxiliaire chiral en quantité stoechiométrique soit un catalyseur chiral, pour créer un centre stéréogène à partir d'un précurseur prochiral.

³² E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, 1994.

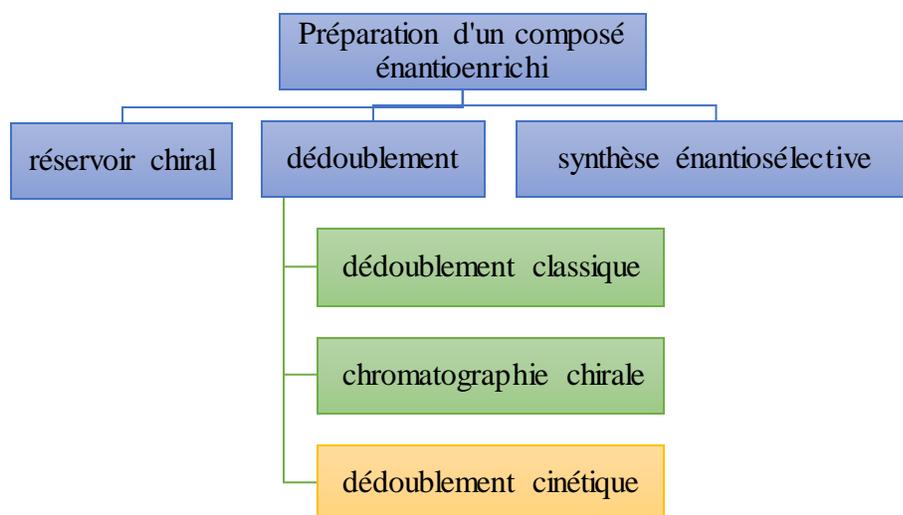


Figure 5: Méthode de préparation des composés optiquement actifs.

Le dédoublement cinétique mettant en jeu un catalyseur ou un agent chiral assure donc dans l'idéal une réaction sélective d'un seul énantiomère du mélange racémique. Les énantiomères d'un composé ne réagissent pas à la même vitesse avec un réactif achiral, en présence du catalyseur chiral. Supposons que le catalyseur est spécifique de l'énantiomère (*R*) du substrat *S* (*S_R*), le produit (*P_R*) sera donc formé majoritairement. La conversion maximale étant de 50%, une séparation ultérieure est indispensable.³³ (Figure 6)

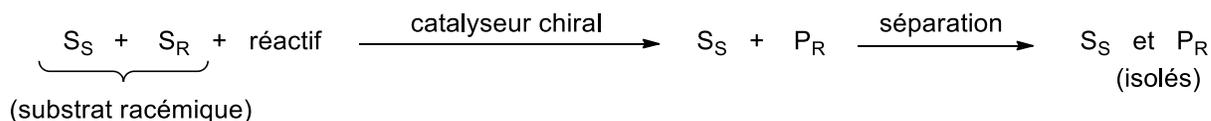


Figure 6: Schéma général du dédoublement cinétique.

L'intérêt du dédoublement cinétique en synthèse asymétrique est particulièrement grand lorsque l'énantiomère non transformé racémise rapidement dans le milieu réactionnel. On parle dans ce cas de dédoublement cinétique dynamique qui permet donc une conversion complète du substrat racémique en produit désiré : en effet, la racémisation du substrat considéré a lieu dans les mêmes conditions réactionnelles que son dédoublement. Dans le cas où la vitesse de racémisation est plus importante que celle de la transformation en produit, un rendement total en produit ciblé hautement énanti enrichi peut être attendu.

³³ a) H. B. Kagan, J. C. Fiaud *In Topics in Stereo-chemistry*, Wiley, New York, **1988**; vol. 18, 249-330;
 b) A. H. Hoveyda, M. T. Didiuk, *Curr. Org. Chem.* **1998**, 2, 537-574.

Supposons de nouveau que le catalyseur est spécifique de l'énantiomère S_R , l'énantiomère S_R réagit avec le catalyseur avec une constante de vitesse K_R plus grande que K_S . La vitesse d'interconversion (K_{inv}) de S_S en S_R , étant plus élevée que celle de la formation du P_R , la racémisation de S_S va conduire à la formation du produit P_R très énantioenrichi et en grande quantité.³⁴ (Figure 7)

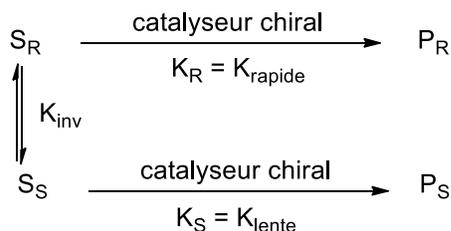


Figure 7: Schéma général du dédoublement cinétique dynamique.

1.1.2. Réaction de dédoublement cinétique hydrolytique (HKR)

a) HKR des époxydes terminaux

Dans le contexte de la préparation de produits optiquement actifs fonctionnalisés, les scientifiques se sont intéressés à la réaction de dédoublement cinétique hydrolytique, désignée par HKR (Hydrolytic Kinetic Resolution). Cette réaction développée par Jacobsen, est appliquée à une grande variété d'époxydes terminaux et est catalysée par un complexe chiral salen-cobalt, en présence d'eau (Figure 8). Cette structure salen, issue de la condensation de salicylaldehydes porteurs de fonctions *tert*-butyl avec la cyclohexanediamine énantio pure est ensuite communément appelée salen de Jacobsen. La réaction HKR s'est révélée être une méthode puissante, simple et largement utilisée pour la génération des époxydes terminaux et des diols correspondants énantio mériquement enrichis. En absence de racémisation du substrat, le rendement maximal en chacun des produits est de 50%.^{18, 35} La liste des époxydes terminaux présentés dans le tableau 1 n'est pas exhaustive, mais elle regroupe quelques exemples des époxydes terminaux substitués par des alkyls, des épihalohydrines et des époxydes conjugués, qui sont facilement accessibles et peu onéreux (Tableau 1).

³⁴ a) R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36-56;

b) U. T. Strauss, U. Felfer, *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 107-117;

c) M. T. El Gihani, J. M. J. Williams, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 11-15.

³⁵ L. P. C. Nielsen, C. P. Stevenson, D. G. Blackmond, E. N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1360-1362.

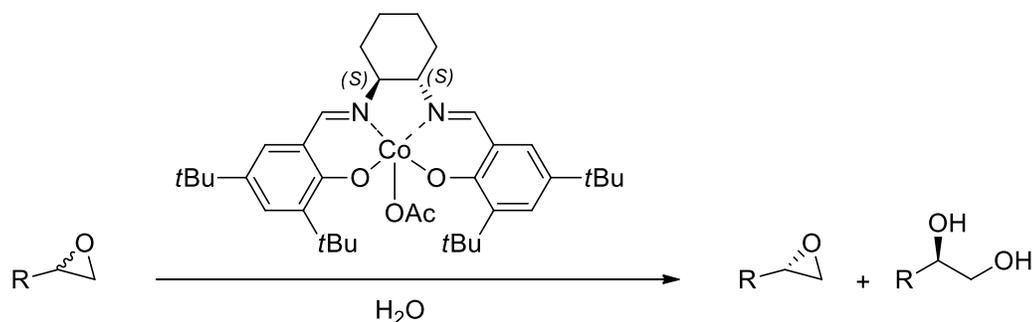


Figure 8: HKR des époxydes terminaux.

Tableau 1: Quelques exemples de l'HKR des époxydes terminaux.¹⁸

-R	ee de l'époxyde (%)	ee du diol (%)
-CH ₃	>98	98
-CH ₂ Cl	98	86
-(CH ₂) ₃ CH ₃	98	98
-(CH ₂) ₅ CH ₃	99	97
-Ph	98	98
-CH=CH ₂	84	94

Parmi les époxydes terminaux testés, les épichlorohydrines sont susceptibles de racémiser, à cause de la présence résiduelle de l'ion halogénure; c'est pour cette raison que les réactions de dédoublement cinétique de ces substrats sont de grand intérêt.³⁶

En effet, lors du dédoublement cinétique de l'épichlorohydrine par le TMSN₃, catalysé par le complexe (*R,R*)-salen-chrome de Jacobsen, la racémisation est rapide par rapport à la réaction d'ouverture de cet époxyde. Un dédoublement cinétique dynamique a eu lieu, générant le produit désiré avec un ee de 97% et un rendement isolé de 76%.³⁷ En revanche, la racémisation de l'épichlorohydrine est assez lente par rapport à la réaction d'hydrolyse de cet époxyde, dans les conditions hydrolytiques utilisant le complexe (*R,R*)-salen-cobalt de Jacobsen. Le diol de configuration (*R*) est alors obtenu avec un rendement de 50%, le (*S*)-épichlorohydrine avec un rendement de 50%, tous les deux avec un ee de 96%.³⁶

³⁶ M. E. Furrow, S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6776-6777.

³⁷ S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7937-7940.

Contrairement à la vitesse faible de la racémisation de l'épichlorohydrine, dans les conditions HKR, l'épibromohydrine subit une racémisation relativement rapide. Ceci permet d'utiliser l'épibromohydrine comme substrat pour subir le dédoublement cinétique dynamique hydrolytique.^{34a} L'hydrolyse de l'épibromohydrine racémique en présence de 2 mol% du complexe (*R,R*)-salen-cobalt de Jacobsen génère en effet le diol correspondant avec un ee de 96% et un rendement de 93% (**Figure 9**). Ce résultat représente un exemple très probant du dédoublement cinétique dynamique que ce soit au niveau du rendement ou de la sélectivité.³⁷

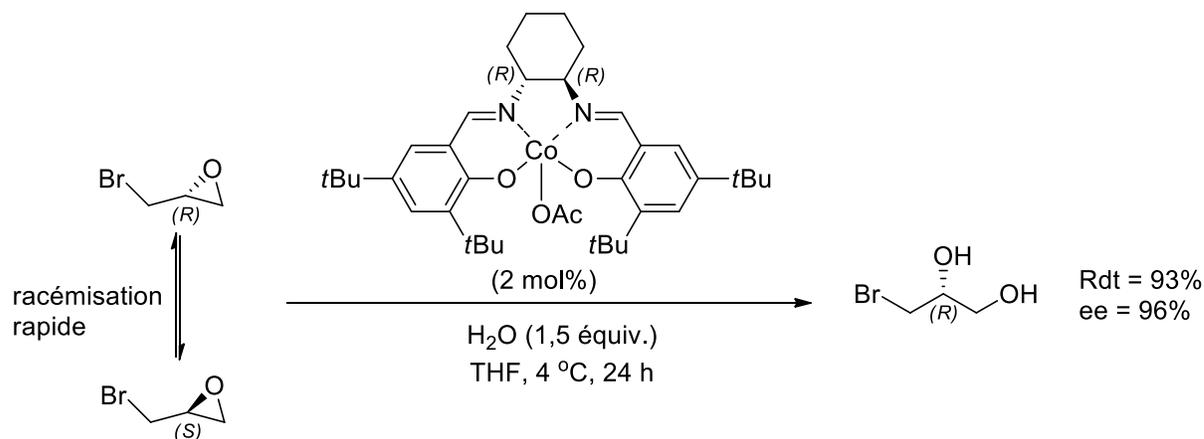


Figure 9: HKR dynamique de l'épibromohydrine.

L'épifluorohydrine et le 1,1,1-trifluoro-2,3-époxypropane ne montrent aucune racémisation dans le processus de la HKR.^{38, 39}

b) Mécanisme de la réaction HKR des époxydes terminaux

Jacobsen et ses collaborateurs ont prouvé que lors de l'utilisation des catalyseurs mononucléaires de salen, une cinétique du second ordre a été enregistrée montrant que deux catalyseurs sont impliqués dans l'état de transition. Ils ont proposé alors, en se basant sur ces études cinétiques, un schéma mécanistique pour la HKR des époxydes terminaux (**Figure 10**).³⁵

³⁸ T. Katagiri, M. Irie, K. Uneyama, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2423-2425.

³⁹ S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1307-1315.

Selon ce mécanisme, le processus de la HKR est promu par la présence de deux types de complexes salen-Co(III) : le premier est le salen-Co-X ($X \neq OH$) introduit au début de la réaction, le deuxième est le salen-Co-OH généré *in situ* par addition du contre-ion X (à condition qu'il soit suffisamment nucléophile) sur l'époxyde terminal. Ainsi, le salen-Co-X joue le rôle d'un précatalyseur.

Etant plus acide de Lewis, le complexe salen-Co-X sert à activer l'époxyde terminal, il joue alors le rôle d'un cocatalyseur avec le salen-Co-OH qui fonctionne comme nucléophile et sert à activer l'eau. L'étape déterminante de la réaction HKR consiste en une attaque nucléophile du complexe salen Co-OH sur l'époxyde activé, pour former enfin le diol avec une configuration déterminée et régénérer les deux espèces métalliques responsables de la double activation.

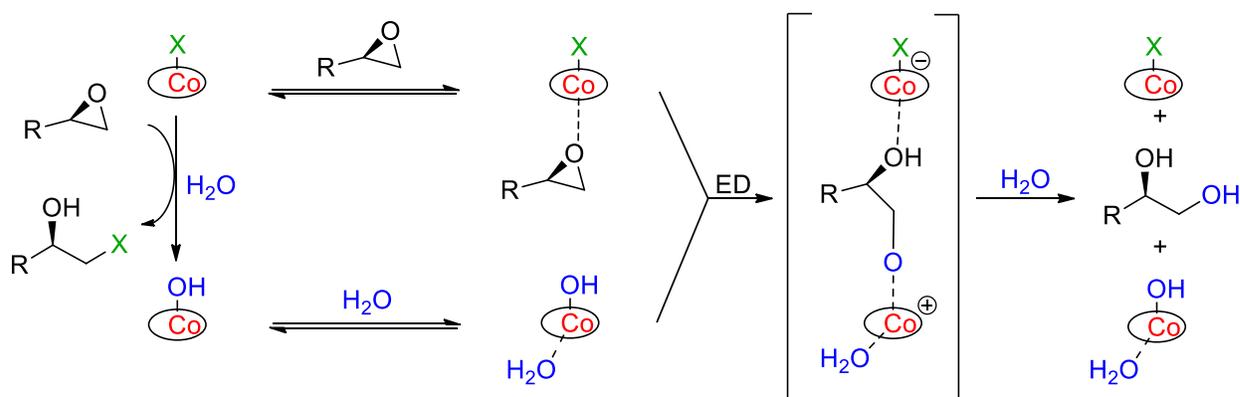


Figure 10: Mécanisme de la réaction HKR.

Le complexe salen-Co-OH n'a pas pu être isolé, ni même caractérisé, mais son existence semble raisonnable selon les résultats cinétiques. Pour obtenir des énantiosélectivités optimales, il faut que les quantités relatives du complexe salen-Co-X et salen-Co-OH soient égales. Lorsque les espèces salen-Co-OH restent seules en solution sans les complexes salen-Co-X nécessaires pour l'activation de l'époxyde, la réaction est alors plus lente et moins sélective.

L'utilisation de complexes salen-Co-X possédant des nucléophiles durs tels que l'iodure (I⁻) et le chlorure (Cl⁻) qui réagissent rapidement avec l'époxyde, aboutit à une accumulation rapide du salen-Co-OH et donc à une désactivation du catalyseur. Pour éviter cette désactivation, il est préférable d'utiliser des nucléophiles plus mous comme contre-ions, tels que le tosylate (-OTs)

et l'acétate (-OAc). Lorsque l'ensemble du catalyseur est sous forme salen-Co-OH, sa réactivation est envisageable, sous air et en présence d'acide acétique.⁴⁰

Jacobsen et ses collaborateurs ont pu alors démontrer que cette catalyse avait lieu grâce à une activation bimétallique coopérative (**Figure 11**).

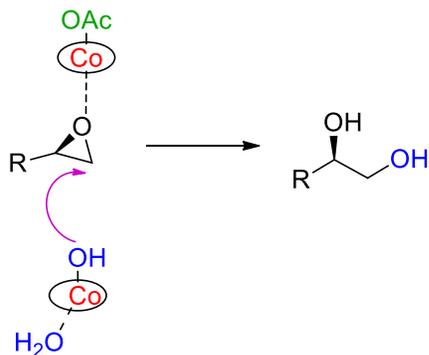


Figure 11: Activation bimétallique coopérative de l'époxyde.

Toutefois, la combinaison de plusieurs sites catalytiques à proximité dans une seule molécule peut permettre une réaction coopérative intramoléculaire pour cibler une augmentation de la vitesse de la réaction et une amélioration de la sélectivité suite à un accroissement de la concentration locale des centres catalytiques actifs.^{26, 41} Dans ce but, les chimistes se sont efforcés de mettre au point des catalyseurs multimétalliques de salens.

1.1.3. Catalyse multimétallique coopérative

Dans le contexte de la catalyse multimétallique coopérative, plusieurs stratégies ont été rapportées jusqu'à présent pour rassembler deux ou plusieurs centres métallosalens. Ces approches peuvent être divisées en deux classes : systèmes bi- et multimétalliques reliés de manière covalente et systèmes supramoléculaires.

Dans les systèmes covalents bimétalliques, deux métallosalens sont liés d'une façon covalente selon une distance et une orientation bien déterminées. Les systèmes covalents multimétalliques mettent en jeu des polysalens oligomères ou polymères. Dans le cas des catalyseurs multimétalliques supramoléculaires, plusieurs molécules du catalyseur sont rassemblées à proximité sous forme d'édifices supramoléculaires.

⁴⁰ S. Jain, X. Zheng, C. W. Jones, M. Weck, R. J. Davis, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 8887-8896.

⁴¹ a) S. J. Wezenberg, A. W. Kleij, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2388-2399;

b) A. W. Kleij, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10520-10529.

Sachant que Jacobsen et son groupe ont été pionniers pour mettre en œuvre ces approches, en développant un catalyseur binucléaire de salen-Cr-N₃ (**Figure 12**) pour l'ouverture de cycles asymétrique (ARO) des époxydes par l'azoture,⁴² seuls les catalyseurs utilisés en HKR des époxydes terminaux seront détaillés dans ce qui suit.

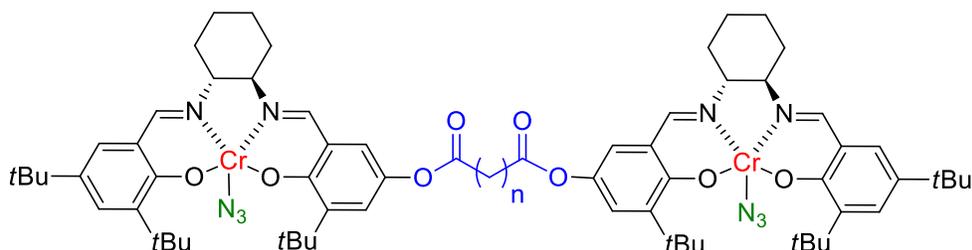


Figure 12: Premier catalyseur binucléaire de salen élaboré par Jacobsen.

a) Catalyseurs bimétalliques

Dans ce contexte, Wezenberg et Kleij se sont servis d'un squelette calix[4]arène dans une conformation cône comme pont entre deux unités de salen-Co (**Figure 13**).⁴³ L'étape clé de cette synthèse repose sur un couplage croisé de type Suzuki entre les salens porteurs d'une fonction ester boronique avec un dérivé dibromé du calix[4]arène.

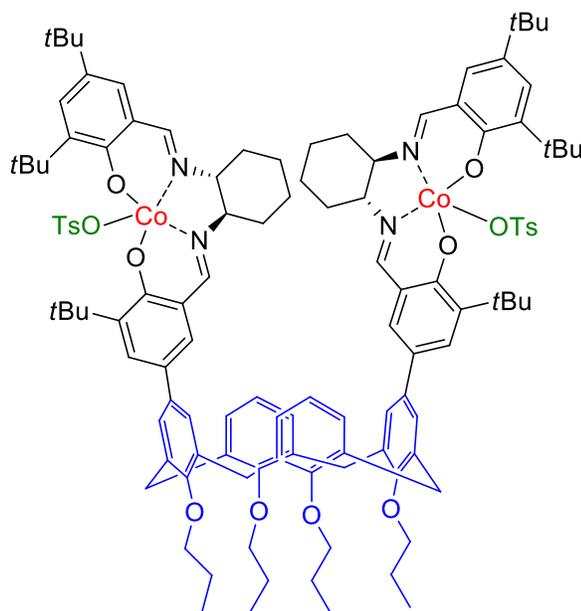


Figure 13: Catalyseur binucléaire basé sur un squelette du calix[4]arène.

⁴² R. G. Konsler, J. Karl, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10780-10781.

⁴³ S. J. Wezenberg, A. W. Kleij, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 85-91.

Ce catalyseur bimétallique de configuration (*R,R*), utilisé à hauteur de 0,3 mol %, a été efficace au niveau de l'activité et de l'énantiosélectivité dans la réaction HKR du 1,2-époxyhexane et de l'épichlorohydrine. Cependant, il ne s'est pas montré idéal pour l'HKR de l'oxyde de styrène, même avec une charge catalytique de 0,8 mol%. Ces résultats étaient presque similaires à ceux obtenus avec le catalyseur monomère de Jacobsen (**Figure 14**). Bien que ces catalyseurs aient présenté une coopération bimétallique, il a été démontré que, pour renforcer la coopération bimétallique, il ne suffit pas de placer les complexes à proximité, mais il faut encore tenir compte de la flexibilité.

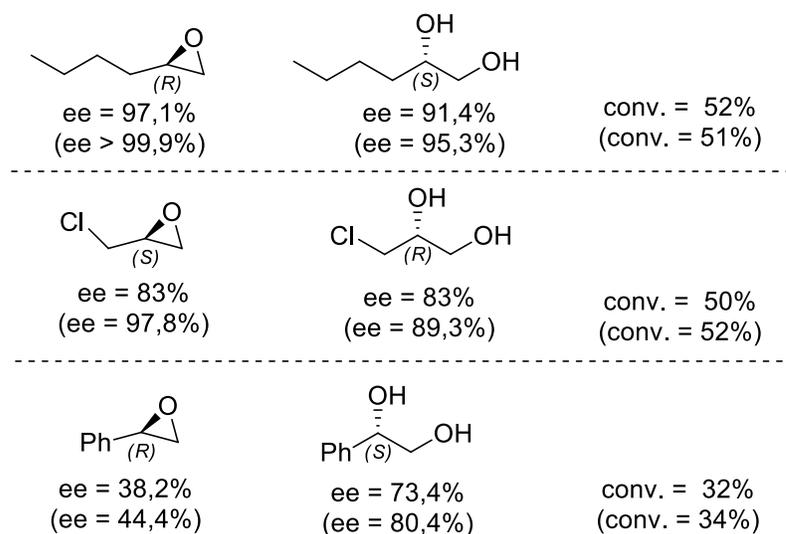


Figure 14: Résultats de la HKR en présence du catalyseur binucléaire basé sur un squelette du calix[4]arène (les résultats obtenus avec le catalyseur de Jacobsen sont présentés entre parenthèses).

Bajaj et ses collaborateurs ont développé des dimères cycliques chiraux de salen, par des réactions de polycondensation entre des disalicylaldéhydes séparés par des liens trigols flexibles et des diamines chirales de configuration (*R,R*) (**Figure 15**).⁴⁴

⁴⁴ A. Sadhukhan, N-u. H. Khan, T. Roy, R. I. Kureshy, S. H. R. Abdi, H. C. Bajaj *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5256-5260.

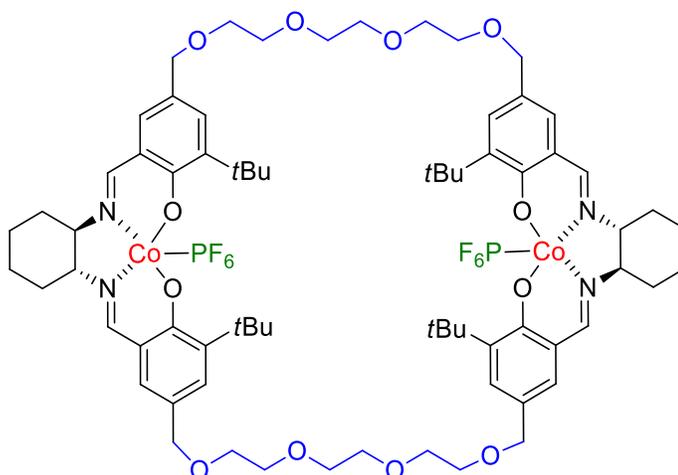


Figure 15: Catalyseur dimère cyclique de cobalt avec des liens trigols.

Ces complexes Co(III) recyclables ont montré une efficacité importante dans l'HKR d'une large variété d'époxydes terminaux. La charge catalytique variant entre 0,008 mol% et 0,075 mol% a permis d'obtenir d'excellents rendements (allant jusqu'à 47% pour l'époxyde et 53% pour les diols) et énantiosélectivités ($ee > 99\%$ concernant l'époxyde et 96% pour les diols) (Figure 16). Ceci peut être dû à un arrangement spatial des centres catalytiques plus efficace que dans l'exemple précédent.

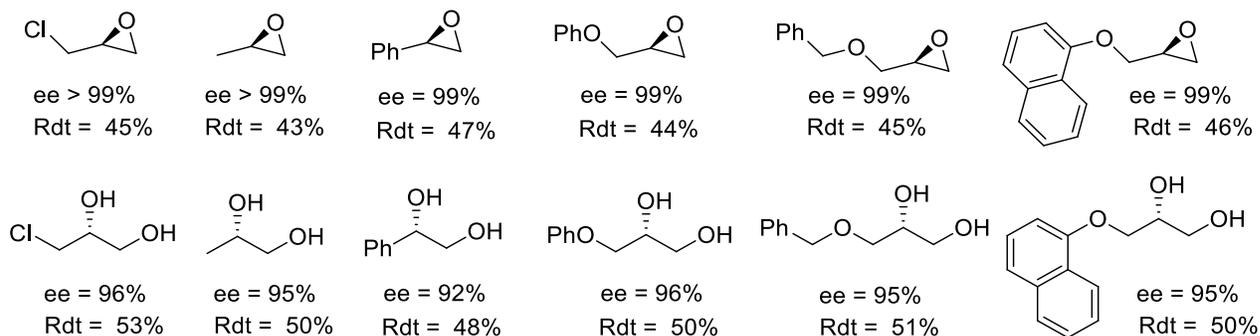


Figure 16: Résultats de la HKR en présence du catalyseur dimère cyclique de salen.

b) Catalyseurs oligomères multinucléaires

Tout comme l'enzyme dont la spécificité et la réactivité est en relation étroite avec la taille de la poche de l'enzyme dans laquelle le substrat se fixe, ⁴⁵ la taille du macrocycle a un effet important sur la reconnaissance du substrat et du réactif. ⁴⁶ Il est alors de grande importance d'optimiser la taille du cycle afin de permettre aux espèces d'atteindre une distance, une orientation et une position idéales pour permettre aux réactifs d'interagir sélectivement. ⁴⁷

De tels complexes oligomères cycliques de salen ont été obtenus par Jacobsen et ses collaborateurs par des réactions de polycondensation mettant en jeu des disalicylaldéhydes séparés par des liens flexibles de type diester et des diamines chirales de configuration (*R,R*) (**Figure 17**). La présence de fonctions éthers dans les liens rend ce complexe oligomère soluble dans le mélange réactionnel de l'HKR. ^{27a, 48}

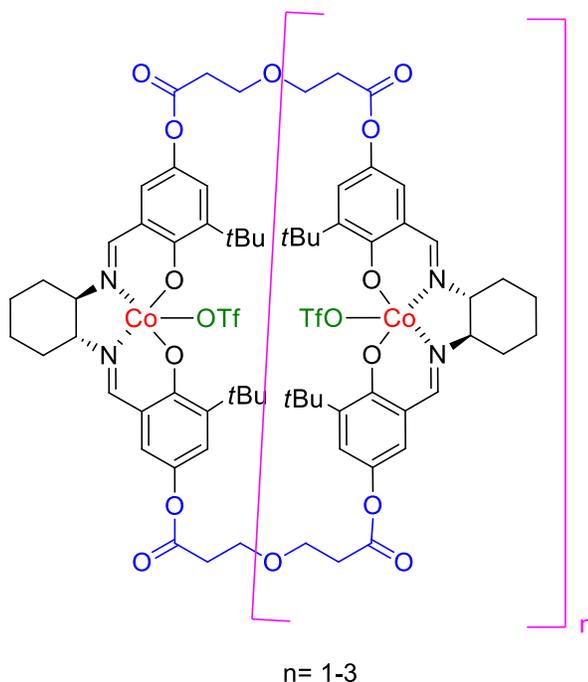


Figure 17: Catalyseur oligosalen cyclique de cobalt avec des liens flexibles.

⁴⁵ R. A. Copeland, *Enzymes: A practical introduction to structure, mechanism, and data analysis*, John Wiley & Sons Inc., **2000**.

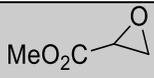
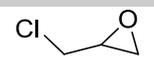
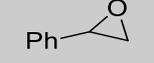
⁴⁶ Z. Clyde-Watson, A. Vidal-Ferran, L. J. Twyman, C. J. Walter, D. W. J. McCallien, S. Fanni, N. Bampos, R. S. Wylie, J. K. M. Sanders, *New J. Chem. Res.* **1998**, 22, 493-502.

⁴⁷ Y. Liu, J. Rawlston, A. T. Swann, T. Takatani, C. D. Sherrill, P. J. Ludovice, M. Weck *Chem. Sci.* **2011**, 2, 429-438.

⁴⁸ D. E. White, E. N. Jacobsen *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3633-3638.

Ce catalyseur oligomère, utilisé en mélange de macrocycles de différentes tailles, avec une charge catalytique de 0,001 à 0,04 mol% a conduit à d'excellentes activités et énantiosélectivités dans l'HKR de différents époxydes terminaux (**Tableau 2**).

Tableau 2: Résultats de l'HKR en présence du catalyseur oligosalen cyclique de cobalt.

Substrat	Rendement (%)	ee (%)
	44	> 99
	44	> 99
	40	> 99

D'autre part, la métathèse des oléfines a été validée, par Weck et ses collaborateurs, comme une méthode intéressante pour la synthèse de catalyseurs salen-cobalt en tant qu'oligomères macrocycliques multinucléaires pour accéder à des catalyseurs coopératifs efficaces (**Figure 18**).⁴⁷

49

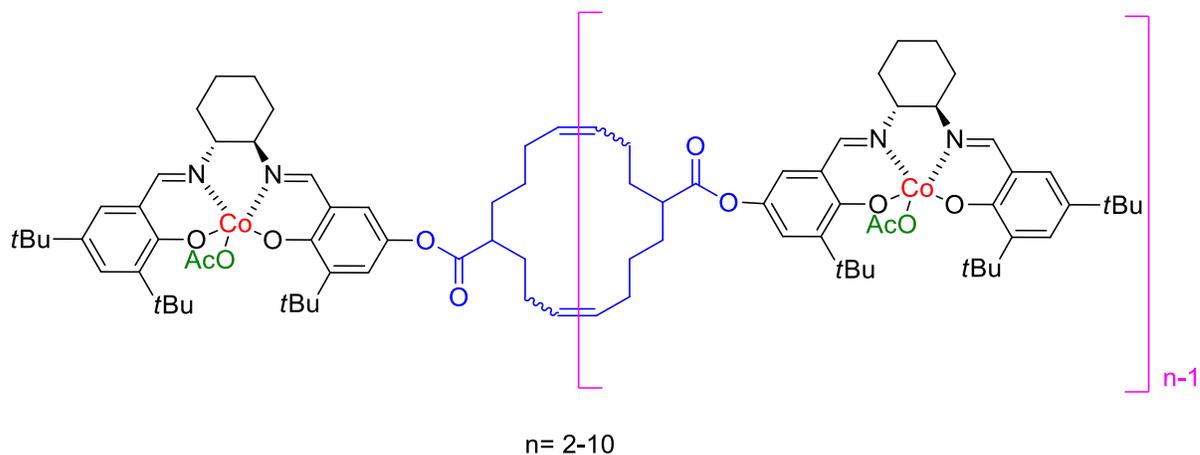


Figure 18: Catalyseur oligosalen cyclique obtenu par métathèse.

⁴⁹ a) X. Zhang, C. W. Jones, M. Weck *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1105-1112.

b) X. Zhu, K. Venkatasubbaiah, M. Weck, C. W. Jones *Chem. Cat. Chem.* **2010**, *2*, 1252-1259.

c) R. M. Haak, M. Martínez Belmonte, E. C. Escudero-Adán, J. Benet-Buchholz, A. W. Kleij *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 593-602.

Les performances catalytiques de ce catalyseur ont été évaluées dans l'HKR de l'épichlorohydrine (**Figure 19**). Ce mélange de macrocycles complexes (*R,R*)-salen cobalt solubles, utilisé avec une charge catalytique de 0,1 mol% a permis l'obtention d'une conversion de 50 % et un ee supérieur à 99% dans la réaction étudiée.

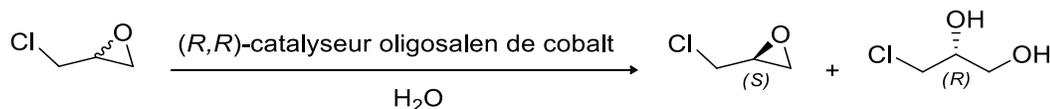


Figure 19: HKR de l'épichlorohydrine.

Cependant, ces catalyseurs étant solubles dans les conditions de la réaction HKR, ils n'ont pas pu être récupérés et réutilisés dans des cycles ultérieurs. Les chimistes se sont alors intéressés à élaborer des catalyseurs salens de cobalt coopératifs, récupérables et recyclables.

c) Catalyseurs multinucléaires sur des supports polymériques

Afin d'améliorer l'efficacité catalytique des catalyseurs homogènes, les recherches se sont orientées vers leur immobilisation sur des supports solides pour les rendre recyclables.^{50, 22} Annis et Jacobsen ont été les premiers à développer des complexes chiraux salen-Co immobilisés sur du polystyrène à l'aide de liens carbonates (**Figure 20**).⁵¹

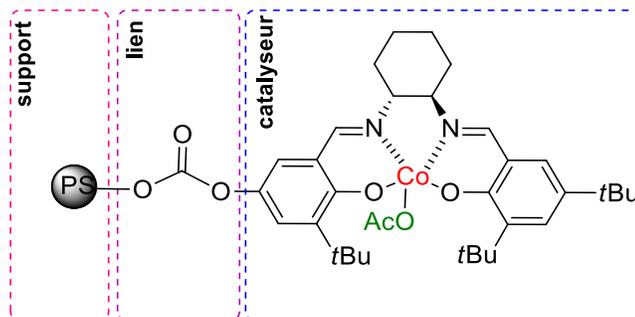


Figure 20: Catalyseur salen-Co immobilisé sur du polystyrène.

⁵⁰ Q.-H. Fan, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3385–3466.

⁵¹ D. A. Annis, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4147-4154.

Ces catalyseurs immobilisés par une matrice polystyrène, utilisés avec une charge catalytique de 0,25 mol%, ont pu conduire à un ee supérieur à 99% pour l'époxyde (*R*), et un ee de 95% pour le diol (*S*), pour la réaction de HKR de l'épichlorohydrine. Ils ont été réutilisés efficacement après filtration dans 5 cycles successifs.

Tableau 3: Résultats de l'HKR de l'épichlorohydrine en présence du catalyseur immobilisé sur le polystyrène.

Cycle	conv. (%)	ee époxyde (%)	ee diol (%)
1	52	> 99	92,4
2	51	> 99	95,0
3	51	> 99	93,6
4	51	> 99	93,4
5	52	> 99	93,0

De même, Annis et Jacobsen ont développé des complexes chiraux salen-Co immobilisés sur de la silice à l'aide des liens esters (**Figure 21**).⁵¹

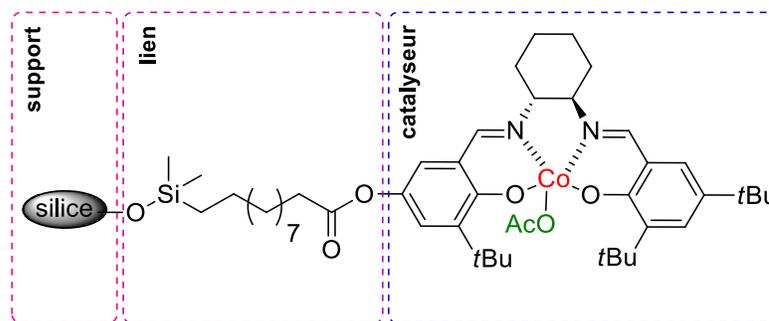


Figure 21: Catalyseur Salen-Co immobilisé sur de la silice.

L'efficacité de ce catalyseur a été testée dans l'HKR de l'oxyde de 4-hydroxy-1-butène, réalisée dans un réacteur en flux continu. Des excellents ee ont été enregistrés lors de l'utilisation de ce catalyseur immobilisé dans deux cycles successifs, sans perte de son activité (**Figure 22**).

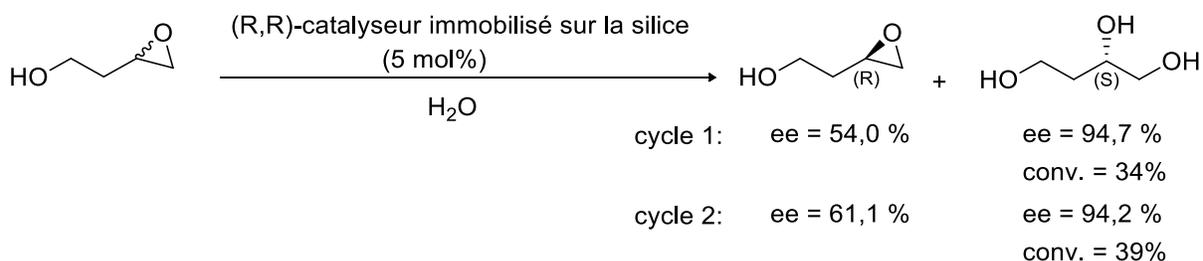


Figure 22: HKR de l'oxyde de 4-hydroxy-1-butène.

Jones et ses collaborateurs ont développé une résine insoluble de bisalens dissymétriques par copolymérisation d'un bisalen styryl avec le divinyl benzène (DVB) à un ratio bisalen/DVB:1/10 (**Figure 23**).⁵² Ce catalyseur a été testé dans la réaction de HKR de l'épichlorohydrine, en utilisant un taux catalytique de 0,04 mol%. La résine s'est montrée particulièrement active en conduisant à une conversion totale (52%) et un ee de 90%. Ces valeurs restent stables au cours de trois cycles successifs après récupération et réutilisation du même lot catalytique.

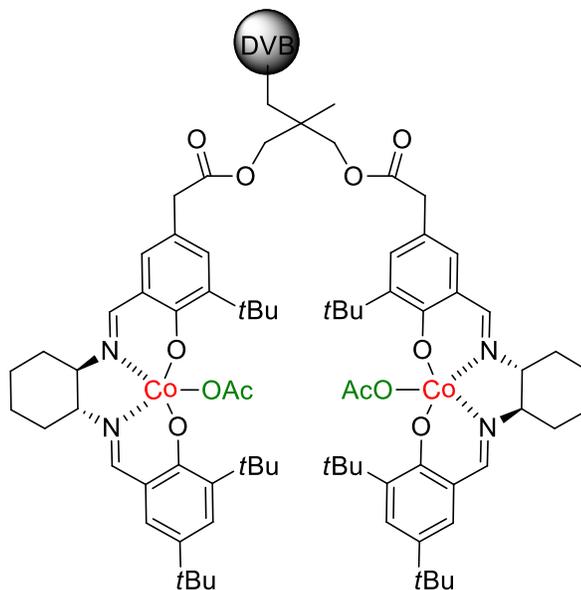


Figure 23: Résine insoluble de bisalen-DVB.

Cependant, ces synthèses de catalyseurs ne sont pas aisées car elles nécessitent de préparer des salens dissymétriques qui ne sont pas faciles d'accès.

⁵² K. Venkatasubbaiah, C. S. Gill, T. Takatani, C. D. Sherrill, C. W. Jones, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3951-3955.

d) Salens immobilisés dans des nanocages inorganiques

Les complexes salens de cobalt ont été de même immobilisés par Li, Yang et leurs collaborateurs dans des nanocages de matériaux mésoporeux (SBA-16) (**Figure 24**).⁵³ Les salens de cobalt confinés dans des nanocages ont montré des activités et des énantiosélectivités nettement plus importantes que celles obtenues en présence du catalyseur de Jacobsen monomère, qui a enregistré dans l'HKR de l'oxyde de propylène, une conversion de 34% et un ee de 52% concernant l'époxyde. Le salen confiné dans des nanocages de type SBA-16 à un ratio salen/cage : 3,4/1, a conduit au diol avec une conversion de 49% et un ee de 96%. Ce solide est facilement récupéré par centrifugation ou filtration, et régénéré. Un rendement de 43% et un ee de 58% ont été enregistrés même après l'engagement de ce catalyseur dans huit cycles consécutifs.

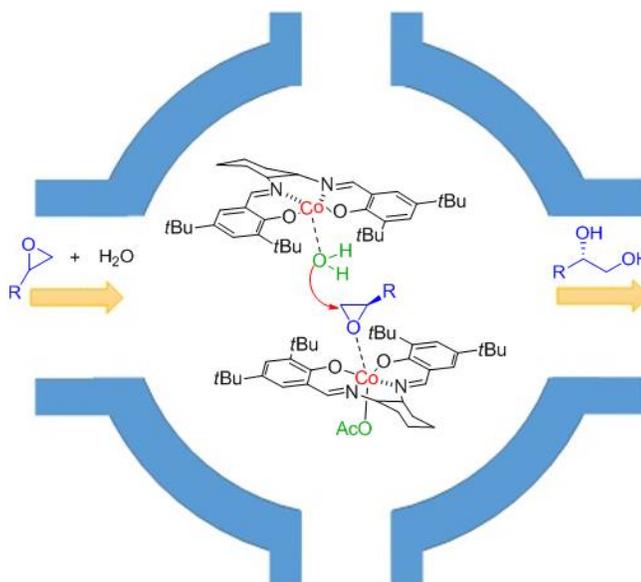


Figure 24: Immobilisation du catalyseur salen-Co dans des nanocages des matériaux mésoporeux.

Bien que cette approche paraisse être efficace, elle est limitée aux époxydes de petites tailles à cause du diamètre des pores réduit lors de la synthèse de ces nanocages confinés.

⁵³ H. Yang, L. Zhang, L. Zhong, Q. Yang, C. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6861-6865.

e) Catalyseurs supramoléculaires

Park et ses collaborateurs ont synthétisé des complexes bis-urée salen-cobalt mettant en jeu des liaisons hydrogènes grâce aux interactions urée-urée assurant de ce fait l'auto-assemblage, une nouvelle stratégie efficace pour la catalyse de la réaction HKR (**Figure 25**).⁵⁴

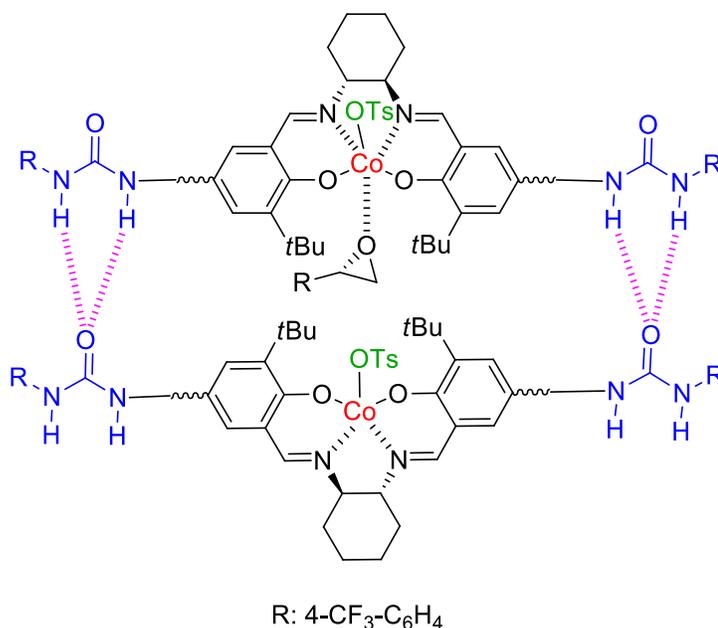


Figure 25: Catalyseur bis-urée auto-assemblé par des interactions intramoléculaires.

Les performances de ce catalyseur ont été testées dans l'HKR d'une variété d'époxydes terminaux, avec une charge catalytique de 0,05 mol% (**Figure 26, Tableau 4**).

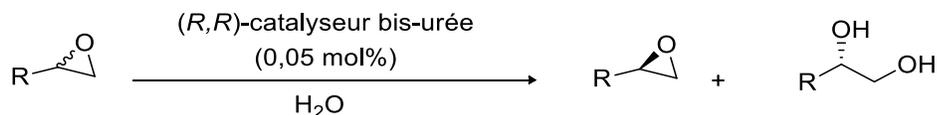


Figure 26: HKR des époxydes terminaux catalysée par le catalyseur bis-urée.

⁵⁴ J. Park, K. Lang, K. A. Abboud, S. Hong, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2236-2245.

Tableau 4: Résultats de l'HKR en présence du catalyseur bis-urée.

-R	conv. (%)	ee époxyde (%)	Rdt époxyde (%)
-CH ₂ Cl	52	99	41
-CH ₂ O(allyl)	51	99	43
-CH ₂ CH ₃	51	99	43
-(CH ₂)CH ₃	51	99	41

Cependant, cette approche supramoléculaire bien qu'elle soit élégante, est plus limitée que l'approche covalente car certains substrats ou réactifs peuvent interagir avec les fonctions responsables de la construction de l'édifice supramoléculaire.

En effet, l'accès au meilleur catalyseur n'est évidemment pas directe, chaque approche décrite comprenant des limitations; l'approche peut être limitée au niveau des substrats, le recyclage n'est pas possible ou pas efficace, la synthèse du catalyseur est complexe. Les chimistes sont donc toujours à la recherche d'une approche simple, polyvalente pour réaliser efficacement cette transformation de catalyse coopérative énantiosélective en conditions hétérogènes.

1.1.4. Recherche d'un catalyseur hétérogène pour la HKR

Des travaux dans notre équipe de catalyse moléculaire, ont été réalisés pour élaborer des catalyseurs salens pour tenter de combler les lacunes que présentent les catalyseurs déjà développés.

Dans ce but, une procédure d'hétérogénéisation de complexes salen modifiés en position 5-5' du salicylaldéhyde par des groupements thiophène a été développée par polymérisation. Des oxydations électrochimiques ⁵⁵ ou chimiques ⁵⁶ conduisent effectivement aux oligomères correspondants insolubles qui peuvent être engagés dans différentes transformations asymétriques, selon le métal incorporé. ⁵⁷ Ces catalyseurs stables se sont révélés efficaces dans la réaction de

⁵⁵ a) A. Voituriez, M. Mellah, E. Schulz, *Synth. Met.* **2006**, *156*, 166-175.

b) M. Mellah, B. Ansel, F. Patureau, A. Voituriez, E. Schulz, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2007**, *272*, 20-25.

c) A. Zulauf, X. Hong, F. Brisset, E. Schulz, M. Mellah, *New. J. Chem.* **2012**, *36*, 1399-1407.

⁵⁶ X. Hong, L. Billon, M. Mellah, E. Schulz, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 723-729.

⁵⁷ a) A. Zulauf, M. Mellah, R. Guillot, E. Schulz, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2118-2129.

b) A. Zulauf, M. Mellah, E. Schulz, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2242-2245.

c) A. Zulauf, M. Mellah, E. Schulz, *Chem. Commun.* **2009**, 6574-6576.

d) X. Hong, M. Mellah, F. Bordier, R. Guillot, E. Schulz, *Chem. Cat. Chem.* **2012**, *4*, 1115-1121.

dédoublent hydrolytique cinétique de différents époxydes terminaux, sans qu'il ait été nécessaire de les réactiver, pour certains d'entre eux. La récupération du catalyseur se fait soit par simple filtration dans un réacteur batch ^{57d} ou par une procédure d'écoulement en dispersant le catalyseur dans un support de silice dans un réacteur en flux continu.⁵⁶

Récemment, Xiang Hong a mené la polymérisation par voie chimique des catalyseurs cobalt à base de thiophène en présence d'un excès de FeCl₃ comme oxydant, sous atmosphère d'argon (**Figure 27**).^{55c} Ce catalyseur hétérogène utilisé à 2 mol% a pu être engagé dans 5 cycles successifs pour l'HKR de l'épibromohydrine conduisant à des ee entre 85-88% et des rendements entre 75-86% pour le diol correspondant.

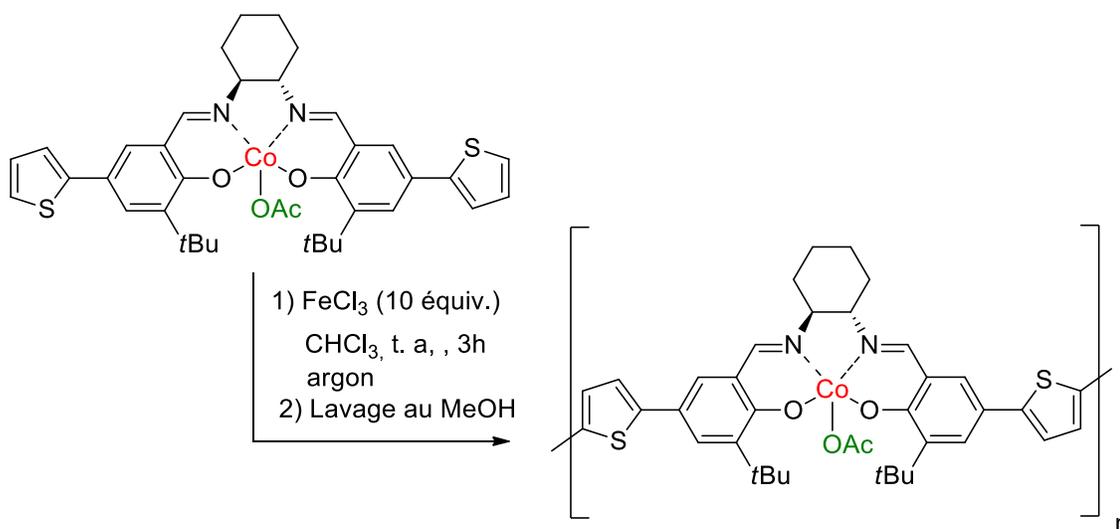


Figure 27: Polymérisation des complexes salins par voie chimique.

De nouvelles synthèses de dérivés calixsalens ont été parallèlement décrites par Anaïs Zulauf puis Farah Ibrahim, par des réactions de polycondensation entre une variété de dialdéhydes et des diamines énantiomériquement pures.⁵⁸ Les complexes de chrome correspondants (**Figure 28**) ont été testés dans la réaction d'ouverture des époxydes par l'azoture du triméthylsilyle, dans les

⁵⁸ F. Ibrahim, H. Nasrallah, X. Hong, M. Mellah, A. Hachem, G. Ibrahim, N. Jaber, E. Schulz, *Tetrahedron* **2012**, 68, 9954-9961.

réactions hétéro-Diels Alder, dans la réaction d'addition du diméthylzinc sur les aldéhydes et dans les réactions de Henry.⁵⁹

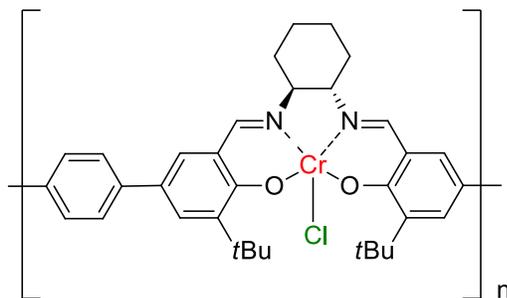


Figure 28: (S,S)-calixsalen à base de chrome.

Farah Ibrahim a par la suite essentiellement étudié l'aptitude des complexes à base de cuivre à catalyser la réaction de Henry asymétrique. Il a été démontré que la forme réduite des calixsalens de cuivre (**Figure 29**) améliore d'une façon remarquable l'activité et l'énantiosélectivité de la réaction de Henry.

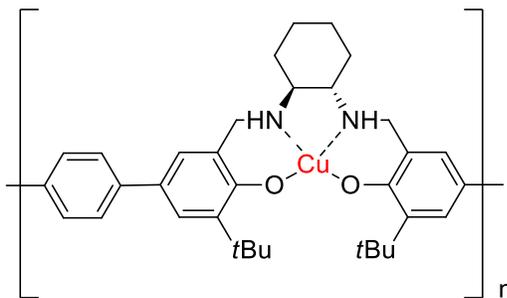


Figure 29: (S,S)-calixsalen sous forme réduite à base de cuivre.

Ce catalyseur, utilisé avec une charge catalytique de 10 mol%, a en effet été capable de promouvoir la réaction de Henry (**Figure 30**), dans des conditions de catalyse hétérogène. Le catalyseur, récupéré par filtration a pu être engagé dans dix cycles successifs sans perte d'activité ou de sélectivité soulignant la haute stabilité de ce catalyseur ainsi que l'efficacité de la procédure de recyclage.^{59b}

⁵⁹ a) A. Zulauf, M. Mellah, E. Schulz, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11108-11114.

b) F. Ibrahim, N. Jaber, V. Guérineau, A. Hachem, G. Ibrahim, M. Mellah, E. Schulz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1395-1401.

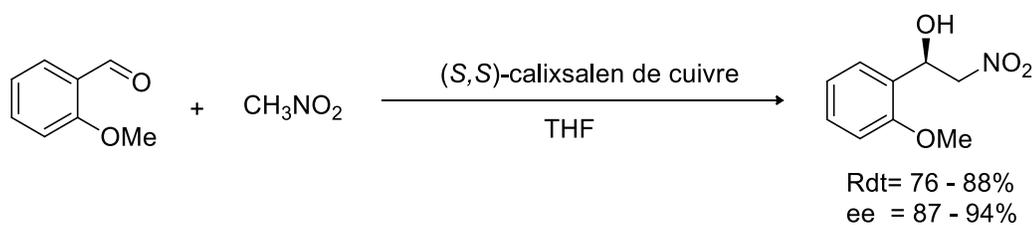


Figure 30: Réaction de Henry asymétrique catalysée par le (S,S) -calixsalen-cuivre.

Dans ce qui suit, une autre piste de catalyse asymétrique sera abordée, celle du dédoublement cinétique dans le cas de l'ouverture hydrolytique des époxydes catalysée par des calixsalens à base de cobalt(III). Nous nous intéressons plus particulièrement à l'HKR dynamique de l'épibromohydrine tout en étudiant l'effet de la taille du cycle du calixsalen sur les interactions coopératives bimétalliques.

1.2. Résultats et discussion

1.2.1. Travaux antérieurs de l'équipe

Le projet développé dans ce qui suit est l'un des supports de la mise en place d'une collaboration étroite entre l'équipe ECM de l'Université Paris Sud et l'équipe LCMPN de l'Université Libanaise. Il consiste à développer des complexes organométalliques de type polysalens cycliques obtenus par polycondensation à partir de monomères dialdéhydes et diamines. Les catalyseurs asymétriques insolubles ainsi obtenus seront testés dans des transformations énantiométriques en s'attachant particulièrement à étudier la cinétique des réactions dans les conditions de catalyse hétérogène.

Ce chapitre fait suite au travail de thèse soutenue par Melle Farah Ibrahim en janvier 2013 (Thèse en cotutelle entre l'Université Paris Sud et l'Université Libanaise)⁶⁰, travail au cours duquel une série de calixsalens chiraux avait été préparée par condensation entre une variété de dialdéhydes et de diamines chirales afin d'étudier l'influence de la modification structurale sur la condensation. Les diamines utilisées sont des diamines chirales commerciales, alors que les dialdéhydes ont été préparés selon une voie de synthèse en quatre étapes. Cette approche synthétique sera décrite en détails ultérieurement.

Le calixsalen (C) issu de la condensation entre la (*S,S*)-cyclohexane-1,2-diamine (A) et le dialdéhyde (B) (Figure 31) a été bien caractérisé par MALDI-TOF, par RMN-¹H, par expérience RMN DOSY et par modélisation moléculaire.

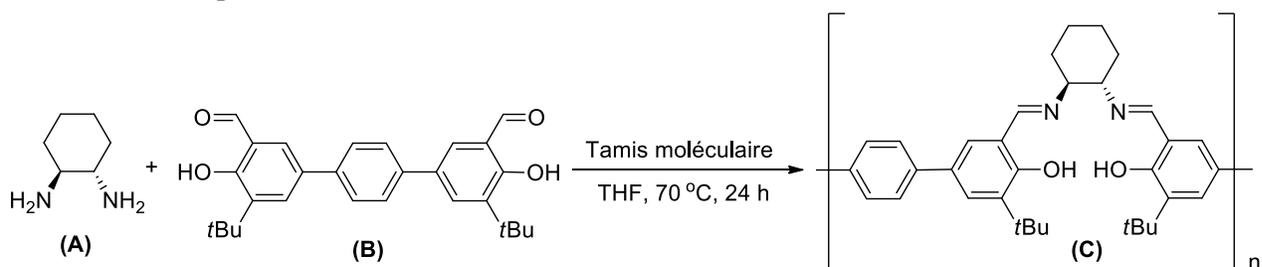


Figure 31: Synthèse du calixsalen (C) par polycondensation.

⁶⁰ F. Ibrahim, *Thèse de doctorat*, Université Libanaise-Université Paris-Sud, Synthèse de nouveaux matériaux de type calixsalens et applications en catalyse asymétrique hétérogène, janvier 2013.

a) Caractérisation par MALDI-TOF

La spectroscopie de type MALDI-TOF permet la détermination, à haute résolution, des masses moléculaires élevées (≥ 1000 Dalton). La condensation décrite ci-dessus fait intervenir deux déshydratations intermoléculaires pour chaque unité de diamine (**A**) et du dialdéhyde (**B**) condensés. Ainsi, il y a eu formation d'une unité répétitive de masse moléculaire $508,31 \text{ g.mol}^{-1}$ suivant l'équation suivante :



Le spectre ci-dessous (**Figure 32**) correspondant à l'analyse MALDI-TOF du calixsalen (**C**) révèle la présence du dimère, trimère et tétramère cycliques de masses moléculaires respectives m/z 1017,6, 1525,9 et 2035,3 g.mol^{-1} .

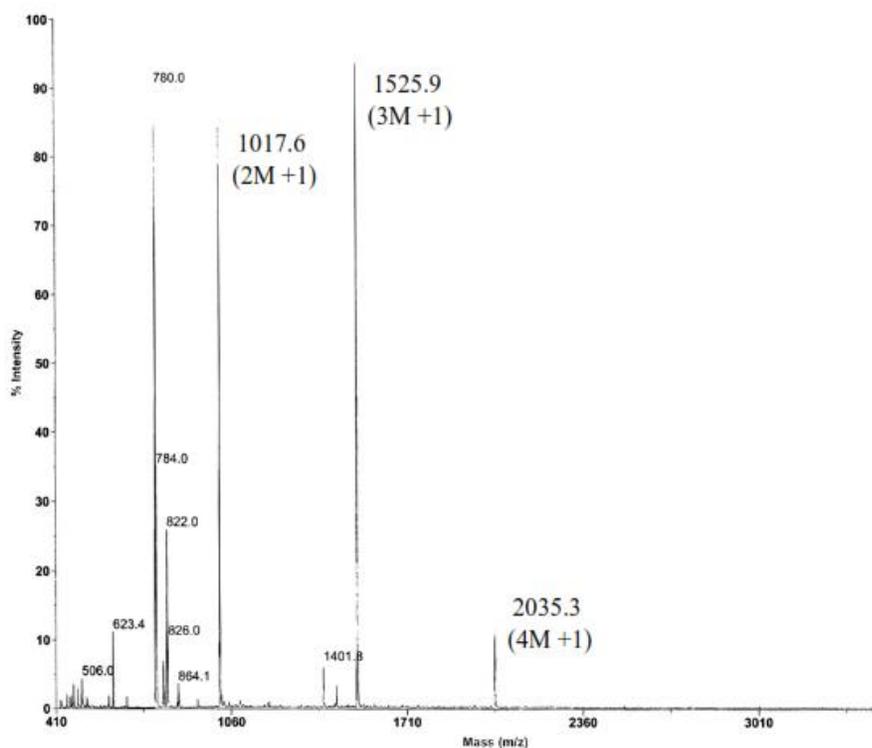


Figure 32: Spectre MALDI-TOF du calixsalen (C).

b) Caractérisation par RMN-¹H

L'avancement de la réaction de condensation a été suivi par RMN-¹H. Dans ce cas on observe la disparition du pic correspondant au proton de la fonction aldéhyde (vers 10 ppm) et l'apparition de plusieurs pics dans la zone des imines (entre 7,8 – 8,5 ppm). La disparition totale du pic correspondant aux protons du dialdéhyde indique la fin de la réaction de polycondensation et la formation des macrocycles. En se basant sur les résultats obtenus par MALDI-TOF, la présence de plusieurs pics imines confirme la formation d'un mélange de macrocycles de tailles différentes. (Figure 33)

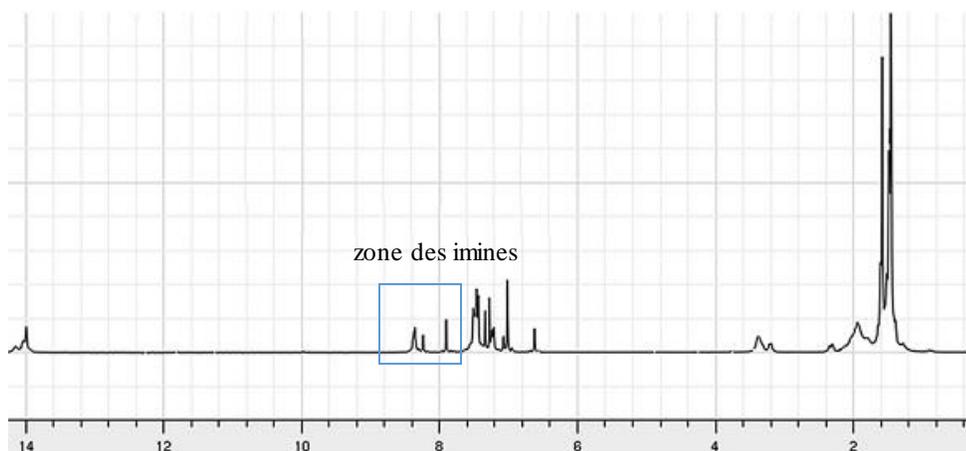


Figure 33: Spectre RMN-1H du calixsalen (C) dans le CDCl₃.

c) Caractérisation par RMN-1H 2D DOSY

L'expérience DOSY est une méthode qui permet de séparer analytiquement les composés dans un mélange en fonction de leurs coefficients de diffusion. De ce fait, l'analyse 2D DOSY du calixsalen (C) distingue, dans la zone des imines, trois groupes de signaux. En tenant compte de leur coefficient de diffusion, chaque groupe de pic est attribué à un macrocycle spécifique en fonction de sa taille.

En d'autres termes, les macrocycles de petites tailles sont plus mobiles et l'intensité correspondante varie plus vite en fonction du temps. Ainsi, le macrocycle possédant le plus grand coefficient de diffusion sera la forme dimère du calixsalen avec un déplacement chimique du proton de la fonction imine identifié à 7,9 ppm. Suivent ensuite le trimère et enfin le tétramère possédants des coefficients de diffusion plus faibles et auxquels sont attribués les pics des fonctions imines de plus en plus déblindés. (Figure 34)

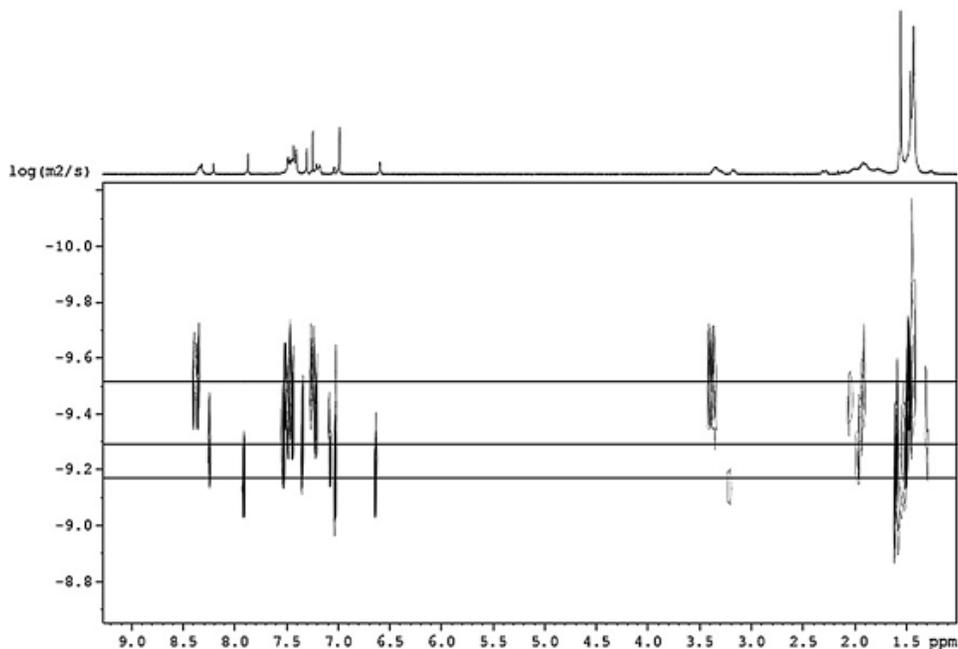


Figure 34: Spectre RMN-1H 2D DOSY du calixsalen (C) dans le $CDCl_3$.

d) Caractérisation par modélisation moléculaire

Suite à ces résultats, la séparation de chacun des macrocycles a été possible sur plaque préparative. De cette façon, le dimère, le trimère et le tétramère ont été isolés sous forme pure. La purification des macrocycles sera décrite en détails plus loin dans le manuscrit.

Une étude de mécanique moléculaire a été réalisée, par Houssein Nasrallah, lors de son stage en master 2, afin de comparer les structures des macrocycles obtenus. La méthode de calcul utilisée est MM+ avec le logiciel HyperChem 5.11 Standard package ; la structure la plus stable, celle donnant la (*S,S*)-cyclohexane-1,2-diamine en conformation chaise, est imposée pour l'ensemble de ces calculs.

- Cas du tétramère:

Deux problèmes structuraux ont été remarqués après optimisation de la structure : d'une part, les trois groupements phényles théoriquement coplanaires montrent une courbure ; d'autre part, les angles dièdres se révèlent être très tendus par rapport aux angles dièdres normaux.

(Figure 35)

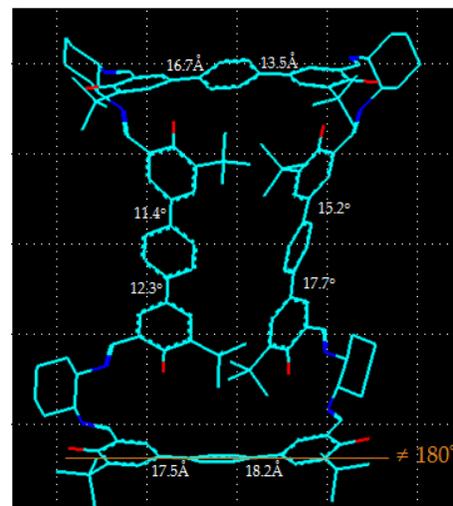


Figure 35: Structure optimisée du tétramère.

- Cas du trimère:

La structure du trimère montre qu'il n'y a pas de courbure entre les trois phényles et les angles dièdres sont moins tendus que dans le tétramère. Contrairement au cas précédent, l'arrangement des sites de coordination est propice à une complexation possible.

(Figure 36)

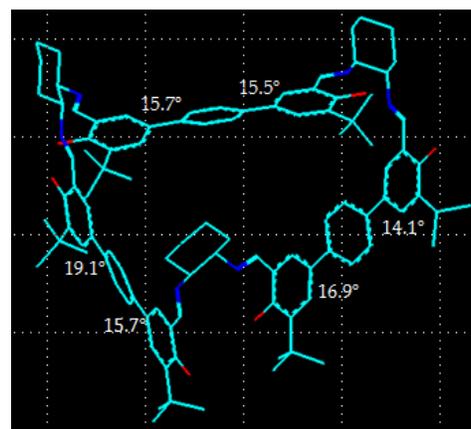


Figure 36: Structure optimisée du trimère.

- Cas du dimère :

Dans la structure du dimère optimisée, les trois phényles sont bien coplanaires et les angles dièdres non tendus sont bien respectés. En revanche, les sites de coordination (oxygène et azote) se retrouvent dans des positions très éloignées dans cette configuration, ce qui laisse à penser qu'une complexation ultérieure semble difficile à réaliser.

(Figure 37)

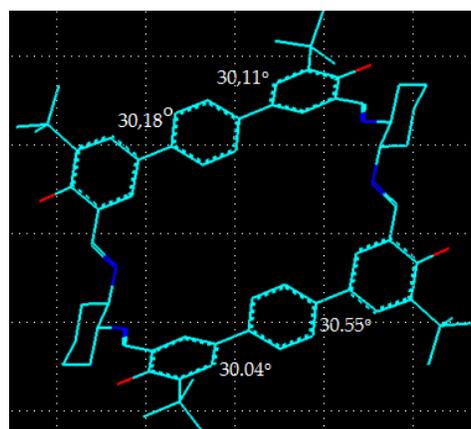


Figure 37: Structure optimisée du dimère.

C'est à ce stade que les travaux de ma thèse ont démarré. La synthèse et la purification des ligands a été reprise, des complexes à base de cobalt (III) sous forme de mélange et sous forme de complexes purs ont été élaborés et testés dans la réaction de dédoublement cinétique dynamique de l'épibromohydrine (**Figure 38**). Le but de ce travail est d'identifier la structure macrocyclique réellement à l'origine des activités et inductions asymétriques observées en évaluant la différence de réactivité entre les calixsalens en mélange et les calixsalens sous forme pure.

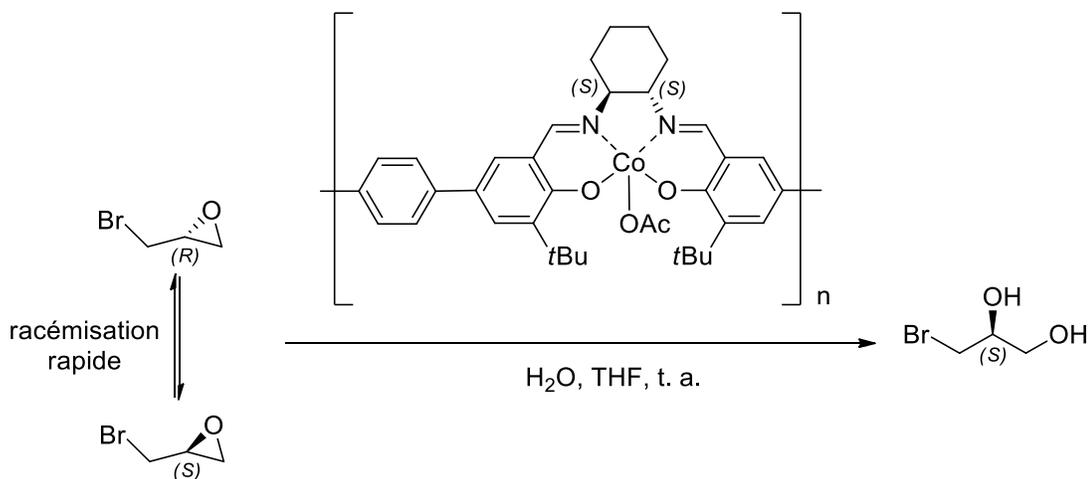


Figure 38: HKR de l'épibromohydrine.

1.2.2. Synthèse des calixsalens

Les ligands de type calixsalens auxquels nous nous intéressons sont issus de la condensation entre une diamine chirale de configuration déterminée et un dialdéhyde fonctionnalisé introduits en quantités équimolaires. Ainsi un mélange de macrocycles de différentes tailles est obtenu, mais les tailles des macrocycles peuvent être néanmoins contrôlées en fonction des conditions de concentration par simple variation de la quantité de solvant utilisée pendant la synthèse. Dans ce qui suit, les étapes de la synthèse de ces polyamines macrocycliques seront décrites, mais aussi la mise au point du contrôle de la taille en dirigeant la condensation vers l'obtention d'un macrocycle de structure ciblée et finalement la méthode de purification des calixsalens obtenus.

a) Synthèse du dialdéhyde

La voie de synthèse du dialdéhyde comporte quatre étapes et conduit à la structure ciblée avec un rendement global de 30%. (Figure 39)

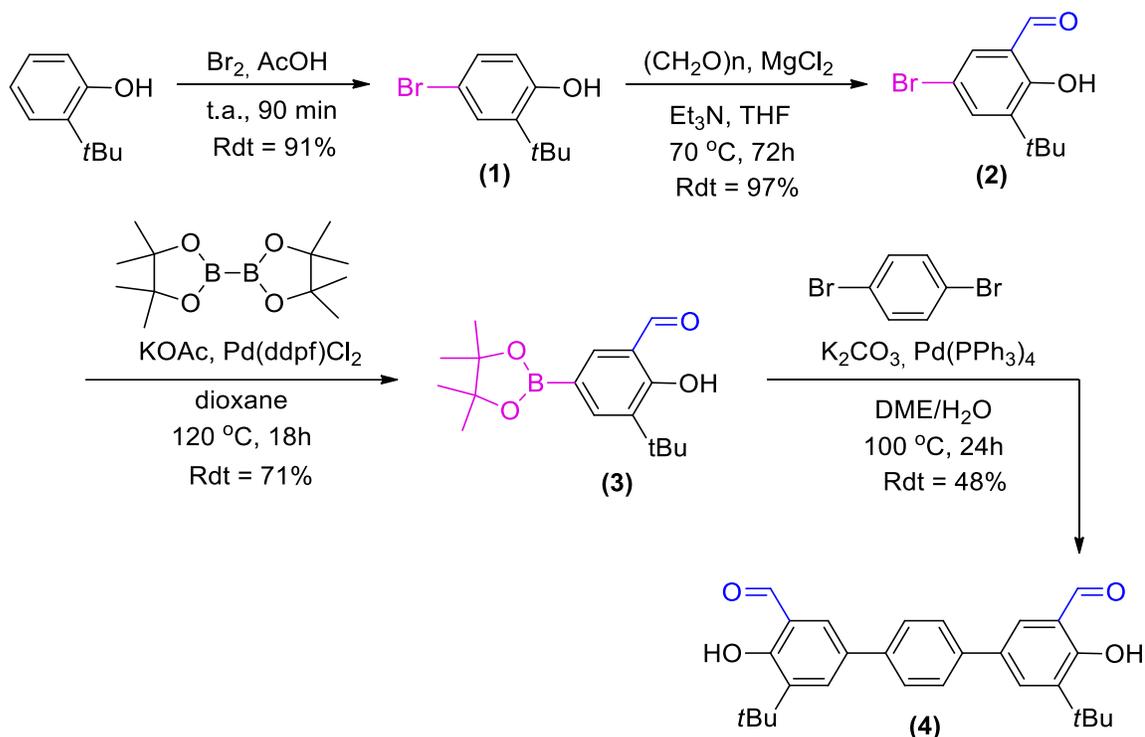


Figure 39: Schéma réactionnel de la synthèse du dialdéhyde.

La première étape consiste à réaliser la bromation sélective en *para* de l'alcool du produit commercial 2-*tert*-butylphénol en utilisant le dibrome dans l'acide acétique. L'ajout du dibrome goutte à goutte, dilué dans l'acide acétique et la durée totale de cette réaction ne dépassant pas 90 minutes sont deux conditions qui doivent être respectées pour éviter la formation du produit secondaire dibromé. La formation de ce dernier peut être détectée par le décalage de la coloration du milieu réactionnel vers une solution verdâtre. Le produit monobromé (1) est obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 91%.

La deuxième étape est la formylation en ortho de l'alcool. Elle est réalisée dans des conditions anhydres à l'aide d'un mélange chlorure de magnésium-triéthylamine. La combinaison de l'halogénure de magnésium avec la triéthylamine forme une base plus forte que la triéthylamine

seule. Le sel de magnésium joue le rôle d'un acide de Lewis pour activer le paraformaldéhyde. Le produit formylé (**2**) est obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 97%.

L'optimisation des procédures décrites par Nocera-Yang ⁶¹ et DiMauro-Vitullo ⁶² pour la synthèse de l'ester boronique constitue la troisième étape de la voie choisie pour conduire à la synthèse finale du dialdéhyde. Dans cette étape clé, l'ester boronique (**3**) est obtenu sous forme d'un solide blanc pâle avec un rendement de 71% en utilisant le bis-(pinacolato)diborane, un précurseur de palladium (II) et l'acétate de potassium en tant que base.

L'ester boronique (**3**) est par la suite engagé avec le 1,4-dibromobenzène dans le couplage de Suzuki-Miyaura conduisant au dialdéhyde (**4**). Ce couplage croisé est catalysé par 6 mol% du complexe palladium(0) par rapport à un équivalent du 1,4-dibromobenzène en présence de carbonate de potassium en tant que base dans un mélange 5/1 de DME/H₂O. L'addition d'une petite quantité d'eau a pour effet d'augmenter l'activité du catalyseur. Après 24h à 100 °C, le dialdéhyde (**4**) est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 48%.

b) Synthèse des macrocycles

La condensation du dialdéhyde (**4**) avec une quantité équimolaire de (*S,S*)-cyclohexane-1,2-diamine dans le THF à reflux, en utilisant du tamis moléculaire, conduit, après 24 h, à la formation des macrocycles calixsalens (**5**) de différentes tailles allant du dimère au pentamère. (**Figure 40**)

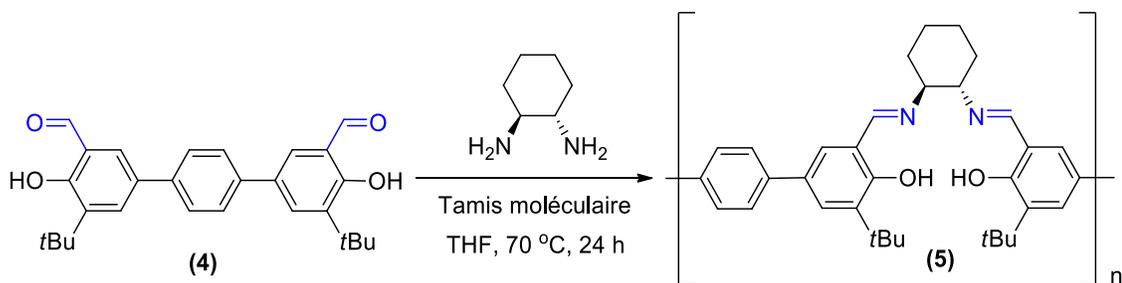


Figure 40: Formation des calixsalens par polycondensation.

⁶¹ J. Y. Yang, D. G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8192-8198.

⁶² E. F. DiMauro, J. R. Vitullo, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3959-3962.

La RMN- ^1H s'est révélée être une méthode simple et rapide pour vérifier que la condensation avait lieu en suivant simplement la disparition totale du pic correspondant à l'aldéhyde et l'apparition en parallèle du pic caractéristique de la fonction imine. Néanmoins, plusieurs pics imines apparaissent, suggérant la formation d'oligomères de différentes tailles.

Sur le spectre RMN- ^1H (CDCl_3) du brut réactionnel, chaque pic imine est attribué à un macrocycle de taille déterminée en se basant sur les analyses RMN- ^1H 2D DOSY.⁶⁰ Ainsi, le pic imine du dimère sort à champ fort avec un déplacement chimique de 7,9 ppm, celui du trimère à 8,2 ppm, du tétramère à 8,4 ppm et le proton imine du pentamère est le plus déblindé avec un déplacement chimique de 8,5 ppm (**Figure 41**). Ces résultats sont en accord avec les analyses présentées au paragraphe 1.2.1 qui a précédé.

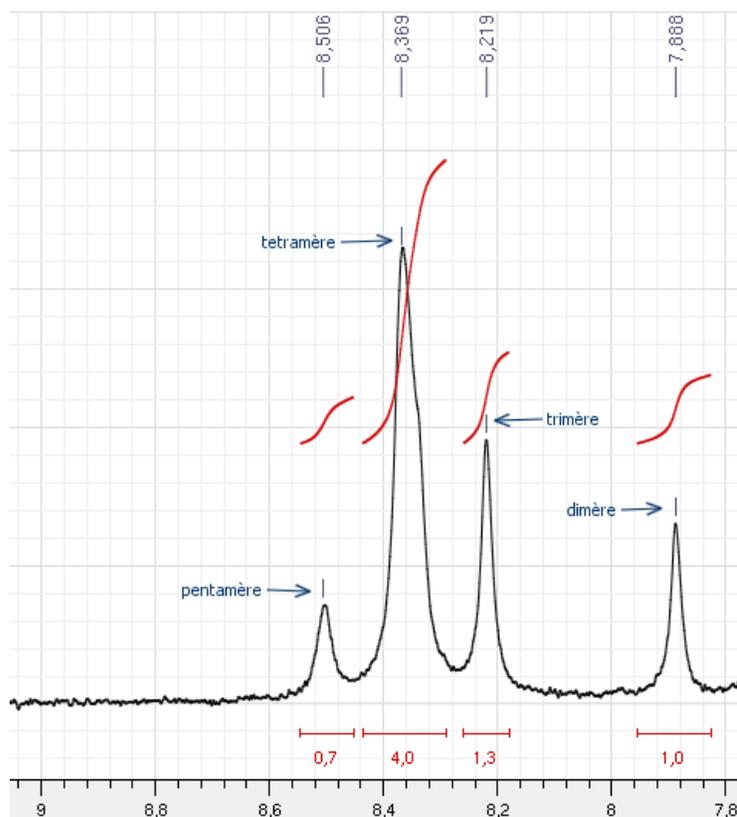


Figure 41: Zone des imines en RMN- ^1H du brut réactionnel dans (CDCl_3).

Grâce à l'intégration de chaque pic dans le spectre $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) du brut, la proportion de chaque oligomère peut être facilement estimée selon la méthode de calcul suivante :

L'intégration égale à 1 du dimère correspond à 4 protons imines, celle égale à 1,3 correspond à 6H imines du trimère, celle égale à 4 correspond à 8H imines du tétramère et finalement l'intégration égale à 0,7 correspond à 10H imines du pentamère. Autrement dit, l'intégration d'un proton imine du dimère vaut 0,25, du trimère vaut 0,21, du tétramère vaut 0,5 et du pentamère vaut 0,07 avec une somme totale des intégrations 1,03. En se basant sur ces proportions, les pourcentages sont facilement déduits soient 24% du dimère, 20% du trimère, 49% du tétramère et 7% du pentamère.

Cependant, la taille du calixsalen a pu être contrôlée en modifiant la concentration du mélange réactionnel : l'utilisation d'un grand excès de THF dilue les entités réactives qui réagissent donc plus facilement de manière intramoléculaire. Dans ce cas, la formation majoritaire du dimère est observée ; en revanche, une solution concentrée favorisera l'approche des diamines et des dialdéhydes et conduira donc à la formation des cycles de plus grande taille de manière prépondérante.

Le tableau ci-dessous résume les résultats et les rendements pour chacune des procédures réalisées visant soit l'obtention du mélange de calixsalen, soit la préparation du dimère, du trimère et du tétramère seuls, d'une façon prépondérante. Le rendement est calculé en prenant en considération la masse moléculaire d'un motif valant $508,31 \text{ g.mol}^{-1}$ issu de la condensation d'une unité du dialdéhyde (4) et d'une unité de la (*S,S*)-cyclohexane-1,2-diamine. (**Tableau 5**)

Tableau 5: Contrôle du rendement et de la taille du macrocycle en fonction de la concentration du mélange réactionnel.

Concentration [4] mol.L ⁻¹	Dimère (%)	Trimère (%)	Tétramère (%)	Pentamère (%)
0,009	24	20	49	7
0,002	100	0	0	0
0,004	52	45	3	0
0,112	11	15	70	4

Pour préparer le mélange de calixsalen, le dialdéhyde (**4**) et la (*S,S*)-cyclohexane-1,2-diamine ont été utilisés avec une concentration égale à 0,009 molL⁻¹. La formation du mélange de calixsalen est quantitative dans ces conditions avec une distribution macrocyclique des oligomères de la façon suivante : 24% du dimère, 20% du trimère, 49% du tétramère et 7% du pentamère.

Le dimère est obtenu d'une façon quantitative et pure en utilisant un mélange réactionnel 5 fois plus dilué que dans le 1^{er} cas. Un seul pic imine correspondant au dimère est détecté sur le spectre RMN-¹H du brut réactionnel.

Dans le but de cibler la formation du trimère, le mélange réactionnel a été dilué deux fois par rapport au 1^{er} cas. Un mélange de macrocycles est alors obtenu avec un rendement brut quantitatif et avec une distribution macrocyclique des oligomères montrant 52% du dimère, 45% du trimère et 3% du tétramère. A partir de ce mélange, le trimère a pu être purifié.

Dans le cas où le mélange réactionnel est douze fois plus concentré que dans le 1^{er} cas, il y a alors formation d'un mélange de macrocycles avec un rendement brut quantitatif et avec une formation prépondérante du tétramère selon la distribution macrocyclique 11% du dimère, 15% du trimère, 70% du tétramère et 4% du pentamère.

1.2.3. Purification des calixsalens

Dans les conditions diluées, le dimère est obtenu d'une façon pure, après filtration, lavage du tamis moléculaire avec du THF et évaporation des solvants. Même dans le cas où il y a formation d'autres macrocycles que celle du dimère ciblé, ce dernier peut être facilement récupéré dans le filtrat, en précipitant les macrocycles de plus grandes tailles dans le MeOH froid. Ainsi, il y aura une faible perte du dimère qui précipite partiellement dans le MeOH froid, mais la fraction obtenue dans le filtrat est pure et ne nécessite aucune étape de purification supplémentaire.

Dans le cas où il y a formation d'un mélange de différentes tailles de macrocycles, les oligomères sont dans un premier temps précipités et lavés par du MeOH froid afin de récupérer le dimère pur à part. Par la suite, le précipité obtenu est purifié sur des plaques de gel de silice préparatives pour récupérer le reste du dimère, et le trimère et le tétramère séparément, tous sous forme de poudres jaunes.

La purification sur plaque préparative se fait en utilisant le mélange cyclohexane/AcOEt 93/7 ; dans ces conditions le dimère est le moins polaire avec un $rf = 0,85$, puis c'est le trimère avec un $rf = 0,77$ qui peut être récupéré. Le tétramère ne migrant pas c'est le macrocycle le plus polaire.

En conclusion, une méthode de synthèse de calixsalens de taille ciblée a été mise au point dans laquelle quatre macrocycles ont été identifiés et isolés. Les conditions de dilution du milieu réactionnel ont permis d'obtenir le dimère avec un rendement quantitatif lorsque le mélange réactionnel est suffisamment dilué avec une concentration égale à $0,002 \text{ mol.L}^{-1}$; le trimère avec un rendement égal à 45% avec une concentration égale à $0,004 \text{ mol.L}^{-1}$ et le tétramère avec un rendement de 70% dans un milieu plus concentré à $0,112 \text{ mol.L}^{-1}$.

1.2.4. Synthèse des complexes de cobalt

Les macrocycles synthétisés sont de bons complexants des métaux. L'insertion du cobalt dans chacun des oligomères isolés ainsi que dans le mélange des macrocycles suit la même procédure.

La complexation est réalisée à l'aide de l'acétate de cobalt(II) tétrahydraté sous atmosphère inerte. Le ligand est solubilisé soit dans le THF dégazé soit dans le DCM dégazé, tandis que le sel de cobalt est solubilisé dans le MeOH. Le complexe formé insoluble dans le MeOH froid, est précipité sous forme d'un solide brun foncé dans le cas du mélange et du tétramère, d'un solide brun plus clair dans le cas du trimère et d'une poudre jaune dans le cas du dimère. Chaque unité répétitive du calixsalen doit complexer un cobalt (II) en présence de 1,2 équiv. du sel de cobalt, soit 3,6 équiv. dans le cas du trimère et 4,8 équiv. dans le cas du tétramère. Le calcul est fait en considérant la masse moléculaire du macrocycle pur en entier.

Une oxydation est par la suite réalisée sous atmosphère d'oxygène, en présence d'acide acétique pour obtenir les complexes Co(III)-OAc correspondants. Ces derniers sont obtenus avec des rendements quantitatifs. (**Figure 42**)

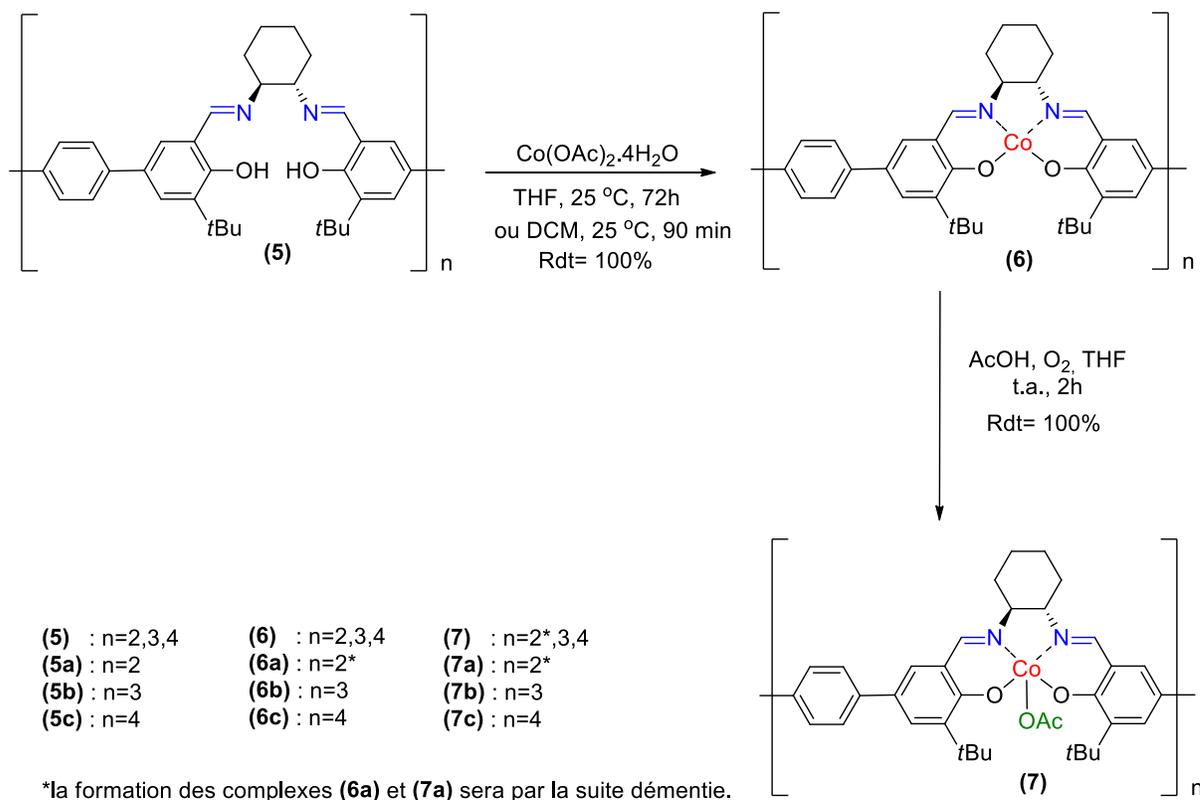


Figure 42: Synthèse des complexes calixsalens de cobalt.

1.2.5. Caractérisation des complexes calixsalens

Vue la faible solubilité des complexes salens-cobalt synthétisés dans les solvants organiques, une caractérisation précise de la structure n'a pas été simple à réaliser. Cependant des analyses par spectrométrie de masse, spectroscopies ultraviolet-visible et infrarouge ont été réalisées pour chacun des ligands et complexes cobalt(II) correspondants.

a) Spectrométrie de masse

Il a été constaté que le ligand dimère (5a) et le complexe dimère cobalt(II) (6a) présentent le même aspect d'une poudre jaune et la même solubilité dans le THF. Ainsi, une analyse par spectroscopie de masse-électrospray haute résolution a été faite pour l'espèce (6a). Le spectre correspondant montre les pics MH^+ : 1017,62 et MNa^+ : 1039,60 caractéristiques du ligand dimère (5a) (Figure 43). Ceci montre que le cobalt n'a pas été incorporé dans la structure dimérique.

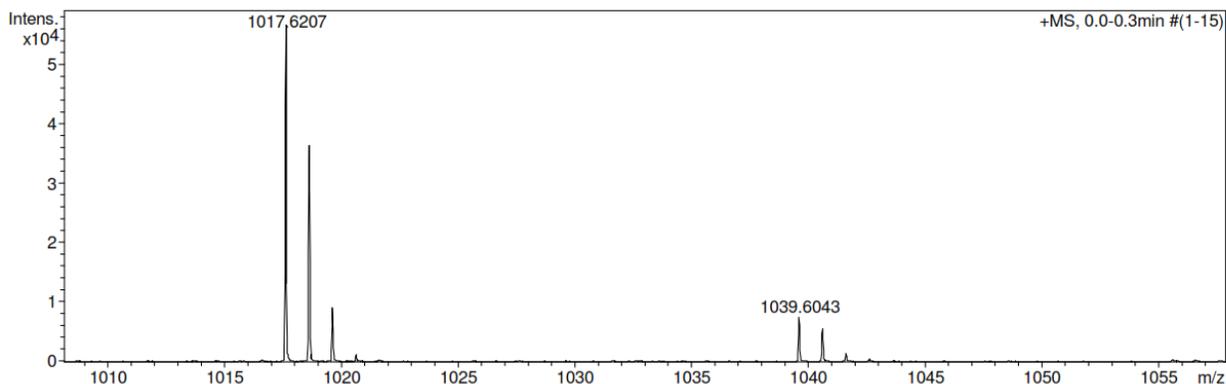


Figure 43: Spectroscopie de masse ESI-HR de l'espèce (6a).

b) Analyse Ultraviolet-visible

Vue la solubilité limitée des complexes trimères, tétramères et en mélange dans les solvants organiques communs, les analyses UV-vis. ont seulement pu être réalisées dans le cas du dimère (6a) dans le DCM. Les mesures UV-vis. comparatives entre le ligand dimère (5a) et le complexe dimère cobalt(II) (6a) ne révèlent là encore aucune différence entre les deux espèces montrant deux maxima d'absorption à 258 nm et 302-314 nm. (Figure 44)

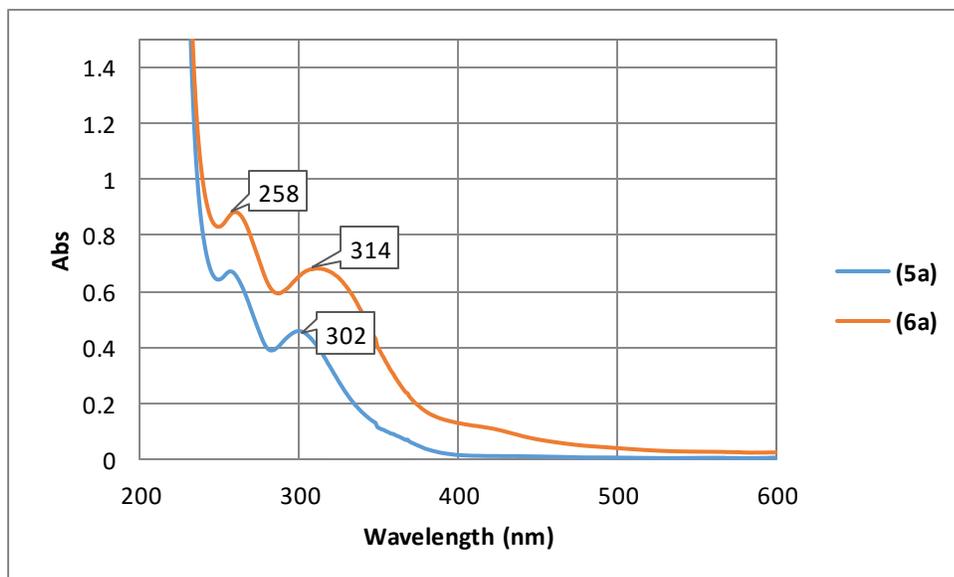


Figure 44: Analyse UV-visible des espèces salens-dimères.

Ce résultat confirme bien qu'il n'y a pas de coordination du cobalt dans le salen dans le cas du dimère. Nous proposons que cela soit dû à la présence des groupes *t*Bu encombrants et à une structure rigidifiée par la présence de ponts aromatiques conjugués qui empêchent la complexation (cf. page 34). Kleij et ses collaborateurs ont réussi à introduire du cobalt (Co-OTs) dans des structures dimères de salens. Cependant leurs composés cycliques ne possèdent pas les groupements *t*Bu encombrants et présentent d'autre part des espaceurs flexibles entre les deux unités salens.^{49c}

c) Analyse Infra-rouge

Les analyses IR-ATR ont été réalisées dans le cas des complexes insolubles dans les solvants organiques, plus précisément les complexes salens cobalt(II) pour à chaque fois le trimère, le tétramère et le mélange, tout en les comparant aux ligands correspondants. Les analyses Infra-rouge des complexes salens cobalt(III) ont été faites, elles seront décrites pour plus de clarté dans le chapitre suivant.

Dans le cas du trimère, et dans le spectre correspondant au ligand (**5b**), une bande large à 3252 cm^{-1} représente la vibration d'élongation de la fonction hydroxyle. Cette bande disparaît dans le spectre de cobalt(II) (**6b**). De plus, la bande d'élongation vibrationnelle correspondante à C=N se déplace de 1628 cm^{-1} vers 1609 cm^{-1} lorsqu'on passe du ligand (**5b**) au complexe de cobalt(II) (**6b**). (**Figure 45**)

Les mêmes observations ont été faites dans le cas du tétramère notamment pour la bande C=N (**Figure 46**). La bande présente vers 3249 cm^{-1} dans le spectre infrarouge du complexe de cobalt(II) (**6c**) peut être attribuée à la vibration d'élongation de l'eau.

Le spectre enregistré dans le cas du mélange de calixsalen n'est que la superposition des spectres individuels de chacun des oligomères présents. (**Figure 47**)

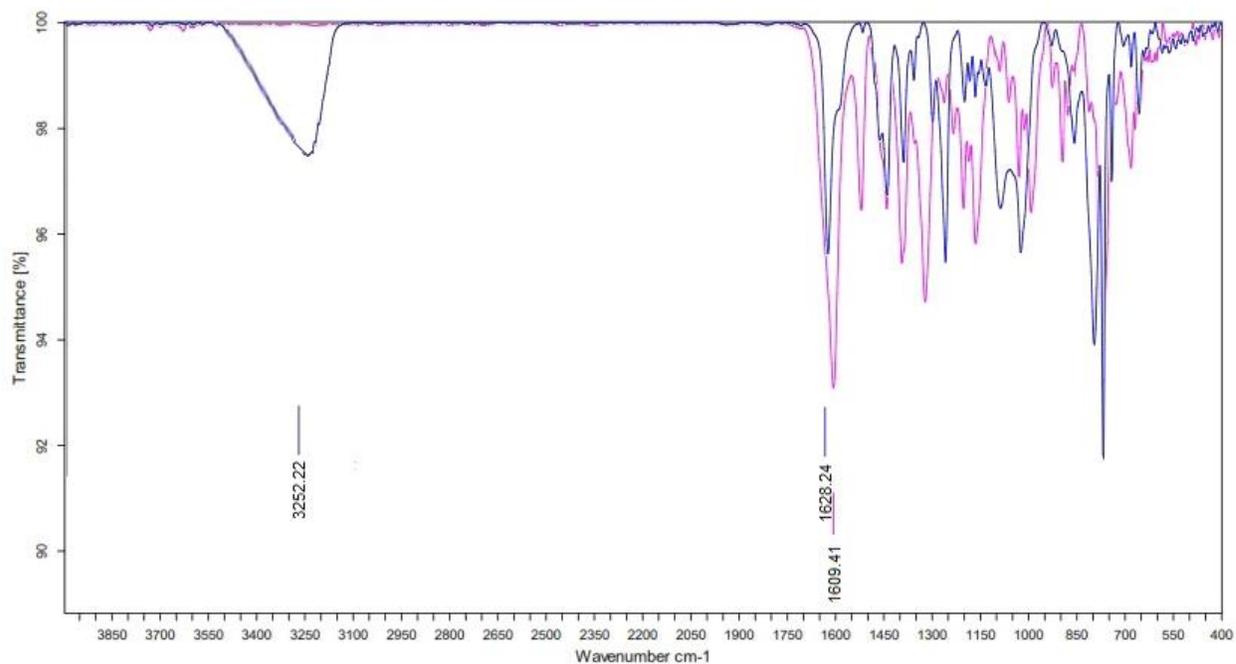


Figure 45: Spectres obtenus en IR pour le trimère (5b) (bleu) et le complexe Co(II) correspondant (6b) (rose).

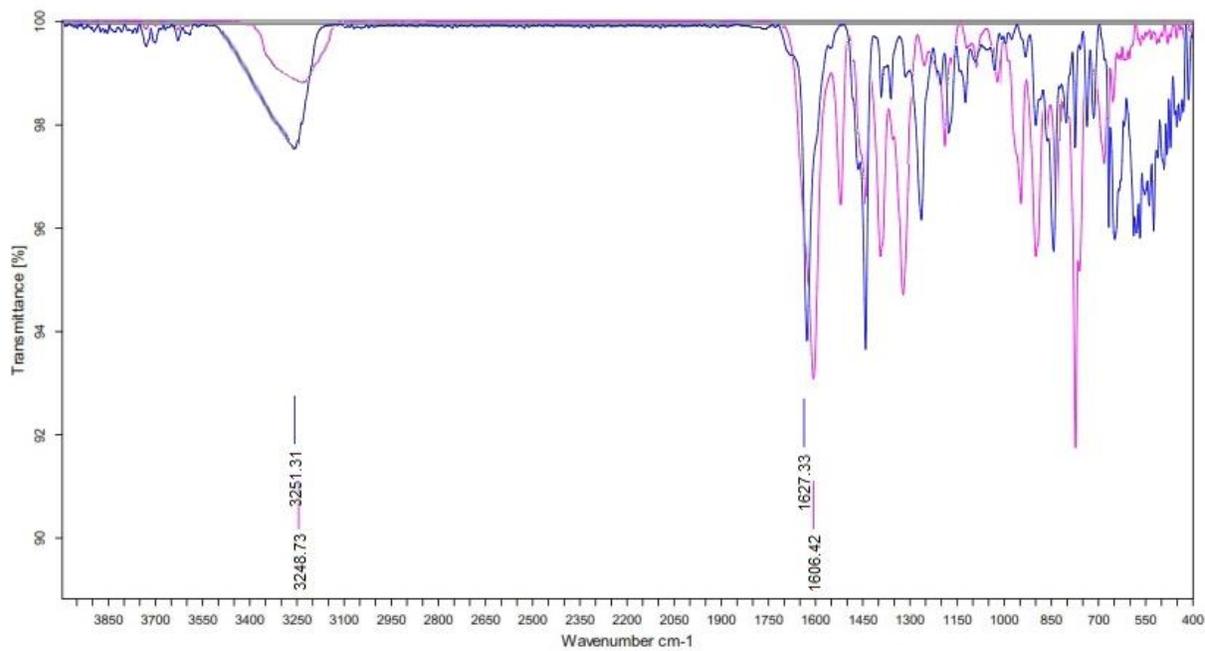


Figure 46: Spectres obtenus en IR pour le tétramère (5c) (bleu) et le complexe Co(II) correspondant (6c) (rose).

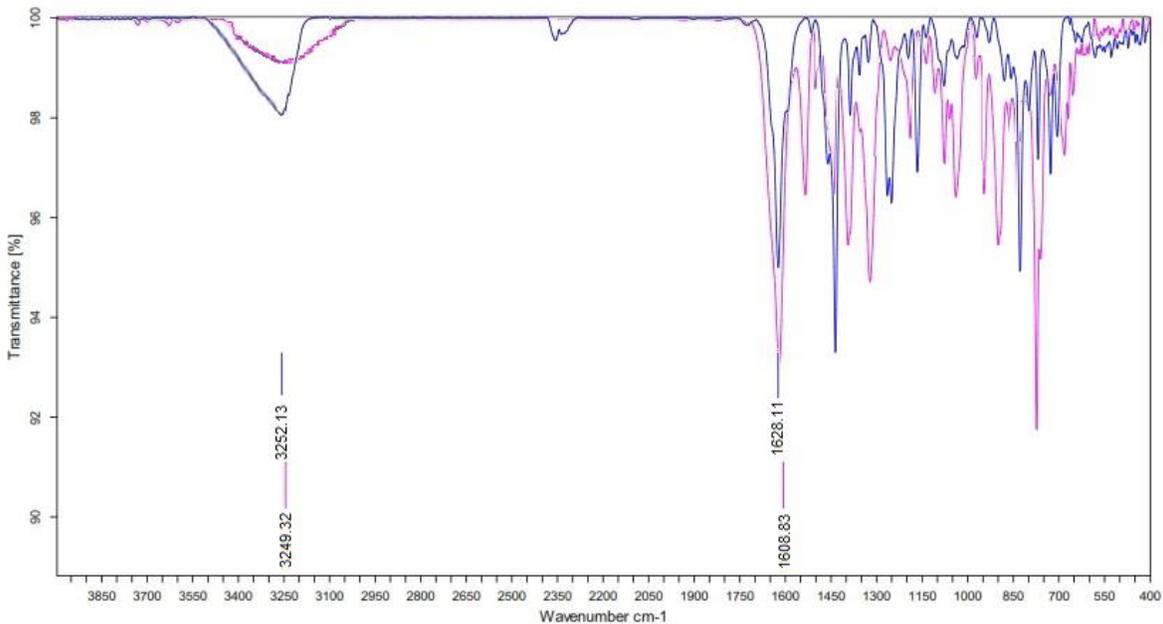


Figure 47: Spectres obtenus en IR pour le mélange de macrocycle (5) (bleu) et les complexes Co(II) correspondants (6) (rose).

Les analyses par spectroscopies de masse et ultraviolet-visible montrent bien qu'il n'y a pas eu insertion du cobalt dans l'espèce dimérique. Alors que les analyses IR montrent qu'aucun site de coordination du trimère et du tétramère ne semble libre. Des analyses élémentaires ont été réalisées pour confirmer ces résultats, mais elles ne sont pas montrées concluantes. Le spectre IR du complexe de cobalt(II) du mélange correspond à la somme du complexe trimère et du complexe tétramère.

Cette différence au niveau de la taille des complexes macrocycliques conduit-elle à des différences d'activité dans la réaction d'intérêt, l'HKR ? Dans ce qui suit, une étude catalytique sera menée pour tenter de répondre à cette question.

1.2.6. Tests catalytiques

L'épibromohydrine est le substrat de choix pour évaluer l'activité catalytique des complexes salen-cobalt dans la réaction HKR. La consommation totale de ce substrat, simplifie l'étude de la réaction catalytique dans les conditions hétérogènes et l'analyse du produit (8). Chaque complexe salen-Co(III), en mélange (7) et sous forme trimère (7b) et tétramère (7c) purs, étant insoluble dans le milieu réactionnel, a été engagé comme catalyseur hétérogène à hauteur de 2 mol% pour promouvoir l'HKR de l'épibromohydrine en présence d'eau dans le THF. (Figure 48)

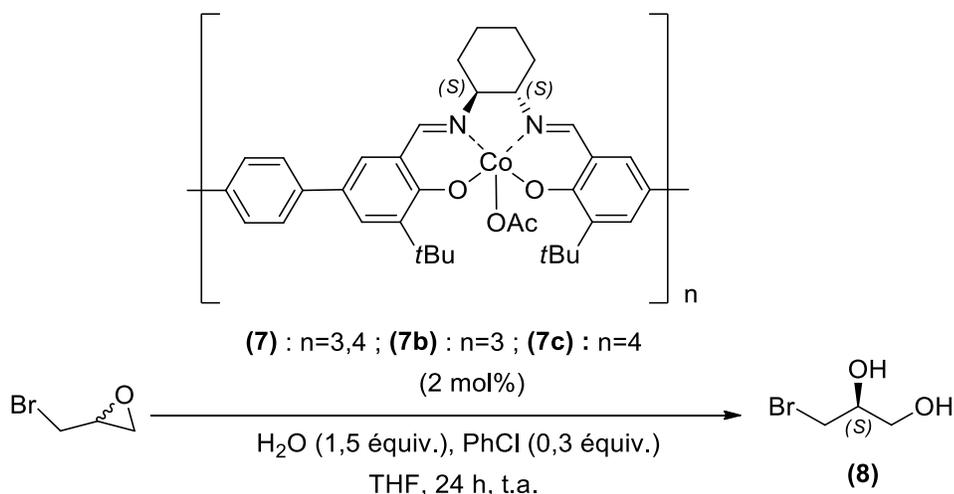


Figure 48: HKR dynamique de l'épibromohydrine.

Le milieu réactionnel est agité pendant 24 h à température ambiante, en présence de chlorobenzène comme étalon interne; l'avancement de la réaction est suivi par CPG avec une phase stationnaire achirale (colonne VF 1MS). Les catalyseurs étant insolubles dans le THF, ils sont récupérés par simple filtration des produits de la réaction, lavage au THF et séchage. Ces catalyseurs peuvent donc de nouveau être impliqués dans des cycles similaires ultérieurs afin d'évaluer leurs stabilités et leurs efficacités pour le recyclage.

Cependant, les deux énantiomères formés sont difficilement séparables par les méthodes chromatographiques classiques, vue la polarité élevée du diol; cette fonction diol (8) a donc été protégée sous forme de dérivés acétonides (9) moins polaires. L'énantiosélectivité de la réaction est déterminée par CPG sur colonne chirale (colonne Chiraldex B-PM). (Figure 49)

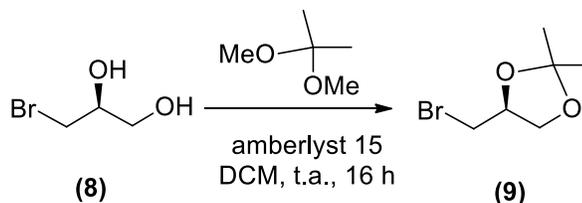


Figure 49: Protection des diols sous forme acétonide.

a) Cas du catalyseur (7) : Mélange-Co(III)

Le catalyseur (7) préparé à partir du mélange brut de calixsalen s'est révélé actif à hauteur de 2 mol% pour promouvoir l'HKR de l'épibromohydrine. Cette espèce hétérogène recyclable a été efficace lors de 5 réutilisations du même lot catalytique sans perte de son activité ni de son énantiosélectivité.

Le premier cycle a permis d'obtenir le produit ciblé avec une conversion totale et un ee élevé (88%, **Tableau 6**, entrée 1). Ces valeurs restent stables, plus particulièrement en ce qui concerne la sélectivité au cours de tous les cycles suivants, avec un ee de 89% lors de la 5^{ème} utilisation du même lot de catalyseur (7). Une étape de réactivation du catalyseur par l'acide acétique est nécessaire entre le 4^{ème} et le 5^{ème} cycle pour assurer une conversion élevée après 24h (85%, **Tableau 6**, entrée 5).³⁵

40

Ce catalyseur permet de retrouver, après réactivation, les conversions initiales soulignant la stabilité de l'espèce catalytique et confirmant qu'il n'y pas eu relargage du cobalt ou perte du catalyseur lors du recyclage.

Tableau 6: HKR dynamique de l'épibromohydrine en présence de (7). ^[a]

Cycle	temps (h)	conv. (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]
1	20	> 99	88
2	24	88	89
3	24	83	93
4	24	68	91
5 ^[d]	24	85	89

[a] 2 mol % cat, 1,5 équiv. H₂O, THF, 20 °C.

[b] déterminée par analyse CPG sur colonne achirale avec le chlorobenzène comme étalon interne.

[c] déterminé par analyse CPG sur colonne chirale des acétals correspondants.

[d] le catalyseur est réactivé par l'acide acétique avant la réutilisation.

b) Cas du catalyseur (7a) : Dimère-Co(III)

Après les tentatives de complexation du ligand dimère (**5a**) avec le sel de cobalt et oxydation en Co(III), l'espèce obtenue (**7a**) a tout de même été testée dans les mêmes conditions que celles utilisées pour le catalyseur (**7**) dans l'HKR de l'épibromohydrine. Comme prévu, aucune activité n'a été observée, même après un temps de réaction prolongé. Ce résultat confirme qu'aucun sel de cobalt n'a pu être inséré dans le ligand dimère.

c) Cas du catalyseur (7b) : Trimère-Co(III)

Le catalyseur (**7b**) s'est également révélé actif dans la réaction HKR de l'épibromohydrine. Il est en revanche moins efficace que le mélange (**7**). Au niveau de la sélectivité, le catalyseur trimère (**7b**) forme dans le premier cycle le produit ciblé avec un ee de 89% ; pourtant la conversion n'a pu atteindre que 55% après 20h d'agitation (**Tableau 7**, entrée 1).

Ce catalyseur trimérique a permis cependant de réaliser trois autres réutilisations au cours desquelles une perte d'activité a été remarquée après chaque utilisation. Après le 4^{ème} cycle, la conversion n'a pas pu dépasser 40% même après un temps très prolongé de la réaction allant jusqu'à 168 h. Néanmoins, les valeurs de la sélectivité restent stables et élevées entre 89% et 98% pour chaque cycle (**Tableau 7**, entrée 4).

Tableau 7: HKR dynamique de l'épibromohydrine en présence de (7b). ^[a]

Cycle	temps (h)	conv. (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]
1	20	55	89
2	24	nd	95
3	24	24	96
4	168	40	98

[a] 2 mol % cat, 1,5 équiv. H₂O, THF, 20 °C.

[b] déterminée par analyse CPG sur colonne achirale avec le chlorobenzène comme étalon interne.

[c] déterminé par analyse CPG sur colonne chirale des acétals correspondants.

d) Cas du catalyseur (7c) : Tétramère-Co(III)

De meilleurs résultats, pour les complexes purs, ont été enregistrés dans le cas du catalyseur (7c). Ce catalyseur tétramère s'est révélé le plus actif et le plus sélectif conduisant à une conversion complète et à un ee élevé de 92% après la première utilisation (**Tableau 8**, entrée 1). Ce catalyseur a été utilisé dans 4 cycles ultérieurs tout en montrant une stabilité au niveau de la sélectivité et une légère diminution de l'activité après le recyclage (**Tableau 8**, entrées 2-5).

Tableau 8: HKR dynamique de l'épibromohydrine en présence de (7c). ^[a]

Cycle	temps (h)	conv. (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]
1	20	> 99	92
2	24	95	95
3	24	97	91
4	24	86	92
5	24	83	90
6	24	63	89

[a] 2 mol % cat, 1,5 équiv. H₂O, THF, 20 °C.

[b] déterminée par analyse CPG sur colonne achirale avec le chlorobenzène comme étalon interne.

[c] déterminé par analyse CPG sur colonne chirale des acétals correspondants

e) Etude cinétique

Un suivi cinétique du 1^{er} cycle promu par chacun des catalyseurs nous a permis de suivre la conversion et notamment le nombre de moles du produit formé en fonction du temps. (**Appendix A.1**)

Le graphe ci-dessous (**Figure 50**) représente les courbes des cinétiques du 1^{er} cycle d'utilisation de chacun des catalyseurs. Les vitesses initiales ont été déterminées graphiquement par la pente de la tangente à l'origine de la courbe de formation du produit en fonction du temps (dn/dt).

Pour les courbes de (7) et (7c), la tangente correspondant à la plus grande section linéaire, est tracée à partir de $t=0$ min; cependant, dans le cas du catalyseur (7b) qui présente un temps d'induction de 25 min, la tangente est tracée à partir de $t=25$ min. Le temps d'induction semble ici crucial pour la formation *in situ* de l'espèce Co-OH, nécessaire à l'activation bimétallique de la réaction.⁶³

Le catalyseur (7c) s'est révélé le plus actif avec une vitesse initiale valant $0,23 \text{ mmol}\cdot\text{min}^{-1}$. En revanche, le catalyseur (7b) catalyse la réaction HKR de l'épibromohydrine 100 fois plus lentement avec une valeur de $0,0015 \text{ mmol}\cdot\text{min}^{-1}$. Le comportement du catalyseur en mélange (7) est une moyenne entre les deux cas précédemment décrits.

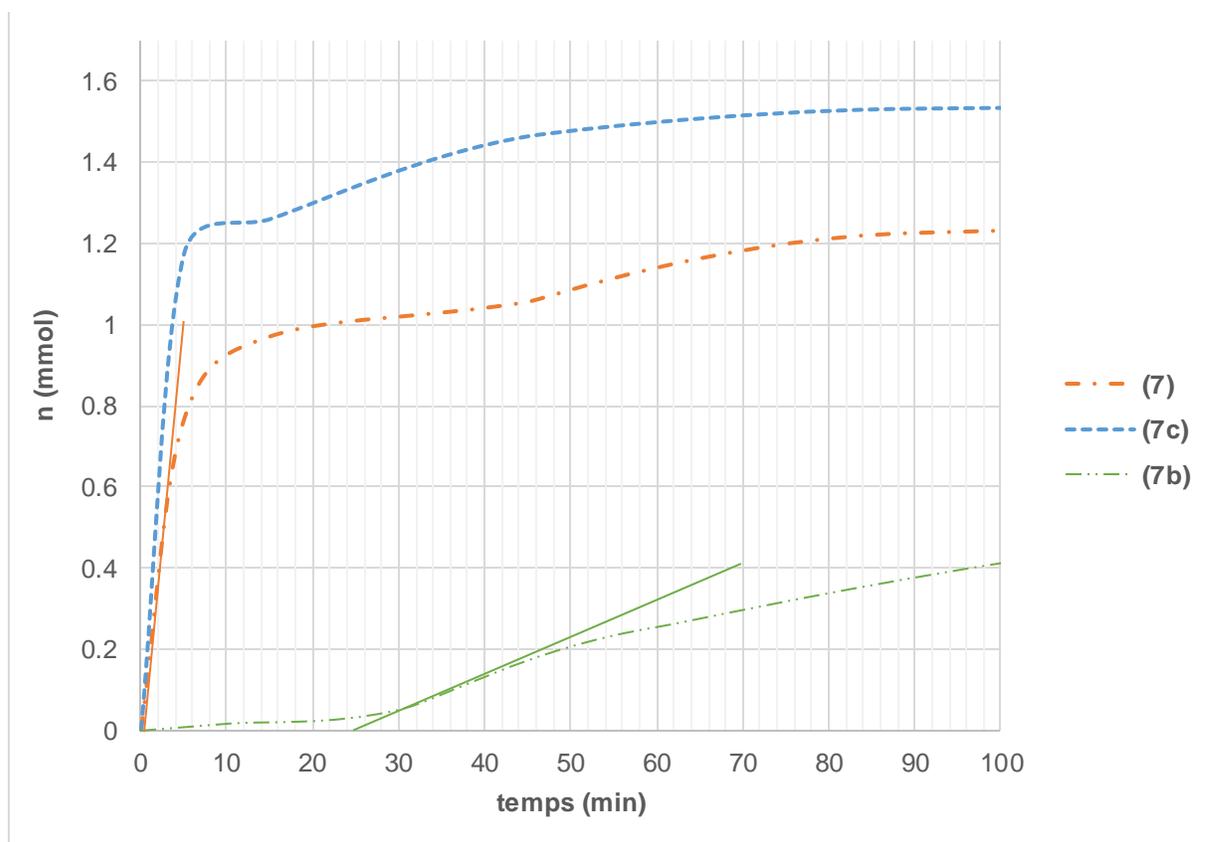


Figure 50: Suivi cinétique de la réaction HKR.

⁶³ L.P.C. Nielsen, S.J. Zuend, D.D. Ford, E.N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2486-2495.

Les résultats obtenus dans le cas de **(7)** et **(7c)** montrent une amélioration significative de la vitesse par rapport aux valeurs observées dans le cas des analogues linéaires de salen de Jacobsen^{27a, 48, 64} et d'autres chercheurs^{47, 49b}. Le fait que **(7b)** présente un temps d'induction plus élevé en le comparant avec l'analogue tétramère **(7c)** est probablement en relation avec la taille du complexe : nous expliquons ainsi cette différence d'induction et de vitesses initiales par le fait que les calixsalens **(7c)** sont moins confinés et génèrent donc plus rapidement les espèces Co-OH nécessaires pour une activation bimétallique coopérative, améliorant ainsi l'activité et l'énantiosélectivité (**Figure 51**).^{35, 63, 65}

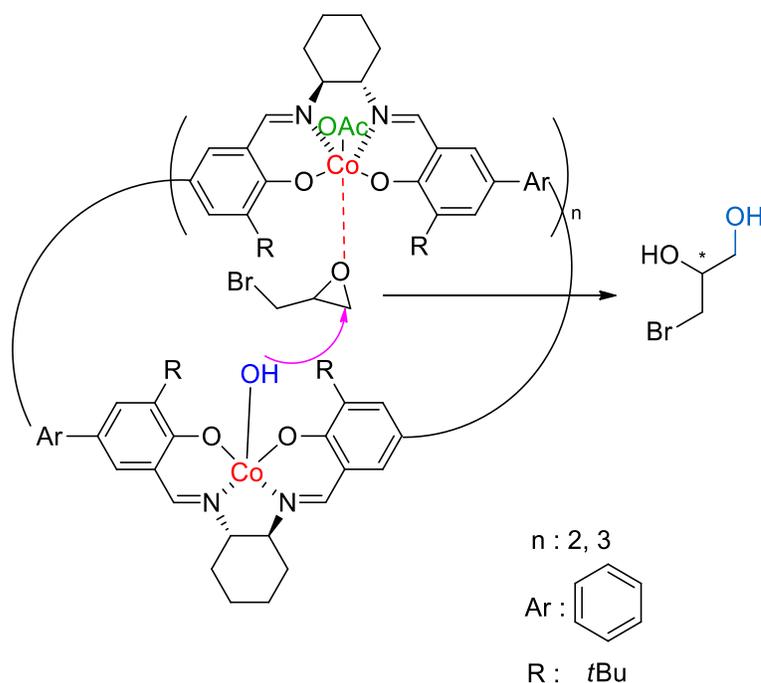


Figure 51: Activation bimétallique de l'épibromohydrine.

⁶⁴ a) J. M. Ready, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2687-2688.

b) D. E. White, P. M. Tadross, Z. Lu, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4165-4180.

⁶⁵ D. D. Ford, L.P.C. Nielsen, S. J. Zuend, C. B. Musgrave, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15595-15608.

1.3. Conclusion

Une nouvelle série de complexes calixsalens de cobalt (III) a été synthétisée sous forme d'un mélange de complexes de cobalt et sous forme de complexes de trimère et de tétramère purs.

Ces complexes cycliques ont été testés en tant que catalyseurs pour promouvoir le dédoublement cinétique dynamique hydrolytique de l'épibromohydrine afin d'évaluer l'effet de la taille de la structure cyclique sur les interactions coopératives bimétalliques. Les catalyseurs obtenus ont été facilement régénérés par simple filtration du milieu réactionnel, et leur efficacité a pu être évaluée après le recyclage.

Les résultats obtenus montrent que ces catalyseurs testés, sous forme pure et sous forme de mélange, génèrent le diol attendu avec une excellente énantiosélectivité et un rendement élevé. Néanmoins, le complexe tétramère de calix-salen Co(III) s'est révélé le catalyseur le plus actif et sélectif de la série. Nous proposons qu'il possède une conformation optimale permettant la formation des espèces bimétalliques responsables d'une activation double et efficace de l'époxyde et de l'eau respectivement.

De même, et si l'on souhaite éviter l'étape de la purification, le catalyseur en mélange reste avantageux en générant le diol ciblé avec une énantiosélectivité élevée malgré la faible diminution de la conversion. Ce calixsalen est également régénéré par simple filtration et lavage au THF.

Ces résultats sont encourageants pour tester l'aptitude de ce type de calixsalen à transformer des substrats moins réactifs, par exemple, de type époxydes méso. De plus, en utilisant ces catalyseurs multimétalliques, une activation duale des substrats a été démontrée; ceci nous permet d'étendre notre expertise vers l'évaluation de ces calixsalens en catalyse hétérobimétallique pour tenter d'accroître la coopérativité des sites actifs.

CHAPITRE 2

Catalyseurs Calixsalens Chiraux de Cobalt et de Manganèse pour la Catalyse Hétérobimétallique

CHAPITRE 2 - Catalyseurs Calixsalens Chiraux de Cobalt et de Manganèse pour la Catalyse Hétérobimétallique

2.1. Introduction

2.1.1. Catalyse hétérobimétallique

Dans le chapitre 1, nous avons pu démontrer que l'activation double qui a lieu dans le processus HKR de l'épibromohydrine a été renforcée dans le cas où les sites catalytiques sont combinés dans des macrocycles et donc proches les uns des autres en utilisant des calixsalens de cobalt (III). Dans cette approche de coopération bimétallique, le même ion métal -Co(III)- sert comme un acide de Lewis activant l'époxyde, mais encore comme un nucléophile activant l'eau. Ces complexes homobimétalliques de cobalt, testés comme catalyseurs hétérogènes insolubles, ont pu être facilement récupérés par filtration et réutilisés, preuve de leur grande stabilité.⁶⁶

Malgré les grandes performances démontrées par ce catalyseur hétérogène homobimétallique dans l'HKR dynamique de l'épibromohydrine, cette catalyse, impliquant un seul type de ligand et de métal, est limitée aux réactions dans lesquelles le catalyseur est capable d'activer les deux réactifs impliqués.

En outre, des études cinétiques réalisées dans l'équipe de Jacobsen ont décrit une voie monométallique moins énantiosélective qui pourrait avoir lieu dans certains cas d'ouverture d'époxydes en utilisant le salen cobalt de Jacobsen classique comme catalyseur.^{18, 39}

a) Catalyse hétérobimétallique pour d'autres transformations

Afin d'améliorer l'efficacité des catalyseurs au niveau des applications, et dans le but de la recherche de nouvelles activités catalytiques impliquant des substrats qui présentent un défi en catalyse classique ainsi que de nouveaux nucléophiles, l'équipe de Shibasaki a proposé l'utilisation d'une combinaison de métaux. Il a développé alors un système de catalyse bimétallique asymétrique montrant une coopération entre un acide de Lewis et une base de Brønsted. Ainsi, le centre

⁶⁶ H. Dandachi, H. Nasrallah, F. Ibrahim, X. Hong, M. Mellah, N. Jaber, E. Schulz, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2014**, 395, 457-462.

métallique acide de Lewis active l'électrophile, l'autre centre métallique, avec son contre-ion, joue le rôle d'une base de Brønsted activant le nucléophile par déprotonation (**Figure 52**).⁶⁷

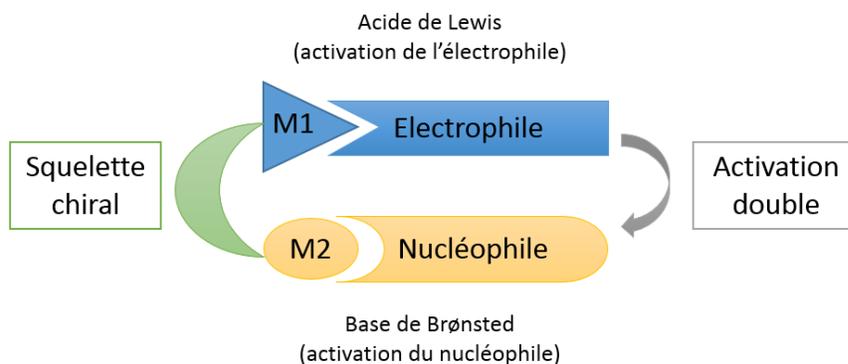


Figure 52: Activation double par catalyse asymétrique coopérative bimétallique.

Dans ce contexte, Shibasaki et ses collaborateurs⁶⁸ ont parlé d'une faible réactivité des nucléophiles-oxygénés tels que les alcools, les phénols, les acides carboxyliques envers les époxydes méso. Pour améliorer cette faible réactivité, ils ont proposé l'utilisation d'un système hétérobimétallique qui a permis à la fois l'activation de l'époxyde et du nucléophile. Ils ont développé alors le modèle (*R*)-GaLB (**Figure 53**), un catalyseur BINOL bimétallique de gallium et de lithium. Le centre métallique de gallium joue le rôle d'un acide de Lewis activant l'époxyde, et l'espèce binaphtoxyde de lithium fonctionne comme une base de Brønsted activant le nucléophile.

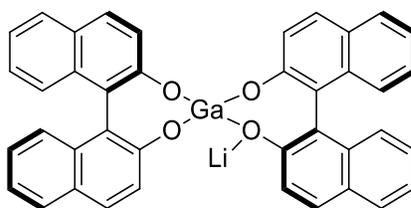


Figure 53: Structure du (*R*)-GaLB.

Ce système qui met en jeu un métal du groupe 13 et un métal alcalin, de part leur propriété oxophile, s'est révélé efficace dans l'ouverture d'une variété d'époxydes méso avec le 4-méthoxyphénol pour générer les 1,2-diol monoéthers avec un rendement allant jusqu'à 75% et un

⁶⁷ S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 1044-1057.

⁶⁸ S. Matsunaga, J. Das, J. Roels, E. M. Vogl, N. Yamamoto, T. Lida, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2252-2260.

ee de 86% dans le cas de l'ouverture de l'oxyde de cyclopentène (**Figure 54**). L'adduit 1,2-diol monoéther peut être facilement converti en 1,2-diol.⁶⁹

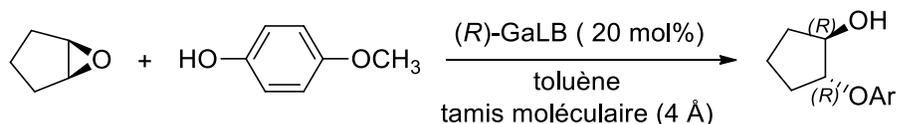


Figure 54: Ouverture des époxydes méso par le 4-méthoxyphénol en utilisant (R)-GaLB.

A la suite de ces travaux, Shibasaki a élargi le champ d'application de ce système qui a prouvé son efficacité avec les ligands de type BINOL, vers les catalyseurs de type salen, sous forme réduite. Il a alors utilisé un système hétérobimétallique combinant un métal de transition, le nickel, comme un acide de Lewis, et un alkoxyde de terre rare, l'isopropylate de lanthane, comme une base de Brønsted. Ce système a été testé dans la réaction de décarboxylation de l'acide 3-(benzylthio)-3-oxopropanoïque. L'addition d'un oxyde de phosphine achiral améliore la réactivité du catalyseur en augmentant la basicité de l'isopropylate de lanthane.⁷⁰ (**Figure 55**)

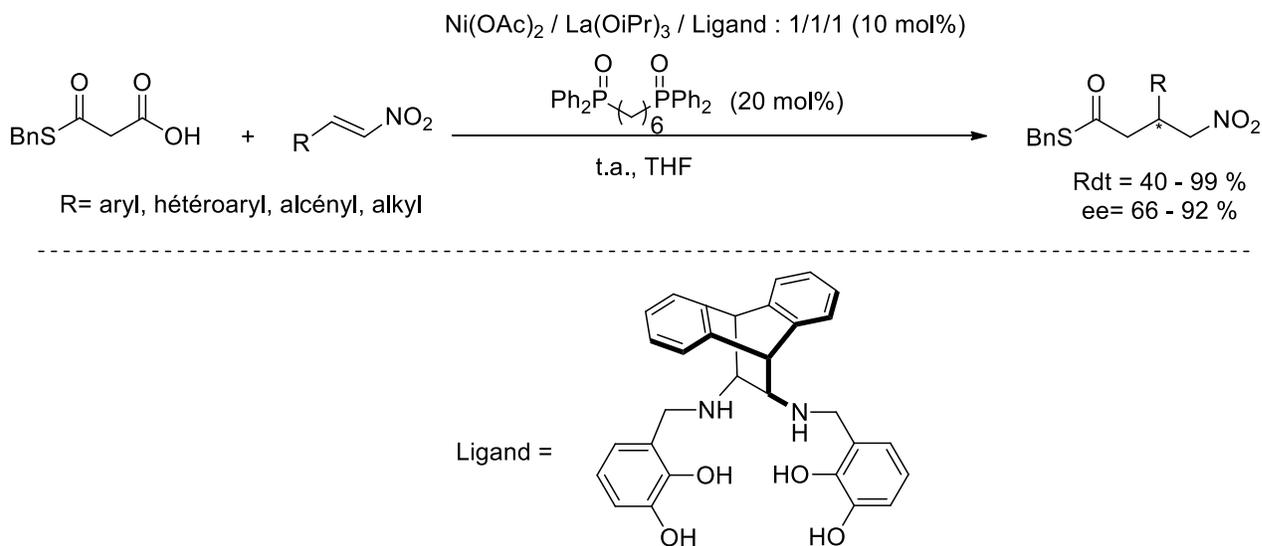


Figure 55: Système hétérobimétallique Ni-La pour la réaction de décarboxylation de l'acide 3-(benzylthio)-3-oxopropanoïque.

⁶⁹ T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed, Wiley: New York, **1991**, 46.

⁷⁰ M. Furutachi, S. Mouri, S. Matsunaga and M. Shibasaki, *Chem.-Asian. J.* **2010**, *5*, 2351-2354.

Les produits de cette réaction sont des intermédiaires de synthèse des acides α -aminés.⁷¹ De plus, ce catalyseur a été utilisé dans la synthèse catalytique asymétrique du (*S*)-rolipram, un agent anti-stress.⁶⁷

Shibasaki, a par la suite voulu utiliser le cation de terre rare comme un acide de Lewis. Il a combiné alors l'ion gallium (III) du groupe 13, et l'ion ytterbium (III), dans un même système hétérobimétallique (**Figure 56**).

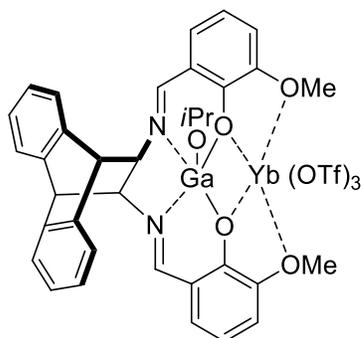


Figure 56: Complexe de gallium(III) et d'ytterbium (III).

Ce catalyseur a été valorisé dans la réaction d' α -addition des isocynoacétamides aux aldéhydes (**Figure 57**), car un catalyseur salen d'aluminium donne des activités et des énantiosélectivités modestes dans cette transformation⁷².

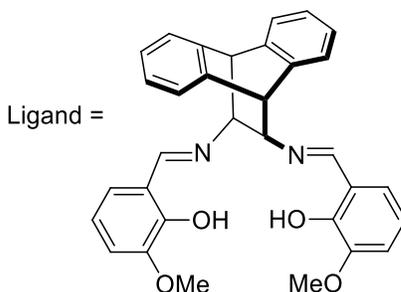
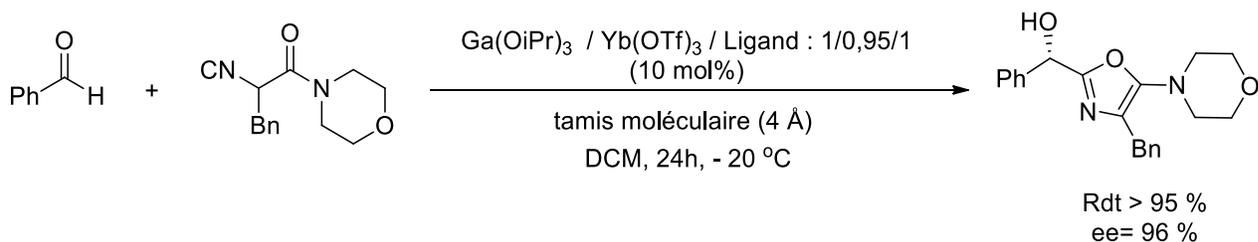


Figure 57: Réaction d' α -addition des isocynoacétamides aux aldéhydes.

⁷¹ M. Ordóñez, C. Cativiela, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 3-99.

⁷² S.-X. Wang, M.-X. Wang, D.-X. Wang, J. Zhu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3615-3618.

Les auteurs expliquent les excellents résultats obtenus par une activation de l'aldéhyde par l'acide de Lewis ytterbium cationique et une interaction avec l'isocynoacétamide activé à son tour par l'acide de Lewis gallium(III), permettant ainsi une orientation contrôlée des deux substrats. ⁷⁰

b) Catalyse hétérobimétallique pour de meilleures sélectivités.

La voie monométallique moins énantiosélective proposée par Jacobsen dans le processus HKR des époxydes terminaux se résume par une activation de l'époxyde par le Co-X et une addition directe de l'eau sur l'époxyde sans qu'il ait activation de ce nucléophile par le centre Co-OH conduisant à une moins bonne sélectivité de la transformation (**Figure 58**). ³⁵

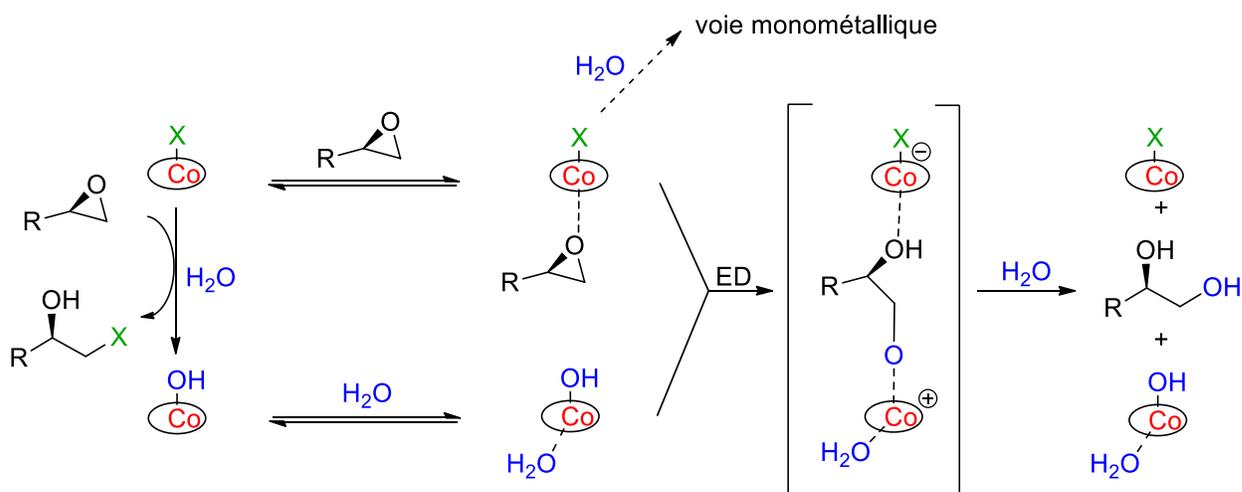


Figure 58: Existence d'une voie monométallique dans le mécanisme de la HKR des époxydes terminaux.

Dans ce sens, durant sa thèse au sein de l'équipe de Catalyse Moléculaire, X. Hong a testé des complexes de sels de cobalt modifiés avec du thiophène, dans l'HKR de l'épibromohydrine. Il a changé à chaque fois le ligand axial, pour pouvoir étudier l'effet du contre ion (-X) sur l'énantiosélectivité de la réaction (**Figure 59**). ⁷³

⁷³ X. Hong, M. Mellah, E. Schulz, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 2608-2617.

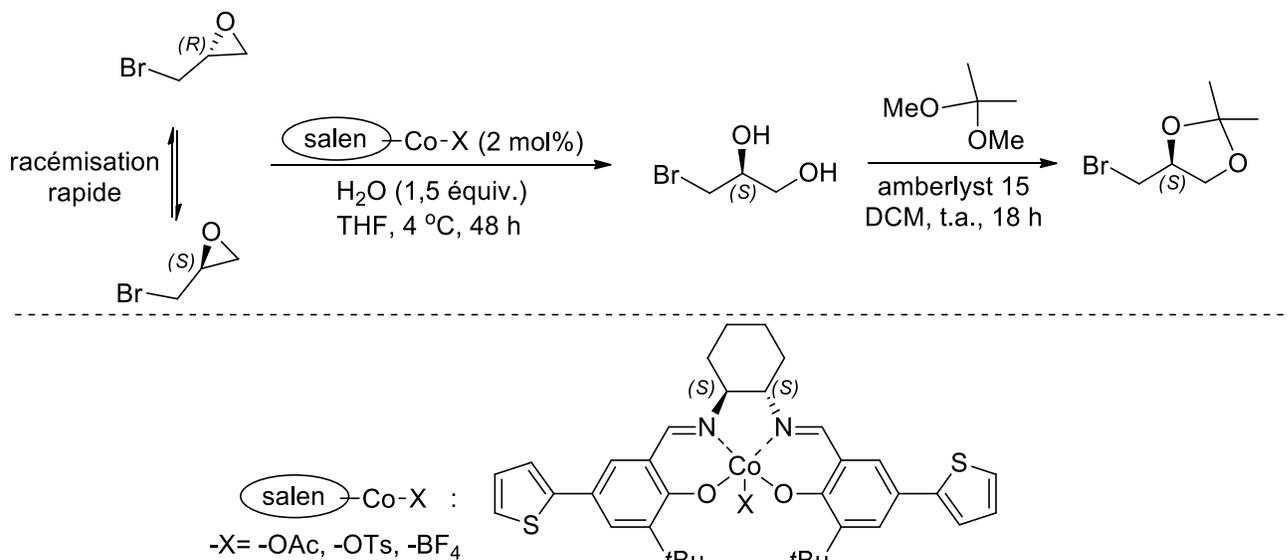


Figure 59: HKR de l'épibromohydrine catalysée par des salens de cobalt modifiés par du thiophène.

Il a pu démontrer dans son étude, que la sélectivité de la réaction est étroitement liée à la nature du ligand axial utilisé. Bien que le catalyseur porteur du ligand acétate génère le 3-bromopropane-1,2-diol avec un ee de 91% (Tableau 9, entrée 1), la présence du groupement tosylate a affecté d'une façon remarquable la sélectivité du catalyseur (Tableau 9, entrée 2); en effet, la voie monométallique était dans ce cas plus importante vu l'acidité de Lewis élevée due à la présence du contre-ion tosylate. Cependant, le catalyseur portant le ligand axial de nature non nucléophile BF_4 , n'a pas subi l'hydrolyse ; dans ce cas, la voie monométallique non-énantiosélective a été préférée montrant une chute de l'énantiosélectivité de l'HKR de l'épibromohydrine en générant le diol dans sa forme presque racémique (Tableau 9, entrée 3).

Tableau 9: Effet des ligands axiaux sur l'énantiosélectivité de l'HKR de l'épibromohydrine.

Entrée	-X	Conv. (%)	ee (%)
1	-OAc	>99	91
2	-OTs	>99	62
3	-BF ₄	81	6

Afin de minimiser la voie monométallique, et pour acquérir une meilleure compréhension du mécanisme de l'HKR, X. Hong a proposé de changer la nature du métal par un autre acide de Lewis activateur d'époxyde. Il a donc préparé un complexe de manganèse (III) de même configuration (*S,S*) que le complexe de cobalt (III) déjà étudié, à partir du même ligand; ce complexe incapable de catalyser l'HKR de l'épibromohydrine tout seul, a été utilisé en tant qu'additif pour activer l'époxyde en présence de Co-OAc, précurseur des espèces Co-OH (**Figure 60**).

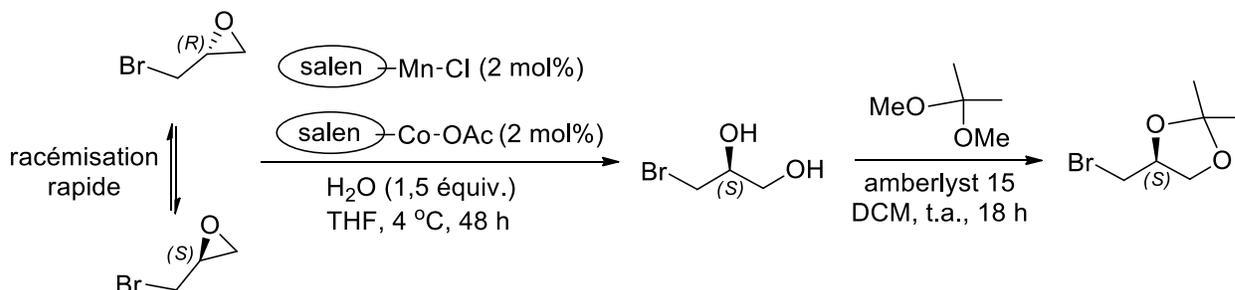


Figure 60: HKR de l'épibromohydrine catalysée par des salens de cobalt en présence des salens de manganèse.

L'utilisation du complexe de manganèse en tant qu'additif a généré le diol (*S*) avec une meilleure énantiosélectivité dans chacun des cas étudiés; une augmentation importante de l'énantiosélectivité de 62% jusqu'à 94% a été enregistrée dans le cas du catalyseur portant le ligand axial tosyl (**Tableau 10**, entrée 2). Ainsi, l'addition du complexe salen Mn-Cl de même configuration que celle du complexe de cobalt a pu réduire la voie monométallique non énantiosélective présente dans le processus de l'HKR de l'épibromohydrine.

Tableau 10: Effet de la présence du complexe de manganèse en tant qu'additif sur l'énantiosélectivité de l'HKR de l'épibromohydrine.

Entrée	salen-Co-X	Additif	Conv. (%)	ee (%)
1	salen-Co-OAc	salen-Mn-Cl	>99	96
2	salen-Co-OTs	salen-Mn-Cl	>99	94

En se basant sur le mécanisme proposé par Jacobsen, X. Hong a proposé un schéma pour cette HKR catalysée par ce système de catalyse double, dans lequel le salen Mn-Cl sert comme un activateur d'époxyde et catalyse l'HKR avec les espèces Co-OH générées *in situ* par le salen Co-OAc. (**Figure 61**)

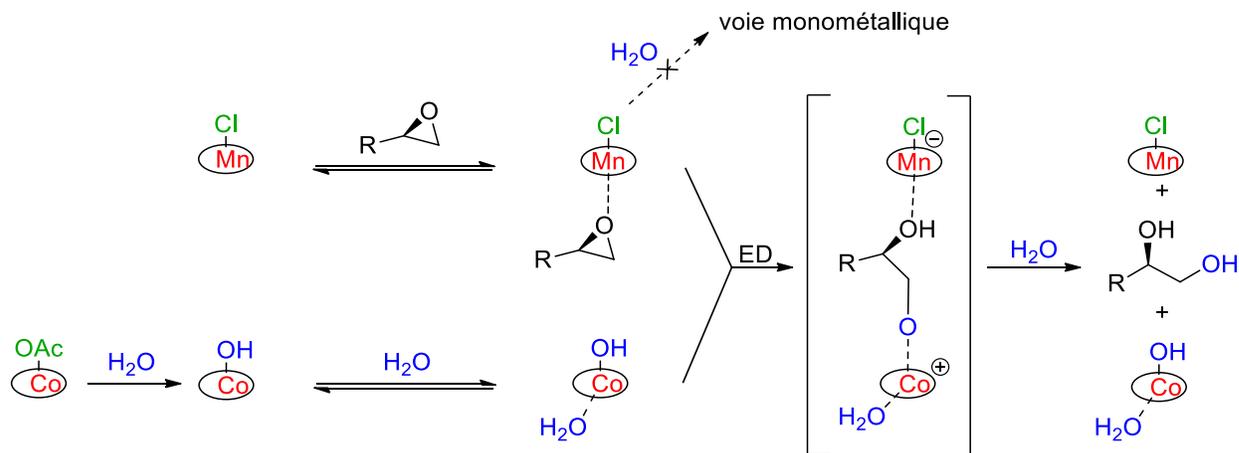


Figure 61: Mécanisme proposé de la HKR catalysée par un système de catalyse double.

L'efficacité de ce système, a été également évaluée dans l'hydrolyse asymétrique des époxydes disubstitués; dans le cas de l'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène, ce système mixte de salen-Co-OAc et de salen-Mn-Cl a montré une énantiosélectivité beaucoup plus importante que dans le cas du système monocatalytique de cobalt tout seul en passant d'un ee de 45% à 82% (Figure 62).⁷³

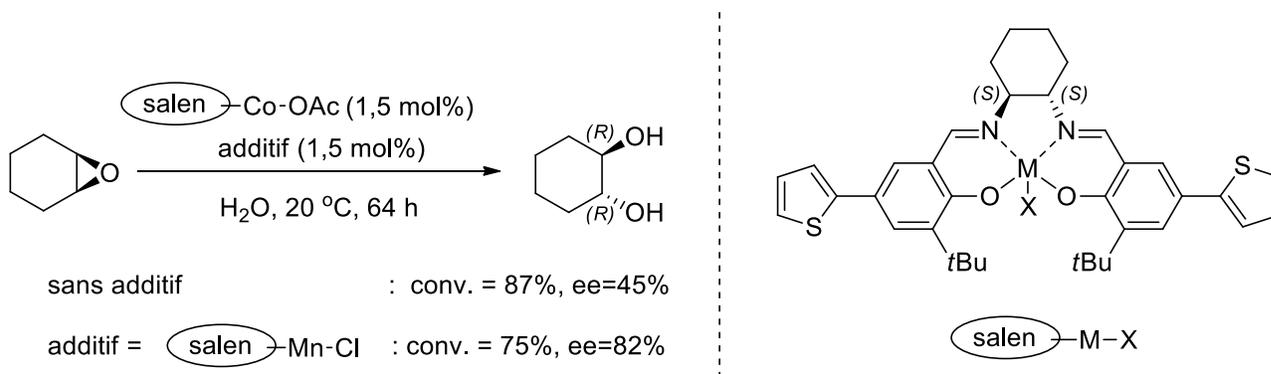


Figure 62: Hydrolyse asymétrique de l'oxyde de cyclohexène.

L'amélioration de l'énantiosélectivité obtenue lors de l'utilisation du salen de manganèse en présence du salen de cobalt, peut s'expliquer par un effet *match* entre le catalyseur de manganèse et l'époxyde en termes de reconnaissance entre les deux et de possibilité d'activation de l'époxyde de configuration bien déterminée par le catalyseur, qui est à son tour de configuration bien déterminée.

2.1.2. Hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène

L'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène, a été sélectionnée par Jacobsen comme une réaction défi au regard des résultats modestes obtenus par l'utilisation du catalyseur monomère salen de cobalt classique. La réaction testée à 4 °C, avec le salen monomère de Co-OAc de configuration (*R,R*) génère le diol désiré avec un ee de 70% mais une conversion ne dépassant pas 20% après un temps de réaction prolongé de plus de 70h. L'activité du salen monomère de Co-OTs s'est révélée plus importante avec une conversion de 80% ; cependant, cette réaction nécessite également une longue durée de 70h et ce catalyseur s'est montré moins énantiosélectif, enregistrant un ee de 64%.

64a

Pour surmonter cette difficulté, Jacobsen a développé un catalyseur oligomère cyclique de cobalt contenant 2 à 6 unités métalliques dans son macrocycle. L'utilisation de ce catalyseur hétérogène de configuration (*R,R*) avec une charge catalytique de 1,5 mol%, génère, après 11 h d'agitation à 4 °C le (*S,S*)-1,2-diol avec un rendement de 98% et un ee de 94% (**Figure 63**).^{64a}

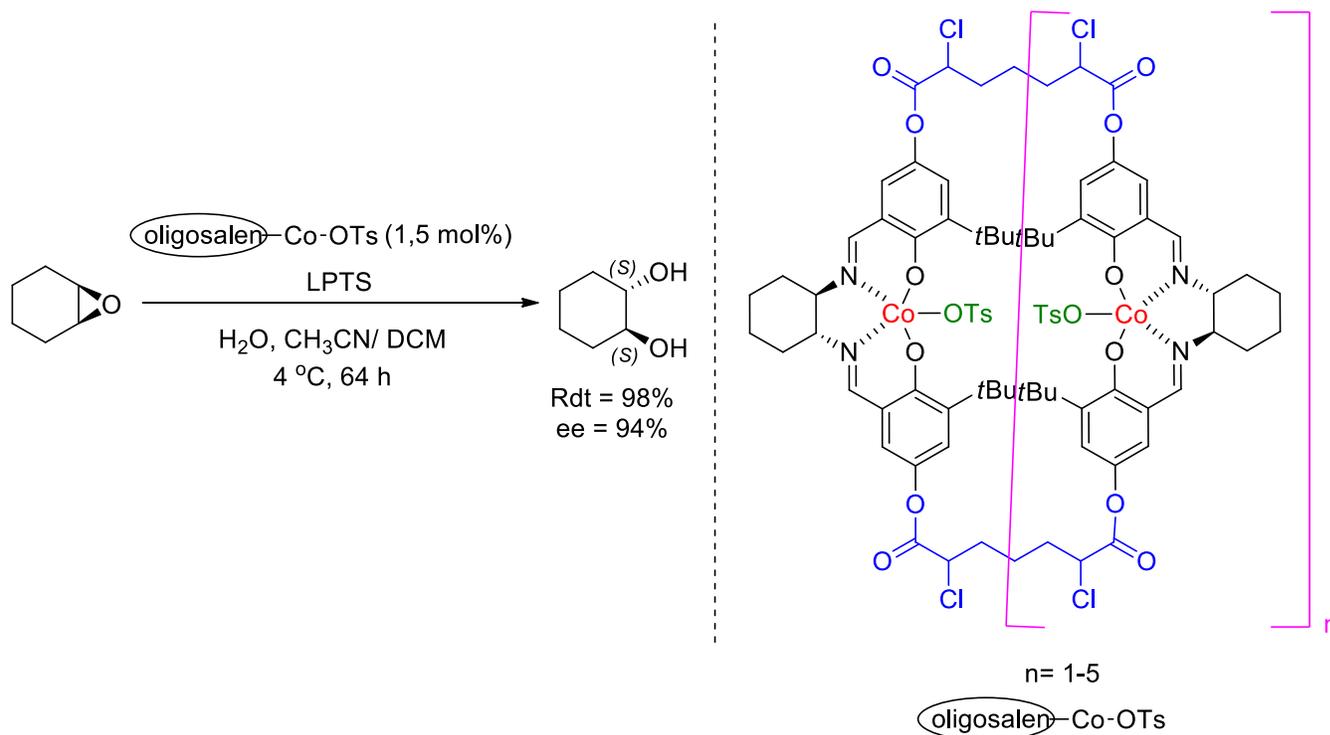


Figure 63: Hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène en présence de l'oligomère de Jacobsen.

L'utilisation de ce système de catalyse bimétallique a montré une amélioration de l'activité et de la sélectivité par rapport au catalyseur monomère de Jacobsen. Cet analogue oligomère cyclique a permis une double activation dans laquelle un centre métallique sert comme un activateur de l'oxyde de cyclohexène, et l'autre comme un activateur de l'eau.

2.1.3. Catalyse hétérobimétallique pour l'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène

Jacobsen a pu utiliser des macrocycles de cobalt pour améliorer l'activité et l'énantiosélectivité de l'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène. Il a pu prouver que, grâce à la catalyse bimétallique, les défis caractéristiques de cette réaction peuvent être surmontés.

De plus, X. Hong, a démontré, en homogène, que la présence d'un salen de cobalt et d'un salen de manganèse en mélange permettait d'améliorer la réactivité et l'énantiosélectivité de la réaction d'ouverture de l'oxyde de cyclohexène par l'eau.

Nous souhaitons donc démontrer, pour cette réaction, l'efficacité de la catalyse hétérobimétallique ; nous envisageons de tester le type de catalyse développé par X. Hong en système hétérogène, donc recyclable, dans lequel les catalyseurs de cobalt et de manganèse seront facilement récupérés et réutilisés. Pour cela, nous nous sommes intéressés à préparer des calixsalens de cobalt, comme ceux décrits dans le chapitre 1, et des calixsalens de manganèse de même configuration, pour réaliser l'étude de leur utilisation dans des conditions de catalyse hétérogène.

2.2. Résultats et discussion

2.2.1. Complexes calixsalens de cobalt et de manganèse

Les calixsalens de cobalt (III) (7) utilisés en mélange, ont conduit à l'obtention d'excellentes activités et énantiosélectivités dans le dédoublement cinétique dynamique de l'épibromohydrine (cf. chapitre 1); nous avons en effet pu montrer que l'étape de purification conduisant à l'obtention du ligand tétramère pur a pu être évitée; ces calixsalens ont démontré également une grande stabilité lors de leur réutilisation dans plusieurs cycles.

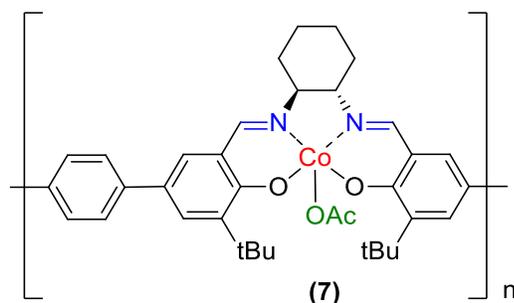


Figure 64: Calixsalens de cobalt (III).

Dans cette partie de notre projet, des complexes calixsalens à base de cobalt(III) et de manganèse(III) seront préparés pour pouvoir évaluer leur efficacité lorsqu'ils sont utilisés ensemble en tant que catalyseurs hétérobimétalliques. Cette approche nous permettra de mettre en évidence les effets de coopérativité des sites catalytiques dans certaines transformations et d'aller vers des catalyseurs hétérogènes de très grande efficacité. En particulier, les calixsalens contenant majoritairement la forme tétramère, seront évalués dans ce chapitre pour leur aptitude à promouvoir l'ouverture de l'oxyde de cyclohexène par l'eau.

a) Synthèse des macrocycles

Les ligands de type calixsalens décrits dans le chapitre 1 nécessitent pour leur synthèse une réaction de condensation entre la (*S,S*)-cyclohexanediamine et le dialdéhyde (**4**). Ce dialdéhyde est issu d'un couplage de type Suzuki-Miyaura entre l'ester boronique (**3**) et le 1,4-dibromobenzène commercial (**Figure 65**).

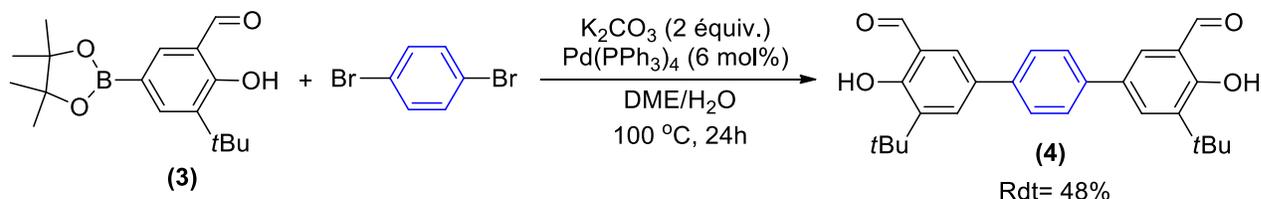


Figure 65: Couplage de type Suzuki-Miyaura pour la préparation du dialdéhyde (**4**).

Les mêmes conditions mises au point pour l'obtention du tétramère préférentiellement, impliquant une concentration molaire de $0,112 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ soit 50 mg/mL, ont été appliquées dans la réaction de polycondensation entre le dialdéhyde (**4**) et la (*S,S*)-cyclohexanediamine afin d'obtenir le calixsalen (**10**) contenant à 70% la forme tétramérique (**Figure 66**).

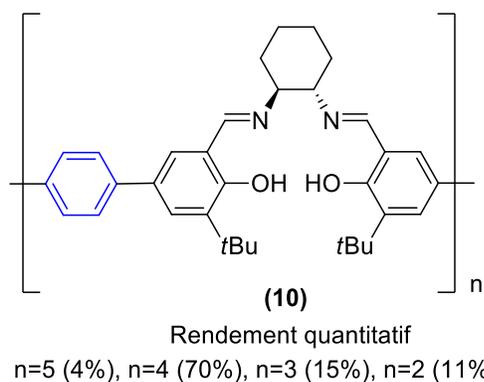


Figure 66: (*S,S*)-calixsalen avec un pont phényl.

La diversité structurale des catalyseurs étant également essentielle pour pouvoir améliorer la réactivité des complexes polymériques, des modifications structurales des macrocycles ont été mises au point. Ceux-ci devront permettre à la fois une modulation de la solubilité des catalyseurs et un meilleur contrôle des conditions de recyclage.

Dans ce contexte, durant une partie de son stage post-doctoral au sein de l'équipe ECM de l'ICMMO, Elena Zaborova a repris la réaction de Suzuki en faisant varier le lien dibromoaryl lors du couplage avec l'ester boronique (**3**). Le couplage de l'ester boronique (**3**) avec le 2,7-dibromofluorène a généré le dialdéhyde (**11**) avec un rendement de 63%. Les couplages avec le 9,10-dibromoanthracène et le 4,7-dibromobenzo[c]-1,2,5-thiadiazole, présentant des systèmes conjugués, et donc plus réactifs, ont conduit à la formation respective du dialdéhyde (**12**) et (**13**) avec des rendements plus importants. (**Figure 67**)

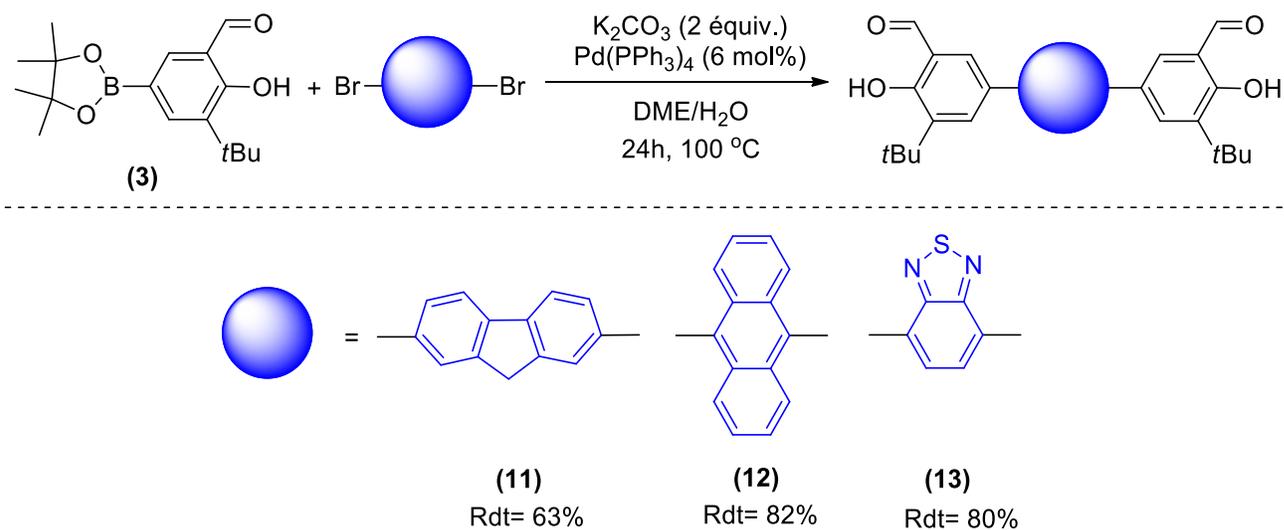


Figure 67: Couplage de Suzuki vers des structures variées de dialdéhydes.

Pour la réaction de polycondensation subséquente, réalisée au cours de ce travail, et afin d'obtenir le tétramère majoritairement, E. Zaborova a appliqué les mêmes conditions mises au point pour le macrocycle ponté par un groupement phényl (**10**). Les macrocycles (**14**), (**15**) et (**16**) ont été obtenus avec une présence majoritaire du tétramère (**Figure 68**).

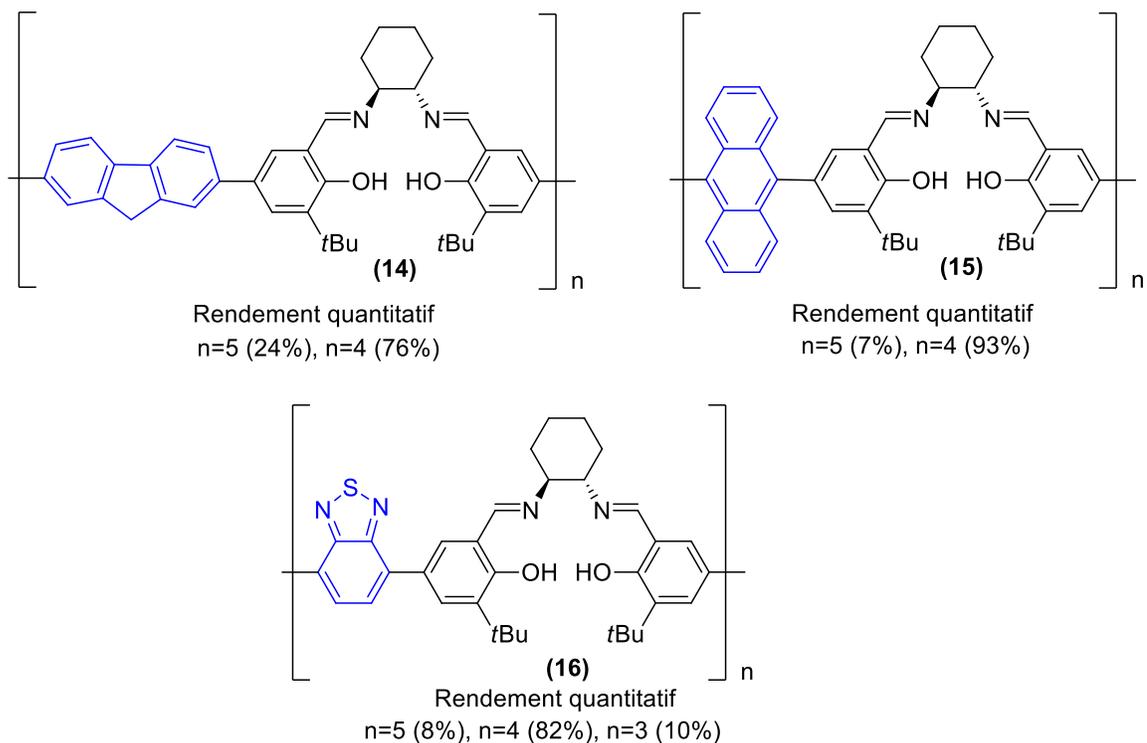


Figure 68: (S,S)-calixsalens avec des ponts de structures variées.

Les macrocycles obtenus ont été identifiés par différentes techniques, la première étant la RMN-¹H. Par similarité de structure, nous avons utilisé la même méthode que celle que nous avons développée pour le macrocycle ponté par un groupement phényl. L'attribution des pics imines a été alors faite par analogie avec l'attribution de ceux du calixsalen (**10**).

Cette analogie semble être logique du point de vue déplacement chimique, là où dans tous les cas étudiés, le pic rapportant à l'imine du pentamère reste le plus déblindé avec un déplacement chimique de 8,5-8,6 ppm, par suite c'est celui du tétramère qui sort vers 8,4 ppm, celui du trimère à 8,2-8,3 ppm et le pic imine du dimère sort à champ plus fort avec un déplacement chimique de 7,8 ppm. (**Tableau 11**)

Tableau 11: Déplacements chimiques des protons imines dans les macrocycles étudiés.

Déplacement chimique du pic du proton de l'imine (ppm)				
Macrocyle	CHN du pentamère	CHN du tétramère	CHN du trimère	CHN du dimère
(10)	8,56	8,35	8,23	7,88
(14)	8,52	8,39	-	-
(15)	8,49	8,44	-	-
(16)	8,57	8,45	8,35	-

Ainsi, les répartitions macrocycliques de chaque mélange de calixsalen sont résumées dans le tableau ci-dessous (**Tableau 12**).

Tableau 12: Proportions des macrocycles dans le mélange réactionnel.

Macrocyle	Pentamère (%)	Tétramère (%)	Trimère (%)	Dimère (%)
(10)	4	70	15	11
(14)	24	76	-	-
(15)	7	93	-	-
(16)	8	82	10	-

Chacun des macrocycles a été caractérisé par MALDI-TOF. Les résultats obtenus montrent que chaque condensation fait intervenir une perte de deux molécules d'eau, preuve de la formation des structures cycliques.

Le spectre Maldi-Tof du calixsalen (10) présentant une unité répétitive de masse m/z 508,31, montre la présence du dimère, trimère, tétramère et pentamère cycliques de masses moléculaires respectives m/z 1017,36, m/z 1526,49, m/z 2034,50 et m/z 2542,59. Ce résultat confirme la distribution macrocyclique observée en RMN-¹H.

Le spectre Maldi-Tof du calixsalen (**14**) présentant une unité répétitive de masse m/z 596,34, montre la présence du dimère, trimère et tétramère cycliques de masses moléculaires respectives m/z 1193,58, m/z 1789,97 et m/z 2386,27. Le pentamère est non détecté par Maldi-Tof, malgré sa présence postulée à 24% par analyse RMN ; ceci peut être expliqué par le fait que la spectroscopie de masse Maldi-Tof n'est pas une technique quantitative ou bien que ce composé n'a pas été désorbé de la matrice pour être détecté.

Le spectre Maldi-Tof du calixsalen (**15**) avec une unité répétitive de masse m/z 608,34, révèle la présence du trimère, tétramère et pentamère cycliques de masses respectives m/z 1826,09, m/z 2434,42 et m/z 3043,70. Bien que le résultat obtenu par RMN- ^1H montre la présence unique du tétramère et du pentamère, l'analyse Maldi-Tof révèle la présence du trimère également. L'absence du trimère par RMN- ^1H semble donc indiquer que ce macrocycle est présent mais certainement en quantités minimales.

Le spectre Maldi-Tof du calixsalen (**16**) présentant une unité répétitive de masse m/z 566,27, montre la présence du dimère, trimère, tétramère et pentamère cycliques de masses moléculaires respectives m/z 1133,46, 1699,85, 2266,12 et 2833,35. Comparé au résultat obtenu par RMN- ^1H qui montre uniquement la présence du pentamère, du tétramère, et du trimère, cette analyse révèle également la présence du dimère, certainement en quantité au-dessous du seuil de détection par la RMN- ^1H .

Chacun de ces macrocycles sera utilisé, dans la suite de l'étude, sous forme d'un mélange d'oligomères, sans purification ni séparation de macrocycles de différentes tailles.

b) Synthèse des complexes calixsalens de cobalt et de manganèse

La préparation de chacun des complexes (*S,S*)-calixsalens de cobalt en mélange, à partir des macrocycles (**10**), (**14**), (**15**) et (**16**), a été réalisée avec l'acétate de cobalt(II) tétrahydraté, sous atmosphère inerte, suivie d'une oxydation aérobie en présence d'acide acétique. Les complexes (*S,S*)-calixsalens de cobalt(III) sont obtenus sous forme d'une poudre brune avec d'excellents rendements. (**Figure 69**)

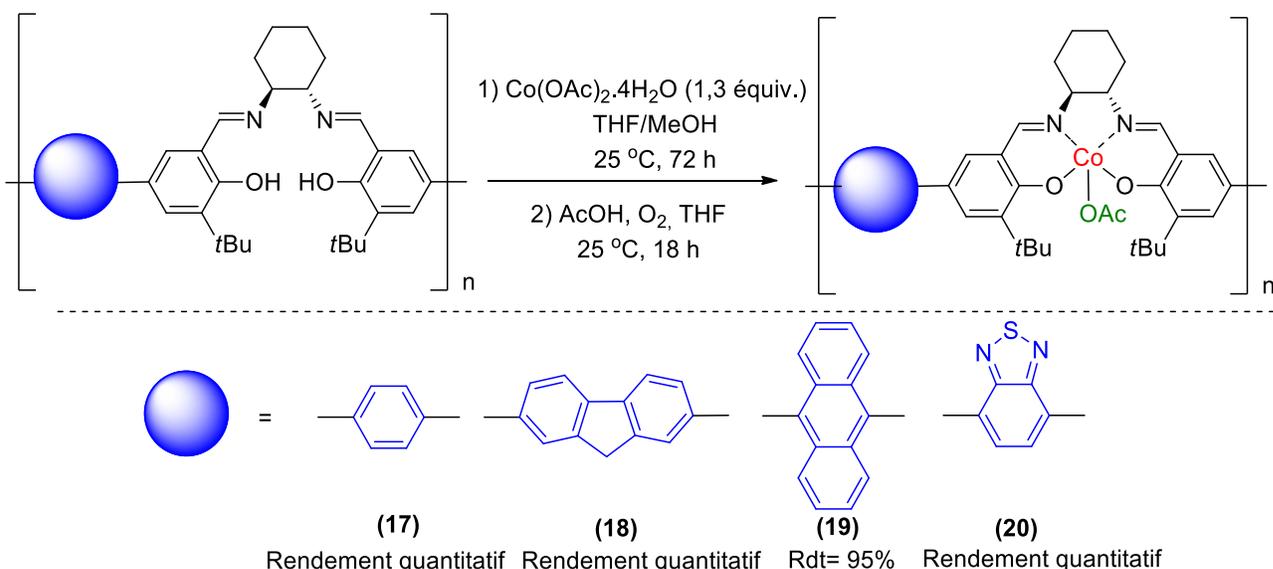


Figure 69: Synthèse des (S,S)-calixsalens de cobalt.

La préparation de chacun des complexes (S,S)-calixsalens de manganèse en mélange a été réalisée à l'aide de l'acétate de manganèse (II) tétrahydraté sous atmosphère inerte. Les macrocycles sont solubilisés dans du toluène dégazé, et le sel de manganèse dans de l'éthanol dégazé. Une oxydation est par la suite réalisée sous air, en présence d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Trois complexes (S,S)-calixsalens de manganèse ont été préparés à partir des macrocycles (10), (14) et (16), et ils ont été obtenus avec d'excellents rendements, de 88% à quantitatif, sous forme d'une poudre brune. (Figure 70)

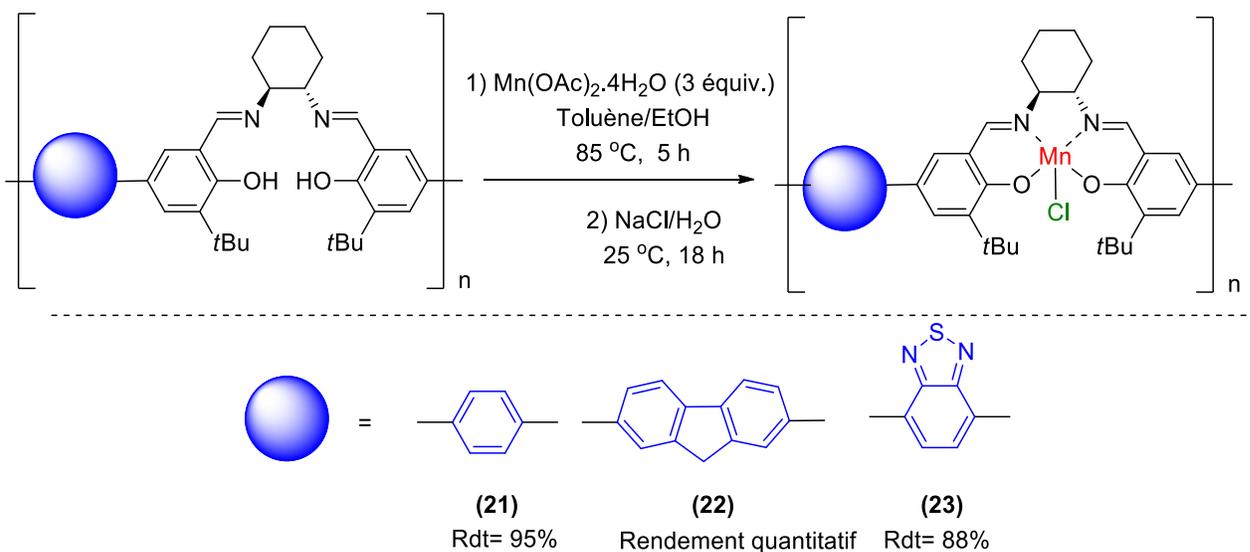


Figure 70: Synthèse des (S,S)-calixsalens de manganèse.

Des analyses Infra-rouge en mode ATR au Germanium ont été réalisées pour chacun des macrocycles mais également pour les complexes cobalt(III) et manganèse(III) correspondants. Il a été remarqué que la bande vibrationnelle d'élongation correspondante à la fonction imine (C=N) se trouve entre 1627-1628 cm^{-1} dans les macrocycles avant complexation.

Après complexation et oxydation en Co(III), les complexes calixsalens **(17)**, **(18)** et **(20)** montrent un dédoublement de la bande caractéristique de la fonction imine coordonnée au cobalt(III), et cela à 1606 cm^{-1} et 1639 cm^{-1} dans le cas du calixsalen **(17)**, à 1604 cm^{-1} et 1637 cm^{-1} dans le cas du calixsalen **(18)**, et à 1604 cm^{-1} et 1636 cm^{-1} dans le cas du calixsalen **(20)**. Ceci peut être attribué à l'effet dissymétrique de l'acétate.⁵⁶ De plus, le complexe calixsalen **(17)** ponté par un groupement phényle montre la présence d'une bande vers 1712 cm^{-1} caractéristique de la fonction carbonyle de l'acétate.

Par contre, le complexe calixsalen **(19)** ponté par un groupement anthracène montre un déplacement de la bande caractéristique de la fonction imine vers 1606 cm^{-1} . Cette bande peut être attribuée à la fonction imine coordonnée au cobalt(II). Dans ce cas nous suggérons qu'une oxydation du complexe **(19)** n'a pas pu avoir lieu.

Pour chacun des complexes calixsalens de manganèse(III), la bande caractéristique de la fonction imine coordonnée au manganèse(III) sort vers 1607-1611 cm^{-1} .

Les figures ci-dessous sont représentatives des résultats obtenus en analyse IR; elles illustrent la superposition des spectres IR obtenus pour le macrocycle **(10)** ponté par un groupement phényle et le complexe cobalt(III) correspondant **(17)** (**Figure 71**), et de ceux obtenus pour le macrocycle **(10)** et le complexe manganèse(III) correspondant **(21)** (**Figure 72**).

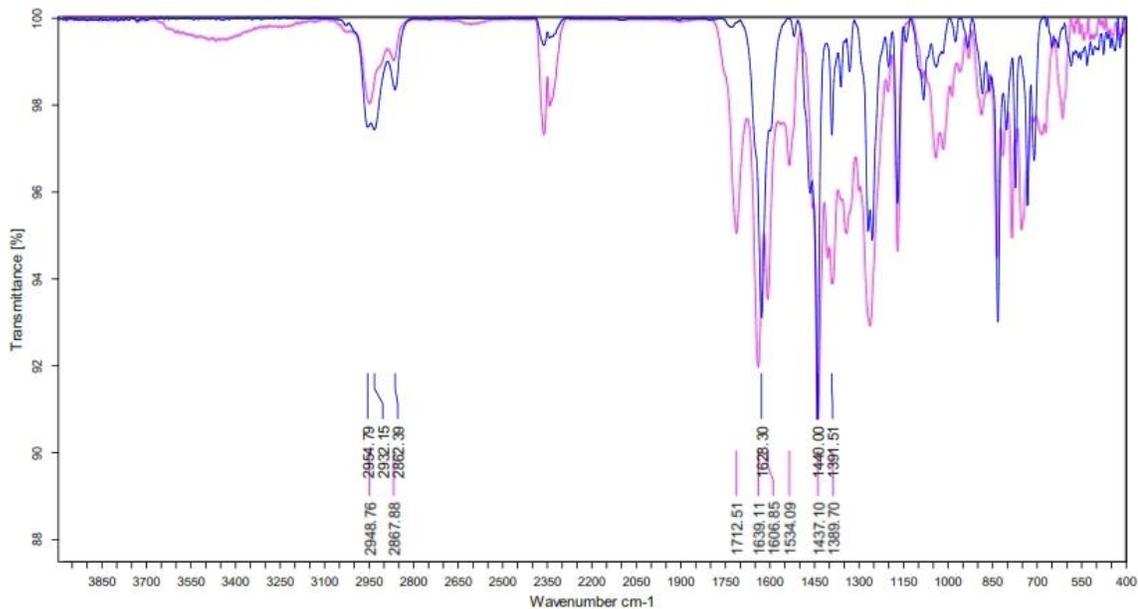


Figure 71: Spectres obtenus en IR pour le macrocycle (10) (bleu) et le complexe cobalt(III) correspondant (17) (rose).

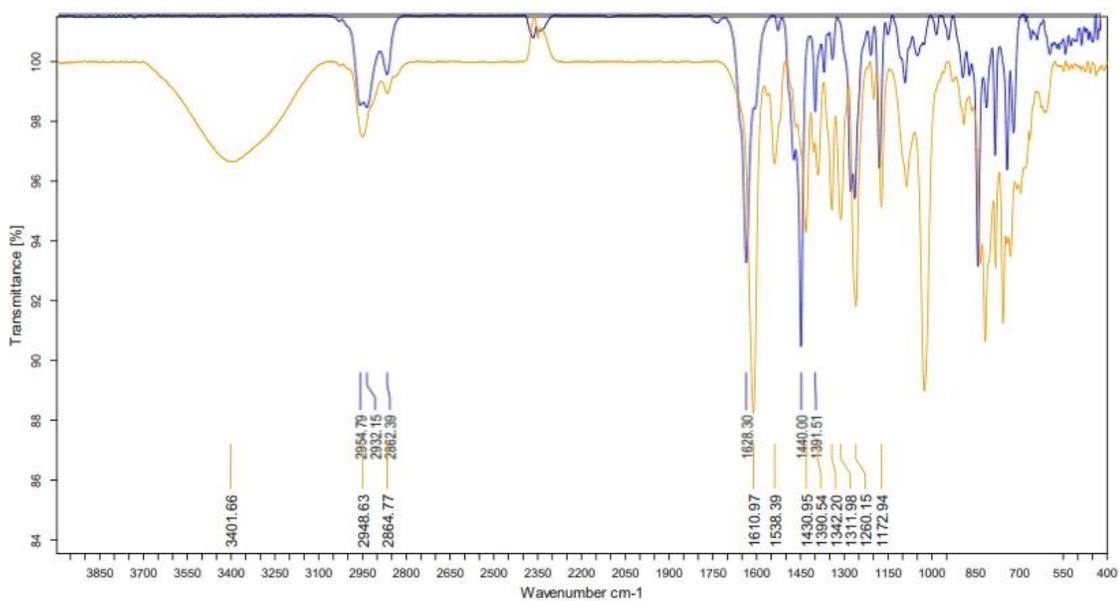


Figure 72: Spectres obtenus en IR pour le macrocycle (10) (bleu) et le complexe manganèse(III) correspondant (21) (orange).

2.2.2. Utilisation des calixsalens de cobalt et de manganèse

Les réactions d'ouverture énantiosélective des époxydes méso sont des méthodes de choix en synthèse asymétrique,⁷⁴ vu qu'elles génèrent simultanément deux centres stéréogènes. Cependant, l'hydrolyse asymétrique de l'oxyde de cyclohexène, qui est un époxyde méso, n'est toujours pas optimale avec les catalyseurs de type complexes salens de cobalt. Seulement une conversion de 20% et un excès énantiomérique ne dépassant pas 70% ont été enregistrés avec le salen Co-OAc de Jacobsen. Pour améliorer ce résultat, Jacobsen a déjà utilisé des macrocycles de Co-OTs.^{64a} C'est pour cette raison que ce substrat a été choisi pour mettre en évidence l'effet de la catalyse coopérative et évaluer l'activité catalytique des calixsalens que nous développons.

Pour pouvoir évaluer l'efficacité de nos calixsalens par rapport au catalyseur monomère de Jacobsen, il a fallu mettre au point des conditions réactionnelles convenables aux calixsalens préparés et qui permettent de faire une comparaison des résultats. Un test avec le (*S,S*)-salen-Co-OAc de Jacobsen, utilisé à hauteur de 6 mol%, a été alors réalisé à 0°C et a permis l'obtention d'un ee de 64% mais avec une cinétique très lente. D'autre part, à 50 °C, un rendement de 80% a pu être calculé pour la synthèse du diol (**24**) isolé au bout de 4 jours, mais avec un ee de 18% (**Figure 73**).

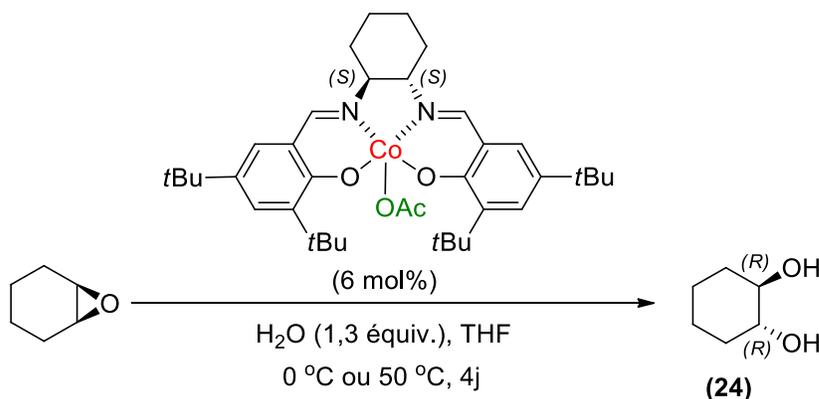


Figure 73: Hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène en présence du catalyseur salen-CoAc de Jacobsen.

⁷⁴ a) D. M. Hodgson, A. R. Gibbs, G. P. Lee, *Tetrahedron* **1996**, 52, 14361-14384.

b) M. C. Willis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1999**, 1765-1784.

Puisqu'une sélectivité plus importante a été enregistrée à 0 °C avec le catalyseur monomère de Jacobsen, un premier test en présence du (*S,S*)-calixsalen (**17**) a été réalisé, selon les mêmes conditions, à 0 °C mais aucun avancement de la réaction n'a été décelé. Pour cette raison, l'étude de l'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène par les calixsalens préparés sera réalisée à 50 °C; et les résultats de la catalyse seront alors comparés à ceux obtenus avec le salen monomère de Co-OAc de Jacobsen à 50 °C.

Dans ce qui suit, une série de tests impliquant les calixsalens de cobalt seuls va être effectuée pour tester leur aptitude à catalyser la réaction de choix. En parallèle, une série de tests impliquant les calixsalens de manganèse seuls sera également réalisée. Par la suite, par analogie à ce que X. Hong a présenté en catalyse homogène hétérobimétallique, nous souhaitons engager un mélange de calixsalen de Co-OAc et de Mn-Cl pour étudier l'efficacité d'un tel système en catalyse hétérogène.

a) Hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène en présence des calixsalens de cobalt

Chacun des calixsalens cobalt(III) préparé au laboratoire a été engagé comme catalyseur hétérogène à hauteur de 6 mol% pour tenter de promouvoir l'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène en présence d'eau dans le THF (**Figure 74**).

Les tests ont été réalisés sur une échelle de 40 μ L du substrat soit 0,4 mmol. Le milieu réactionnel est agité pendant 4 jours à 50 °C en présence de chlorobenzène comme étalon interne; Le catalyseur étant insoluble dans le THF, il est récupéré après précipitation dans un mélange de THF/pentane, par une simple filtration. Après plusieurs lavages au THF/pentane et séchage, il est de nouveau réutilisé dans des transformations similaires ultérieures afin d'évaluer sa stabilité et son efficacité lors du recyclage.

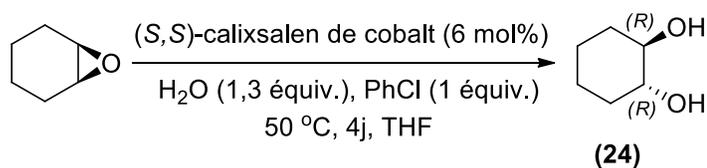


Figure 74: Hydrolyse asymétrique de l'oxyde de cyclohexène en présence de (*S,S*)-calixsalen de cobalt.

Pour tous les tests réalisés, la conversion est déterminée par analyse CPG sur colonne achirale avec le chlorobenzène comme étalon interne ; pour ce faire, le facteur de réponse de l'oxyde de cyclohexène par rapport au chlorobenzène a été déterminé et est égal à 1,3. Le facteur de réponse du cyclohexane-1,2-diol par rapport au chlorobenzène est égal à 0,4; l'aire du pic du diol n'est donc pas directement indicatrice de la quantité du diol formé. Les excès énantiomériques sont déterminés par analyse CPG sur colonne chirale des diols obtenus.

Il n'a pas été possible de déterminer des rendements CPG des produits formés, car le diol n'a pas toujours été détecté par CPG sur colonne achirale (alors qu'il était visible sur la CPG portant la colonne chirale). La manipulation de ce produit peu stable et volatil étant délicate, nous ne pouvons donc que donner des conversions du substrat de départ. Dans certains cas également, les dérivés mono- et diacétylés ont pu être détectés mais pas quantifiés.

L'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène par les (*S,S*)-calixsalens de cobalt (**17**), (**18**) et (**20**) (**Figure 75**) ont conduit à la formation de (*R,R*)-cyclohexane-1,2-diol. La formation majoritaire du diol (*R,R*) a été vérifiée par co-injection des échantillons du (*R,R*)-cyclohexane-1,2-diol commercial en CPG chirale.

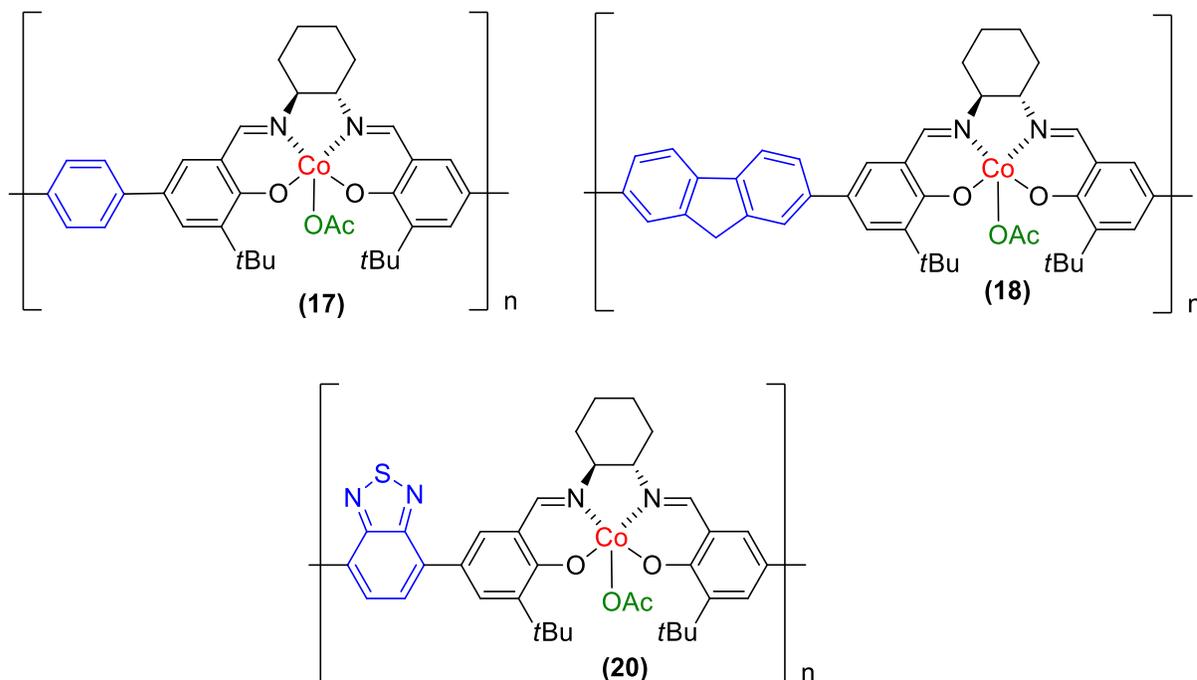


Figure 75: (*S,S*)-calixsalens de cobalt testés en hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène.

Les (*S,S*)-calixsalens (**17**) et (**18**) génèrent le diol avec de faibles conversions qui diminuent d'autant après le recyclage du calixsalen et réutilisation dans un cycle ultérieur. Les excès énantiomériques sont seulement de 28% et 26% au 1^{er} cycle, elle chute à 4% lors du deuxième cycle lorsque le (*S,S*)-calixsalen (**18**) est le catalyseur.

De meilleurs résultats ont été obtenus avec le (*S,S*)-calixsalen (**20**). Ce catalyseur a pu être engagé dans trois cycles successifs; le (*S,S*)-calixsalen (**20**) a enregistré une conversion de 66% lors du 1^{er} cycle, cette valeur diminue lors de son utilisation dans les deux cycles subséquents. Cette diminution de la conversion lors de la 2^{ème} et la 3^{ème} utilisation peut être attribuée à une perte du catalyseur lors du recyclage. Le (*S,S*)-calixsalen (**20**) a été capable de générer le diol avec des énantiosélectivités atteignant entre 30 et 58 %, qui diminuent avec le recyclage. (**Tableau 13**)

Tableau 13: Résultats de l'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène en présence des (*S,S*)-calixsalens de cobalt. ^[a]

Cycle	(<i>S,S</i>)-calixsalen (17)		(<i>S,S</i>)-calixsalen (18)		(<i>S,S</i>)-calixsalen (20)	
	conv. (%) ^[b]	ee (%) ^[c]	conv. (%) ^[b]	ee (%) ^[c]	conv. (%) ^[b]	ee (%) ^[c]
1	33	28	41	26	66	58
2	15	21	17	4	40	46
3					16	30

[a] 6 mol % ((*S,S*)-calixsalen de cobalt), 1,3 équiv. H₂O, 4j, THF, 50 °C.

[b] déterminée par analyse CPG sur colonne achirale avec le chlorobenzène comme étalon interne.

[c] déterminé par analyse CPG sur colonne chiral.

Le (*S,S*)-calixsalen (**19**) (**Figure 76**) a été testé dans les mêmes conditions utilisées pour les catalyseurs (**17**), (**18**) et (**20**) dans l'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène. Aucune activité n'a été détectée, ce qui confirme que le cobalt(II) n'a pas pu être oxydé en cobalt(III) ce que nous ne pouvons attribuer qu'à de possibles contraintes stériques. La préparation du catalyseur et les tests ont été répétés plusieurs fois; à chaque fois, aucune conversion en faveur de la formation du diol n'a été observée.

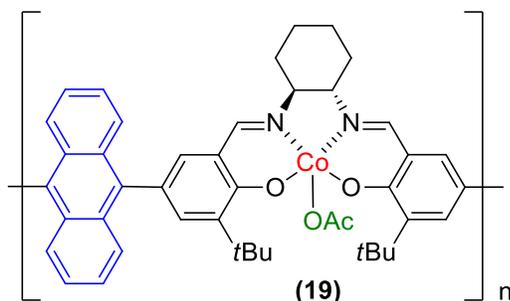


Figure 76: (*S,S*)-calixsalen de cobalt (19).

Les (*S,S*)-calixsalens (17), (18) et (20) ont apporté une amélioration en termes de sélectivité par rapport au salen Co-OAc monomère de Jacobsen testé dans les mêmes conditions (ee = 18%). Le (*S,S*)-calixsalen (20) était le plus sélectif et présente la meilleure conversion parmi les autres calixsalens testés; bien qu'il soit plus actif que les autres avec une conversion de 66% lors du 1^{er} cycle, il n'a pas montré une activité plus importante que celle du catalyseur monomère de Jacobsen (conv. = 80%). Une amélioration de la conversion pourrait être apportée en travaillant sans solvant ou au moins à de plus fortes concentrations, mais vues les quantités faibles avec lesquelles nous opérons, il n'a pas été possible de faire varier ce paramètre.

b) Hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène en présence des calixsalens de manganèse

De la même manière, et selon les mêmes conditions utilisés pour les catalyseurs calixsalens de cobalt, chacun des complexes calixsalens de manganèse(III) (21), (22) et (23) (Figure 77) a été engagé à hauteur de 6 mol% pour tester leur aptitude à promouvoir l'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène dans le THF. De manière analogue, les tests ont été réalisés sur une échelle de 40 μ L et le milieu réactionnel a été agité pendant 4 jours à 50 °C. Ces calixsalens de manganèse se sont révélés inactifs dans la réaction d'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène même après un temps de réaction prolongé et aucune conversion du substrat de départ n'a pu être observée dans aucun des cas.

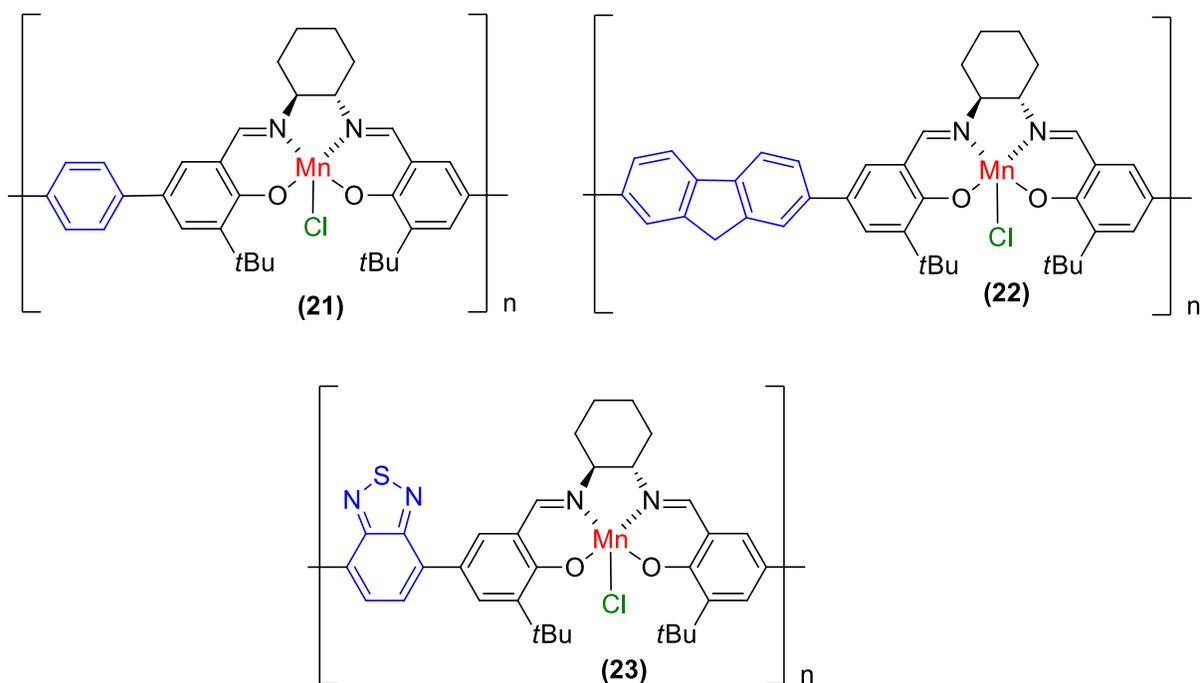


Figure 77: *(S,S)*-calixsalens de manganèse testés en hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène.

c) Hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène en présence d'un mélange de calixsalens de cobalt et de manganèse

Une série de tests contenant un mélange de complexes *(S,S)*-calixsalens de Co-OAc et de Mn-Cl, introduits en quantités catalytiques équivalentes, est réalisée. Chacun des calixsalens a été engagé dans la réaction de l'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène à hauteur de 3 mol%, soit un total de 6 mol% de calixsalens de cobalt et de manganèse. La réaction est effectuée dans les mêmes conditions que celles déjà décrites, en présence d'eau, dans le THF, sur une échelle de 40 μ L du substrat (**Figure 78**). Les complexes sont récupérés, séchés et réutilisés dans des transformations similaires ultérieures après précipitation et lavage par un mélange de THF/pentane.

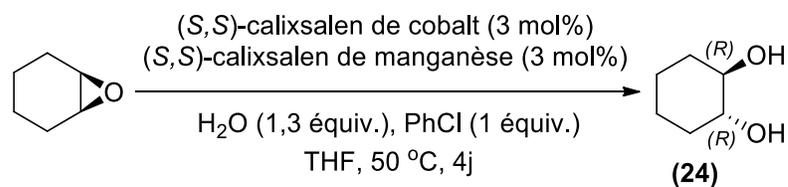


Figure 78: Hydrolyse asymétrique de l'oxyde de cyclohexène en présence d'un mélange de *(S,S)*-calixsalen de cobalt et *(S,S)*-calixsalen de manganèse.

Dans tous les mélanges testés, une nette augmentation de l'énantiosélectivité a été observée. Les meilleures excès énantiomériques de l'ordre de 70% ont été enregistrés dans le cas de l'utilisation du mélange de (*S,S*)-calixsalens (**20**) et (**23**), pontés par un groupement benzothiadiazole. Une meilleure conversion de 88% a été atteinte lorsque c'est le mélange de (*S,S*)-calixsalens (**18**) et (**22**) pontés par un groupement fluorène, qui est utilisé pour catalyser la réaction. (Tableau 14)

Tableau 14: Résultats de l'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène en présence d'un mélange de (*S,S*)-calixsalen de cobalt et (*S,S*)-calixsalen de manganèse. ^[a]

Cycle	(<i>S,S</i>)-calixsalen (17) (<i>S,S</i>)-calixsalen (21)		(<i>S,S</i>)-calixsalen (18) (<i>S,S</i>)-calixsalen (22)		(<i>S,S</i>)-calixsalen (20) (<i>S,S</i>)-calixsalen (23)	
	conv. (%) ^[b]	ee (%) ^[c]	conv. (%) ^[b]	ee (%) ^[c]	conv. (%) ^[b]	ee (%) ^[c]
1	16	52	88	50	53	70
2	19	42	5	34	39	75
3					12	71

[a] 3 mol % ((*S,S*)-calixsalen de cobalt), 3 mol % ((*S,S*)-calixsalen de manganèse), 1,3 équiv. H₂O, 4j, THF, 50 °C.

[b] déterminée par analyse CPG sur colonne achiral avec le chlorobenzène comme étalon interne.

[c] déterminé par analyse CPG sur colonne chiral.

Mais ce qui est remarquable pour l'ensemble de ces tests, c'est la diminution de la conversion après chaque réutilisation du même lot catalytique. Ceci suggère à ce stade qu'il y a probablement une perte de catalyseur lors de chaque recyclage vues les faibles quantités de catalyseur utilisées. Pour cette raison, nous avons jugé utile de répéter, sur une plus grande échelle, le test effectué en utilisant le mélange de (*S,S*)-calixsalen (**20**) et (*S,S*)-calixsalen (**23**) enregistrant les meilleurs excès énantiomériques, et qui a pu être engagé dans trois cycles successifs.

Un nouveau test sur une échelle de 0,4 mL (4 mmol) du substrat a été alors effectué en utilisant le mélange de (*S,S*)-calixsalen (**20**) et (*S,S*)-calixsalen (**23**) introduits en quantités catalytiques équivalentes (Figure 79). Ce test a permis d'obtenir de meilleurs résultats dans la réaction d'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène.

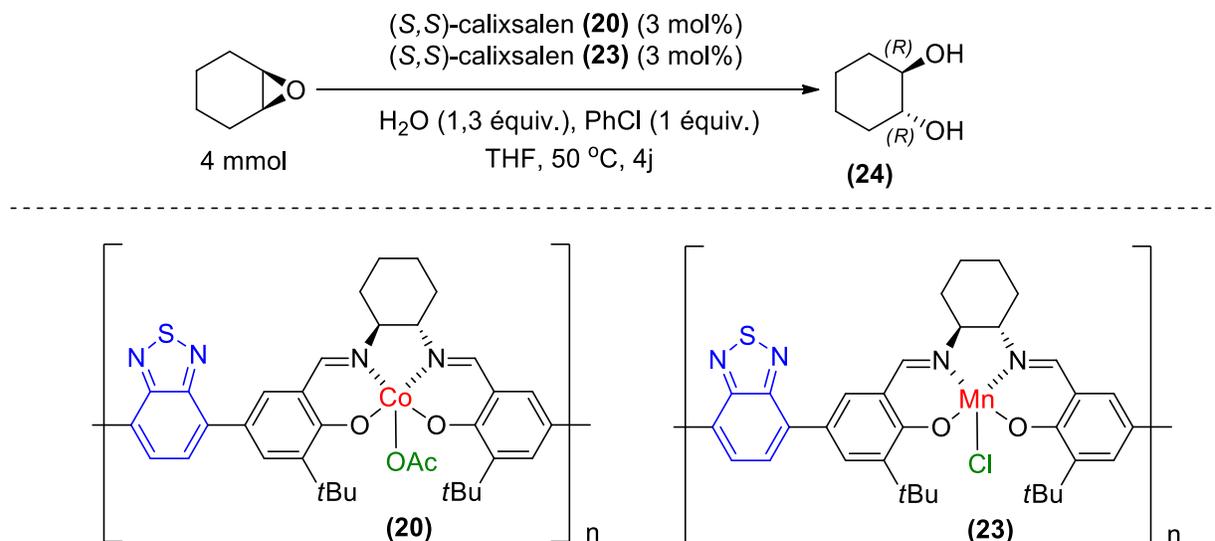


Figure 79: Hydrolyse asymétrique de l'oxyde de cyclohexène à grande échelle en présence d'un mélange de (20) et (23).

Dans ce cas des conversions stables de 38%-39% sont observées ainsi que des ee élevés et stables de 78% pour les quatre premiers cycles (**Tableau 15**, entrée 1-3). Une diminution d'activité et de sélectivité n'est observée qu'à partir du 5ème cycle (**Tableau 15**, entrée 5-6).

Tableau 15: Tests catalytiques à grande échelle en présence d'un mélange de (20) et de (23). ^[a]

Cycle	(S,S)-calixsalen (20) (S,S)-calixsalen (23)	
	conv. (%) ^[b]	ee (%) ^[c]
1	38	78
2	38	78
3	39	78
4	38	78
5	10	47
6	8	46

[a] 4 mmol (oxyde de cyclohexène), 3 mol % (20), 3 mol % (23), 1,3 équiv. H₂O, 4j, THF, 50 °C.

[b] déterminée par analyse CPG sur colonne achiral avec le chlorobenzène comme étalon interne.

[c] déterminé par analyse CPG sur colonne chiral.

Ces résultats démontrent que le mélange de (*S,S*)-calixsalen de Co-OAc et de Mn-Cl est un système particulièrement efficace en tant que système catalytique hétérobimétallique pour l'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène, conduisant à de meilleures énantiosélectivités que ceux obtenus par la catalyse homobimétallique impliquant des complexes de cobalt seuls. Les complexes de manganèse ne montrant aucune activité seuls, mais améliorant la sélectivité d'une façon remarquable, sont supposés être des activateurs de l'époxyde. Ainsi, la voie monométallique est éliminée par le fait que les calixsalens Co-OAc servent uniquement comme précurseurs de Co-OH; ceci nous a permis d'observer un effet *match* induisant une amélioration des excès énantiomériques.

Néanmoins, l'effet *match* étant observé lors de l'utilisation de deux calixsalens de même configuration, nous nous demandons si la similitude de configurations est essentielle. Pour répondre à cette question, un (*R,R*)-calixsalen-Mn-Cl analogue au (*S,S*)-calixsalen-Mn-Cl (**23**) a été préparé et testé en mélange avec le (*S,S*)-calixsalen-Co-OAc (**20**) dans la réaction d'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène.

d) Etude de l'effet de la configuration des catalyseurs sur l'effet *match*

Le macrocycle (*R,R*)-calixsalen (**25**) est issu de la condensation entre le dialdéhyde (**13**) et la (*R,R*)-cyclohexane-1,2-diamine selon les conditions mises au point pour générer le tétramère majoritairement. D'après la RMN-¹H, seul le macrocycle tétramère a été obtenu sous forme d'une poudre orange avec un rendement de 83%; la formation du tétramère a été confirmée par une analyse de masse haute résolution et cela par l'obtention d'une masse *m/z* 2289,08. L'analyse de masse a montré de plus la présence d'une masse *m/z* 1155,53 référent au dimère présent, mais en une quantité minime non détectée en RMN-¹H. (**Figure 80**)

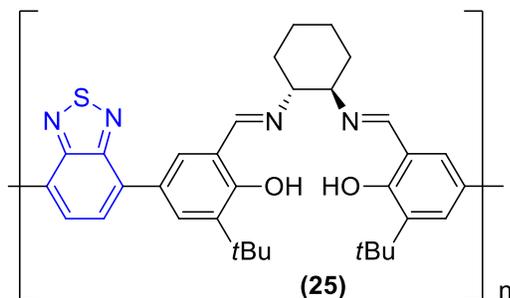


Figure 80: (*R,R*)-calixsalen ponté par un groupement benzothiadiazole.

Le complexe de manganèse correspondant a été préparé selon la procédure précédemment décrite, pour obtenir le (*R,R*)-calixsalen (**26**) (Figure 81), sous forme d'une poudre brune. Comme dans les cas des calixsalens de manganèse(III) précédemment décrits, la bande caractéristique de la fonction C=N se déplace de 1628 cm⁻¹ vers 1608 cm⁻¹ en passant du macrocycle (**25**) au complexe Mn-Cl (**26**) correspondant.

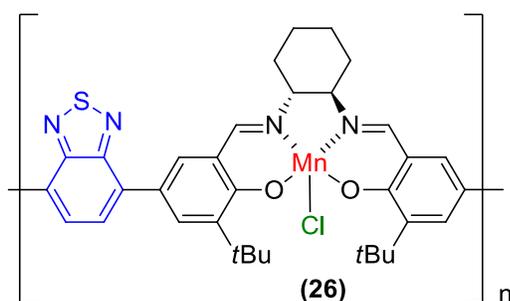


Figure 81: (*R,R*)-calixsalen de manganèse.

L'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène a ensuite été testée à l'échelle de 40 μL du substrat, en utilisant un mélange du (*S,S*)-calixsalen-Co-OAc (**20**) et du (*R,R*)-calixsalen-Mn-Cl (**26**) en quantités catalytiques équivalentes. (Figure 82)

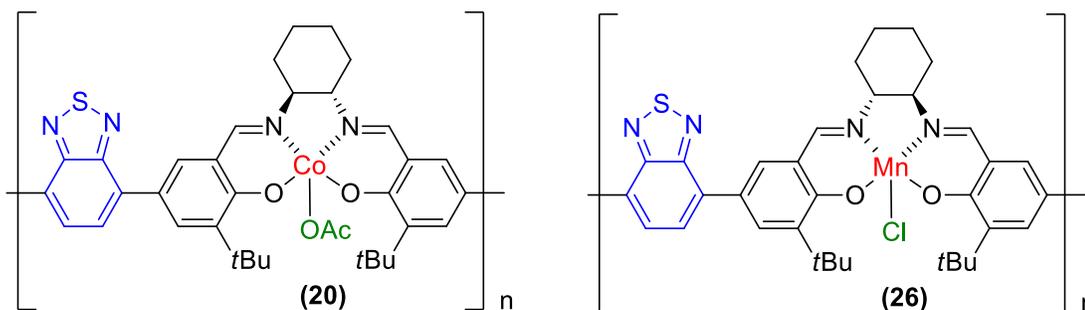
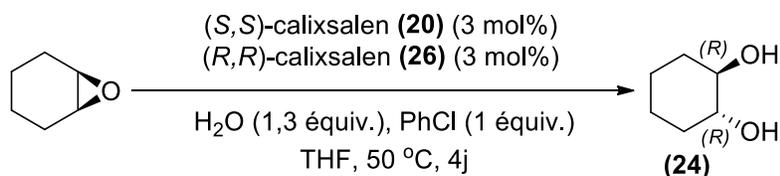


Figure 82: Hydrolyse asymétrique de l'oxyde de cyclohexène en présence d'un mélange de (**20**) et (**25**)

Dans ces conditions, on obtient toujours le (*R,R*)-cyclohexane-1,2-diol de façon majoritaire. En revanche, et en comparaison des résultats obtenus dans le cas de l'utilisation du mélange des complexes calixsalens (**20**) et (**23**) tous les deux de configuration (*S,S*), une nette diminution à la fois de la réactivité et de la sélectivité a été observée. Les conversions et les énantiosélectivités sont également inférieures, dans ce cas, à celles observées pour le complexe (*S,S*)-calixsalen de cobalt (**20**) engagé seul. (Tableau 16)

Tableau 16: Tests catalytiques en présence d'un mélange de (**20**) et de (**26**). [a]

Cycle	(<i>S,S</i>)-calixsalen (20) (<i>R,R</i>)-calixsalen (26)	
	conv. (%) [b]	ee (%) [c]
1	37	48
2	24	26

[a] 3 mol % (**20**), 3 mol % (**26**), 1,3 équiv. H₂O, 4j, THF, 50 °C.

[b] déterminée par analyse CPG sur colonne achiral avec le chlorobenzène comme étalon interne.

[c] déterminé par analyse CPG sur colonne chiral.

Ceci montre, que l'effet *match* observé dans le cas de l'utilisation du calixsalen de manganèse comme additif, en présence du calixsalen de cobalt comme générateur des espèces Co-OH, est dépendant de la configuration de l'additif, activateur de l'époxyde. Le résultat obtenu ci-dessus confirme donc la participation du complexe de manganèse dans l'étape catalytique qui détermine la sélectivité.

Ces résultats encourageants obtenus dans le cas de l'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène nous permettent d'envisager cet effet *match* dans le cas d'autres époxydes méso ou terminaux. C'est pourquoi des tests d'hydrolyse de l'oxyde de cyclopentène et de l'épibromohydrine ont alors été mis au point pour prouver la possibilité ou non d'étendre, en catalyse hétérogène, le champ d'application de ce concept.

2.2.3. Application de la catalyse hétérobimétallique à d'autres époxydes

En tenant compte des résultats obtenus dans le cas du calixsalen ponté par un groupement benzothiadiazole, les (*S,S*)-calixsalens correspondants de Co-OAc (**20**) et de Mn-Cl (**23**) ont été testés chacun, pris seul mais également en mélange, dans l'hydrolyse de l'oxyde de cyclopentène et dans le dédoublement cinétique dynamique de l'épibromohydrine.

a) Hydrolyse de l'oxyde de cyclopentène

Les tests d'hydrolyse de l'oxyde de cyclopentène ont été réalisés dans les mêmes conditions que celles qui ont été déjà détaillées pour l'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène, sur une échelle de 40 μ L. La valeur du facteur de réponse de l'oxyde de cyclopentène par rapport au chlorobenzène est égale à 0,6. (**Figure 83**)

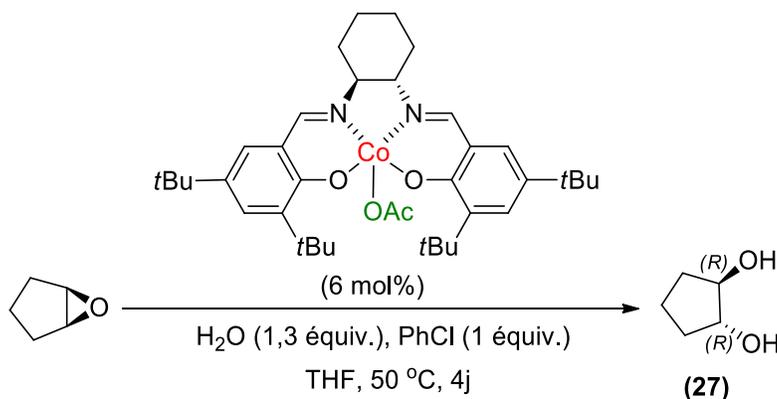


Figure 83: Hydrolyse asymétrique de l'oxyde de cyclopentène.

Un test de référence a été réalisé en utilisant le catalyseur (*S,S*)-salen Co-OAc monomère de Jacobsen montrant une conversion de 34% et un ee de 18%, après 4 jours de réaction à 50 °C. Par analogie au (*R,R*)-cyclohexane-1,2-diol (**24**) obtenu en présence du salen de Jacobsen de configuration (*S,S*), nous pouvons attribuer au cyclopentane-1,2-diol (**27**) obtenu avec ce même salen, la configuration (*R,R*).

Le (*S,S*)-calixsalen de Co-OAc (**20**), engagé seul à hauteur de 6 mol%, a généré le (*R,R*)-cyclopentane-1,2-diol avec de faibles conversion (39%) et énantiosélectivité (38%) qui diminuent avec le recyclage. (**Tableau 17**)

Tableau 17: Résultats de l'hydrolyse de l'oxyde de cyclopentène en présence du (*S,S*)-calixsalen de cobalt (20**).**

[a]

Cycle	<i>(S,S)</i> -calixsalen (20)	
	conv. (%) ^[b]	ee (%) ^[c]
1	39	38
2	19	18

[a] 6 mol % (**20**), 1,3 équiv. H₂O, 4j, THF, 50 °C.

[b] déterminée par analyse CPG sur colonne achiral avec le chlorobenzène comme étalon interne.

[c] déterminé par analyse CPG sur colonne chiral.

Comme prévu, le (*S,S*)-calixsalen de Mn-Cl (**23**) s'est révélé incapable de catalyser seul la réaction d'hydrolyse de l'oxyde de cyclopentène.

En réalisant le test en présence du mélange de (*S,S*)-calixsalen de Co-OAc (**20**) et de (*S,S*)-calixsalen de Mn-Cl (**23**), chacun à hauteur de 3 mol%, un effet match évident a été observé sur l'excès énantiomérique (ee = 58%, **Tableau 18**, entrée 1) par rapport à l'hydrolyse impliquant le calixsalen de cobalt seul. De plus, une augmentation d'activité remarquable a été enregistrée (conv. = 90%, **Tableau 18**, entrée 1) permettant l'utilisation de ce mélange de catalyseurs dans trois cycles successifs. (**Tableau 18**)

Tableau 18: Résultats de l'hydrolyse de l'oxyde de cyclopentène en présence des calixsalens (20**) et (**23**) en mélange.**^[a]

Cycle	<i>(S,S)</i> -calixsalen (20) <i>(S,S)</i> -calixsalen (23)	
	conv. (%) ^[b]	ee (%) ^[c]
1	90	58
2	66	60
3	49	52

[a] 3 mol % (**20**), 3 mol % (**23**), 1,3 équiv. H₂O, 4j, THF, 50 °C.

[b] déterminée par analyse CPG sur colonne achiral avec le chlorobenzène comme étalon interne.

[c] déterminé par analyse CPG sur colonne chiral.

b) HKR dynamique de l'épibromohydrine

Dans le chapitre précédent, une coopération homobimétallique a été démontrée dans la réaction de dédoublement cinétique dynamique de l'épibromohydrine, et cela en utilisant un calixsalen de cobalt(III). Malgré les excellentes activités et énantiosélectivités obtenues dans ce cas, nous avons tout de même tenté d'évaluer l'effet de la catalyse hétérobimétallique dans cette transformation. Pour ce faire, le test de catalyse hétérobimétallique a été réalisé dans les mêmes conditions que celles décrites dans le chapitre 1, en utilisant le mélange de (*S,S*)-calixsalen Co-OAc (**17**) et de (*S,S*)-calixsalen Mn-Cl (**21**) issus du calixsalen ponté par le phényl, chacun à hauteur de 1 mol%. (**Figure 84**)

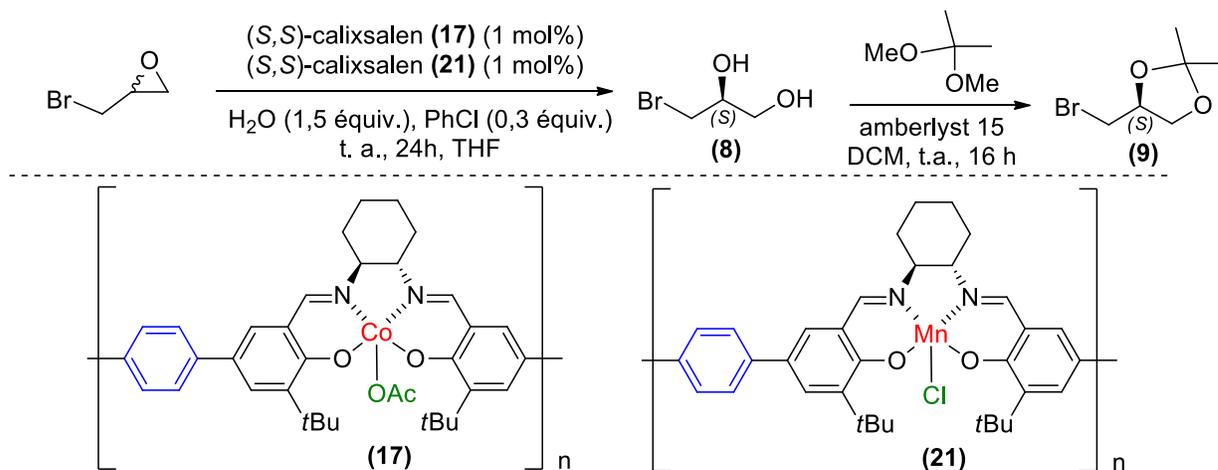


Figure 84: HKR dynamique de l'épibromohydrine en présence d'un mélange de calixsalens (**17**) et (**21**).

Des activités et des énantiosélectivités meilleures que celles obtenues dans le cas de l'utilisation du calixsalen tétramère phényl pur ont été enregistrées. Les valeurs de la conversion restent, en effet, constantes à 97% tout au long des 5 cycles (**Tableau 19**, entrées 1-5) et une faible diminution de la conversion est observée à partir du 6^{ème} cycle (**Tableau 19**, entrées 6-8). Cette valeur reste cependant stable pour le 7^{ème} et le 8^{ème} cycle sans qu'aucune activation du catalyseur Co-OAc par une oxydation dans l'acide acétique ne soit nécessaire. En ce qui concerne l'énantiosélectivité, des excellents excès énantiomériques ont été enregistrés dans une marge allant de 92% à 82%.

Tableau 19: Résultats de l'hydrolyse de l'HKR dynamique en présence des calixsalens (17) et (21) en mélange.^[a]

Cycles	(S,S)-calixsalen (17)	(S,S)-calixsalen (21)
	conv. (%) ^[b]	ee (%) ^[c]
1	97	92
2	97	90
3	97	90
4	97	90
5	97	90
6	82	90
7	83	86
8	83	82

[a] 1 mol % (17), 1 mol % (21), 1,5 équiv. H₂O, 24 h, THF, 20 °C.

[b] déterminée par analyse CPG sur colonne achiral avec le chlorobenzène comme étalon interne.

[c] déterminé par analyse CPG sur colonne chiral.

Les résultats obtenus ci-dessus mettent en évidence un point d'une assez grande importance : le fait qu'il n'y ait pas nécessité d'activer le catalyseur valide la proposition indiquant que le Co-OAc sert en tant que générateur des espèces Co-OH sans son intervention en tant que Co-OAc pour activer l'époxyde car le complexe Mn-Cl en est responsable.

De ce fait, l'accumulation des espèces Co-OH n'est plus donc une étape de désactivation du catalyseur ; En revanche, grâce à l'effet match, la répartition de tâches entre le Co-OAc et le Mn-Cl assure une meilleure récupération du catalyseur ainsi qu'une meilleure sélectivité.

2.2.4. Synthèse et valorisation d'un calixsalen hétérobimétallique de cobalt et de manganèse

Dans le chapitre 1, une coopération bimétallique a été démontrée grâce à une conformation optimale permettant une activation double de l'époxyde et de l'eau dans le même calixsalen de cobalt. Dans ce chapitre, un effet match a été prouvé grâce à une activation de l'époxyde par le calixsalen de manganèse et une activation de l'eau par un autre calixsalen de cobalt.

Nous avons donc envisagé de préparer un mélange de calixsalen comprenant à la fois, dans le même macrocycle, du manganèse(III) et du cobalt(III). Cette approche permettrait d'accroître la coopérativité des sites de cobalt et de manganèse par confinement. Ce type de catalyseur sera ainsi testé dans la réaction défi de l'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène.

a) Synthèse du calixsalen hétérobimétallique

Utilisé en mélange de calixsalen de cobalt(III) et de manganèse(III), le calixsalen ponté par le benzothiadiazole, a prouvé être le catalyseur le plus efficace dans la réaction de l'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène, parmi les autres mélanges de calixsalens testés. Pour cette raison, nous avons utilisé le macrocycle **(16)** en particulier, pour préparer le catalyseur hétérobimétallique et l'évaluer dans la réaction choisie.

Nous souhaitons préparer le complexe hétérobimétallique contenant une quantité équimolaire de cobalt et de manganèse. La coordination (théorique) de la moitié des sites complexant est donc réalisée à l'aide de 0,5 équivalent d'acétate de cobalt(II) tétrahydraté sous atmosphère inerte, suivie d'une oxydation sous atmosphère d'oxygène, en présence d'acide acétique. La coordination de l'autre moitié des sites susceptibles être libres est réalisée à l'aide de 0,5 équivalent d'acétate de manganèse (II) tétrahydraté sous atmosphère inerte. Une oxydation est par la suite réalisée sous air, en présence d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium.

Selon cette voie de synthèse, la formation du (*S,S*)-calixsalen **(28)** d'unité répétitive formée d'un complexe de Co-OAc et d'un complexe de Mn-Cl est visée (**Figure 85**), même si nous sommes conscients de ne pas pouvoir de ce fait gérer la répartition des sites catalytiques au sein du nouveau matériau.

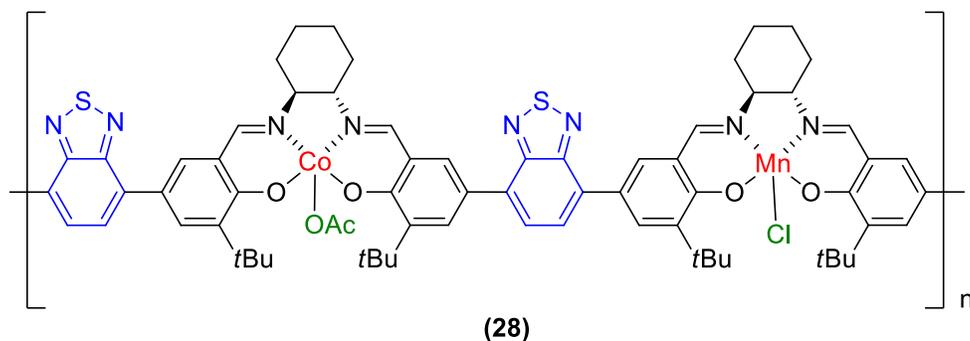


Figure 85: Calixsalen hétérobimétallique de cobalt et de manganèse.

L'analyse IR réalisée sur la poudre de couleur brune obtenue, montre l'absence de la bande caractéristique de la fonction C=N non coordonnée du macrocycle **(16)** qui sort à 1627 cm^{-1} , pour faire apparaître, à sa place une bande dédoublée à 1603 cm^{-1} et 1648 cm^{-1} , caractéristique de la fonction imine coordonnée au cobalt(III). La bande à 1603 cm^{-1} est également caractéristique de la fonction C=N coordonnée au manganèse(III). (**Figure 86**)

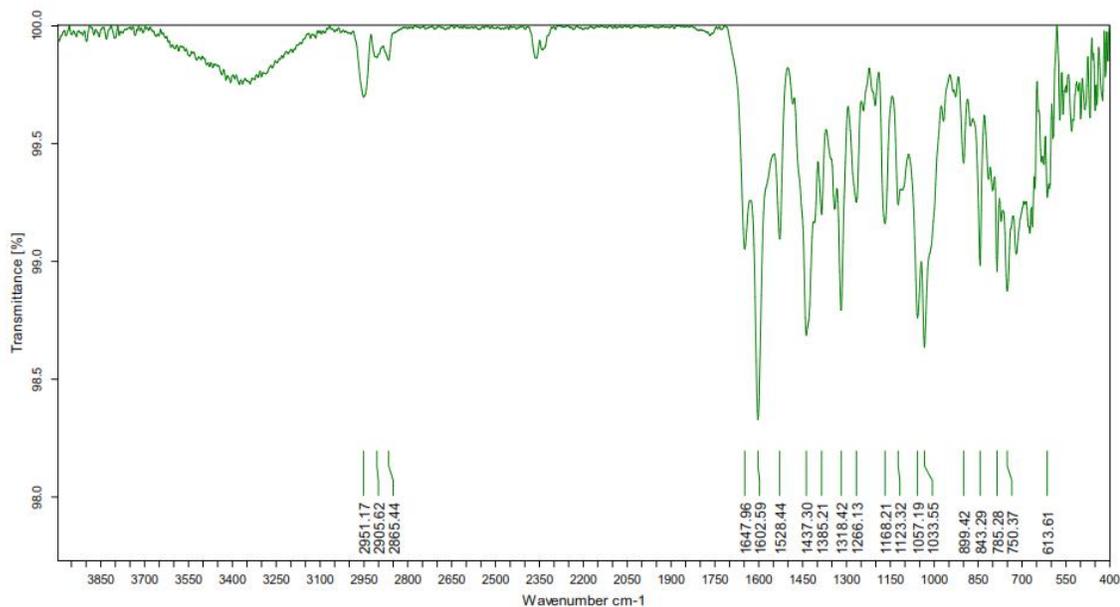


Figure 86: Spectre obtenu en IR pour le calixsalen hétérobimétallique de cobalt et de manganèse.

b) Hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène en présence du catalyseur hétérobimétallique

L'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène est réalisée selon les mêmes conditions que celles déjà décrites sur une échelle de 40 μL de substrat, en présence du (*S,S*)-calixsalen hétérobimétallique (**28**) à hauteur de 3 mol%. (**Figure 87**)

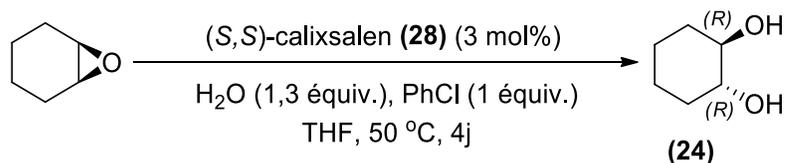


Figure 87: Hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène en présence du calixsalen (**26**).

Ne connaissant pas la quantité du métal actif (le cobalt(III)) introduit, aucune analyse sur l'activité ne sera concluante. Nous nous sommes donc concentrés uniquement sur l'analyse des valeurs de l'énantiosélectivité pour évaluer l'intérêt de l'utilisation d'un tel système regroupant les deux métaux, le cobalt et le manganèse, dans le même macrocycle.

En comparant les résultats obtenus, sous les mêmes conditions, avec ceux du mélange de calixsalen (**20**) et (**23**), nous remarquons que l'énantiosélectivité a augmenté d'une façon remarquable pour atteindre 84% lors des deux premières utilisations et 72% lors de la troisième (**Tableau 20**). Ceci peut être expliqué par un effet match accentué grâce au confinement et donc à un renforcement de la coopération hétérobimétallique au sein de la structure cyclique.

Tableau 20: Comparaison des résultats de l'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène entre le mélange de calixsalens (**20**) et (**23**) et le calixsalen (**28**).

Cycle	<i>(S,S)</i> -calixsalen (20) <i>(S,S)</i> -calixsalen (23)		<i>(S,S)</i> -calixsalen (28) ^[a]	
	conv. (%) ^[b]	ee (%) ^[c]	conv. (%) ^[b]	ee (%) ^[c]
1	53	70	51	84
2	39	75	28	84
3	12	71	22	72
4			18	48

[a] 3 mol % (**28**), 1,3 équiv. H_2O , 4j, THF, 50 °C.

[b] déterminée par analyse CPG sur colonne achiral avec le chlorobenzène comme étalon interne.

[c] déterminé par analyse CPG sur colonne chiral.

2.3. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons démontré que l'utilisation d'un système catalytique hétérobimétallique hétérogène produisait un effet match notable dans la réaction d'hydrolyse des époxydes méso qui représente encore un défi en catalyse asymétrique. Nous avons également montré que cette approche est applicable aux époxydes terminaux.

L'effet match a été obtenu en utilisant un mélange de calixsalens hétérogènes de Mn-Cl et de Co-OAc de même configuration. Ce système catalytique hétérobimétallique s'est révélé particulièrement efficace pour le dédoublement cinétique de l'épibromohydrine, l'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène et de l'oxyde de cyclopentène, conduisant à de meilleurs résultats que ceux obtenus par catalyse homobimétallique impliquant des complexes de cobalt seuls. Le second point fort de cette approche est lié à la possibilité de réutiliser ce système hétérogène avec une efficacité remarquable.

Dans ce concept, malgré le fait que les complexes de manganèse soient incapables de catalyser cette réaction seuls, leur présence en tant qu'additifs aux complexes de cobalt est d'un grand intérêt pour inhiber la voie monométallique moins sélective due à l'activation de l'époxyde par les complexes de cobalt. Ainsi, les complexes de manganèse remplaceraient le rôle des complexes de cobalt comme activateurs d'époxyde, et catalyseraient la réaction en présence des complexes Co-OH pour générer le diol avec une meilleure sélectivité.

Cette catalyse bimétallique pourrait être renforcée dans des réactions de catalyse coopérative asymétrique dans lesquels les deux métaux de cobalt et de manganèse sont judicieusement placés dans le même macrocycle hétérogène. Cependant, il semble difficile de contrôler et de prouver l'insertion des deux métaux dans le même calixsalen.

Il nous semble donc nécessaire de mettre au point de nouvelles approches synthétiques permettant un accès efficace et contrôlé à des complexes hétérobimétalliques. C'est dans ce contexte que nous avons envisagé une nouvelle voie de synthèse de macrocycles à partir de complexes monomères et mettant en jeu comme étape clé de chimie click. C'est cette nouvelle approche qui est développée dans le chapitre suivant.

CHAPITRE 3

Synthèse de Complexes Salens Chiraux Hétérobimétalliques par Chimie Click

CHAPITRE 3 - Synthèse de Complexes Salens Chiraux Hétérobimétalliques par Chimie Click

3.1. Introduction

3.1.1. Catalyse monométallique, homobimétallique et hétérobimétallique

Une rétrospective des percées majeures obtenues par l'utilisation des complexes à base de ligands salen en catalyse organométallique asymétrique, et des résultats discutés dans les deux chapitres qui précèdent, nous permet de déceler une progression entre trois types de catalyse : la catalyse monométallique, la catalyse homobimétallique et la catalyse hétérobimétallique.

Les complexes organométalliques à base de ligands salen de symétrie C_2 ont connu un essor important en catalyse asymétrique. Dans ce contexte, l'existence d'une coopération entre deux complexes salen porteurs du même métal a été révélée dans de nombreuses réactions, permettant de conduire à l'obtention d'une meilleure induction asymétrique.

En outre, cette catalyse coopérative peut être renforcée dans le cas où les deux centres métalliques sont combinés dans des macrocycles. L'efficacité de cette catalyse homobimétallique, mettant en jeu un seul type de métal, en l'occurrence le cobalt, complexés par le même calixsalen a été démontrée dans le chapitre 1.

Ces types de catalyseurs hétérogènes cycliques qui permettent de réaliser de la catalyse coopérative ont été également évalués, dans le chapitre 2, dans le cas de catalyses hétérobimétalliques mettant en jeu deux métaux différents (cobalt et manganèse), complexés par deux calixsalens séparément; un effet match a été ainsi révélé quand un mélange de (*S,S*)-calixsalen-Co(III) et de (*S,S*)-calixsalen-Mn (III) a été utilisé.

Nous souhaitons, suite à ces résultats, élaborer des complexes salen hétérobimétalliques dans lesquels les deux métaux sont insérés dans le même ligand cyclique. Au-delà de leur utilisation dans des réactions connues, ces matériaux pourraient être également engagés pour promouvoir de nouvelles transformations en cascade monotopes inédites, en profitant de ce confinement de métaux différents dans le même matériau cyclique hétérogène.

3.1.2. Développement des systèmes hétérobimétalliques à base de salen

L'étude de complexes polymétalliques contenant des métaux différents est restreinte, car l'accès à ces structures reste difficile et peu décrit.²⁶

Dans ce but, Kleij a néanmoins développé une stratégie de synthèse contrôlée, par addition séquentielle de différents ions métalliques (**Figure 88**).^{75,76} L'intérêt de cette technique est double, puisqu'elle permet la synthèse des salens non symétriques et qu'elle génère des complexes bimétalliques. En utilisant cette approche, Kleij et son équipe ont pu introduire une large combinaison M_1 - M_2 d'une variété de métaux de transition, dans les ligands de type bi-salen :

- M_1 : nickel, M_2 : zinc, manganèse, cuivre ou palladium.
- M_1 : palladium, M_2 : nickel ou zinc.
- M_1 : zinc, M_2 : cuivre.

Bien que cette méthodologie a permis la synthèse de nombreux complexes bimétalliques qui ont été parfaitement caractérisés, les auteurs ne font état d'aucune application catalytique.

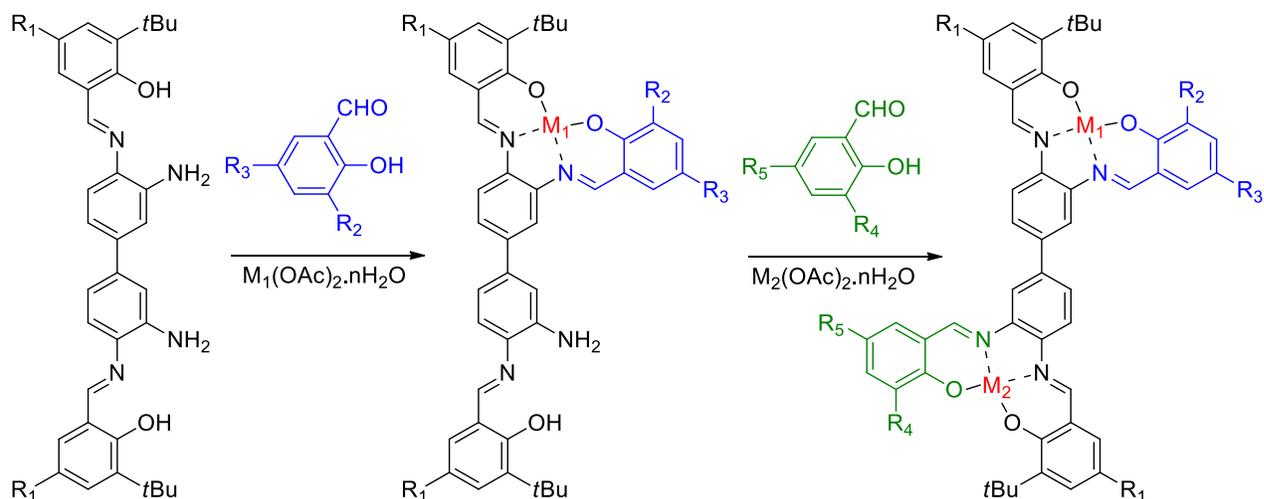


Figure 88: Technique de synthèse par étapes développée par Kleij.

⁷⁵ A. M. Castilla, S. Curreli, E. C. Escudero-Adán, M. M. n. Belmonte, J. Benet-Buchholz, A. W. Kleij, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5218-5221.

⁷⁶ E. C. Escudero-Adán, M. M. n. Belmonte, J. Benet-Buchholz, A. W. Kleij, *Org. Lett.* **2010**, *15*, 4592-4595.

Cependant, il n'est pas toujours nécessaire d'utiliser deux – ou plusieurs – complexes métal-ligand, pour établir une catalyse coopérative : quand deux métaux sont liés dans un seul ligand salen, la catalyse coopérative a pu être rapportée dans plusieurs exemples.

Dans ce contexte de double métallation du ligand salen, Kim et ses collaborateurs ont développés des complexes homo- et hétérobimétalliques de salen-cobalt, mélangés avec différents sels de cobalt, de zinc, de fer, de nickel ou encore de chrome (**Figure 89**).

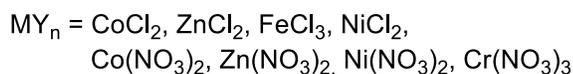
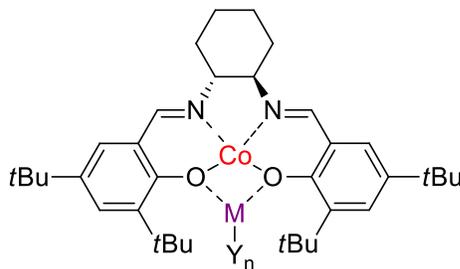


Figure 89: Catalyseurs homo- et hétérobimétalliques développés par Kim.

Ces complexes ont été valorisés dans l'HKR de plusieurs époxydes (des époxydes contenant des fonctions éthers, des substituants carbonyles, des époxydes de styrène et l'épichlorohydrine),⁷⁷ mais également dans le dédoublement cinétique de l'épichlorohydrine utilisant des phénols substitués comme nucléophiles (**Figure 90**).⁷⁸ Il a été démontré que la présence de deux métaux de transition dans le même complexe est essentielle pour assurer des activités et énantiosélectivités élevées. Les auteurs attribuent cela à une activation simultanée du nucléophile et de l'époxyde par deux sites métalliques différents présents dans la même structure bimétallique.

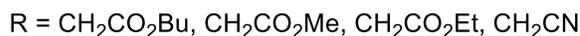
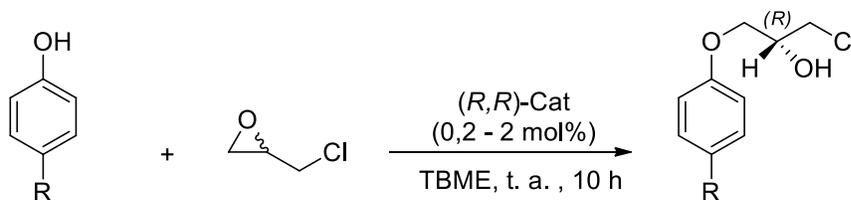


Figure 90: Dédoublement cinétique de l'épichlorohydrine en présence des phénols.

⁷⁷ R. B. Kawthekar, G.-J. Kim, *Synth. Commun.* **2008**, 38, 1236-1248.

⁷⁸ R. B. Kawthekar, W. Bi, G.-J. Kim, *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, 22, 583-591.

Les meilleurs résultats ont été enregistrés avec le complexe Co-Zn(NO₃)₂ avec un ee de 99% dans le cas de l'HKR de l'épichlorohydrine et des ee variant entre 93 et 96 % et des conversions entre 71 et 80 % concernant le dédoublement cinétique de l'épichlorohydrine par du phénol substitué.

Kim et ses collaborateurs ont préparé d'autre part des catalyseurs salen hétéropolymétalliques pour l'ouverture des époxydes dans lesquels les espèces salens sont incorporées dans une structure polymérique (**Figure 91**). Dans cette étude, des sels de métaux du groupe 13 (AlCl₃, GaCl₃ et InCl₃) ont été combinés à des unités de salen-cobalt.⁷⁹

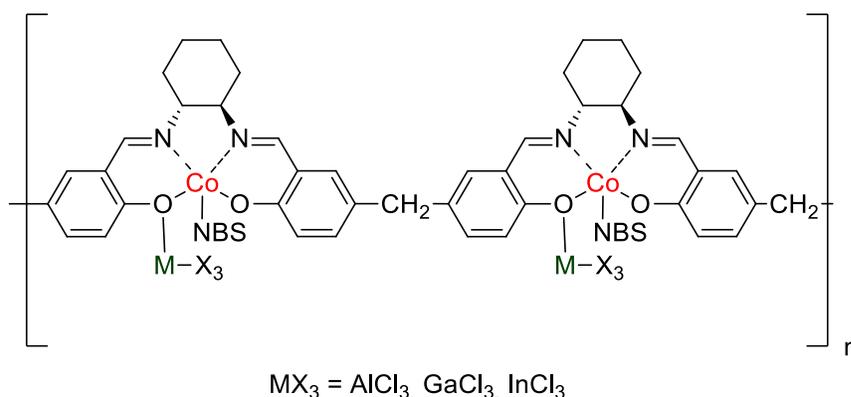


Figure 91: Catalyseurs salens polymériques hétérobimétalliques.

Puisque les acides de Lewis jouent un rôle crucial dans le processus de l'HKR des époxydes, Kim a pu prouver que le salen de cobalt combiné à des chlorures d'aluminium, de gallium et d'indium, se comporte comme un complexe hétérométallique fournissant deux centres acide de Lewis différents avec un effet synergique puissant. De ce fait, le métal de cobalt central active l'époxyde, l'aluminium, le gallium ou l'indium activent le nucléophile d'une façon coopérative dans la même unité de salen.

Il a également découvert que la réactivité du complexe polymérique du salen dépend du sel inséré ; sachant que le métal indium présent dans le système salen-Co(III)-InCl₃ s'est montré le plus sélectif, parmi les autres sels utilisés, car conduisant à une excellente énantiosélectivité dans l'HKR de l'épibromohydrine (ee= 99%), la cinétique de ce système s'est cependant révélée lente (Rdt= 36%).

⁷⁹ K. Y. Lee, R. B. Kawthekar, G.-J. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, 28, 1553-1561.

Cependant, le point fort de cette approche réside dans la possibilité d'utilisation du cobalt dans son état d'oxydation (II), et cela grâce à l'effet synergique impliquant deux centres acides de Lewis. Les auteurs proposent ainsi un mécanisme passant par une voie intramoléculaire avec les deux sites métalliques du catalyseur polymère salen-Co(II)-InCl₃ impliqués (**Figure 92**), pour un dédoublement cinétique efficace conduisant aux mêmes résultats que ceux obtenus par le système salen-Co(III)-InCl₃, dans l'HKR de l'épibromohydrine (ee= 99%, Rdt= 37%).

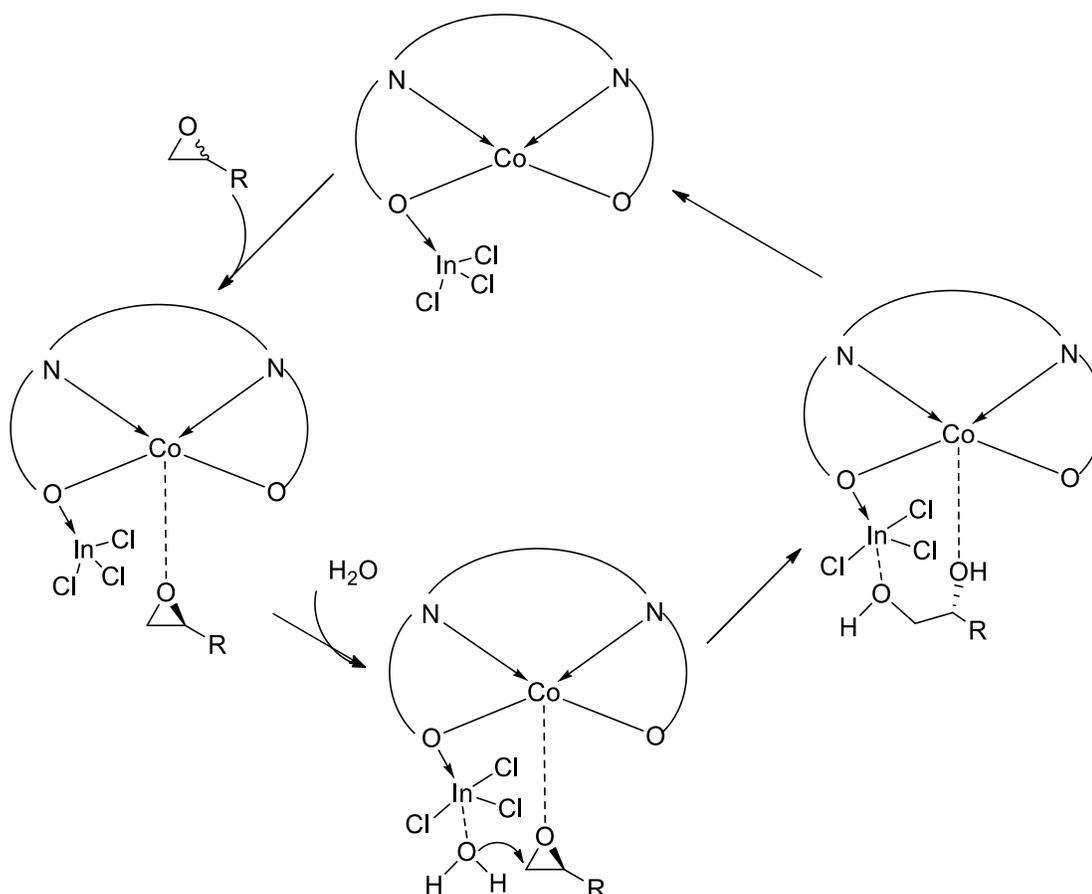


Figure 92: Mécanisme proposé pour l'HKR des époxydes terminaux, catalysée par des complexes hétérométalliques de salens cobalt - indium.

Dans le domaine de la catalyse bimétallique supramoléculaire, Nguyen, Mirkin et leurs collaborateurs ont réussi à connecter des unités métallosalens, par des liaisons entre des phosphines et des centres métalliques de rhodium (**Figure 93**). Ce système a été décrit avec deux centres métalliques structurants de rhodium dans la poche thioéther hémilabile-phosphine et deux centres fonctionnels de chrome à l'intérieur des espèces salens ; la catalyse dans ce système reste alors

homobimétallique. Il a été prouvé que le catalyseur dans sa configuration ouverte, qui résulte de la rupture de la liaison métal-thioéther causée par l'addition de CO/Cl, est beaucoup plus actif que le catalyseur dans sa configuration fermée. Ainsi, la substitution réversible des ligands CO et Cl sur le centre métallique rhodium structurel, a pour effet de changer l'activité du cobalt fonctionnel et sert à passer donc vers la configuration plus ou moins active du catalyseur. Ce catalyseur a été comparé avec l'analogue monomérique de salen-Cr(III) dans la réaction d'ouverture de l'oxyde de cyclohexène par le TMSN₃. Une augmentation de la vitesse de la réaction, de l'activité et de la sélectivité a été enregistrée.⁸⁰

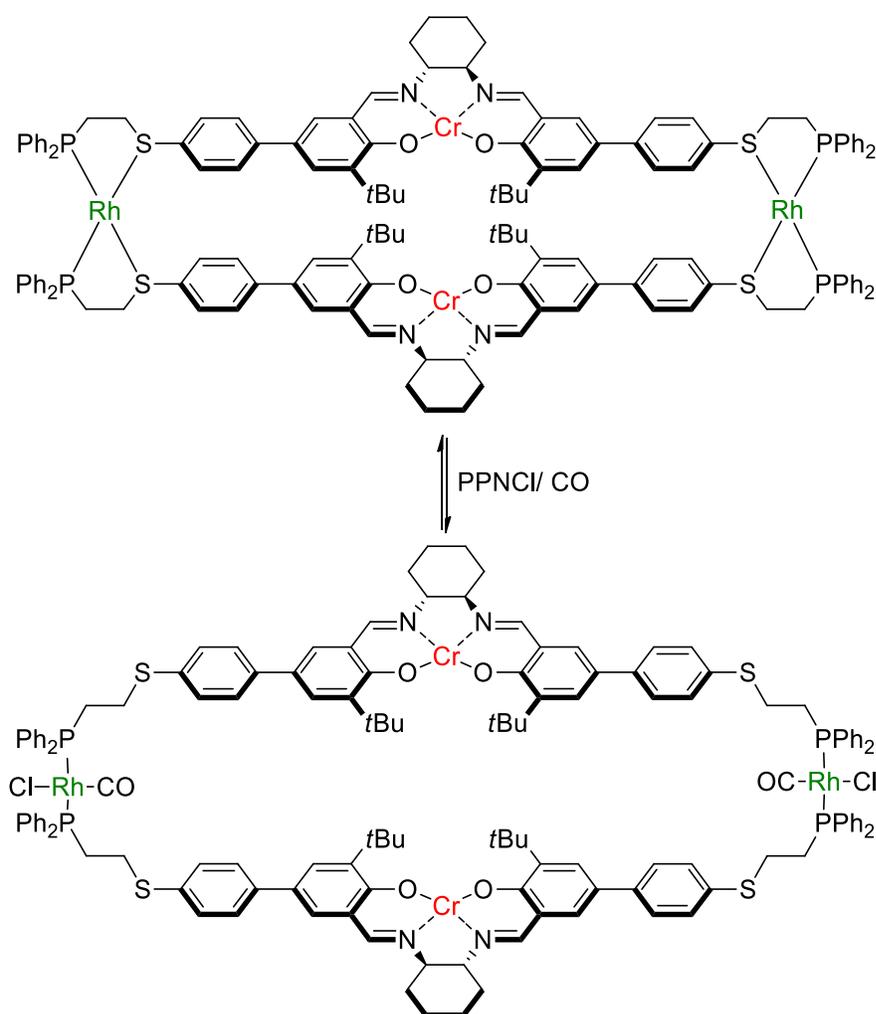


Figure 93: Catalyseur de salen supramoléculaire allostérique.

⁸⁰ N. C. Gianneschi, P. A. Bertin, S. T. Nguyen, Chad A. Mirkin, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10508-10509.

L'équipe de Hupp a développé le polymère de coordination formé entre le [bis(catéchol)salen]Mn(III) et les ions métalliques de cuivre(II) (**Figure 94**).⁸¹ Le ratio Mn/Cu : 1/1,1 suggère l'obtention d'une structure quasi-uni-dimensionnelle.

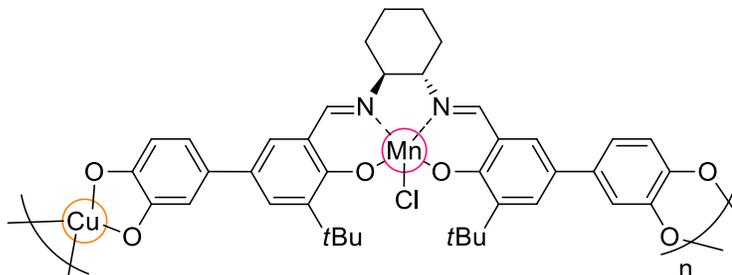


Figure 94: Polymère complexe de Mn et de Cu développé par Hupp.

Ces polymères sont insolubles dans une grande gamme de solvants organiques et dans l'eau et ont été utilisés comme catalyseurs hétérogènes dans l'époxydation énantiosélective démontrant une activité catalytique comparable au [bis(catéchol)salen]Mn(III) homogène seul. En outre, ces catalyseurs ont pu être engagés dans onze cycles successifs, dans la réaction d'époxydation énantiosélective du 2,2-diméthyl-2*H*-chromène avec le 2-(*tert*-butylsulfonyl)iodosylbenzène (**Figure 95**), sans perte d'activité ou d'énantiosélectivité, les valeurs des rendements et des excès énantiomériques restant proches de 80%.

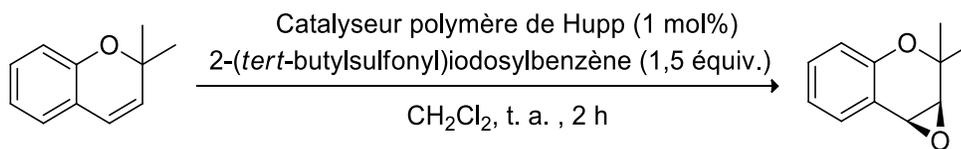


Figure 95: Réaction d'époxydation énantiosélective.

Plus récemment, la recherche dans le domaine des matériaux hybrides organiques-inorganiques MOFs (Metal–Organic frameworks) à structure tridimensionnelle a connu un intérêt immense. Ces matériaux poreux sont composés de trois éléments : 1) le squelette qui est composé d'unités inorganiques connectées entre elles par l'intermédiaire de molécules organiques adéquatement fonctionnalisées; 2) les pores qui permettent le piégeage des molécules ; 3) la surface interne, à la limite entre les pores et le squelette, permettant la catalyse et le confinement de réactions chimiques.

⁸¹ S. H. Cho, T. Gadzikwa, M. Afshari, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 31, 4863-4867.

Présentant une structure cristalline ordonnée, une charge catalytique élevée et des sites actifs uniformes bien organisés et répartis de manière régulière, ces matériaux se sont avérés prometteurs dans le domaine de la catalyse chimio-, régio- et stéréosélective. De surcroît, la nature hétérogène des MOFs, permet une séparation aisée, une récupération et réutilisation de ce matériau catalytique.

82

Etant donné leur rigidité importante, et leur excellent comportement en catalyse asymétrique, les métallosalens se sont montrés des blocs fonctionnels idéals pour la conception de MOFs chiraux. La construction des MOFs à base de salens, et la valorisation de ses matériaux en catalyse asymétrique fut le travail de nombreux scientifiques dont Wenbin Lin^{83, 84} et Yong Cui⁸⁵.

Cui et ses collaborateurs ont rapporté la synthèse des MOFs poreux chiraux utilisant des complexes salen de nickel et des complexes salen de cobalt fonctionnalisés par des groupements dicarboxylates. Ils ont pu ainsi construire à partir de chacun de ces deux complexes, en présence d'un sel de cadmium, dans le DMF, deux réseaux de polymères de coordination cristallins en trois dimensions : le MOF₁ [Cd₄(NiL)₄(DMF)₄].4H₂O et le MOF₂ [Cd₄(CoL)₄(DMF)₄(OAc)₄] (L=salen).

La figure ci-dessous montre l'édifice tridimensionnel du MOF₁ obtenu par diffraction aux rayons X (**Figure 96**). Il est formé d'une unité structurale de [Cd₄(O₂C)₈] montrant un centre métallique entouré par huit unités carboxylates (portées par huit unités NiL), dont six sont bidentates et deux sont tridentates. Les trois centres cadmiums restant sont coordonnés avec les oxygènes des carboxylates, soit en plus avec les molécules du DMF. Ainsi, chaque cluster tétranucléaire Cd₄ est lié à huit NiL; d'autre part, chaque NiL est lié à trois ions cadmium. Le MOF₂ est isostructurel au MOF₁ et possède le même réseau tridimensionnel poreux.

⁸² F. Song, T. Zhang, C. Wang, W. Lin, *Proc. R. Soc. A.* **2012**, *468*, 2035-2052.

⁸³ F. Song, T. Zhang, C. Wang, W. Lin, *Proc. R. Soc. A.* **2012**, *468*, 2035-2052.

⁸⁴ F. Song, C. Wang, W. Lin, *Chem Commun.* **2011**, *47*, 8256-8258.

⁸⁵ C. Zhu, G. Yuan, X. Chen, Z. Yang, Y. Cui, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8058-8061.

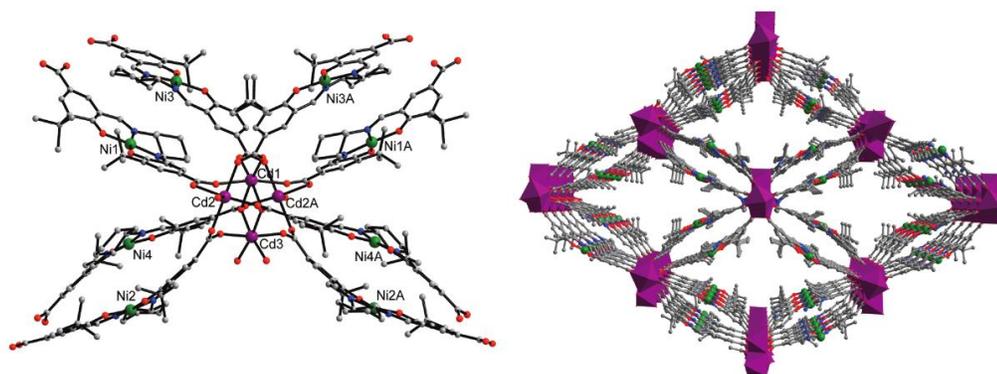


Figure 96: Unité structurale du MOF1 (à gauche) - Structure tridimensionnelle du MOF1 (à droite).
(Figure extraite de la référence 85)

Le MOF₂ a été testé pour son aptitude à catalyser l'HKR d'une variété d'époxydes terminaux. Le cadmium faisant partie de l'unité structurale du MOF₂, le cobalt fait partie de l'unité fonctionnelle de ce catalyseur, il s'agit alors dans ce cas-là d'une catalyse homobimétallique. Le MOF₂ utilisé avec une charge catalytique de 0,5 mol% fournit, après 48h de réaction, les époxydes dédoublés avec des ee de 87 à 98% et des conversions de 54 à 57%. De plus, l'efficacité du MOF₂ en tant que catalyseur hétérogène et recyclable dans le processus de l'HKR a pu être démontrée.

Des études ultérieures qui concernent des tests de l'HKR en présence du MOF₁, prouvent que ni les sites de cadmium, ni de nickel, ne sont des sites actifs dans l'HKR. De plus, il a été prouvé que l'activation des époxydes a eu lieu par les sites de cobalt, au cœur des cavités du MOF₂. La coopération bimétallique a été assurée grâce à la structure du MOF₂ là où les unités cobalt du salen se trouvent à proximité (**Figure 97**).

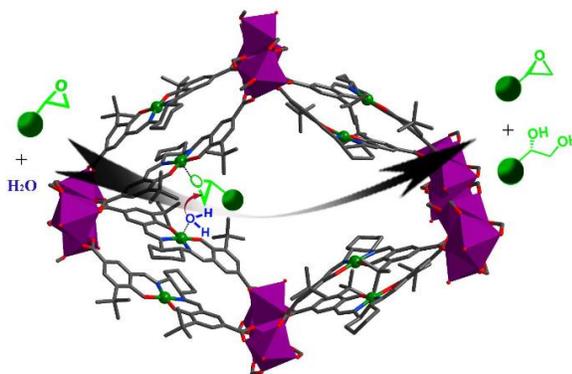


Figure 97: Activation bimétallique coopérative de l'époxyde et de l'eau dedans la cavité du MOF2.
(Figure extraite de la référence 85)

Cependant, la fixation des deux centres métalliques sur chacun des ligands décrits dans cette partie bibliographique conduit à des espèces catalytiques limitées au niveau de leur application, des substrats utilisés, des métaux choisis ou des réactions qui ont été testées. Il est donc encore nécessaire de relever ces défis, en proposant une méthode permettant une variation aisée de la structure des ligands, applicable sur une série de sels métalliques variés, permettant le développement de catalyseurs récupérables et efficaces en termes d'étendue d'application.

3.1.3. Synthèse de complexes hétérobimétallique par Chimie Click

Les travaux décrits dans ce chapitre tenteront alors de relever le défi de la synthèse sophistiquée des complexes salens hétérobimétalliques susceptibles de catalyser plusieurs types de réactions simultanément. Pour ce faire, nous avons choisi comme stratégie la chimie click qui consiste à coupler un groupement azoture avec une fonction alcyne pour générer un lien triazole.

Nous nous intéressons donc à la synthèse de différents complexes salens, les uns possédant deux bras azotures et les autres fonctionnalisés par deux groupements alcynes. Ainsi, nous pourrions exploiter la possibilité de la mise au point d'un accès simple à des complexes hétérobimétalliques via la chimie click (**Figure 98**).

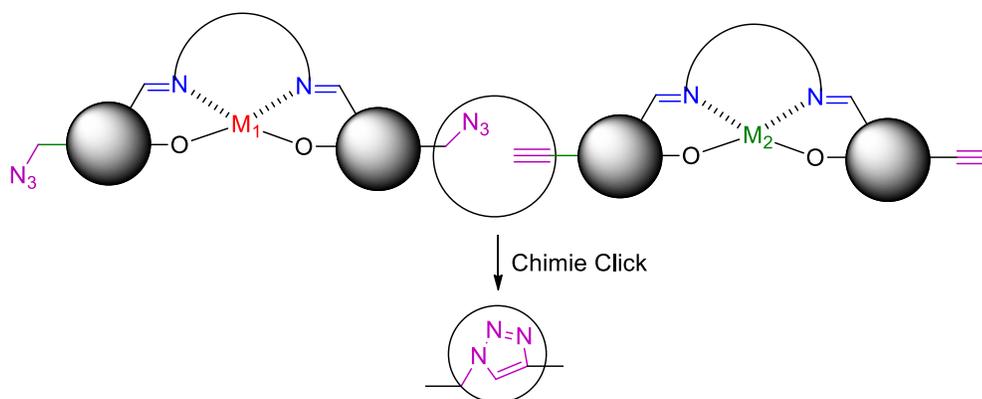


Figure 98: Stratégie de la chimie click entre les complexes alcynes et azotures de salens.

a) Rappel sur la chimie click

La cycloaddition 1,3-dipolaire de l'azoture et de l'alcyne terminal connue sous le nom de cycloaddition de Huisgen⁸⁶, est une réaction relativement lente, qui nécessite une température élevée et conduit généralement à un mélange de régioisomères triazoliques 1,4- et 1,5- disubstitués dans les proportions 1 :1 (**Figure 99**).⁸⁷

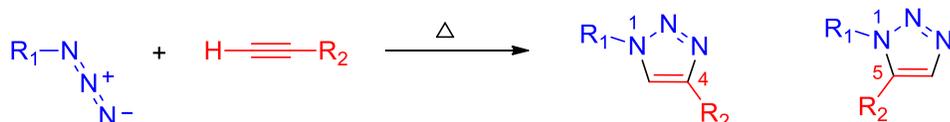


Figure 99: Cycloaddition de Huisgen.

Toutefois, c'est avec la découverte simultanée en 2001 de Sharpless⁸⁷ et de Meldal⁸⁸ sur l'utilisation du cuivre au degré d'oxydation (I) comme catalyseur de la cycloaddition 1,3-dipolaire que le potentiel de cette réaction s'est considérablement développé.

Avec l'utilisation de ce catalyseur, la réaction devient en effet plus sélective en formant l'isomère 1,4-disubstitué à température ambiante. Ainsi, cette réaction est dénommée CuAAC (Copper catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition) et consiste alors en la condensation d'un dérivé azoture sur un alcyne vrai assistée par un catalyseur de cuivre (I), très souvent du sulfate de cuivre (II) réduit *in situ* par de l'ascorbate de sodium.⁸⁹ Cette réaction peut avoir lieu dans une variété de solvant : 1) l'eau sans addition d'un co-solvant organique, 2) un mélange eau/alcool, 3) le DMSO, le THF, l'acétone, le DMF ou l'acétonitrile.⁹⁰

⁸⁶ R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357-396.

⁸⁷ V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–22599.

⁸⁸ C. W. Tomoe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3069.

⁸⁹ a) A. Dumont, A. Malleron, M. Awwad, S. Dukan, B. Vauzeilles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3143-3146.

b) J. Mas Pons, A. Dumont, G. Sautejeau, E. Fugier, A. Baron, S. Dukan, B. Vauzeilles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1275-1278.

⁹⁰ F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.

La CuAAC a été décrite par Sharpless comme réaction phare dans la chimie click pour former un simple espaceur de type 1,2,3-triazole à partir d'un azoture et d'un alcyne terminal.^{91,92} Le mécanisme de la réaction CuAAC proposé en 2005 par Sharpless et Fokin comporte cinq étapes (**Figure 100**).⁹⁰

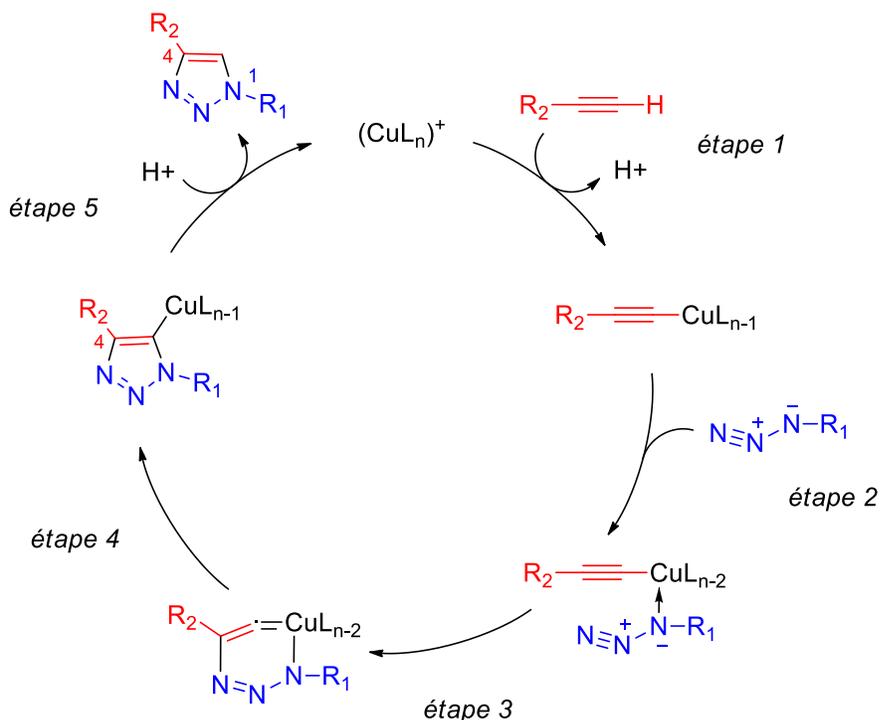


Figure 100: Mécanisme proposé de la CuAAC.

La première étape consiste en une coordination π de l'alcyne qui va abaisser le pKa de l'hydrogène terminal et permettre de le déprotonner pour former l'acétylure de cuivre (I). Par la suite, il y a coordination de l'azoture au cuivre avec départ d'un autre Ligand L ($L = \text{eau} \text{ ou } \text{acétonitrile}$). Lors de la troisième étape, l'azote terminal de l'azoture va attaquer le carbone substitué de l'alcyne pour former ainsi un métallacycle à six chaînons de cuivre (III). Ensuite, il y a formation, par élimination réductrice, d'un cycle triazole 1,4-disubstitué qui sera libéré par protolyse avec régénération du catalyseur de cuivre(I).

⁹¹ H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 2004-2021.

⁹² M.A. Tasdelen, Y. Yagci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2-11.

b) Applications de la chimie click sur des complexes de salen et de ferrocène

Le couplage entre des azotures et des alcynes formant le 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué fait partie des réactions chimiques dites bio-orthogonales, des réactions biocompatibles réalisées avec une grande sélectivité. Depuis une dizaine d'années, la chimie click fait l'objet de nombreuses recherches et trouve ses applications en chimie, biologie et chimie des matériaux.⁹³

A. Aukauloo de l'équipe Chimie Inorganique de l'ICMMO a rapporté l'utilisation de la chimie click comme un outil pour assembler un complexe trimétallique Ru(II)-Ni(II)-Ru(II), en partant de deux unités de complexes de ruthénium chromophore (Ru-CCH) et d'un complexe salen nickel donneur d'électrons (Ni-salen-N₃).⁹⁴ Il a pu ainsi assembler un complexe photosensible et une unité catalytique dans une même structure moléculaire afin d'élaborer un système modèle d'une cellule photoélectrochimique.

Le couplage a été réalisé selon les conditions standards de la réaction click en faisant réagir les complexes de Ru et de Ni dans un mélange de solvants DCM/H₂O, en présence de l'ascorbate de sodium et du sulfate de cuivre pentahydraté, sous atmosphère d'argon ; le complexe trimétallique désiré a été obtenu, après 4 jours d'agitation à température ambiante, avec un rendement de 55%. **(Figure 101).**

⁹³ a) A. E. Speers, B. F. Cravatt, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 535-546.

b) A. J. Link, D. A. Tirell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11164-11165.

c) L. V. Lee, M. L. Mitchell, S. J. Huang, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9588-9589.

d) P. Wu, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Fréchet, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928-3932.

⁹⁴ C. Herrero, L. Batchelor, A. Baron, S. E. Ghachtouli, S. Sheth, R. Guillot, B. Vauzeilles, M. Sircoglou, T. Mallah, W. Leibl, A. Aukauloo, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, *4*, 494-499

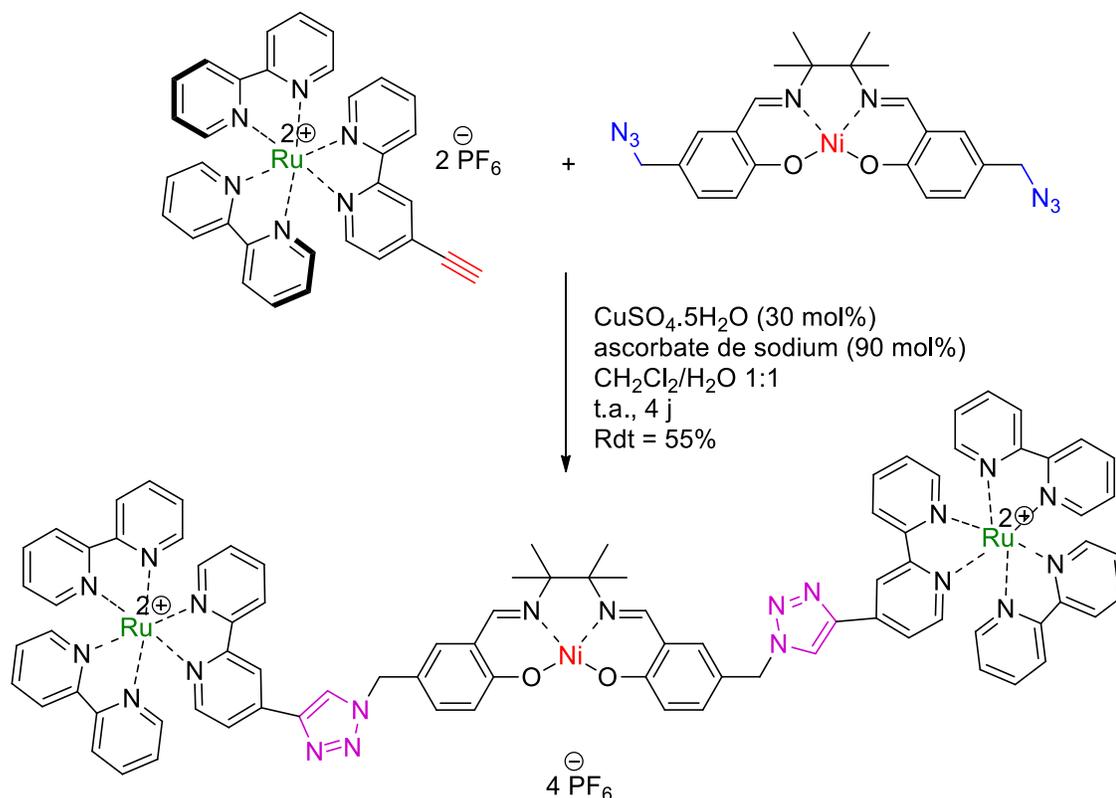


Figure 101: Couplage des complexes de Ru et de salen-Ni par la réaction click.

Plus récemment, Del Hoyo et al. ont appliqué la chimie click dans des systèmes stériquement encombrés pour synthétiser une triade ferrocène-triazole-quinone (**Figure 102**).⁹⁵ Il a été alors nécessaire d'optimiser les conditions standards de la réaction click. D'une part, les auteurs ont ajouté de la triéthylamine pour stabiliser l'état d'oxydation (I) du cuivre, d'autre part, ils ont minimisé la quantité d'eau. En utilisant ce nouveau système, ils ont pu réaliser une réaction double CuAAC, avec un rendement en produit ciblé de 65%.

⁹⁵ A. M. D. Hoyo, A. Latorre, R. Díaz, A. Urbano, M. C. Carreño, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1154-1160.

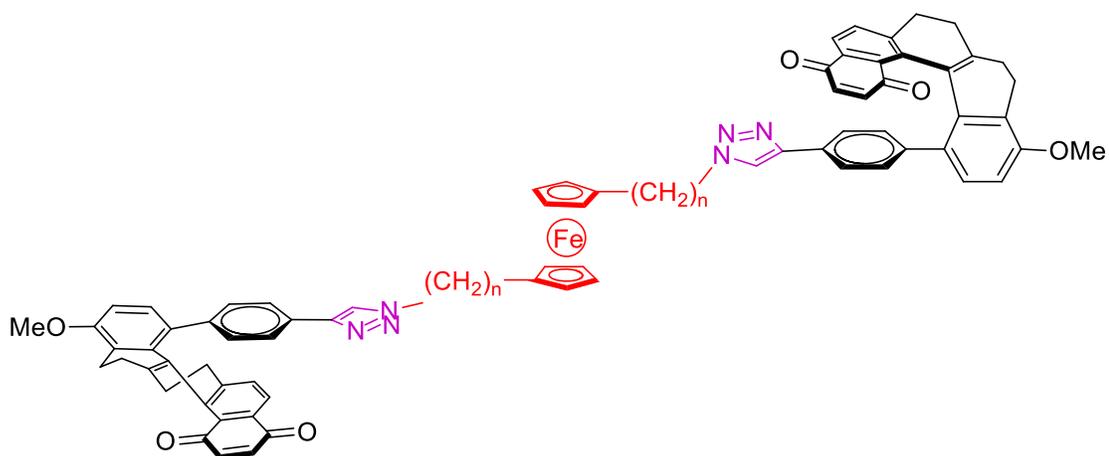


Figure 102: Double CuAAC dans un système encombré.

En se basant sur les travaux d'Aukauloo qui a mis au point des conditions de chimie click adaptées à l'utilisation d'un monomère salen, et sur les optimisations faites par l'équipe de Del Hoyo dans le cas des systèmes encombrés, nous souhaitons mettre au point un accès simple à des complexes polysalens hétérobimétalliques en utilisant la chimie click.

3.2. Résultats et discussion

3.2.1. Méthodologie de synthèse

Nous visons dans ce qui suit, la synthèse de complexes salens susceptibles d'être de bons candidats pour la réaction click grâce à la présence d'une fonction azoture sur les uns et d'un groupement alcyne terminal sur les autres. Chacun des complexes étant bifonctionnalisé, il existe plusieurs possibilités de couplage entre eux. Ainsi, nous pouvons espérer la préparation de macrocycles sous forme de dimères, mais encore sous forme d'oligomères de plus grande taille, avec un couplage d'un nombre pair de complexes pouvant former le tétramère, l'hexamère, etc... (**Figure 103**). De plus, l'existence de complexes linéaires avec des fonctions alcynes ou azotures libres, n'ayant pas subi le couplage cyclisant, peut être également envisagée (**Figure 104**).

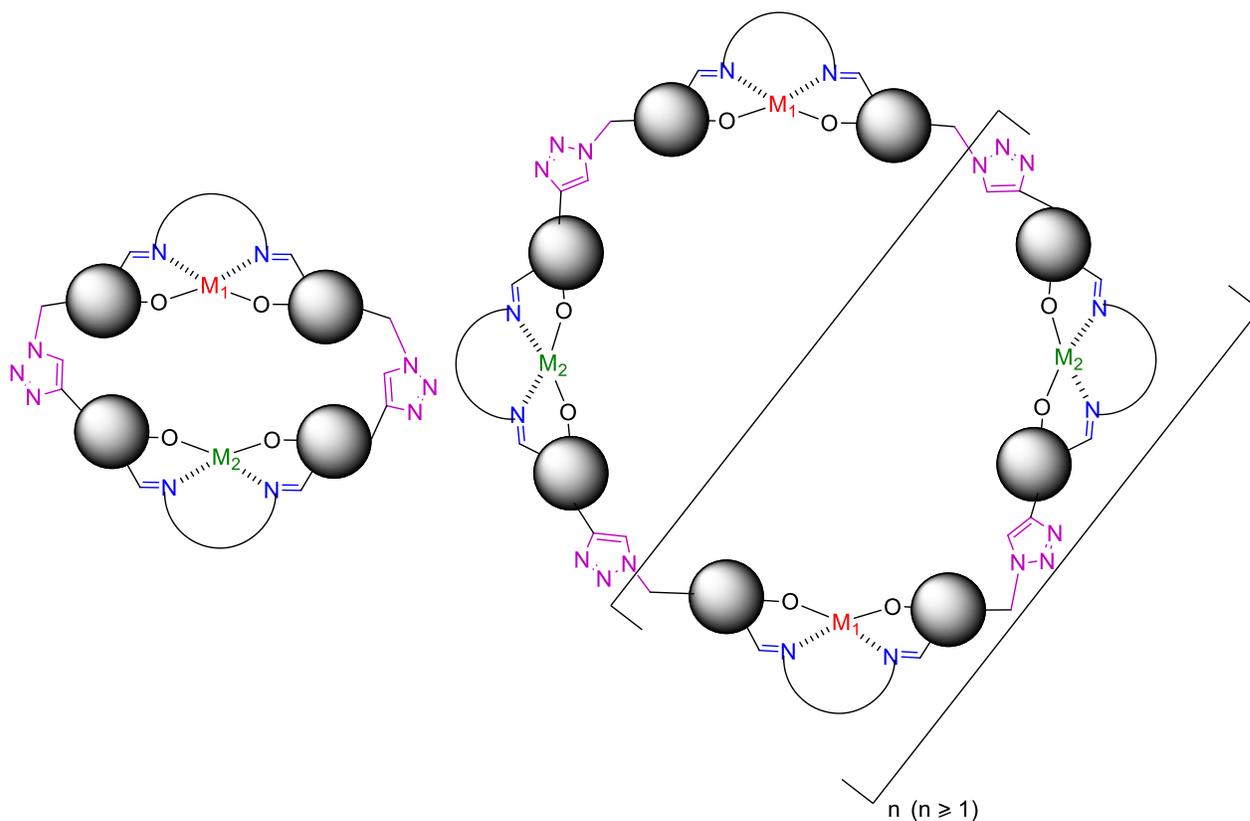


Figure 103: Structures macrocycliques possibles.

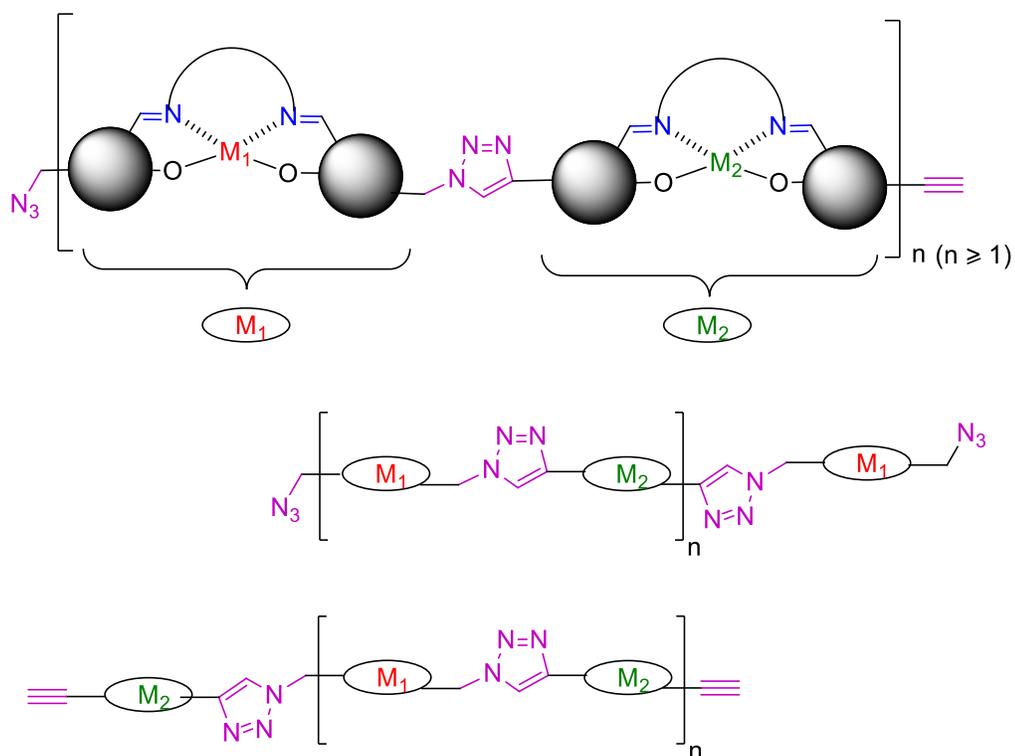


Figure 104: Permutations possibles pour les structures linéaires.

Pour réaliser ce travail, une série de complexes de sels monomères a été proposée afin de préparer une liste comprenant des complexes chiraux ou achiraux, plus ou moins encombrés (**Figure 105**).

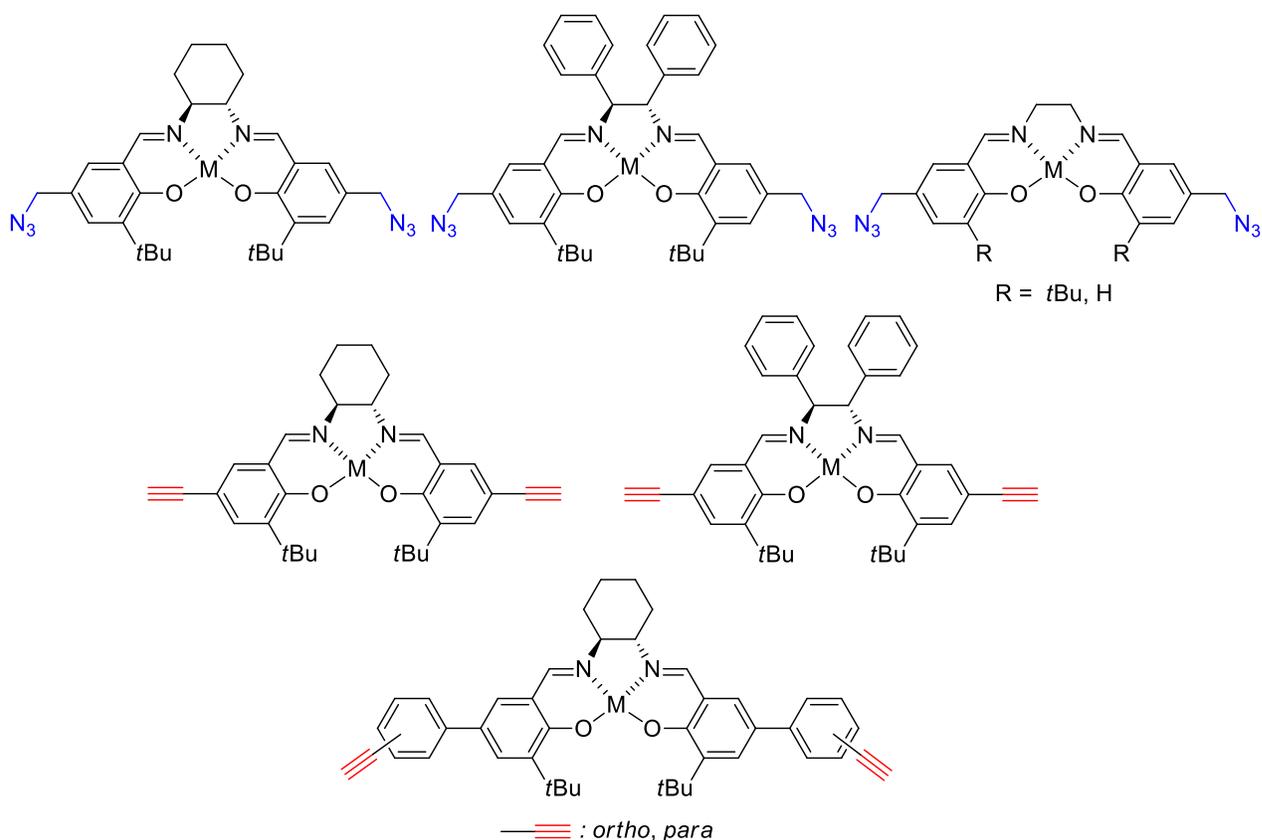


Figure 105: Complexes monomères à synthétiser.

Le choix de cette série de sels modifiés répond à plusieurs critères, les uns se rapportant à la sélectivité du catalyseur, les autres se rapportant à sa flexibilité.

Au niveau de la chiralité, la cyclohexane diamine chirale est privilégiée car elle conduit en général aux meilleures sélectivités en catalyse asymétrique. De plus, la présence des groupements *t*Bu encombrants est primordiale pour assurer des stéréosélectivités élevées.^{8a}

Puisque notre but ultime dans cette partie est de coupler les complexes de sels afin de prouver un nouveau concept au service de la catalyse asymétrique, il a fallu prendre en considération la flexibilité pour rendre la réaction click éventuellement plus aisée. En effet, l'unité éthylène présente dans la 1,2-éthanediamine et la *S,S*-diphényléthane diamine est responsable de la flexibilité structurelle des complexes correspondants.⁹⁶ Cependant, l'utilisation de la 1,2-éthanediamine, pour

⁹⁶ T. Katsuki, *TCIMAIL* **2006**, 124, 2-12.

sa flexibilité, forme un complexe achiral; toutefois, la synthèse asymétrique reste possible avec la présence d'un ligand apical chiral.⁹⁷ Nous avons de plus envisagé un cas où le ligand salen est dépourvu du groupement *tert*-butyl de façon à diminuer les effets stériques. Les structures biphényles de salens permettent de positionner les groupements alcynes plus loin, et d'assurer donc un espace plus grand pour que la réaction click puisse se dérouler.

Pour préparer les complexes ciblés, nous avons dans un premier temps synthétisé des ligands de type salen par une réaction de condensation entre une unité de diamine commerciale et deux unités d'aldéhydes fonctionnalisés par un azoture ou un alcyne terminal (**Figure 106**), selon le cas souhaité.

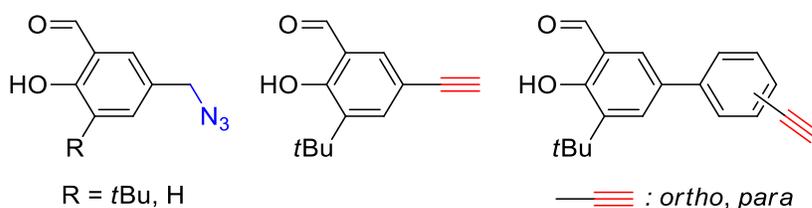


Figure 106: Structures des aldéhydes préparés.

3.2.2. Synthèse des aldéhydes

a) Synthèse des aldéhydes porteurs d'une fonction azoture

La synthèse de l'aldéhyde (**31**) portant un groupement *t*Bu a été réalisée en trois étapes avec un rendement global de 69% (**Figure 107**). La première étape consiste à réaliser une formylation sélective en position ortho de l'alcool du produit commercial 2-*tert*-butylphénol en utilisant le paraformaldéhyde, en présence du système basique anhydre chlorure de magnésium-triéthylamine. Le composé (**29**) est ainsi obtenu, sous forme d'une huile brune. La chlorométhylation est par la suite réalisée à l'aide du 1,2,3-trioxane dans un grand excès d'acide chlorhydrique.⁹⁸ Le produit (**30**) est alors obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement quantitatif. Ce composé est enfin engagé dans une réaction de substitution nucléophile du substituant chlore par l'azoture, en présence de l'azoture de sodium dans le DMF.⁹⁹ L'aldéhyde (**31**) est obtenu sous forme d'une huile brune, avec un rendement de 97%.

⁹⁷ T. Hashihayata, Y. Ito, T. Katsuki, Synlett, 1996, 1079-1081.

⁹⁸ M. Beigi, S. Roller, R. Haag, A. Liese, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2135-2141.

⁹⁹ V. Ayala, A. Corma, M. Iglesias, J. A. Rincón, and F. Sánchez, *Journal of Catalysis* **2004**, 224, 170-177.

La préparation de l'aldéhyde **(33)** dépourvu du groupement *t*Bu a été réalisée en deux étapes à partir du 2-hydroxy-benzaldéhyde commercial, avec un rendement global de 30% (**Figure 107**). La première étape consiste en une chlorométhylation sélective en position *para* de l'alcool réalisée à l'aide du paraformaldéhyde dans l'acide chlorhydrique; elle génère le composé **(32)** avec un rendement de 42% avec la formation simultanée du composé doublement substitué en *ortho* et en *para* de l'alcool. La substitution nucléophile par l'azoture a été réalisée de la même manière que précédemment pour conduire à l'aldéhyde **(33)**, avec un rendement de 72%, sous forme d'une huile brune.

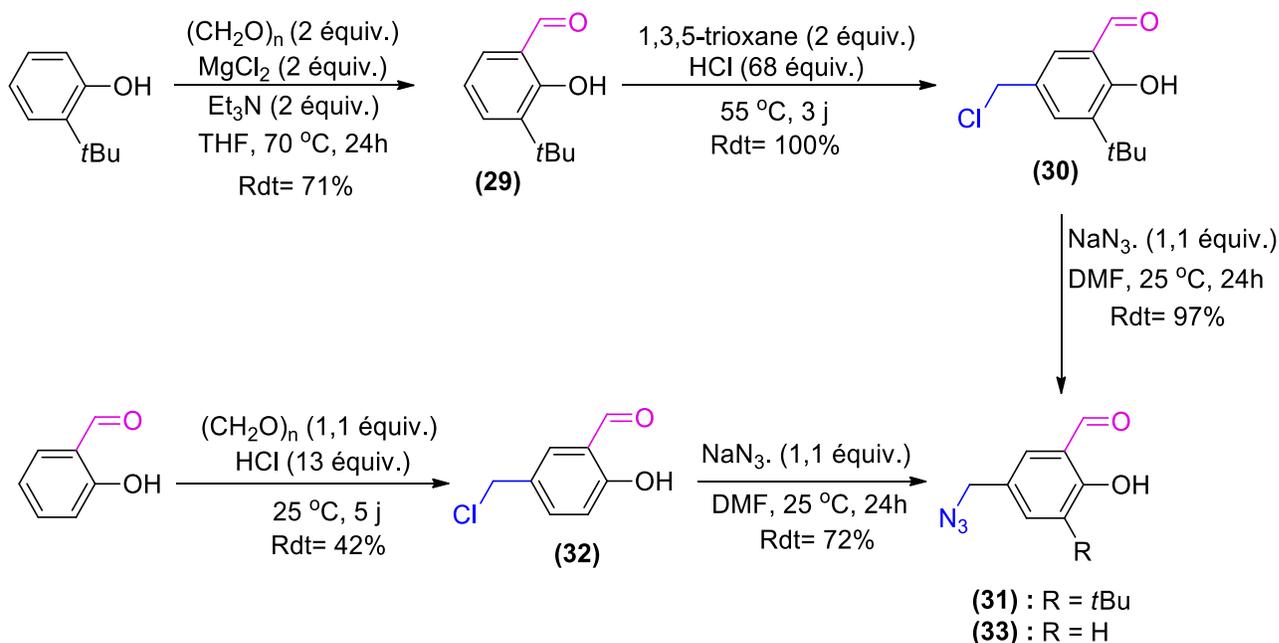


Figure 107: Voie de synthèse des aldéhydes porteurs d'une fonction azoture.

b) Synthèse des aldéhydes porteurs d'une fonction alcyne

Dans cette partie, nous décrivons la synthèse des aldéhydes fonctionnalisés par un groupement alcyne terminal.

La synthèse de l'aldéhyde **(35)** est réalisée en quatre étapes avec un rendement global de 69%. (**Figure 108**)

Les deux premières étapes qui consistent, à partir du produit commercial 2-*tert*-butylphénol, à réaliser la bromation en *para* de l'alcool suivie d'une formylation en *ortho* ont été déjà discutées dans le chapitre 1 pour conduire au produit (2). Un couplage de type Sonogashira¹⁰⁰ entre le 5-bromo-3-*tert*-butyl-2-hydroxy-benzaldéhyde obtenu (2) et le triméthylsilylacétylène génère le produit silylé (34) sous forme d'une huile brune avec un rendement quantitatif. Dans cette réaction, le chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (II), un dérivé stable et soluble de Pd (II) est utilisé ; il est réduit *in situ* pour générer l'espèce catalytique active de Pd(0). La réaction est effectuée en présence d'une base, la triéthylamine, pour neutraliser l'acide bromhydrique formé, et elle nécessite l'utilisation d'iodure de cuivre comme co-catalyseur. Selon Sonogashira et Hagihara, l'ajout catalytique du sel de cuivre (I) permet l'activation de l'alcyne terminal et accélère considérablement la réaction ce qui rend la procédure de couplage sp²-sp plus efficace.¹⁰¹

La coupure du groupement silylé est réalisée selon une procédure classique de déprotection¹⁰², utilisant le carbonate de potassium dans le MeOH. Une déprotection complète n'a pas pu être observée, même après un temps prolongé de la réaction, et un ajout de carbonate de potassium en excès. Cependant, dans les meilleurs cas, nous obtenons l'alcyne (35) sous forme d'aiguilles brunes, avec un rendement de 78% après purification.

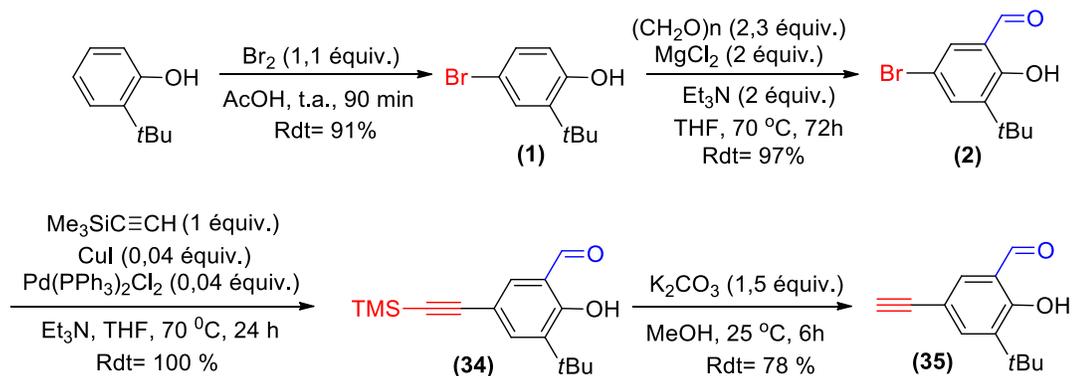


Figure 108: Voie de synthèse de l'aldéhyde (16).

¹⁰⁰ H. Sellner, J. K. Karjalainen, D. Seebach, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2873-2887.

¹⁰¹ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron. Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.

¹⁰² S. Jammi, L. Rout, T. Punniyamurthy, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2016-2020.

L'étape clé de la synthèse des aldéhydes de structure biphenyle consiste en un couplage de type Suzuki-Miyaura entre chacun des composés aryliques bromés commerciaux (**36**) et (**37**) et l'ester boronique (**3**) (**Figure 109**). La synthèse de ce dernier a déjà été détaillée dans le chapitre 1, à partir du produit commercial 2-*tert*-butylphénol.

Le couplage de type Suzuki-Miyaura suit la procédure décrite par Anderson et ses collaborateurs.¹⁰³ Ce couplage catalysé par le complexe tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0), génère le composé (**38**) substitué en *ortho* avec un rendement de 61%, et le dérivé *para* (**39**) avec un rendement de 57%, tous les deux obtenus sous forme d'un gel orange.

Pour tenter d'atteindre une déprotection complète de la fonction alcyne, nous avons testé un autre système de déprotection qui utilise le TBAF.¹⁰³ Ce système ne s'est pas révélé si efficace pour assurer une conversion complète, même après plusieurs essais d'utilisation d'un grand excès de TBAF (6 équiv.) et d'un temps de réaction prolongé (4 jours). Chacun des aldéhydes ciblés (**40**) et (**41**) a été obtenu sous forme d'un gel jaune, avec des rendements respectifs de 71% et 67% après purification.

¹⁰³ J. T. Anderson, Y. Bennani, M. G. Campbell, J. Wang, *Brevet n° WO2006071750 B1 2006*.

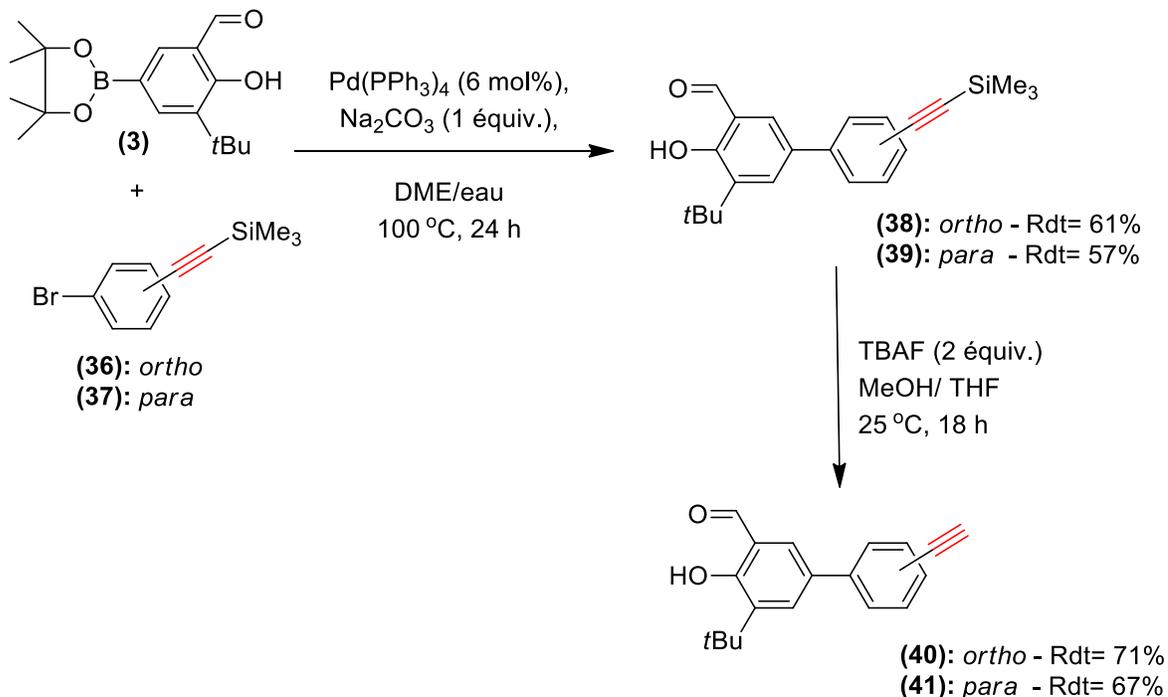


Figure 109: Voie de synthèse des aldéhydes à structure biphényle.

Ainsi, la synthèse de chacun des deux aldéhydes à structure biphényle a été réalisée en cinq étapes à partir du produit commercial le 2-*tert*-butylphénol, avec un rendement global de 27% pour la synthèse de l'aldéhyde **(40)** fonctionnalisé en *ortho*, et de 24% pour la synthèse de l'aldéhyde **(41)** fonctionnalisé en *para*.

3.2.3. Synthèse des ligands salens modifiés

Les dérivés salens correspondants ont été préparés selon la même procédure que celle décrite dans les deux chapitres précédents qui consiste en une réaction de condensation. Dans ce cas, cette réaction est réalisée entre deux équivalents du substrat aldéhyde et un équivalent de la diamine commerciale, dans le THF. La réaction est réalisée sous argon, et les ligands sont récupérés après 24h de reflux, par simple filtration sur Büchner pour éliminer les tamis moléculaires, puis évaporation du solvant.

a) Synthèse des salens fonctionnalisés par des groupements azotures

Pour préparer des ligands de types salens porteurs des groupements azotures, deux diamines chirales commerciales, la (*S,S*)-cyclohexanediamine et la (*S,S*)-diphényléthane diamine, et une diamine achirale, la 1,2-éthanediamine ont été utilisées.

L'aldéhyde (**31**) a subi la condensation avec chacune des diamines chirales et achirales pour fournir les salens chiraux (**42**) et (**43**) avec des rendements quantitatifs et le salen achiral (**44**) avec un rendement de 94%. La condensation entre l'aldéhyde (**33**) et la 1,2-éthanediamine a conduit à l'obtention du salen (**45**) moins encombré avec un excellent rendement de 96%. (**Figure 110**)

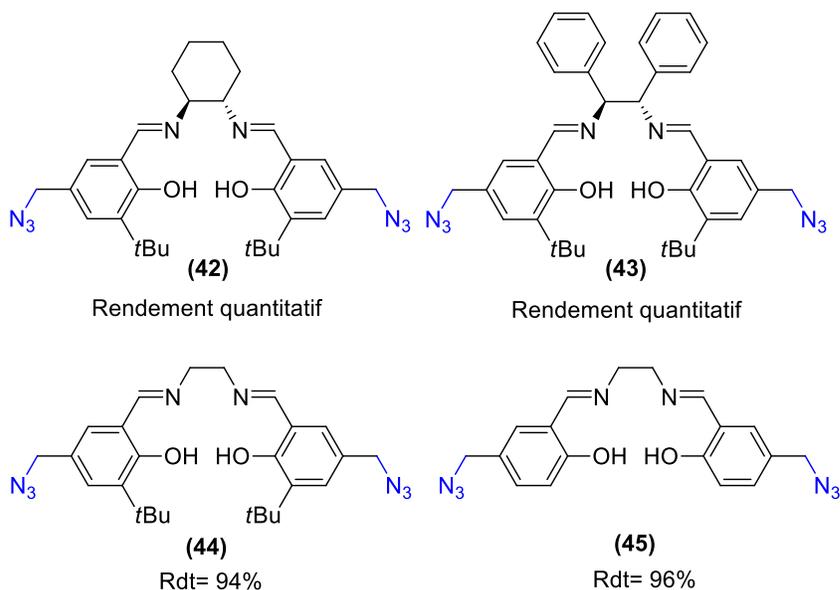


Figure 110: Ligands salens porteurs des groupements azotures.

b) Synthèse des salens fonctionnalisés par des groupements alcynes

Pour préparer des ligands de types salens porteurs des groupements alcynes, la (*S,S*)-cyclohexanediamine et la (*S,S*)-diphényléthanediamine ont été utilisées .

Le salen (**47**) issu de la condensation avec la (*S,S*)-diphényléthanediamine a dû être purifié sur silice car la conversion s'est révélée incomplète. Malgré l'ajout de triéthylamine dans le solvant, une partie du produit s'est dégradée, ce qui explique le rendement faible enregistré dans ce cas. Nous avons alors utilisé par la suite uniquement la (*S,S*)-cyclohexanediamine, la diamine plus sélective en catalyse asymétrique, pour préparer les salens à structure biphenyle; les salens (**48**) et (**49**) ont été obtenus avec des rendements respectifs de 80% et de 73%. (**Figure 111**)

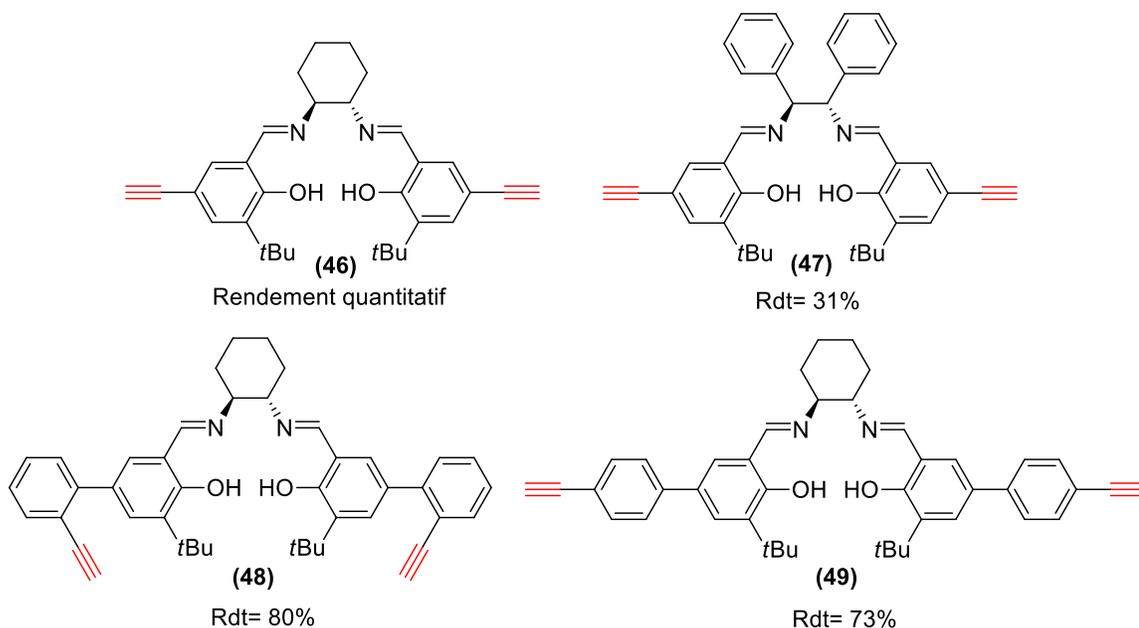


Figure 111: Ligands salens porteurs des groupements alcynes.

Chacun des ligands a été caractérisé par RMN-¹H et en spectroscopie infrarouge en mode ATR; la formation de ces salens a été confirmée par spectroscopie de masse haute résolution. Les divers salens isolés et caractérisés ont été alors engagés pour tester leur aptitude à complexer une variété de sels métalliques.

3.2.4. Synthèse des complexes monomères de salens

Visant au final l'élaboration d'un complexe salen hétérobimétallique, nous envisageons dans ce qui suit de tester l'aptitude des salens préparés à coordiner le cobalt, le nickel, l'aluminium, le manganèse et le cuivre.

En effet, la préparation d'un complexe hétérobimétallique de cobalt(III)-manganèse(III) ou de cobalt(III)-aluminium(III) permet l'obtention d'un catalyseur qui peut être valorisé dans la réaction de dédoublement cinétique hydrolytique des époxydes peu réactifs, vu l'effet match qu'ils pourraient présenter.⁷³ De plus, un catalyseur salen mixte manganèse(III)-cobalt(III), nickel(II)-cobalt(III), ou cuivre(II)-cobalt(III), peut être exploré dans des réactions en cascade one-pot. Et cela pour réaliser une époxydation grâce à la présence du catalyseur salen de manganèse,^{8b} nickel^{104, 105,}

¹⁰⁴ R. Ferreira, H. García, N. d.-Castro, C. Freire, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4272-4279.

¹⁰⁵ Y. Huang, T. Liu, J. Lin, J. Luu, Z. Lin, R. Cao, *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 2191-2198.

^{106, 107} ou cuivre ¹⁰⁸, suivie d'un dédoublement cinétique de l'époxyde obtenu, par l'espèce salen de cobalt ^{109, 25}. Ainsi, cette transformation tandem pourrait fournir soit un époxyde avec un meilleur excès énantiomérique, soit un diol de configuration bien déterminée à partir d'un alcène.

a) Complexes de cobalt

Selon la même procédure que celle décrite dans le chapitre 1, la complexation des salens (43), (48) et (49) réalisée avec l'acétate de cobalt(II) tétrahydraté, dans un mélange de solvants THF/méthanol, a permis l'obtention des complexes salens monomères de cobalt(II) (50), (51) et (52) avec d'excellents rendements (Figure 112). Après évaporation des solvants et solubilisation dans le DCM, l'ajout de MeOH froid a permis de se débarrasser de l'excès de l'acétate de cobalt(II) tétrahydraté, et de permettre la récupération de ces complexes par précipitation.

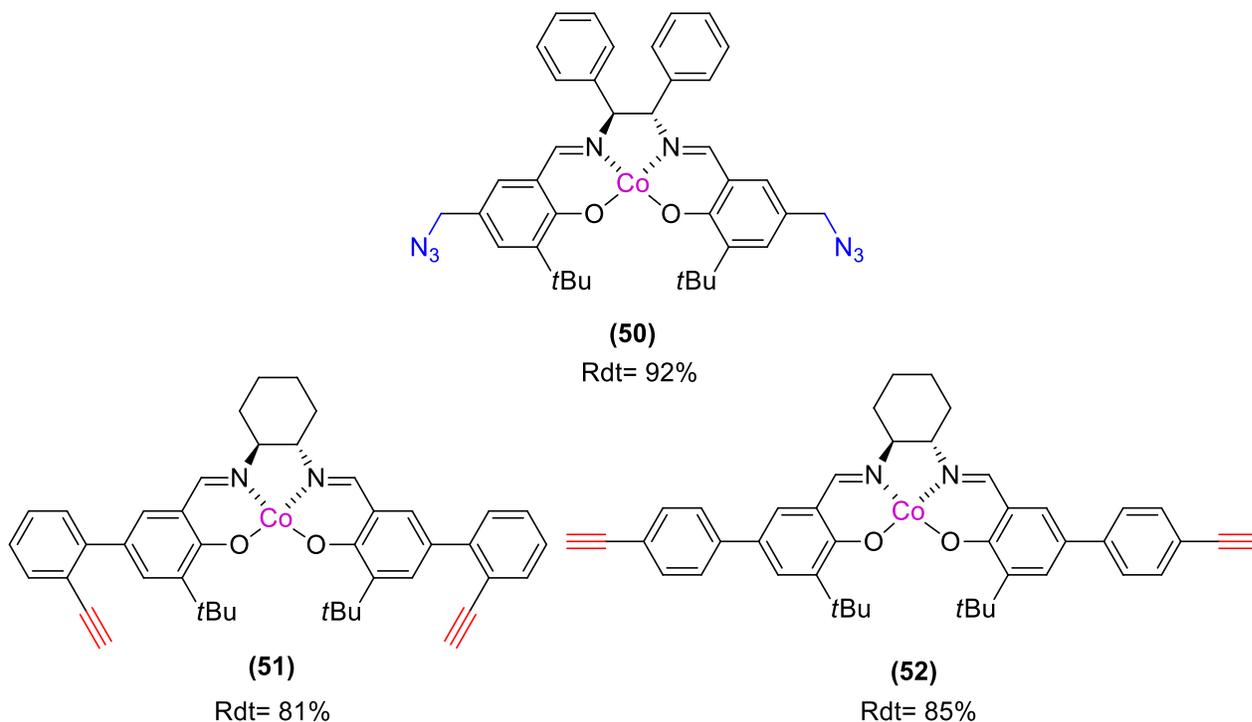


Figure 112: Complexes salens monomères de cobalt.

¹⁰⁶ R. I. Kureshy, N. H. Khan, S. H. Abdi, S. t. Patel, P. Iyer, E. Suresh, P. Dastidar, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *160*, 217–227.

¹⁰⁷ H. Yoon, T. R. Wagner, K. J. O'Connor, C. J. Burrows, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4568–4570.

¹⁰⁸ Z. Abbasi, M. Behzad, A. Ghaffari, H. A. Rudbari, G. Bruno, *Inorganica Chimica Acta* **2014**, *414*, 78–84.

¹⁰⁹ W. Zhang, J. L. Leobach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801.

L'obtention de ces complexes a été confirmée par la spectroscopie de masse (mode ESI +).

Le spectre infrarouge du complexe **(50)** a montré la présence de la bande caractéristique de la fonction azoture à 2079 cm^{-1} ; de plus, la bande d'élongation vibrationnelle correspondante à la liaison C=N a subi un déplacement remarquable de 1634 à 1586 cm^{-1} en passant du ligand **(43)** au complexe de cobalt **(50)**.

La présence des bandes caractéristiques des alcynes terminaux, en spectroscopie infrarouge, vers 2100 cm^{-1} et 3300 cm^{-1} vérifie que les fonctions alcyne des complexes **(51)** et **(52)** sont restées intactes après la complexation. La bande caractéristique de la fonction C=N coordonnée au cobalt se déplace vers 1608 cm^{-1} et 1603 cm^{-1} , pour les complexes **(51)** et **(52)**, respectivement.

b) Complexes de nickel

Pour préparer les complexes de nickel, nous nous sommes basés sur la méthode décrite par White¹¹⁰ qui consiste en l'utilisation de 9 équivalents d'acétate de nickel tétrahydraté solubilisé dans du méthanol; la complexation a lieu dans un mélange de solvants THF/méthanol. Après évaporation des solvants et solubilisation dans le DCM, les complexes **(53)**, **(54)**, **(55)** et **(56)** sont récupérés par précipitation dans du MeOH froid. (**Figure 113**)

¹¹⁰ J. D. White, S. Shaw, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2488-2491.

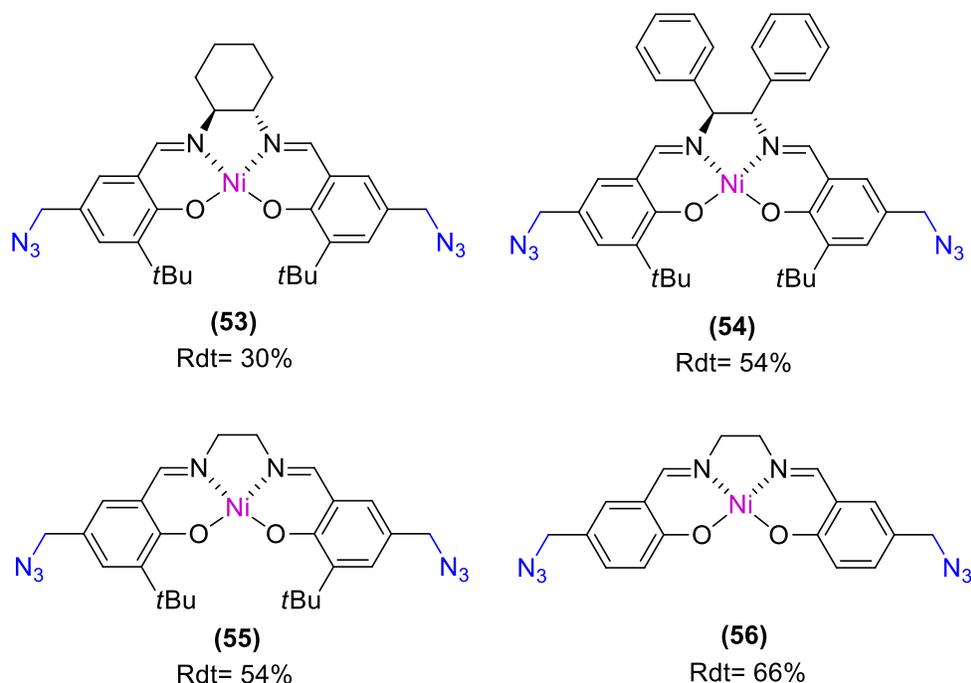


Figure 113: Complexes salens monomères de nickel.

La formation de ces complexes a été validée par spectroscopie de masse (mode ESI +).

En analyse infrarouge, la fonction azoture donne une bande vers 2100 cm^{-1} . La bande d'élongation vibrationnelle correspondante à $\text{C}=\text{N}$ se déplace de 1630 cm^{-1} vers une zone entre 1609 cm^{-1} et 1623 cm^{-1} en passant des ligands (42), (43), (44) et (45) aux complexes de nickel (53), (54), (55) et (56) correspondants.

La même procédure a été appliquée pour préparer le complexe nickel du ligand (46) porteur de deux fonctions alcynes. Bien que la présence du complexe désiré ait été détectée en spectroscopie de masse, il y a eu formation simultanée d'une espèce dimérique de masse $[\text{M}_2\text{Na}]^+$.

L'agrégation des complexes salens de nickel sous forme dimérique a été déjà rapportée dans la bibliographie, en substituant le *tert*-butyl présent dans la structure monomérique de Jacobsen en position 5 et 5', par un groupement butyl. Ceci a été attribué à des interactions d'empilement aromatique ($\pi - \pi$ stacking) et des interactions de type $\text{CH} - \pi$ entre les groupements butyls et le système conjugué.¹¹¹

¹¹¹ K. Miyamura, A. Mihara, T. Fujii, Y. Gohshi, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2377-2378.

Dans notre cas, la fonction *tert*-butyl du ligand de Jacobsen, est remplacé par un alcyne. Nous pensons alors que ce système hautement conjugué, puisse éventuellement permettre la formation d'une structure dimérique stabilisée par un empilement $\pi - \pi$ important des complexes salens de nickel. (Figure 114)

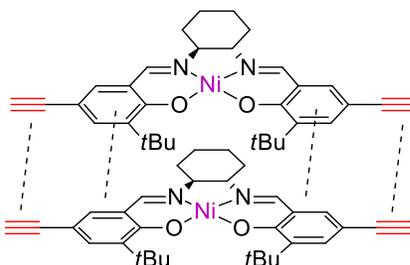


Figure 114: Formation du dimère par empilement π - π .

c) Complexe d'aluminium

Le complexe d'aluminium (57) a été préparé selon la procédure de Jacobsen¹⁰ qui consiste à utiliser une solution de chlorure de diéthyl aluminium dans le toluène en quantité équivalente avec le ligand (46). Le complexe a été obtenu, après lavage à l'hexane, avec un rendement de 80%. (Figure 115)

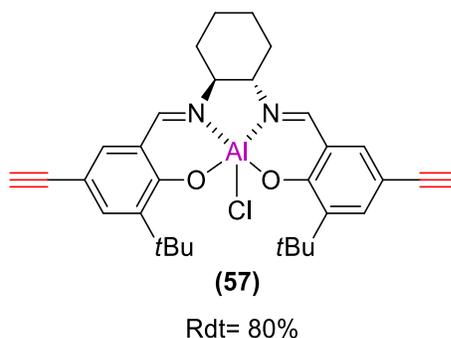


Figure 115: Complexe salen monomère d'aluminium.

La formation de ce complexe a été confirmée par la présence du pic $[MH]^+$ en analyse électrospray positif de spectroscopie de masse; La spectroscopie infrarouge montre la présence des liaisons $C\equiv C$ et $C-H$ des alcynes terminaux grâce à des bandes situées respectivement à 2102 cm^{-1} et 3310 cm^{-1} . De plus, la bande d'élongation vibrationnelle correspondante à $C=N$ se déplace de 1628 cm^{-1} vers 1633 cm^{-1} en passant du ligand (46) au complexe d'aluminium correspondant (57).

d) Complexe de manganèse

White a décrit la formation d'un complexe de salen monomère de manganèse¹¹⁰ en utilisant une quantité équivalente d'acétate de manganèse tétrahydraté; selon la même procédure, le salen (42) a été solubilisé dans le toluène, l'acétate de manganèse tétrahydraté a été solubilisé dans de l'éthanol dégazé puis ajouté sur le ligand; une oxydation ultérieure a été réalisée sous air, en présence d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium.

La formation du complexe de manganèse(III) (58) (Figure 116) a été confirmée par spectroscopie de masse par la présence du pic $[MNa]^+$, avec la présence de nombreux pics de masse plus élevée. Malheureusement, les essais de purification par lavage à l'heptane n'ont pas permis l'obtention du complexe de manganèse sous sa forme pure.

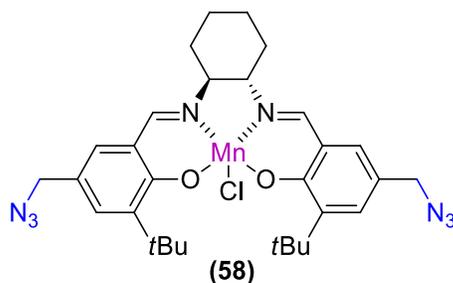


Figure 116: Complexe salen monomère de manganèse.

e) Complexes de cuivre

Sabarinathan et ses collaborateurs ont décrit la formation de complexes salens de cuivre en utilisant le chlorure de cuivre dihydraté.¹¹² Selon la même procédure, nous avons testé l'aptitude des ligands (42), (43), (46) et (47) (Figure 117) à complexer l'ion cuivrique en présence de ce précurseur métallique de cuivre (II).

¹¹² S. Sabarinathan, G. Vasuki, P. S. Rao, *European Journal of Chemistry* **2010**, 4, 360-367.

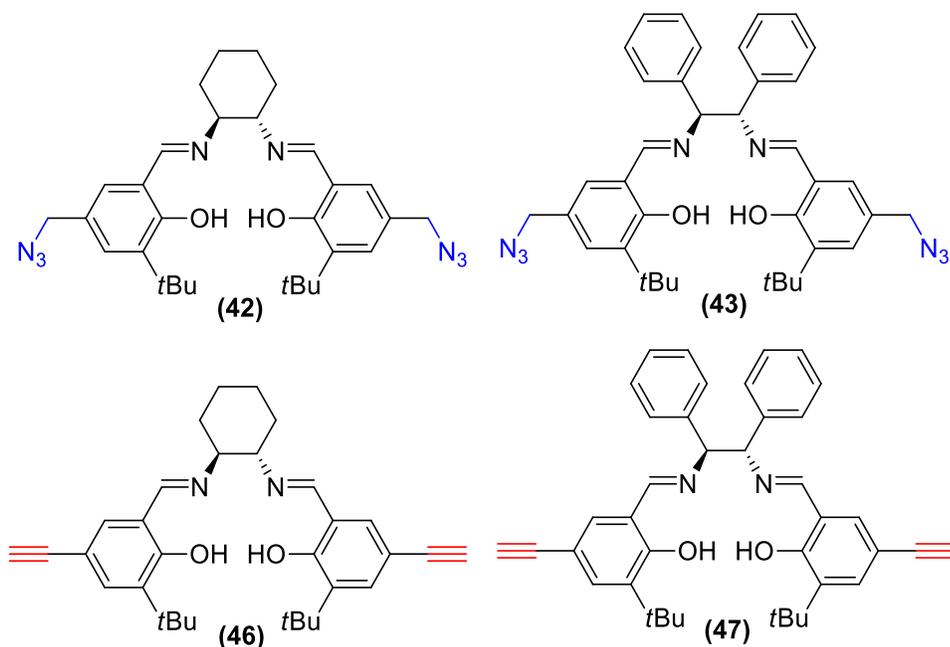


Figure 117: Structures des ligands testés pour leur aptitude à complexer le cuivre(II).

Le chlorure de cuivre dihydraté a été engagé en quantité équivalente, dans la réaction de complexation des ligands (42), (43), (46) et (47). La complexation a été testée, à température ambiante, dans un premier temps dans le propanol pour pouvoir détecter à l'œil nu la formation du précipité, dans un deuxième temps dans de l'éthanol plus polaire pour un meilleur pouvoir solubilisant du ligand et du sel métallique.

L'analyse par spectrométrie de masse n'a révélé que la présence des ligands de départ. Une optimisation des conditions de la complexation avec le sel cuivrique est possible soit en utilisant une base en présence du chlorure de cuivre dihydraté pour piéger l'acide chlorhydrique formé, soit en utilisant une autre source de cuivre (II) telle que l'acétate de cuivre monohydraté ¹¹⁰. Ceci n'a pas pu être réalisé par manque de temps.

En résumé, nous avons pu synthétiser des complexes, de cobalt et de nickel, porteurs de groupements azotures (**Tableau 21**), et des complexes de cobalt et d'aluminium porteurs de groupements alcynes (**Tableau 22**). Le complexe de manganèse (58) ne sera pas engagé dans la suite de l'étude puisqu'il n'a pas été obtenu sous forme pure.

Tableau 21: Complexes salens porteurs de groupements azotures.

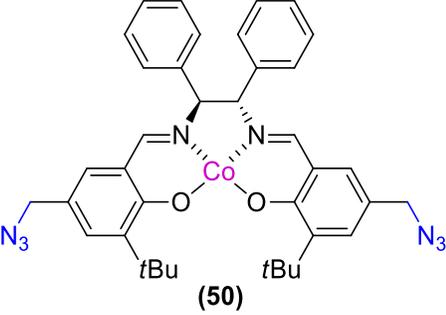
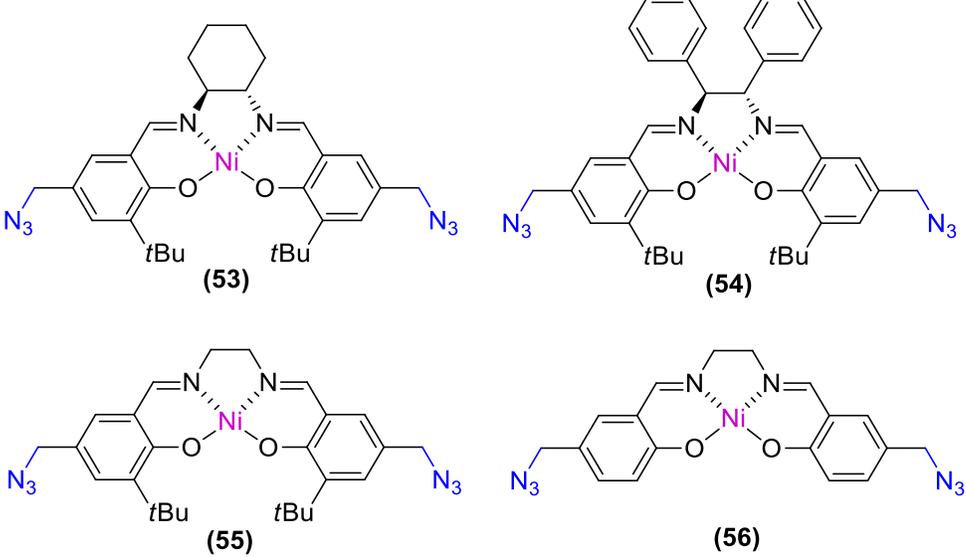
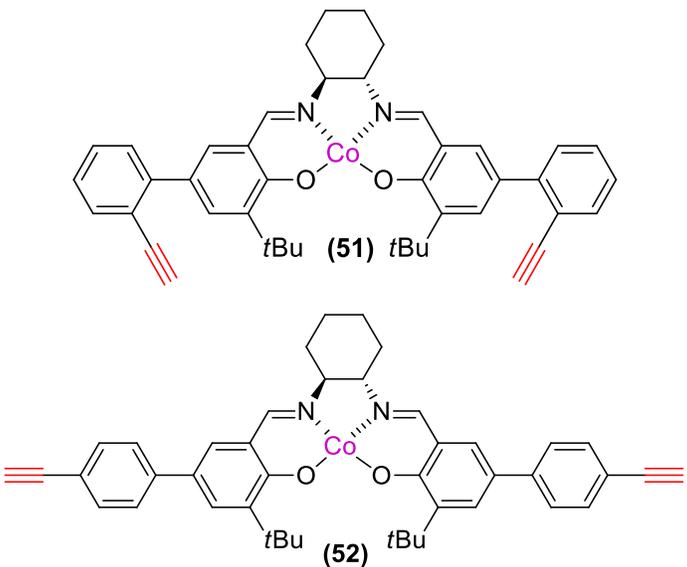
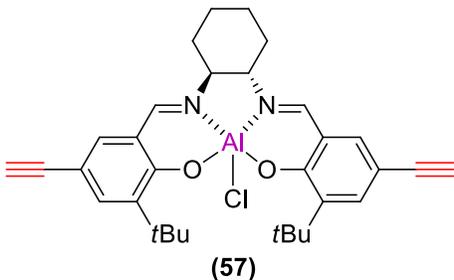
<p>Complexe de cobalt</p>	 <p>(50)</p>
<p>Complexes de nickel</p>	 <p>(53) (54) (55) (56)</p>

Tableau 22: Complexes salens porteurs de groupements alcynes.

<p>Complexes de cobalt</p>	 <p>(51)</p> <p>(52)</p>
<p>Complexe d'aluminium</p>	 <p>(57)</p>

3.2.5. Tentatives de synthèse des complexes hétérobimétalliques par chimie click

Ayant préparé différents complexes salens, les uns fonctionnalisés avec des groupements azotures, les autres avec des groupements alcynes, la dernière étape à réaliser pour arriver à notre but ultime de préparation de complexes hétérobimétalliques, concerne la réaction de type chimie click pour relier les espèces métalliques entre elles.

a) Test de la réaction click entre un complexe de nickel et un complexe d'aluminium

Nous avons procédé de manière analogue à la procédure décrite par Aukauloo⁹⁴ pour tester la réaction click entre le complexe salen de nickel (**54**) et le complexe salen d'aluminium (**57**). Nous avons choisi particulièrement ces deux complexes car grâce à leur nature diamagnétique il serait possible de suivre l'expérience par RMN du proton; ainsi, la présence du pic caractéristique du groupement triazole, qui sort vers 7 ppm, pourrait être facilement détectée en spectroscopie RMN-¹H. (Figure 118)

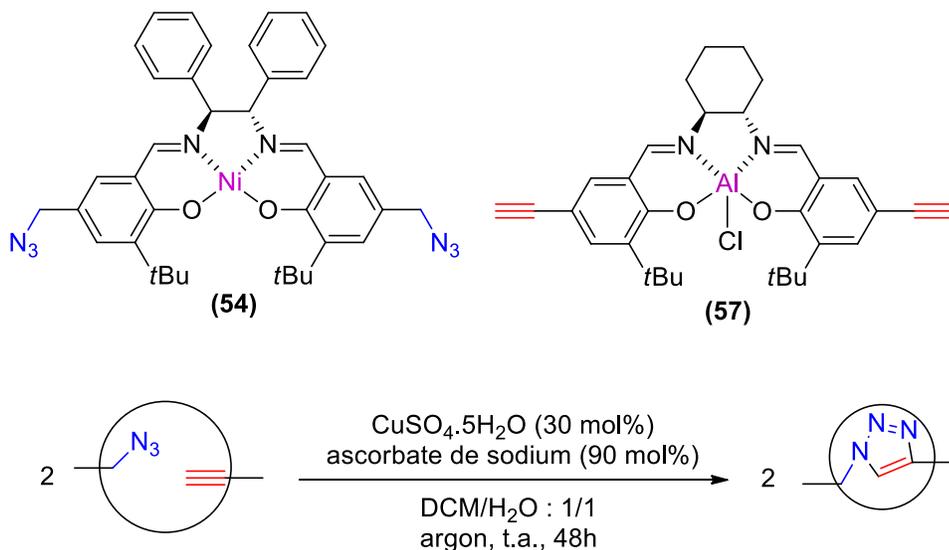


Figure 118: Test de la réaction click entre les complexes (**54**) et (**57**).

Les deux complexes (**54**) et (**57**) sont solubles dans le DCM. Après 4 jours d'une agitation forte à température ambiante, extraction par le DCM et lavage à l'eau, les deux phases organiques et aqueuses ont été récupérées, suivie d'une évaporation des solvants.

Malheureusement aucun pic caractéristique de l'hydrogène du triazole n'est détecté sur le spectre RMN après réaction, seule la présence des pics caractéristiques des complexes de départ a pu être détectée dans la RMN de la poudre brune issue de la phase organique.

Selon la même procédure que celle décrite ci-dessus, nous avons testé la réaction click entre les deux ligands **(43)** et **(46)** correspondants à ces deux complexes. L'analyse RMN-¹H du brut obtenu après extraction, lavage à l'eau et évaporation des solvants, ne montre également aucune apparition du pic caractéristique de la fonction triazole. En revanche, elle montre la présence des pics à 4,18 ppm qui peuvent être attribués aux quatre protons de deux fonctions -CH₂N₃ et à 2,92 ppm correspondants aux deux protons alcynes. Ces pics présentent un rapport d'intégration -CH₂N₃/-C≡C-H de 4/2 ce qui indique que les ligands sont récupérés en quantités égales.

La non réactivité pour cette réaction click peut être éventuellement attribuée à l'encombrement des deux systèmes que nous essayons de coupler. En conséquence, nous nous sommes orientés vers des tentatives de couplage de systèmes moins encombrés.

b) Test de la réaction click entre un complexe de nickel et un complexe de cobalt

Nous envisageons dans ce qui suit deux tests de la réaction click entre des complexes salens plus flexibles que ceux décrits précédemment. En outre, Del Hoyo et ses collaborateurs ⁹⁵ ont discuté la réaction click dans des systèmes encombrés, et ils ont pu obtenir des résultats satisfaisants en ajoutant une amine afin de stabiliser l'état d'oxydation (I) du cuivre.

En nous basant sur leur travail, nous avons essayé d'optimiser les conditions réactionnelles, en ajoutant un stabilisant du Cu(I) et en changeant la nature du solvant par l'acétonitrile, un solvant plus coordonnant du cuivre, avec son doublet libre sur l'azote. De plus, la quantité d'eau juste nécessaire à la solubilisation du sel de cuivre a été utilisée puisque l'ascorbate de sodium est soluble dans l'acétonitrile (**Figure 119**). Les deux complexes de départ ont pu être solubilisés dans l'acétonitrile suite à une agitation forte; la solution tenue en repos montre l'apparition d'un précipité brun. Après filtration et lavage à l'acétonitrile, le précipité est récupéré.

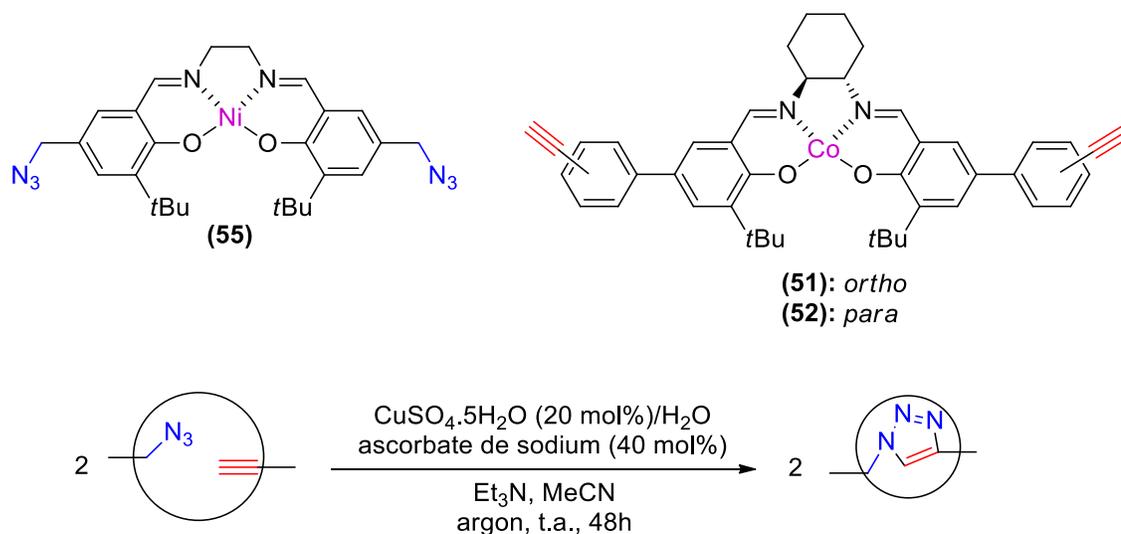


Figure 119: Test de la réaction click entre les complexes (55) et (51) ou (52).

Le complexe salen de Co(II) étant paramagnétique, l'analyse par RMN-¹H n'était pas possible. En infrarouge, les spectres obtenus se sont cependant révélés superposables avec ceux des complexes alcyne et azoture de départ. De plus, nous n'avons pas détecté par analyse Maldi-Tof de formation de complexes issus de la cycloaddition, ni sous forme cyclique, ni sous forme linéaire.

Finalement, cette approche s'est avérée difficile à réaliser, probablement à cause des contraintes stériques dues à la présence des groupements *t*Bu. Un complexe azoture (56) dépourvu de ces groupements a été alors élaboré, pour tenter de contourner ce problème et de réaliser un couplage avec des structures analogues portant des fonctions alcyne.

De plus, l'utilisation d'une amine tertiaire encombrée et plus basique que la triéthylamine, telle que la tris((1-benzyl-1H-1,2,3-triazolyl)méthyl)amine (TBTA) peut être envisagée pour accélérer la catalyse en assurant une densité électronique supplémentaire au centre métallique.¹¹³

Enfin, une alternative à la réaction CuAAC, mettant en jeu des complexes salens porteurs des groupements 1-iodoalcyne à la place des alcyne terminaux, pourrait également être explorée vu l'excellente réactivité de l'1-iodoalcyne par rapport à celle de l'alcyne terminal.¹¹⁴

¹¹³ T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853-2855.

¹¹⁴ J. E. Hein, J. C. Tripp, L. B. Krasnova, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew Chem Int Ed Engl.* **2009**, *48*, 8018-8021.

3.3. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons envisagé la préparation de complexes hétérobimétalliques via la réaction click. Dans ce but une série de ligands salens fonctionnalisés avec des groupements alcynes terminaux et des fonctions azotures a été synthétisée. Ces ligands monomères ont été testés pour leur aptitude à complexer une variété de métaux et des complexes de cobalt, de nickel, et d'aluminium ont pu être élaborés.

Des premiers tests de la réaction click ont été réalisés sans pourtant conduire à l'obtention des salens couplés ciblés. En se basant sur les résultats obtenus, nous pouvons suggérer que la présence des groupements *t*Bu encombrants s'est révélée un obstacle pour l'approche des deux complexes empêchant ainsi le couplage entre les deux fonctions azoture et alcyne. Des optimisations de la structure des complexes ainsi que d'autres conditions réactionnelles devront être exploitées, pour rendre la réaction click plus facile à réaliser entre deux complexes de type salen.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Conclusion Générale

L'intérêt pour les réactions de catalyse énantiosélective utilisant les salens chiraux ne cesse de croître à un rythme exponentiel. Cela peut être attribué à leurs performances catalytiques énormes en termes d'activité et d'énantiosélectivité, à la simplicité de la synthèse qui offre de nombreuses possibilités de modifications et à la possibilité de complexer une grande variété d'ions métalliques. Toutes ces propriétés ont permis l'utilisation des complexes salens chiraux comme catalyseurs versatiles d'une large gamme de réactions d'intérêt.

Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés au développement de catalyseurs de type salen recyclables, avec une attention particulière qui a été accordée à leur application en catalyse coopérative.

Nous avons dans un premier temps conçu et synthétisé de nouveaux polymères de type salen par des réactions de polycondensation faisant intervenir une diamine chirale et un dialdéhyde. Ces polymères se sont révélés être des entités cycliques de type calixsalen, de plusieurs tailles allant du dimère, trimère, tétramère jusqu'au pentamère. Après séparation des macrocycles et caractérisation, des complexes calixsalens de cobalt ont été préparés pour servir en tant que catalyseurs organométalliques insolubles. La synthèse de tels catalyseurs hétérogènes robustes nous a permis de les récupérer et de les réutiliser pendant plusieurs cycles sans perte de l'activité catalytique, dans la réaction de dédoublement cinétique dynamique hydrolytique de l'épibromohydrine.

En outre, une étude de l'effet de la taille de la structure cyclique sur les interactions coopératives bimétalliques a été réalisée dans la même réaction déjà signalée. Le complexe calixsalen tétramère de cobalt (III), s'est révélé le plus efficace ; cela a été expliqué par une conformation probablement idéale, assurant une coopération bimétallique. Pourtant, le catalyseur formé d'un mélange de calixsalen de tailles différentes avec une présence majoritaire du calixsalen de tétramère a conduit également à des excellentes activités et énantiosélectivités.

Conclusion générale

Nous avons par la suite voulu étendre l'application de ces calixsalens recyclables vers des réactions présentant des défis au niveau de la catalyse, et plus précisément l'ouverture des époxydes méso, moins réactifs que les époxydes terminaux. Pour accéder à des meilleurs résultats, nous avons abordé la catalyse hétérobimétallique. Pour cela, des calixsalens de cobalt et de manganèse ont été préparés. Nous avons démontré clairement la présence d'un effet *match* lors de l'utilisation d'un mélange de calixsalens hétérogènes de cobalt et de manganèse de même configuration dans la réaction d'hydrolyse de l'oxyde de cyclohexène et de l'oxyde de cyclopentène ainsi que de l'épibromohydrine.

Ces calixsalens recyclables qui ont pu prouver à la fois leur efficacité en catalyse coopérative et en catalyse hétérobimétallique nous ont orientés vers la conception d'un matériau hétérobimétallique.

Avec pour but de synthétiser des complexes de type salen présentant des métaux différents à l'aide de la chimie click, nous avons préparé une série de complexes monomères porteurs de groupements alcynes, et d'autres porteurs de groupements azotures. Les premiers tests préliminaires n'étaient pas suffisants pour conclure sur la possibilité de pouvoir coupler ou non deux, ou plusieurs complexes salen à l'aide de cette chimie. Des optimisations des structures des salen pour se soumettre aux exigences de la chimie click de point de vue flexibilité, ainsi que des optimisations des conditions de la chimie click méritent d'être mises au point. Cela devrait conduire à une percée dans la conception des matériaux hétérobimétalliques.

MATERIALS AND METHODS

Materials and Methods

All reactions were conducted in glassware with magnetic stirring.

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

Solvents: Methanol, ethanol and toluene were distilled before use. Tetrahydrofuran was freshly distilled from sodium/benzophenone, while dichloromethane was distilled from calcium hydride prior to use. Acetone and DMF were dried over activated 4Å molecular sieves at least overnight. Glacial acetic acid from EM was used without further purification.

TLC: Thin layer chromatography analysis was examined using pre-coated Silica Gel 60 F254 aluminium plates and visualization was accomplished with UV light ($\lambda=254$ nm).

PLC: Preparative layer chromatography was performed using pre-coated Silica Gel 60 F254 glass plates and visualization was accomplished with UV light ($\lambda=254$ nm).

FLC: Flash column chromatography was performed by using Merck Silica Gel 60 (particle size: 40-63 μm , 230-400 mesh).

NMR: NMR spectra were recorded on either 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) or Bruker Avance DRX-360 (360 MHz for ^1H , 90 MHz for ^{13}C) spectrometers. Chemical shifts were recorded in parts per million (δ , ppm) from deuterated chloroform (CDCl_3), with the solvent signal as reference (7.26 ppm for ^1H -NMR and 77.16 ppm for ^{13}C -NMR). Multiplicities are given as s=singlet, d=doublet, triplet, q=quartet, m=multiplet, dd=doublet of doublets, ddd=doublet of doublets of doublets and b=broad using integration and coupling constant (J) in Hertz (Hz). 2D DOSY experiments were recorded on a Bruker DRX-300 spectrometer.

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.

ESI-HR: 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.

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

IR spectra: FTIR spectra were measured on a Vertex 70 Bruker spectrometer with a germanium gate ATR accessory.

Optical rotation: Optical rotations were determined on a Perkin-Elmer 241 digital polarimeter with a sodium lamp (489 nm, D line). Specific rotation values $[\alpha]_D^{20}$, are given in units of $\text{deg cm}^2 \text{g}^{-1}$ and were calculated from equation $[\alpha]_D^{20} = \alpha/l \cdot c$ where α is the measured rotation in degrees, l is the path length in decimeters, c is the concentration in g/mL .

GC: Achiral gas chromatography analyses were performed on a Varian 430-GC chromatograph using helium as a carrier gas. Chiral gas chromatography analyses were performed on a GC Shimadzu 2010-Plus, FID, SSL using hydrogen as a carrier gas.

For the HKR of epibromohydrin, the conversion was determined by using the column VF1-MS $15\text{m} \times 0.25\text{mm} \times 0.25\mu\text{m}$ ($110\text{ }^\circ\text{C}$, 10 min to $250\text{ }^\circ\text{C}$, 2 min). The enantioselectivity of the reactions were determined with a Chiraldex column B-PM $50\text{m} \times 0.25\text{mm} \times 0.12\mu\text{m}$, isotherm, $110\text{ }^\circ\text{C}$.

For the hydrolysis of cyclohexene oxide, the conversion was determined by using the column VF1-MS $15\text{m} \times 0.25\text{mm} \times 0.25\mu\text{m}$ ($50\text{ }^\circ\text{C}$, 5 min, $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, $250\text{ }^\circ\text{C}$, 2 min). The enantioselectivity of the reactions were determined with a Chiraldex column B-PM $50\text{m} \times 0.25\text{mm} \times 0.12\mu\text{m}$, isotherm, $130\text{ }^\circ\text{C}$.

For the hydrolysis of cyclopentene oxide, the conversion was determined by using the column UB-624 $30\text{m} \times 0.32\text{mm} \times 1.8\mu\text{m}$ ($50\text{ }^\circ\text{C}$, 1 min, $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, $250\text{ }^\circ\text{C}$, 20 min). The enantioselectivity of the reactions were determined with a Chiraldex column B-PM $50\text{m} \times 0.25\text{mm} \times 0.12\mu\text{m}$, isotherm, $90\text{ }^\circ\text{C}$.

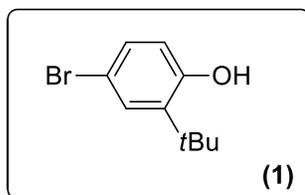
EXPERIMENTAL SECTION

Experimental section

4-bromo-2-*tert*-butylphenol (1)

C₁₀H₁₃BrO

MW: 229.11 g.mol⁻¹



Acetic acid (40 mL) was added to 2-*tert*-butylphenol (65.1 mmol, 10 mL) in a 100 mL, three-necked, round-bottomed flask equipped with a thermometer, a condenser and a dropping funnel containing bromine (1.1 equiv., 72.2 mmol, 3.8 mL) and acetic acid (27 mL). Bromine and acetic acid were added with constant stirring over a period of 15 min while the temperature was maintained below 25 °C by means of an ice-water bath. The reaction mixture was further stirred for 75 min.

The resulting mixture was transferred into a beaker and diluted with DCM (100 mL). Saturated aqueous solution of NaHCO₃ was slowly added, with continuous stirring, until effervescence ceases and pH reaches 8. The organic layer was separated and washed with saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ then with a brine solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate and filtered and the solvent was removed by rotary evaporation to give crude product. Purification by silica-gel column chromatography (PE/EtOAc : 9/1) afforded 13.5 g of compound (1) as a yellow oil (58.9 mmol, 91% yield).

rf (PE/ EtOAc : 9/1) = 0.54

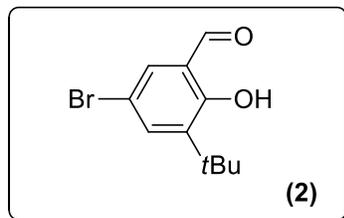
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 7.36 (d, 1H, *J*^m=2.6 Hz), 7.17 (dd, 1H, *J*^o=8.7 Hz, *J*^m=2.6 Hz), 6.55 (d, 1H, *J*^o=8.7 Hz), 4.84 (s, 1H, OH), 1.39 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 153.8 (Cq arom-OH), 138.6 (Cq arom), 130.0 (CH arom), 129.5 (CH arom), 118.1 (CH arom), 112.6 (Cq arom), 34.8 (Cq-*t*Bu), 29.4 (*t*Bu).

5-bromo-3-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyde (2)

C₁₁H₁₃BrO₂

MW: 257.12 g.mol⁻¹



A 500 mL, two-necked, round-bottomed flask equipped with a reflux condenser and a dropping funnel was charged with a solution of 4-bromo-2-*tert*-butyl-phenol (**1**) (58.9 mmol, 13.5 g) in anhydrous THF (240 mL). Magnesium chloride (2 equiv., 118 mmol, 11.2 g) and paraformaldehyde (2.3 equiv, 135.5 mmol, 4.07 g) were added under argon. After that, triethylamine (2 equiv, 118 mmol, 16.4 mL) was added dropwise via dropping funnel. The reaction mixture was further stirred for 72 h at 70 °C.

After cooling to room temperature, the reaction mixture was quenched with HCl (2N, 100 mL). After extraction with Et₂O, the organic phase was dried over magnesium sulfate and filtered and the solvents were removed by rotary evaporation to give the crude product. Purification by silica-gel column chromatography (PE/EtOAc : 9/1) afforded 14.7 g of compound (**2**) as a dark yellow powder (57.15 mmol, 97% yield).

rf (PE/ EtOAc : 9/1) = 0.87

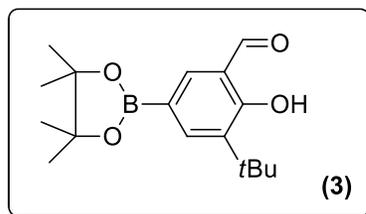
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 11.73 (s, 1H, OH), 9.81 (s, 1H, COH), 7.57 (d, 1H, *J*^m=2.7 Hz), 7.52 (d, 1H, *J*^m=2.7 Hz), 1.40 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 196.1 (COH), 160.3 (Cq arom-OH), 141.2 (Cq arom), 137.0 (CH arom), 133.7 (CH arom), 121.8(Cq arom), 111.2 (Cq arom), 35.2 (Cq-*t*Bu), 29.1 (*t*Bu).

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

C₁₇H₂₅BO₄

MW: 304.19 g.mol⁻¹



A Schlenk tube was charged with bis(pinacolato)diboron (1.1 equiv., 63.2 mmol, 16.1 g), Pd(dppf)Cl₂ (0.04 equiv., 2.2 mmol, 1.9 g) and KOAc (2.8 equiv., 160 mmol, 15.7 g) and thoroughly maintained under argon by three successive vacuum-argon cycles. Degassed 1,4-dioxane (244 mL) was introduced in the Schlenk and the mixture was stirred for 10 min. Then 5-bromo-3-*tert*-butyl-2-hydroxy-benzaldehyde (**2**) (57.2 mmol, 14.7 g) dissolved in degassed 1,4-dioxane (244 mL) was transferred via cannula into the Schlenk flask. The reaction mixture was further heated at 120 °C, with stirring, for 18 h.

The suspension was filtered through a plug of Celite and washed with DCM. The solvents were removed by rotary evaporation to give the crude product. Purification by silica-gel column chromatography (pentane/ Et₂O: 95/5) afforded 12.4 g of boronic ester (**3**) as a yellow solid (40.8 mmol, 71% yield).

rf (pentane/Et₂O : 95/5) = 0.54

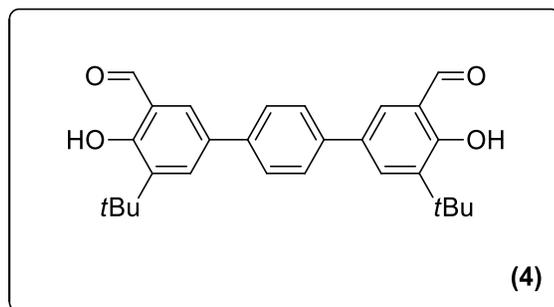
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 12.03 (s, 1H, OH), 9.89 (s, 1H, COH), 7.93 (d, 1H, *J*^m=1.9 Hz), 7.9 (d, 1H, *J*^m=1.9 Hz), 1.43 (s, 9H), 1.34 (s, 12H).

¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 197.5 (COH), 163.6 (Cq arom-OH), 140.0 (Cq arom-*t*Bu), 139.9 (CH arom), 137.4 (CH arom), 120.4 (2 Cq arom), 83.9 (2 Cq), 34.8 (Cq-*t*Bu), 29.2 (*t*Bu), 24.8 (4 CH₃).

Synthesis of 3-*tert*-butyl-5-[4-(3-*tert*-butyl-5-formyl-4-hydroxyphenyl) phenyl]-2-hydroxybenzaldehyde (4)

C₂₈H₃₀O₄

MW: 430.54 g.mol⁻¹



A Schlenk tube was charged with boronic ester (3) (2 equiv. 40.8 mmol, 12.4 g), 1,4-dibromobenzene (1 equiv., 20.4 mmol, 4.8 g), Pd(PPh₃)₄ (0.06 equiv., 1.2 mmol, 1.4 g) and K₂CO₃ (2 equiv., 40.8 mmol, 5.6 g) and thoroughly maintained under argon by successive vacuum-argon cycles. Degassed DME (73 ml) and degassed water (30 ml) were transferred via cannula into the Schlenk flask. The reaction mixture was further heated at 100 °C, with stirring, for 24 h.

Water (200 ml) was added and the aqueous layer was extracted with DCM. The organic layer was dried over magnesium sulfate and filtered. The solvent was removed by rotary evaporation. The crude product was filtered through a silica plug and washed with DCM and acetone. The filtrate was concentrated by rotary evaporation. The product was then precipitated with Et₂O and filtered. The residue was collected to afford 4.22 g of dialdehyde (4) as a yellow solid (9.8 mmol, 48% yield).

rf (pentane/ Et₂O : 95/5) = 0.46

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 11.82 (s, 2H, OH), 9.99 (s, 2H, COH), 7.81 (d, *J*^m = 2.3 Hz, 2H), 7.65 (d, *J*^m = 2.3 Hz, 2H), 7.64 (s, 4H), 1.49 (s, 18H).

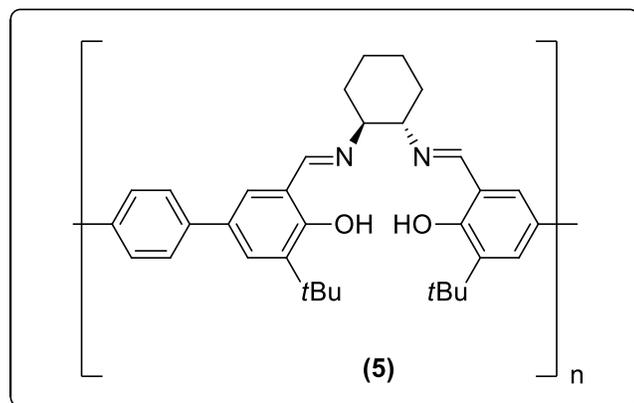
¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 197.4 (2 COH), 160.9 (2 Cq arom-OH), 139.1 (2 Cq arom), 133.2 (2 CH arom), 132.1 (2 Cq arom), 131.5 (2 Cq arom), 130.1 (2 CH arom), 128.4 (4 CH arom), 120.9 (2 Cq arom), 35.3 (2 Cq-*t*Bu), 29.5 (2 *t*Bu).

Polycondensation: Macrocycle size controlled by the concentration of the reaction mixture

Standard conditions - Toward the synthesis of mixture of calixsalen derivatives (5)

$(C_{34}H_{40}N_2O_2)_n$

MW: 508.69 g.mol⁻¹



A 500 mL, two-necked, round-bottomed flask equipped with a reflux condenser was charged with a solution of dialdehyde (4) (2.3 mmol, 1 g) in THF (248 mL). Molecular sieves (4 Å) and (S,S)-cyclohexane-1,2-diamine (1 equiv, 2.3 mmol, 265.2 mg) were added under argon with continuous stirring. The reaction mixture was further stirred for 24 h at 70 °C.

After cooling to room temperature and filtration to remove molecular sieves, the filtrate was concentrated by rotary evaporation. The crude product was then precipitated with methanol, filtered and washed with cold methanol to afford 1.18 g of a mixture of calixsalen (5) as a yellow powder (2.3 mmol, quantitative yield).

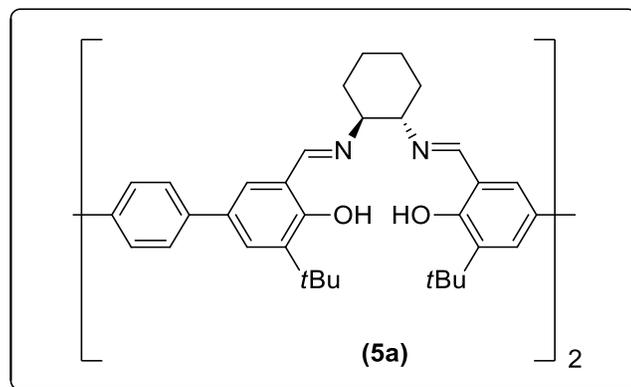
Macrocyclic oligomers distribution: 8.51 pentamer (7%), 8.37 tetramer (49%), 8.22 trimer (20%), 7.89 dimer (24%). (Appendix A.2)

rf (cyclohexane/EtOAc : 93/7) = 0.85 (dimer), 0.77 (trimer), 0 (tetramer).

Toward the synthesis of dimeric calixsalen derivatives (5a)

(C₃₄H₄₀N₂O₂)₂

MW: 1017.4 g.mol⁻¹



A 1 L, two-necked, round-bottomed flask equipped with a reflux condenser was charged with a solution of dialdehyde (**4**) (0.9 mmol, 400 mg) in THF (570 mL). Molecular sieves (4 Å) and (*S,S*)-cyclohexane-1,2-diamine (1 equiv., 0.9 mmol, 106.1 mg) were added under argon with continuous stirring. The reaction mixture was further stirred for 24 h at 70 °C.

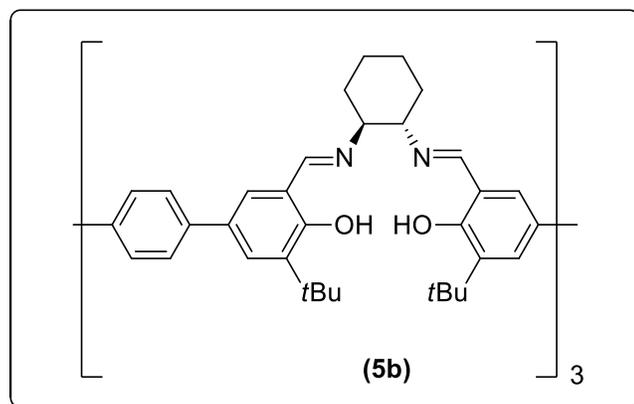
After cooling to room temperature and filtration to remove molecular sieves, the solvent was removed by rotary evaporation to afford 472.5 mg of dimer (**5a**) as a yellow powder (0.9 mmol, quantitative yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 14.11 (s, 4H, OH), **7.89 (s, 4H, CHN of dimer)**, 7.53-7.45 (m, 4H), 6.99 (s, 8H), 6.66-6.56 (m, 4H), 3.24-3.15 (m, 4H), 1.99-1.88 (m, 8H), 1.56 (s, 36 H, CH₃), 1.32-1.19 (m, 8H). (**Appendix A.3**)

Toward the synthesis of trimeric calixsalen derivatives (5b)

(C₃₄H₄₀N₂O₂)₃

MW: 1526.1 g.mol⁻¹



A 500 mL, two-necked, round-bottomed flask equipped with a reflux condenser was charged with a solution of dialdehyde (**4**) (0.9 mmol, 400 mg) in THF (230 mL). Molecular sieves (4 Å) and (*S,S*)-cyclohexane-1,2-diamine (1.1 equiv., 1 mmol, 116.7 mg) were added under argon with continuous stirring. The reaction mixture was further stirred for 24 h at 70 °C.

After cooling to room temperature and filtration to remove molecular sieves, the filtrate was concentrated by rotary evaporation. The crude product was then precipitated with methanol, filtered and washed with cold methanol to afford 472 mg of a mixture of macrocyclic compounds as a yellow powder (0.9 mmol, quantitative crude yield). Macrocycles were then purified using silica gel preparative plates (cyclohexane/EtOAc : 93/7).

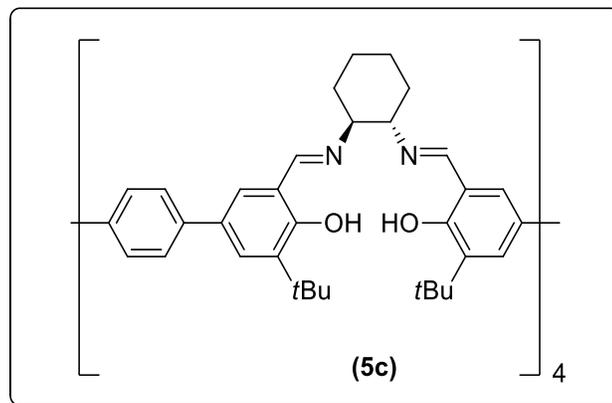
Macrocyclic oligomers distribution: tetramer (3%), trimer (45%), dimer (52%).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 13.95 (s, 6 H, OH), **8.22 (s, 6H, CHN of trimer)**, 7.45 (d, *J^m* = 1.9 Hz, 6H), 7.32 (s, 12H), 7.05 (d, *J^m* = 1.9 Hz, 6H), 3.36-3.25 (m, 6H), 1.95-1.88 (m, 12H), 1.46 (s, 54 H, CH₃), 1.29-1.23 (m, 12H). (**Appendix A.4**)

Toward the synthesis of tetrameric calixsalen derivatives (5c)

(C₃₄H₄₀N₂O₂)₄

MW: 2034.8 g.mol⁻¹



A 100 mL, two-necked, round-bottomed flask equipped with a reflux condenser was charged with a solution of dialdehyde (**4**) (0.9 mmol, 400 mg) in THF (8 mL). Molecular sieves (4 Å) and (*S,S*)-cyclohexane-1,2-diamine (1 equiv., 0.9 mmol, 106.1 mg) were added under argon with continuous stirring. The reaction mixture was further stirred for 24 h at 70 °C.

After cooling to room temperature and filtration to remove molecular sieves, the filtrate was concentrated by rotary evaporation. The crude product was then precipitated with methanol, filtered and washed with cold methanol to afford 472 mg of a mixture of macrocyclic compounds as a yellow powder (0.9 mmol, quantitative crude yield). Macrocycles were then purified using silica gel preparative plates (cyclohexane/EtOAc : 93/7).

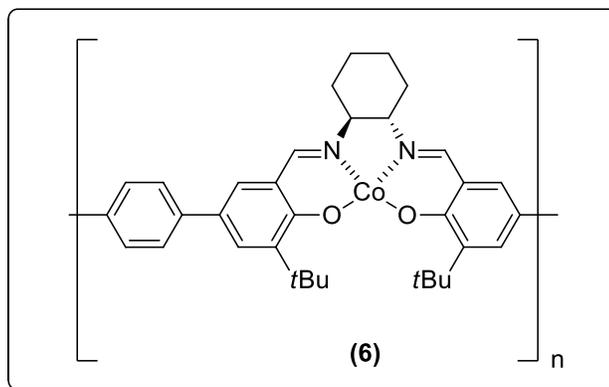
Macrocyclic oligomers distribution: pentamer (4%), tetramer (70%), trimer (15%), dimer (11%).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 13.97 (s, 8H, OH), **8.37 (s, 8H, CHN of tetramer)**, 7.49-7.47 (m, 8H), 7.44 (s, 16H), 7.24-7.21 (m, 8H), 3.43-3.31 (m, 8H), 1.83-1.74 (m, 16H), 1.44 (s, 72 H, CH₃), 1.31-1.22 (m, 16H). (**Appendix A.5**)

Synthesis of cobalt (II) complex from the calixsalen mixture (6)

$(C_{34}H_{38}N_2O_2Co)_n$

MW: 565.61 g.mol⁻¹



A Schlenk tube thoroughly maintained under a dry argon atmosphere was charged with a solution of Calix-salen (**5**) (2.0 mmol, 1 g) in degassed THF (45 mL). A solution of $Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (1.3 equiv, 2.5 mmol, 624 mg) in degassed methanol (22 mL) was transferred via cannula into the Schlenk flask. The reaction mixture was further stirred for 72 h at 25 °C.

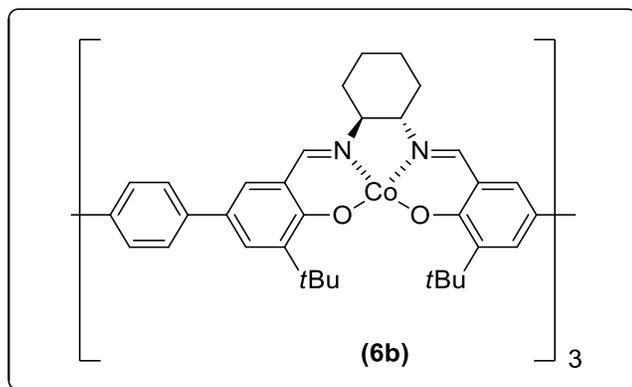
The suspension was filtered and the residue was washed with cold methanol to afford 1.1 g of calix-salen complex mixture (**6**) as a dark brown solid (2 mmol, quantitative yield).

IR (ATR, ν cm⁻¹) 3247, 1556, 1410, 1346, 1030, 678.

Synthesis of trimeric cobalt (II) complex (6b)

$(C_{34}H_{38}N_2O_2Co)_3$

MW: 1696.83 g.mol⁻¹



A Schlenk tube thoroughly maintained under a dry argon atmosphere was charged with a solution of trimeric calix-salen (**5b**) (0.025 mmol, 39 mg) in degassed DCM (0.3 mL). A solution of Co(OAc)₂·4H₂O (3.6 equiv., 0.1 mmol, 23 mg) in degassed methanol (0.3 mL) was transferred via cannula into the Schlenk flask. The reaction mixture was stirred for a further 90 min at 25 °C then cooled in an ice bath to 0 °C for 30 min.

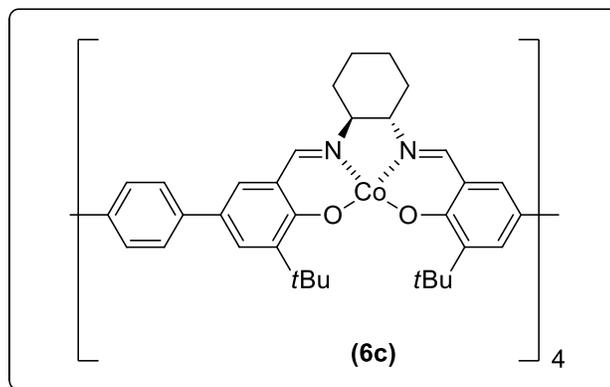
The resulting suspension was filtered and the residue was washed with cold methanol to afford 43.5 mg of trimer complex (**6b**) as a brown solid (0.025 mmol, quantitative yield).

IR (ATR, ν cm⁻¹) 2950, 2867, 1609, 1527, 1437, 1392, 1334, 1260, 1167, 1079, 809.

Synthesis of tetrameric cobalt (II) complex (**6c**)

$(C_{34}H_{38}N_2O_2Co)_4$

MW: 2262.44 g.mol⁻¹



A Schlenk tube thoroughly maintained under a dry argon atmosphere was charged with a solution of tetrameric calix-salen (**5c**) (0.02 mmol, 42 mg) in degassed DCM (0.3 mL). A solution of $Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (4.8 equiv., 0.1 mmol, 24.7 mg) in degassed methanol (0.3 mL) was transferred via cannula into the Schlenk flask. The reaction mixture was stirred for a further 90 min at 25 °C then cooled in an ice bath to 0 °C for 30 min.

The resulting suspension was filtered and the residue was washed with cold methanol to afford 46.7 mg of tetramer complex (**6c**) as a dark brown solid (0.02 mmol, quantitative yield).

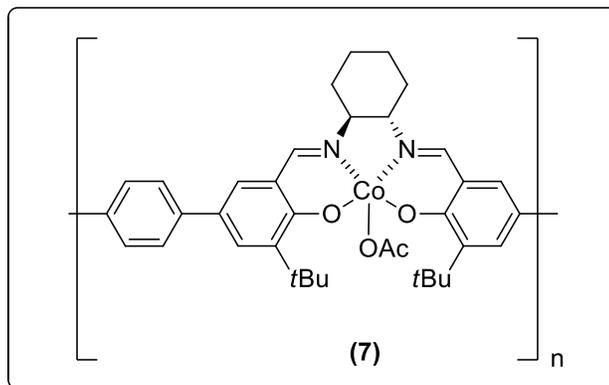
IR (ATR, ν cm⁻¹) 3247, 2933, 2863, 1603, 1562, 1431, 1331, 1262, 1167, 1081, 1039, 894, 783, 745, 679.

Experimental section

Synthesis of cobalt (III) complex from the calixsalen mixture (7)

$(C_{36}H_{41}N_2O_4Co)_n$

MW: 624.65 g.mol⁻¹



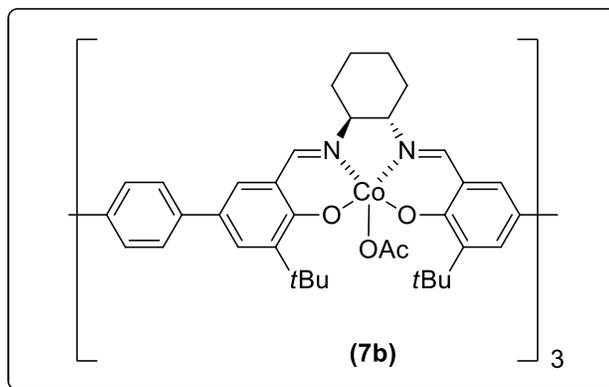
Acetic acid (3.5 mL) was added to the Co(II) mixture (6) (0.3 mmol, 150 mg) in THF (20 mL). The reaction mixture was further stirred under oxygen atmosphere for 2 h at 25 °C with the formation of a precipitate. The product was filtered and the residue was washed with THF to afford 165.7 mg of the catalyst mixture (7) as a dark brown solid (0.3 mmol, quantitative yield).

IR (ATR, ν cm⁻¹) 3247, 1556, 1410, 1346, 1030, 678.

Synthesis of trimeric cobalt (III) complex (7b)

$(C_{36}H_{41}N_2O_4Co)_3$

MW: 1873.95 g.mol⁻¹



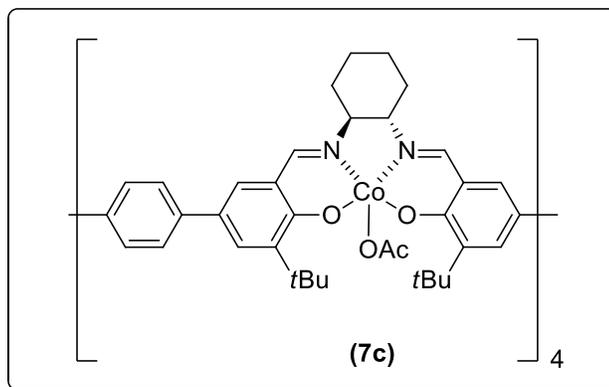
Acetic acid (1.1 mL) was added to the Co(II) trimer complex **(6b)** (0.03 mmol, 45 mg) in THF (6 mL). The reaction mixture was further stirred under oxygen atmosphere for 2 h at 25 °C with the formation of a precipitate. The product was filtered and the residue was washed with THF to afford 49.9 mg of the trimer catalyst **(7b)** as a brown solid (0.03 mmol, quantitative yield).

IR (ATR, ν cm⁻¹) 2950, 2867, 1609, 1527, 1437, 1392, 1334, 1260, 1167, 1079, 809.

Synthesis of tetrameric cobalt (III) complex (7c)

$(C_{36}H_{41}N_2O_4Co)_4$

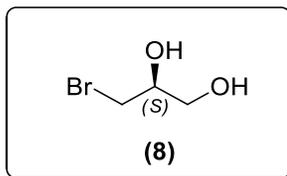
MW: 2498.6 g.mol⁻¹



Acetic acid (1.2 mL) was added to the Co(II) tetramer complex **(6c)** (0.02 mmol, 50 mg) in THF (7 mL). The reaction mixture was further stirred under oxygen atmosphere for 2 h at 25 °C with the formation of a precipitate. The product was filtered and the residue was washed with THF to afford 54.9 mg of the tetramer catalyst **(7c)** as a dark brown solid (0.02 mmol, quantitative yield).

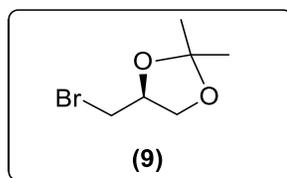
IR (ATR, ν cm⁻¹) 3247, 2933, 2863, 1603, 1562, 1431, 1331, 1262, 1167, 1081, 1039, 894, 783, 745, 679.

Catalytic test - Hydrolytic Kinetic resolution of epibromohydrin



Epibromohydrin (1.7 mmol, 141 μ L), chlorobenzene (internal standard - 0.3 equiv, 0.5 mmol, 50 μ L) and THF (197.5 μ L) were introduced into a screw-capped vial. A reference sample was prepared by adding a small drop of the solution to THF. On the other hand, the solution was introduced in a tube containing catalyst (0.02 equiv, 0.03 mmol, 20 mg), then H₂O (1.5 equiv, 2.5 mmol, 44.5 μ L) was added. The reaction mixture was further stirred for about 24 h at room temperature.

At the end of the reaction, the catalyst was filtered off, washed with THF, dried under vacuum and then reused for the next cycle.



The recovered filtrate was concentrated by removing the solvent by rotary evaporation. Dimethoxypropane (3.3 equiv, 5.5 mmol, 677.4 μ L), DCM (7.3 mL) and 27 mg of Amberlyst 15 were added to the crude product. The reaction mixture was further stirred for 16 h at room temperature. The solution was filtered through a plug of Celite and was then analyzed by chiral GC analysis. (**Appendices A.6 and A.7**)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 4.2-4.3 (m, 1H), 4.0-4.1 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 1.4 (s, 3H, CH₃), 1.3 (s, 3H, CH₃).

The same procedure is applied for each catalyst.

Suzuki Cross-Coupling

General Procedure

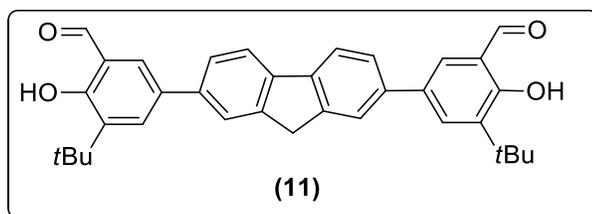
A Schlenk tube was charged with boronic ester (**3**) (2 equiv. 40.8 mmol, 12.4 g), dibromoaryl (1 equiv., 20.4 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.06 equiv., 1.2 mmol, 1.4 g) and K₂CO₃ (2 equiv., 40.8 mmol, 5.6 g) and thoroughly maintained under argon by successive vacuum-argon cycles. Degassed DME (73 ml) and degassed water (30 ml) were transferred via cannula into the Schlenk flask. The reaction mixture was further heated at 100 °C, with stirring, for 24 h.

Water (200 ml) was added and the aqueous layer was extracted with DCM. The organic layer was dried over magnesium sulfate and filtered. The solvent was removed by rotary evaporation. The crude product was filtered through a silica plug and washed with DCM and acetone. The filtrate was concentrated by rotary evaporation. The product was then precipitated with Et₂O and filtered.

5,5'-(9H-fluorene-2,7-diyl)bis(3-(*tert*-butyl)-2-hydroxybenzaldehyde) (**11**)

C₃₅H₃₄O₄

MW: 518.64 g.mol⁻¹



2,7-dibromofluorene (20.4 mmol, 6.6 g).

Purification by silica-gel column chromatography (pentane/ Et₂O: 94/6) afforded 6.7 g of dialdehyde (**11**) as an orange solid (12.9 mmol, 63% yield).

rf (pentane/Et₂O : 94/6) = 0.13

Experimental section

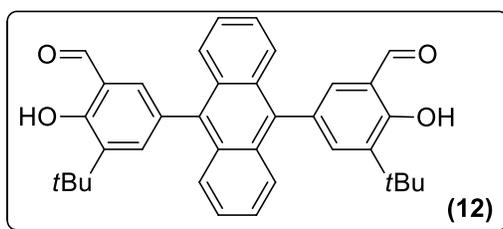
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 11.81 (s, 2H, OH), 9.99 (s, 2H, COH), 7.88 (d, 2H, $J^o=7.8$ Hz), 7.85 (d, 2H, $J^m=2.0$ Hz), 7.76 (bs, 2H), 7.67 (d, 2H, $J^m=2.2$ Hz), 7.60 (dd, 2H, $J^o=7.8$ Hz, $J^m=2.0$ Hz), 4.05 (s, 2H), 1.50 (s, 18H).

¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 197.3 (2 COH), 160.7 (2 Cq arom-OH), 144.4 (2 Cq arom), 140.6 (2 Cq arom), 139.0 (4 Cq arom), 133.3 (2 CH arom), 132.9 (2 Cq arom), 130.2 (2 CH arom), 125.9 (2 CH arom), 123.5 (2 CH arom), 121.0 (2 Cq arom), 120.5 (2 CH arom), 37.3 (CH₂), 35.3 (2 Cq-*t*Bu), 29.5 (2 *t*Bu).

5,5'-(anthracene-9,10-diyl)bis(3-(*tert*-butyl)-2-hydroxybenzaldehyde) (12)

C₃₆H₃₄O₄

MW: 530.65 g.mol⁻¹



9,10-dibromoanthracene (20.4 mmol, 6.9 g).

The residue was collected to afford 8.9 g of dialdehyde (12) as a white solid (16.7 mmol, 82% yield).

rf (pentane/Et₂O : 94/6) = 0.75

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 12.00 (s, 2H, OH), 9.96 (s, 2H, COH), 7.74 (d, 2H, $J^o=6.8$ Hz), 7.73 (d, 2H, $J^o=6.8$ Hz), 7.64 (bs, 2H), 7.53 (d, 2H, $J^m=2.0$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J^o=6.8$ Hz), 7.41 (d, 2H, $J^o=6.8$ Hz), 1.50 (s, 18H).

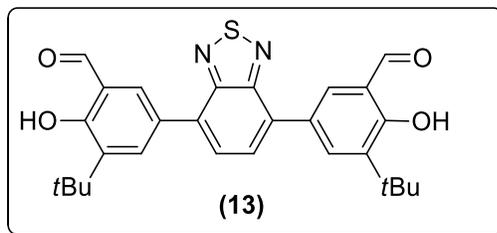
¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 197.4 (2 COH), 160.9 (2 Cq arom-OH), 139.0 (2 Cq arom), 137.4 (2 CH arom), 136.2 (2 Cq arom), 134.3 (2 CH arom), 130.4 (2 Cq arom), 129.7 (2 Cq arom), 126.9 (2 CH arom), 125.7 (2 CH arom), 120.9 (2 Cq arom), 35.3 (2 Cq-*t*Bu), 29.6 (2 *t*Bu).

Experimental section

5,5'-(benzo[c][1,2,5]thiadiazole-4,7-diyl)bis(3-(tert-butyl)-2-hydroxybenzaldehyde) (13)

C₂₈H₂₈N₂O₄S

MW: 488.60 g.mol⁻¹



4,7-dibromobenzo[c]-1,2,5-thiadiazole (20.4 mmol, 6.0 g).

The residue was collected to afford 8.0 g of dialdehyde **(13)** as a yellow solid (16.3 mmol, 80% yield).

rf (pentane/Et₂O : 94/6) = 0.31

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 12.00 (s, 2H, OH), 10.04 (s, 2H, COH), 8.14 (s, 4H), 7.79 (s, 2H), 1.52 (s, 18H).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 197.4 (2 COH), 161.5 (2 Cq arom-OH), 154.2 (2 Cq arom), 138.9 (2 Cq arom), 135.1 (2 CH arom), 132.9 (2 CH arom), 132.1 (2 Cq arom), 128.5 (2 Cq arom), 127.5 (2 CH arom), 120.9 (2Cq arom), 35.3 (2 Cq-*t*Bu), 29.4 (2 *t*Bu).

Synthesis of calixsalen derivatives

Concentrated conditions - Toward the synthesis of tetrameric calixsalen derivatives

General Procedure

A 100 mL, two-necked, round-bottomed flask equipped with a reflux condenser was charged with a solution of dialdehyde (0.9 mmol, 400 mg) in THF (8 mL). Molecular sieves (4 Å) and (*R,R*) or (*S,S*)-cyclohexane-1,2-diamine (1 equiv., 0.9 mmol, 106.1 mg) were added under argon with continuous stirring. The reaction mixture was further stirred for 24 h at 70 °C.

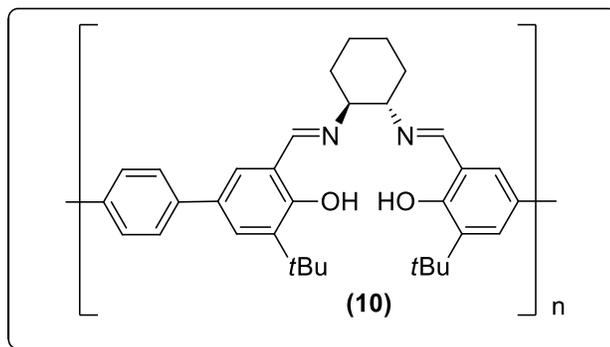
After cooling to room temperature and filtration to remove molecular sieves, the filtrate was concentrated by rotary evaporation. The crude product was then precipitated with methanol, filtered and washed with cold methanol.

(*S,S*)-Calixsalen (10)

(C₃₄H₄₀N₂O₂)_n

MW: 508.69 g.mol⁻¹

Exact Mass: 508.31 g.mol⁻¹



Phenyl dialdehyde (0.9 mmol, 400 mg).

The residue was collected to afford 472 mg of a mixture of macrocyclic compounds as a yellow powder (0.9 mmol, quantitative crude yield).

Macrocyclic oligomers distribution δ (ppm) (%): 8.56 pentamer (4%), 8.35 tetramer (70%), 8.23 trimer (15%), 7.88 dimer (11%). (**Appendix B.1**)

Maldi-Tof (m/z): 1017.36 (n=2), 1526.49 (n=3), 2034.50 (n=4), 2542.59 (n=5). (**Appendix B.2**)

Experimental section

IR (ATR, ν cm^{-1}) 2955, 2932, 2862, 1628, 1440. (**Appendix B.3**)

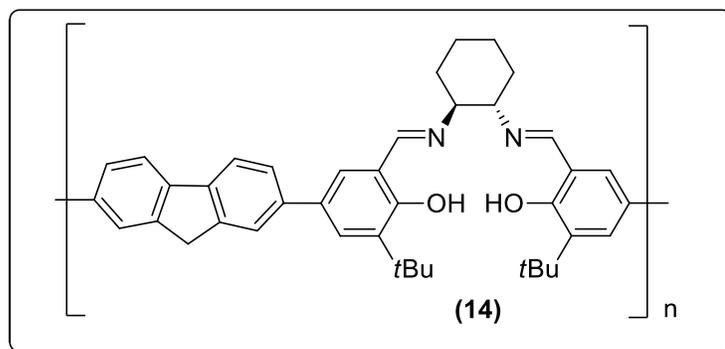
$[\alpha]_D^{20}$ -242.8° (0.01, DCM).

(S,S)-Calixsalen (14)

$(\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2)_n$

MW: 596.80 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Exact Mass: 596.34 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$



Fluorene dialdehyde (0.9 mmol, 481.9 mg).

The residue was collected to afford 554.5 mg of a mixture of macrocyclic compounds as a yellow powder (0.9 mmol, quantitative crude yield).

Macrocyclic oligomers distribution δ (ppm) (%): 8.52 pentamer (24%), 8.39 tetramer (76%).

(**Appendix B.4**)

Maldi-Tof (m/z): 1193.58 (n=2), 1789.97 (n=3), 2386.27 (n=4). (**Appendix B.5**)

IR (ATR, ν cm^{-1}) 2932, 2862, 1628, 1441.

$[\alpha]_D^{20}$ -423.9° (0.01, DCM).

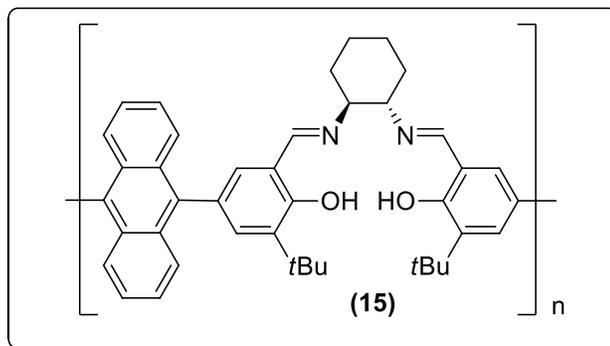
(S,S)-Calixsalen (15)

$(\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2)_n$

MW: 608.81 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Exact Mass: 608.34 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Experimental section



Anthracene dialdehyde (0.9 mmol, 493 mg).

The residue was collected to afford 565.6 mg of a mixture of macrocyclic compounds as a yellow powder (0.9 mmol, quantitative crude yield).

Macrocyclic oligomers distribution δ (ppm) (%): 8.49 pentamer (7%), 8.44 tetramer (93%).
(Appendix B.6)

Maldi-Tof (m/z): 1826.09 (n=3), 2434.42 (n=4), 3043.70 (n=5). **(Appendix B.7)**

IR (ATR, ν cm⁻¹) 2961, 2935, 2863, 1628, 1444.

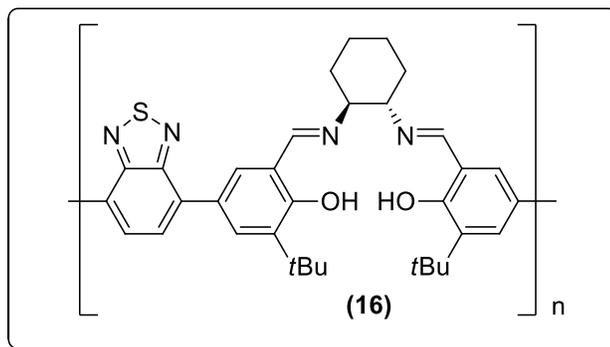
$[\alpha]_D^{20}$ -32.8° (0.01, DCM)

(S,S)-Calixsalen (16)

(C₃₄H₃₈N₄O₂S)_n

MW: 566.76 g.mol⁻¹

Exact Mass: 566.27 g.mol⁻¹



Benzothiadiazole dialdehyde (0.9 mmol, 454 mg).

The residue was collected to afford 526.6 mg of a mixture of macrocyclic compounds as a red powder (0.9 mmol, quantitative crude yield).

Experimental section

Macrocyclic oligomers distribution δ (ppm) (%): 8.57 pentamer (8%), 8.45 tetramer (82%), 8.35 trimer (10%). (**Appendix B.8**)

Maldi-Tof (m/z): 1133.46 (n=2), 1699.85 (n=3), 2266.12 (n=4), 2833.35 (n=5). (**Appendix B.9**)

IR (ATR, ν cm⁻¹) 2945, 2863, 1627, 1441.

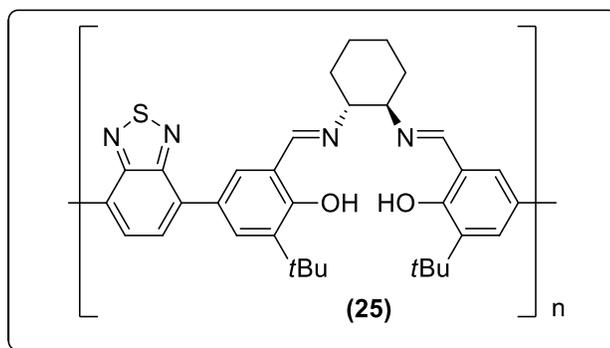
$[\alpha]_D^{20}$ -467.6° (0.0025, DCM).

(*R,R*)-Calixsalen (25)

(C₃₄H₃₈N₄O₂S)_n

MW: 566.76 g.mol⁻¹

Exact Mass: 566.27 g.mol⁻¹



Benzothiadiazole dialdehyde (0.9 mmol, 454 mg).

The residue was collected to afford 437.1 mg of a mixture of macrocyclic compounds as an orange powder (0.8 mmol, 83% yield).

Macrocyclic oligomers distribution δ (ppm) (%): 8.45 tetramer (100%).

HRMS (ESI +): calcd for C₆₈H₇₆N₈NaO₄S₂ 1155.5323 found 1155.5341, calcd for C₁₃₆H₁₅₂N₁₆NaO₈S₄ 2288.0746 found 2289.0802.

IR (ATR, ν cm⁻¹) 2954, 2863, 1628, 1441.

$[\alpha]_D^{20}$ +603.0° (0.005, DCM).

Synthesis of (*S,S*)-calixsalen cobalt (III) complexes

General Procedure

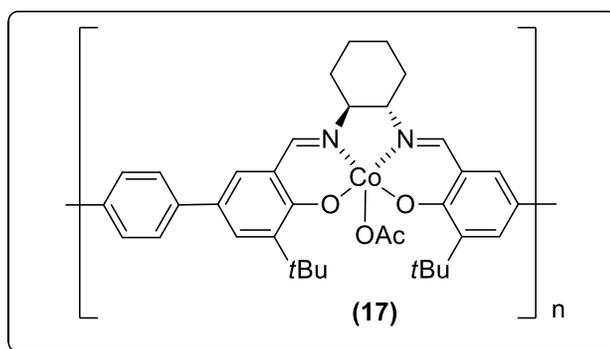
A Schlenk tube thoroughly maintained under a dry argon atmosphere was charged with a solution of calixsalen (**10**) (0.7 mmol) in degassed THF (16 mL). A solution of Co(OAc)₂·4H₂O (1.3 equiv., 0.9 mmol, 226.7 mg) in degassed methanol (8 mL) was transferred via cannula into the Schlenk flask. The reaction mixture was further stirred for 72 h at 25 °C.

Acetic acid (3.5 mL) was added to the reaction medium. The reaction mixture was further stirred under oxygen atmosphere for 18 h at 25 °C with the formation of a precipitate. The product was filtered and the residue was washed with methanol.

(*S,S*)-Calixsalen cobalt (III) (**17**)

(C₃₆H₄₁CoN₂O₄)_n

MW: 624.65 g·mol⁻¹



(*S,S*)-Calixsalen (**10**) (0.7 mmol, 356.1 mg).

The residue was collected to afford 437.3 mg of the catalyst mixture (**17**) as a dark brown solid (0.7 mmol, quantitative yield).

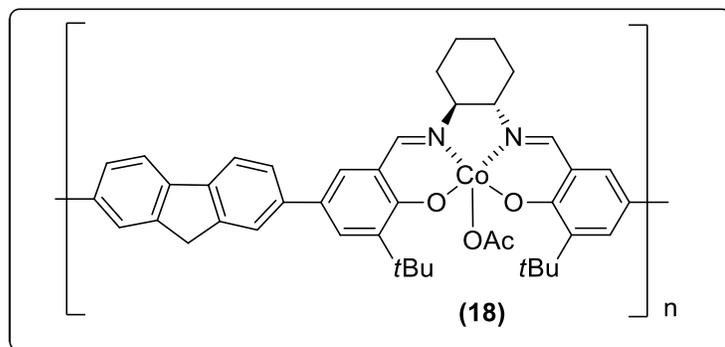
IR (ATR, ν cm⁻¹) 2949, 2868, 1712, 1639, 1606, 1534, 1437. (**Appendix B.10**)

Experimental section

(*S,S*)-Calixsalen cobalt (III) (**18**)

(C₄₃H₄₅CoN₂O₄)_n

MW: 712.76 g.mol⁻¹



(*S,S*)-Calixsalen (**14**) (0.7 mmol, 417.8 mg).

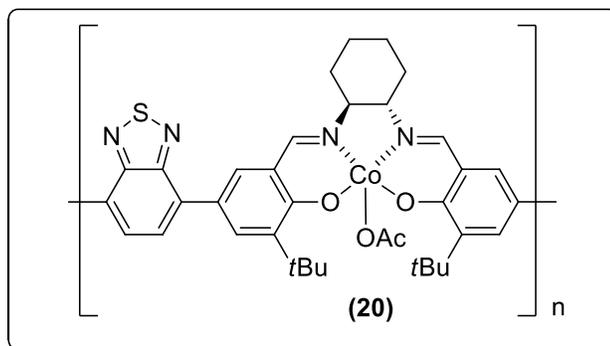
The residue was collected to afford 498.9 mg of the catalyst mixture (**18**) as a dark brown solid (0.7 mmol, quantitative yield).

IR (ATR, ν cm⁻¹) 2951, 2865, 1637, 1604, 1529, 1435.

(*S,S*)-Calixsalen cobalt (III) (**20**)

(C₃₆H₃₉CoN₄O₄S)_n

MW: 682.72 g.mol⁻¹



(*S,S*)-Calixsalen (**16**) (0.7 mmol, 396.7 mg).

The residue was collected to afford 477.9 mg of the catalyst mixture (**20**) as a dark brown solid (0.7 mmol, quantitative yield).

IR (ATR, ν cm⁻¹) 2945, 2863, 1636, 1604, 1528, 1438.

Synthesis of calixsalen manganese (III) complexes

General Procedure

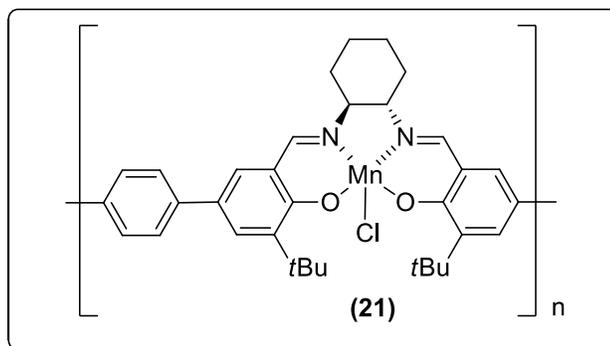
A Schlenk tube thoroughly maintained under a dry argon atmosphere was charged with a solution of calix-salen (0.5 mmol) in degassed toluene (4 mL). A solution of $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (3 equiv., 1.5 mmol, 367.6 mg) in degassed ethanol (8 mL) was transferred via cannula into the Schlenk flask. The reaction mixture was further stirred for 5 h at 85 °C.

A saturated aqueous sodium chloride solution (5 mL) was added to the reaction medium. The reaction mixture was further stirred under air atmosphere for 18 h at 25 °C with the formation of a precipitate. The product was filtered and the residue was washed with ethanol.

(*S,S*)-Calixsalen manganese (III) (**21**)

$(\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{ClMnN}_2\text{O}_2)_n$

MW: 597.07 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$



(*S,S*)-Calixsalen (**10**) (0.5 mmol, 254.3 mg).

The residue was collected to afford 283.6 mg of the catalyst mixture (**21**) as a dark brown solid (0.47 mmol, 95% yield). (**Appendix B.11**)

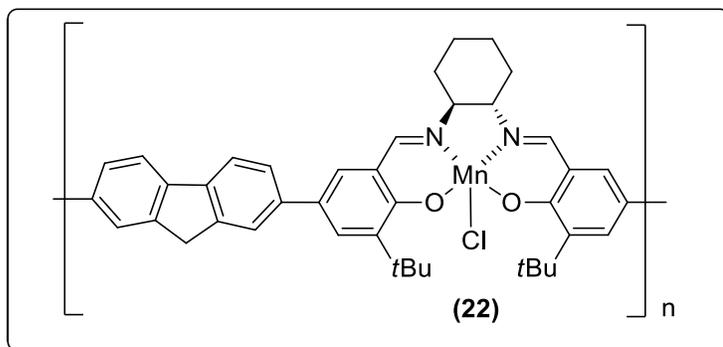
IR (ATR, ν cm^{-1}) 3402, 2949, 2865, 1611, 1538, 1431.

Experimental section

(*S,S*)-Calixsalen manganese (III) (**22**)

(C₄₁H₄₂ClMnN₂O₂)_n

MW: 685.18 g.mol⁻¹



(*S,S*)-Calixsalen (**14**) (0.5 mmol, 298.4 mg).

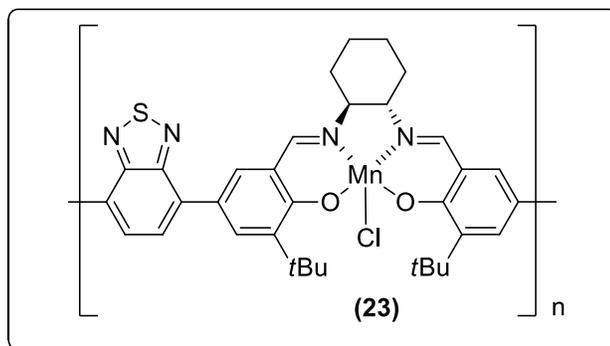
The residue was collected to afford 342.6 mg of the catalyst mixture (**22**) as a dark brown solid (0.5 mmol, quantitative yield).

IR (ATR, ν cm⁻¹) 3418, 2948, 2866, 1608, 1536, 1426.

(*S,S*)-Calixsalen manganese (III) (**23**)

(C₃₄H₃₆ClMnN₄O₂S)_n

MW: 655.13 g.mol⁻¹



(*S,S*)-Calixsalen (**16**) (0.5 mmol, 283.4 mg).

The residue was collected to afford 288.3 mg of the catalyst mixture (**23**) as a dark brown solid (0.4 mmol, 88% yield).

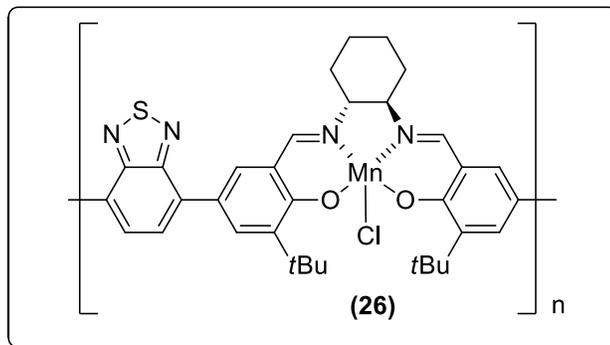
IR (ATR, ν cm⁻¹) 3415, 2952, 2866, 1607, 1535, 1433.

Experimental section

(*R,R*)-Calixsalen manganese (III) (26)

$(C_{34}H_{36}ClMnN_4O_2S)_n$

MW: 655.13 g.mol⁻¹



(*R,R*)-Calixsalen (**25**) (0.5 mmol, 283.4 mg).

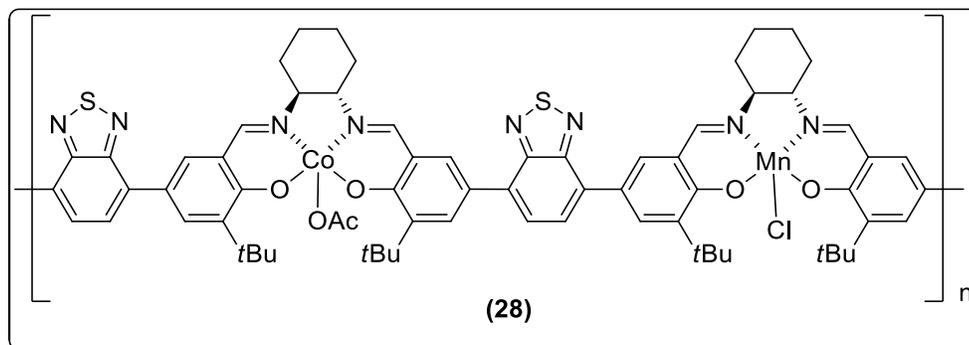
The residue was collected to afford 271.9 mg of the catalyst mixture (**26**) as a dark brown solid (0.41 mmol, 83% yield).

IR (ATR, ν cm⁻¹) 2947, 2864, 1608, 1535, 1440.

Synthesis of (*S,S*)- Benzothiadiazole cobalt (III) manganese (III) complex (28**)**

$(C_{70}H_{75}ClCoMnN_8O_6S_2)_n$

MW: 1337.85 g.mol⁻¹



A Schlenk tube thoroughly maintained under a dry argon atmosphere was charged with a solution of (*S,S*)-calixsalen (**16**) (0.1 mmol, 60 mg) in degassed THF (4 mL). A solution of Co(OAc)₂·4H₂O (0.5 equiv., 0.05 mmol, 13.2 mg) in degassed methanol (4 mL) was transferred via cannula into the Schlenk flask. The reaction mixture was further stirred for 72 h at 25 °C. Acetic acid (0.9 mL) was added to the reaction medium. The reaction mixture was further stirred under oxygen atmosphere for 18 h at 25 °C with the formation of a precipitate.

The Schlenk tube was re-maintained under a dry argon atmosphere. A solution of Mn(OAc)₂·4H₂O (0.5 equiv., 0.05 mmol, 13.0 mg) in degassed methanol (4 mL) was transferred via cannula into the Schlenk flask. The reaction mixture was further stirred for 5 h at 85 °C. A saturated aqueous sodium chloride solution (5 mL) was added to the reaction medium. The reaction mixture was further stirred under air atmosphere for 18 h at 25 °C. The product was filtered and the residue was washed with methanol.

The residue was collected to afford 56 mg of the catalyst mixture (**28**) as a dark brown solid (0.04 mmol, 39 % yield).

IR (ATR, ν cm⁻¹) 2951, 2906, 2865, 1648, 1603, 1528, 1437.

Catalytic tests - Hydrolytic kinetic resolution of meso epoxides

General Procedure

Meso epoxide (1 equiv.), chlorobenzene (internal standard - 1 equiv.) and THF were introduced into a screw-capped vial. A reference sample was prepared by adding a small drop of the solution to THF. On the other hand, the solution was introduced in a tube containing calixsalen catalyst(s) (0.06 equiv.), then H₂O (1.3 equiv.) was added. The reaction mixture was further stirred for about 4 days at 50 °C.

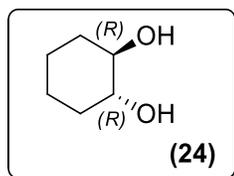
At the end of the reaction, THF (1.5 mL) and pentane (5 mL) were added and the catalyst was precipitated for 2 hours. A drop of the supernatant was dissolved in THF (0.5 mL) and analyzed by GC analysis. (**Appendices B.12, B.13, B.14 and B.15**)

The supernatant was then removed using a micro immersion filter for reverse filtration, filtered through a plug of Celite and washed with EtOAc. The recovered filtrate was gently concentrated by removing the solvent by slow rotary evaporation without heating the water bath. The catalyst was washed with THF/pentane 1.5mL/5mL (4 times), dried under vacuum and then reused for the next cycle.

Cyclohexane-1,2-diol (24)

C₆H₁₂O₂

MW: 116.16 g.mol⁻¹



Cyclohexene oxide (0.4 mmol, 40 μL)

Chlorobenzene (0.4 mmol, 40.2 μL)

THF (1.2 mL)

H₂O (0.5 mmol, 9.3 μL)

Catalytic test at large scale

Cyclohexene oxide (4.0 mmol, 0.4 mL)

Chlorobenzene (4.0 mmol, 0.4 mL)

THF (9.7 mL)

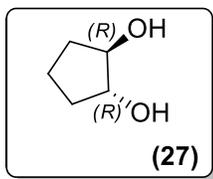
H₂O (5.1 mmol, 93 μL)

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 3.37 (bs, 2H), 2.60 (bs, 2H), 1.98 (bs, 2H), 1.72 (bs, 2H), 1.24 (bs, 4H).

Cyclopentane-1,2-diol (27)

C₅H₁₀O₂

MW: 102.13 g.mol⁻¹



Cyclopentene oxide (0.5 mmol, 40 μL)

Chlorobenzene (0.5 mmol, 46.6 μL)

THF (1.2 mL)

H₂O (0.6 mmol, 10.7 μL)

Synthesis of the racemic cyclopentane-1,2-diol

A 50 mL, one-necked, round-bottomed flask was charged with a solution of cyclopentene oxide (34.4 mmol, 3 mL) in THF (20 mL). Hydrochloric acid (2 equiv., 68.8 mmol, 2.1 mL) and water (2 equiv., 68.8 mmol, 1.24 mL) were added with continuous stirring. The reaction mixture was further stirred for 4 days at 25 °C.

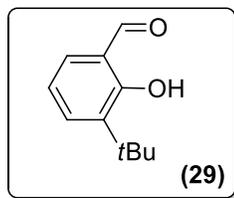
The resulting mixture was diluted with DCM (20 mL) and washed with water (50 mL). The organic layer was separated and washed with saturated aqueous solution of NaHCO₃ (pH=8) then with a brine solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate and filtered and the solvent was removed by rotary evaporation to afford 2 g of the diol as a colorless liquid (19.6 mmol, 57% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 4.10-4.27 (m, 1H), 4.08-3.95 (m, 1H), 2.71 (bs, 1H), 2.67 (bs, 1H), 2.35-2.05 (m, 2H), 1.94-1.71 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 2H).

3-(*tert*-butyl)-2-hydroxybenzaldehyde (29)

C₁₁H₁₄O₂

MW: 178.23 g.mol⁻¹



A 500 mL, two-necked, round-bottomed flask equipped with a reflux condenser and a dropping funnel was charged with a solution of 2-*tert*-butyl-phenol (66.57 mmol, 10 mL) in anhydrous THF (250 mL). Magnesium chloride (2 equiv., 129 mmol, 12.3 g) and paraformaldehyde (2 equiv., 129 mmol, 3.9 g) were added under argon. After that, triethylamine (2 equiv., 129 mmol, 18 mL) was added dropwise via dropping funnel. The reaction mixture was further stirred for 24 h at 70 °C.

After cooling to room temperature, the reaction mixture was quenched with HCl (2N, 100 mL). After extraction with Et₂O, the organic phase was dried over magnesium sulfate and filtered and the solvents were removed by rotary evaporation to give the crude product. Purification by silica-gel column chromatography (PE/EtOAc : 9/1) afforded 8.2 g of compound **(29)** as a yellow oil (46.1 mmol, 71% yield).

rf (PE/AEtOAc: 9/1) = 0.78

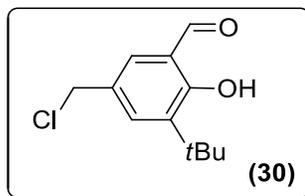
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 11.79 (s, 1H, OH), 9.88 (s, 1H, COH), 7.53 (dd, 1H, *J*^o=7.7 Hz, *J*^m=1.7 Hz), 7.40 (dd, 1H, *J*^o=7.7 Hz, *J*^m=1.7 Hz), 6.96 (dd, 1H, *J*^o=7.7 Hz, *J*^o=7.7 Hz), 1.43 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 197.3 (COH), 161.4 (Cq arom-OH), 138.4 (Cq arom), 134.2 (CH arom), 132.1 (CH arom), 120.8 (Cq arom), 119.3 (CH arom), 35.0 (Cq-*t*Bu), 29.4 (*t*Bu).

3-(*tert*-butyl)-5-(chloromethyl)-2-hydroxybenzaldehyde (30)

C₁₂H₁₅ClO₂

MW: 226.70 g.mol⁻¹



A 500 mL, two-necked, round-bottomed flask equipped with a condenser was charged with 3-(*tert*-butyl)-2-hydroxybenzaldehyde (**29**) (46.0 mmol, 8.2 g). HCl (68 equiv., 3.1 mol, 260 mL) and 1,3,5-trioxane (2 equiv., 92.0 mmol, 8.3 g) were added with continuous stirring. The reaction mixture was further stirred for 3 days at 50 °C.

The resulting mixture was diluted with EtOAc (100 mL) and washed with water (200 mL). The organic layer was separated and washed with saturated aqueous solution of NaHCO₃ (pH=8) then with a brine solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate and filtered and the solvent was removed by rotary evaporation to afford 10.4 g of (**30**) as a yellow oil (46.0 mmol, 100% yield).

rf (PE/EtOAc: 9/1) = 0.26

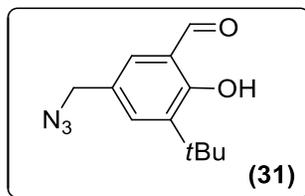
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 11.86 (s, 1H, OH), 9.87 (s, 1H, COH), 7.53 (d, 1H, *J*^m=2.3 Hz), 7.44 (d, 1H, *J*^m=2.3 Hz), 4.59 (s, 2H), 1.43 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 196.9 (COH), 161.4 (Cq arom-OH), 139.3 (Cq arom), 134.7 (CH arom), 131.9 (CH arom), 128.4 (Cq arom), 120.5 (Cq arom), 46.1 (CH₂Cl), 35.1 (Cq-*t*Bu), 29.2 (*t*Bu).

5-(azidomethyl)-3-(tert-butyl)-2-hydroxybenzaldehyde (31)

C₁₂H₁₅N₃O₂

MW: 233.27 g.mol⁻¹



A 250 mL, two-necked, round-bottomed flask was charged with a solution of 3-(tert-butyl)-5-(chloromethyl)-2-hydroxybenzaldehyde (**30**) (45.9 mmol, 10.4 g) in anhydrous DMF (200 mL). Sodium azide (1.1 equiv., 50.5 mmol, 3.3 g) was added in small portions under argon. The flask was wrapped with aluminium foil and the reaction mixture was further stirred for 24 h at 25 °C.

The resulting mixture was diluted with DCM (100 mL) and washed with water (10 x 50 mL). The organic layer was separated and dried over magnesium sulfate and filtered and the solvents were removed by rotary evaporation to afford 10.4 g of (**31**) as a brown oil (44.5 mmol, 97% yield).

rf (PE/EtOAc : 9/1) = 0.54

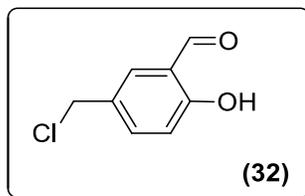
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 11.84 (s, 1H, OH), 9.89 (s, 1H, COH), 7.45 (d, 1H, J^m=2.2 Hz), 7.36 (d, 1H, J^m=2.2 Hz), 4.33 (s, 2H), 1.43 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 196.9 (COH), 161.4 (Cq arom-OH), 139.5 (Cq arom), 134.2 (CH arom), 131.4 (CH arom), 126.4 (Cq arom), 120.5 (Cq arom), 54.5 (CH₂N₃), 35.1 (Cq-tBu), 29.3 (tBu).

5-(chloromethyl)-2-hydroxybenzaldehyde (32)

C₈H₇ClO₂

MW: 170.59 g.mol⁻¹



A 500 mL, two-necked, round-bottomed flask equipped with a condenser was charged with salicylaldehyde (40.9 mmol, 5 g). The temperature was maintained at 15 °C by means of an ice-water bath. HCl (13 equiv., 0.5 mol, 43 mL) and paraformaldehyde (1.1 equiv., 45.1 mmol, 3.7 g) were added with continuous stirring. The reaction mixture was further stirred for 5 days at 25 °C.

The resulting mixture was diluted with EtOAc (100 mL) and washed with water (200 mL). The organic layer was separated and washed with saturated aqueous solution of NaHCO₃ (pH=8) then with a brine solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate and filtered. After removing the solvents under vacuum, the resulting needles were recrystallized in PE/EtOAc : 1/1 to yield 2.9 g of compound (32) as light pink crystals (17.2 mmol, 42% yield).

rf (PE/EtOAc : 9/1) = 0.30

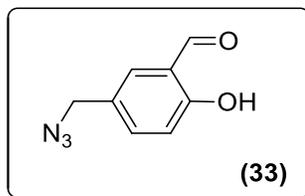
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 11.05 (s, 1H, OH), 9.90 (s, 1H, COH), 7.59 (d, 1H, *J_m*=2.4 Hz), 7.56 (dd, 1H, *J_o*=8.6 Hz, *J_m*=2.4 Hz), 7.00 (d, 1H, *J_o*=8.6 Hz), 4.59 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 196.3 (COH), 161.8 (Cq arom-OH), 137.5 (CH arom), 133.8 (CH arom), 129.4 (Cq arom), 120.5 (Cq arom), 118.5 (CH arom), 45.4 (CH₂Cl).

5-(azidomethyl)-2-hydroxybenzaldehyde (33)

$C_8H_7N_3O_2$

MW: 177.16 g.mol⁻¹



Refer to Procedure (31)

5-(chloromethyl)-2-hydroxybenzaldehyde (32) (17 mmol, 2.9 g)

Sodium azide (1.1 equiv., 18.7 mmol, 1.2 g)

DMF (72 mL)

Purification by silica-gel column chromatography (PE/EtOAc : 9/1) afforded 2.2 g of compound (33) as a brown oil (12.2 mmol, 72% yield).

rf (PE/EtOAc : 9/1) = 0.59

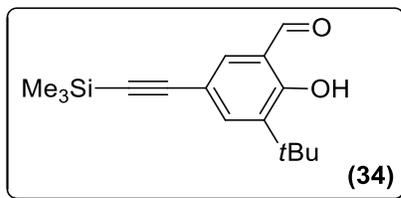
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 11.04 (s, 1H, OH), 9.90 (s, 1H, COH), 7.52 (d, 1H, $J^m=2.0$ Hz), 7.48 (dd, 1H, $J^o=8.3$ Hz, $J^m=2.0$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J^o=8.3$ Hz), 4.34 (s, 2H).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 196.3 (COH), 161.7 (Cq arom-OH), 137.0 (CH arom), 133.3 (CH arom), 127.2 (Cq arom), 120.6 (Cq arom), 118.5 (CH arom), 53.9 (CH₂N₃).

3-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-5-((trimethylsilyl)ethynyl)benzaldehyde (34)

C₁₆H₂₂O₂Si

MW: 274.43 g.mol⁻¹



A 250 mL, two-necked, round-bottomed flask equipped with a reflux condenser and a dropping funnel was charged with a solution of 5-bromo-3-*tert*-butyl-2-hydroxy-benzaldehyde (**2**) (27.2 mmol, 7.0 g) in a mixture of anhydrous THF (55 mL)/Et₃N (8 mL). Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.04 equiv., 1.1 mmol, 0.8 g) and CuI (0.04 equiv, 1.1 mmol, 0.2 g) were added under argon. After that, a mixture of trimethylsilylacetylene (1.1 equiv, 30 mmol, 4.3 mL)/ THF (55 mL) was added dropwise over a period of 1 hour, via dropping funnel. The color of the mixture changes from orange to deep black. The reaction mixture was further stirred for 24 h at 70 °C.

Water (100 ml) was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The organic layer was dried over magnesium sulfate and filtered. The solvents were removed by rotary evaporation. Purification by silica-gel column chromatography (PE/EtOAc : 9/1) afforded 7.5 g of compound (**34**) as a brown oil (27.3 mmol, 100% yield).

rf (PE/EtOAc : 9/1) = 0.83

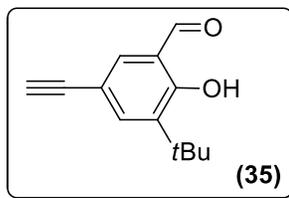
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 11.90 (s, 1H, OH), 9.83 (s, 1H, COH), 7.59 (d, 1H, *J*^m=2.0 Hz), 7.56 (d, 1H, *J*^m=2.0 Hz), 1.41 (s, 9H), 0.25 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 196.8 (COH), 161.5 (Cq arom-OH), 138.9 (Cq arom), 137.5 (CH arom), 135.8 (CH arom), 120.5 (Cq arom), 114.3 (Cq arom), 104.1 (C alkyne), 93.2 (C alkyne), 35.1 (Cq-*t*Bu), 29.2 (*t*Bu), 0.1 (SiMe₃).

3-(*tert*-butyl)-5-ethynyl-2-hydroxybenzaldehyde (35)

C₁₃H₁₄O₂

MW: 202.25 g.mol⁻¹



A 250 mL, one-necked, round-bottomed flask was charged with a solution of 3-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-5-((trimethylsilyl)ethynyl)benzaldehyde (**34**) (27.33 mmol, 7.5 g) in MeOH (200 mL). K₂CO₃ (1.5 equiv., 41 mmol, 5.7 g) was added with continuous stirring. The reaction mixture was further stirred for 6 h at 25 °C.

The resulting mixture was concentrated under reduced pressure and diluted with DCM (100 mL) and washed with water (100 mL). The organic layer was separated and dried over magnesium sulfate and filtered and the solvents were removed by rotary evaporation to give crude product. Purification by silica-gel column chromatography (PE/EtOAc : 9/1) afforded 4.3 g of compound (**35**) as brown needles (21.3 mmol, 78% yield).

rf (PE/EtOAc : 9/1) = 0.66

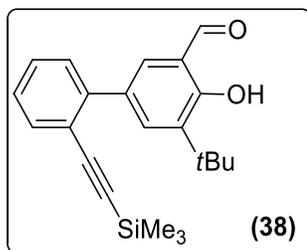
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 11.93 (s, 1H, OH), 9.84 (s, 1H, COH), 7.62 (d, 1H, *J*^m=2.2 Hz), 7.57 (d, 1H, *J*^m=2.2 Hz), 3.02 (s, 1H), 1.41 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 196.7 (COH), 161.7 (Cq arom-OH), 139.1 (Cq arom), 137.6 (CH arom), 135.9 (CH arom), 120.5 (Cq arom), 113.3 (Cq arom), 82.8 (Cq alkyne), 76.3 (CH alkyne), 35.1 (Cq-*t*Bu), 29.2 (*t*Bu).

5-(*tert*-butyl)-4-hydroxy-2'-((trimethylsilyl)ethynyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyde (38)

C₂₂H₂₆O₂Si

MW: 350.53 g.mol⁻¹



A Schlenk tube was charged with boronic ester (**3**) (2 equiv. 4.0 mmol, 1.2 g), [2-(2-bromophenyl)ethynyl] trimethylsilane (1 equiv., 2 mmol, 500 mg), Pd(PPh₃)₄ (0.06 equiv., 0.1 mmol, 137 mg) and Na₂CO₃ (1 equiv., 2 mmol, 209.3 mg) and thoroughly maintained under argon by successive vacuum-argon cycles. Degassed DME (10 ml) and degassed water (5 ml) were transferred via cannula into the Schlenk flask. The reaction mixture was further heated at 100 °C, with stirring, for 24 h.

Water (200 ml) was added and the aqueous layer was extracted with DCM. The organic layer was dried over magnesium sulfate and filtered. The solvent was removed by rotary evaporation. The crude product was filtered through a silica plug and washed with DCM and acetone. The filtrate was concentrated by rotary evaporation. Purification by silica-gel column chromatography (PE/EtOAc : 95/5) afforded 422 mg of compound (**38**) as an orange wax (1.2 mmol, 61% yield).

rf (PE/EtOAc : 95/5) = 0.63

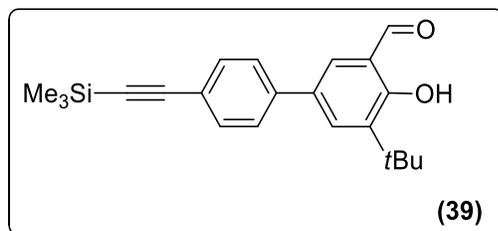
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 11.83 (s, 1H, OH), 9.92 (s, 1H, COH), 7.80 (d, 1H, *J*^m=2.2 Hz), 7.66 (d, 1H, *J*^m=2.2 Hz), 7.61 (d, 1H, *J*^o=7.8 Hz), 7.42-7.28 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 0.15 (s, 9H).

¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 197.2 (COH), 160.7 (Cq arom-OH), 142.8 (Cq arom), 137.8 (Cq arom), 135.7 (CH arom), 134.1 (CH arom), 132.4 (CH arom), 131.5 (Cq arom), 129.2 (CH arom), 129.0 (CH arom), 127.1 (CH arom), 121.4 (Cq arom), 120.3 (Cq arom), 104.6 (C alkyne), 97.8 (C alkyne), 35.1 (Cq-*t*Bu), 29.3 (*t*Bu), 0.0 (SiMe₃).

5-(tert-butyl)-4-hydroxy-4'-((trimethylsilyl)ethynyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyde (39)

C₂₂H₂₆O₂Si

MW: 350.53 g.mol⁻¹



Refer to Procedure (38)

boronic ester (3) (2 equiv. 4.0 mmol, 1.2 g)

[2-(4-bromophenyl)ethynyl] trimethylsilane (1 equiv., 2 mmol, 500 mg)

Pd(PPh₃)₄ (0.06 equiv., 0.1 mmol, 137 mg)

Na₂CO₃ (1 equiv., 2 mmol, 209.3 mg)

Purification by silica-gel column chromatography (pentane/EtOAc : 95/5) afforded 394 mg of compound (39) as an orange wax (1.1 mmol, 57% yield).

rf (pentane/ EtOAc : 95/5) = 0.88

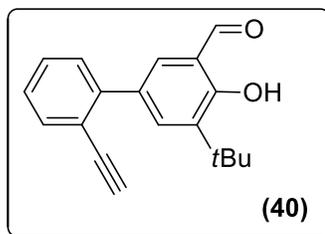
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 11.82 (s, 1H, OH), 9.96 (s, 1H, COH), 7.75 (d, 1H, J^m=2.2 Hz), 7.60 (d, 1H, J^m=2.2 Hz), 7.58 – 7.46 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 0.27 (s, 9H).

¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 197.3 (COH), 161.0 (Cq arom-OH), 140.2 (Cq arom), 139.1 (Cq arom), 133.0 (2 CH arom), 131.7 (CH arom), 128.7 (Cq arom), 128.6 (Cq arom), 126.5 (2 CH arom), 122.1 (Cq arom), 120.9 (CH arom), 105.0 (C alkyne), 95.2 (C alkyne), 35.2 (Cq-tBu), 29.4 (tBu), 0.1 (SiMe₃).

5-(*tert*-butyl)-2'-ethynyl-4-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyde (40)

C₁₉H₁₈O₂

MW: 278.35 g.mol⁻¹



A 10 mL, one-necked, round-bottomed flask was charged with a solution of 5-(*tert*-butyl)-4-hydroxy-2'-((trimethylsilyl)ethynyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyde (**38**) (1.2 mmol, 422 mg) in a mixture of THF (2.6 mL)/MeOH (2.6 mL). TBAF (2 equiv., 2.4 mmol, 0.7 mL) was added with continuous stirring. The reaction mixture was further stirred for 18 h at 25 °C.

The resulting mixture was diluted with EtOAc (20 mL) and washed with water (50 mL). The organic layer was separated and washed with saturated aqueous solution of NaHCO₃ (pH=8) then with a brine solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate and filtered and the solvents were removed by rotary evaporation to give crude product. Purification by silica-gel column chromatography (PE/EtOAc : 95/5) afforded 239.5 mg of compound (**40**) as yellow wax (0.86 mmol, 71% yield).

rf (PE/ EtOAc : 95/5) = 0.56

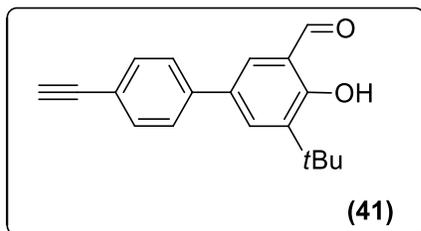
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 11.86 (s, 1H, OH), 9.93 (s, 1H, COH), 7.86 (d, 1H, *J*^m=2.5 Hz), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.48 – 7.28 (m, 3H), 3.01 (s, 1H), 1.47 (s, 9H).

¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 197.3 (COH), 160.9 (Cq arom-OH), 143.3 (Cq arom), 137.8 (Cq arom), 135.8 (CH arom), 134.2 (CH arom), 132.4 (CH arom), 131.3 (Cq arom), 129.3 (CH arom), 129.3 (CH arom), 127.2 (CH arom), 120.5 (Cq arom), 120.4 (Cq arom), 83.3 (Cq alkyne), 80.6 (CH alkyne), 35.2 (Cq-*t*Bu), 29.4 (*t*Bu).

5-(*tert*-butyl)-4'-ethynyl-4-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyde (41)

C₁₉H₁₈O₂

MW: 278.35 g.mol⁻¹



Refer to Procedure (40)

5-(*tert*-butyl)-4-hydroxy-4'-((trimethylsilyl)ethynyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyde (39) (1.1 mmol, 394 mg)

THF (2.4 mL)

MeOH (2.4 mL)

TBAF (2 equiv., 2.2 mmol, 0.6 mL)

Purification by silica-gel column chromatography (PE/ EtOAc: 95/5) afforded 209.6 mg of compound (41) as yellow wax (0.8 mmol, 67% yield).

rf (PE/ EtOAc : 95/5) = 0.69

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 11.83 (s, 1H, OH), 9.96 (s, 1H, COH), 7.75 (d, 1H, *J*^m=2.5 Hz), 7.60 (d, 1H, *J*^m=2.5 Hz), 7.59 – 7.48 (m, 4H), 3.14 (s, 1H), 1.47 (s, 9H).

¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 197.3 (COH), 161.1 (Cq arom-OH), 140.6 (Cq arom), 139.2 (Cq arom), 133.0 (2 CH arom), 132.8 (Cq arom), 131.6 (Cq arom), 130.2 (CH arom), 126.7 (2 CH arom), 120.9 (Cq arom), 120.9 (CH arom), 83.6 (Cq alkyne), 78.0 (CH alkyne), 35.2 (Cq-*t*Bu), 29.4 (*t*Bu).

Synthesis of salen ligand

General Procedure

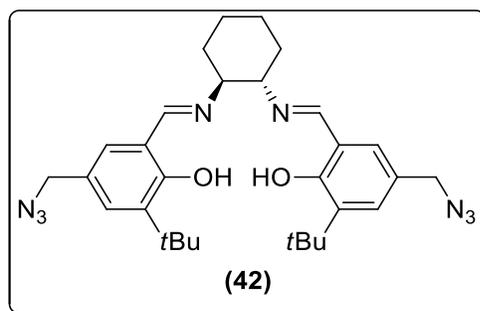
A 50 mL, two-necked, round-bottomed flask equipped with a reflux condenser was charged with a solution of aldehyde (2 equiv., 0.7 mmol) in THF (25 mL). Molecular sieves (4 Å) and diamine (1 equiv., 0.35 mmol) were added under argon with continuous stirring. The reaction mixture was further stirred for 24 h at 70 °C. After cooling to room temperature and filtration to remove molecular sieves and washing with THF, the filtrate was concentrated by rotary evaporation.

Salen (42)

C₃₀H₄₀N₈O₂

MW: 544.69 g.mol⁻¹

Exact Mass: 544.33 g.mol⁻¹



5-(azidomethyl)-3-(*tert*-butyl)-2-hydroxybenzaldehyde (**31**) (2 equiv., 0.7 mmol, 163.3 mg).

(1*S*,2*S*)-(+)-1,2-diaminocyclohexane (1 equiv., 0.35 mmol, 40.0 mg).

Salen (**42**) (0.35 mmol, 190.6 mg, quantitative yield, brown paste).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 13.99 (s, 2H, OH), 8.29 (s, 2H, CN), 7.17 (d, 2H, *J*^m=2.2 Hz), 6.95 (d, 2H, *J*^m=2.2 Hz), 4.19 (s, 4H), 3.41-3.30 (m, 2H), 2.08-1.66 (m, 8H), 1.41 (s, 18H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 165.3 (2 CN), 160.6 (2 Cq arom-OH), 138.0 (2 Cq arom), 129.7 (4 CH arom), 124.5 (2 Cq arom), 118.5 (2 Cq arom), 72.4 (2 CH), 54.9 (2 CH₂N₃), 35.0 (2 Cq-*t*Bu), 33.1 (2 CH₂), 29.4 (2 *t*Bu), 24.4 (2 CH₂).

Experimental section

HRMS (ESI +): calcd for $C_{30}H_{41}N_8O_2$ 545.3347 found 545.3327, calcd for $C_{30}H_{40}N_8NaO_2$ 567.3166 found 567.3153.

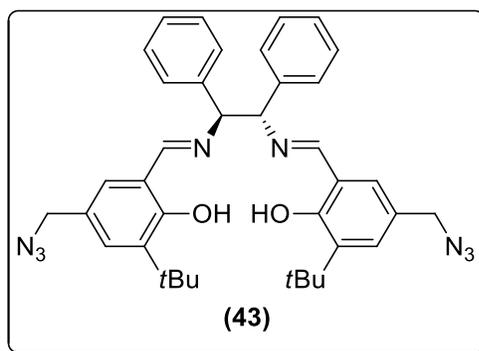
IR (ATR, ν cm^{-1}) 3253, 2962, 2910, 2868, 2092, 1626, 1595, 1440.

Salen (43)

$C_{38}H_{42}N_8O_2$

MW: 642.79 $g \cdot mol^{-1}$

Exact Mass: 642.34 $g \cdot mol^{-1}$



5-(azidomethyl)-3-(*tert*-butyl)-2-hydroxybenzaldehyde (**31**) (2 equiv., 0.7 mmol, 163.3 mg).

(1*S*,2*S*)-(-)-1,2-diphenyl-1,2-ethanediamine (1 equiv., 0.35 mmol, 74.3 mg).

Salen (**43**) (0.35 mmol, 225 mg, quantitative yield, shiny yellow powder).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (TMS, ppm): 13.90 (s, 2H, OH), 8.34 (s, 2H, CN), 7.33-7.14 (m, 12H), 6.94 (d, 2H, $J^m=2.1$ Hz), 4.74 (s, 2H), 4.18 (s, 4H), 1.42 (s, 18H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (TMS, ppm): 166.7 (2 CN), 160.5 (2 Cq arom-OH), 139.3 (2 C arom), 138.1 (2 C arom), 130.1 (2 C arom), 129.9 (2 C arom), 128.6 (4 C arom), 128.1 (4 C arom), 127.8 (2 C arom), 124.7 (2 C arom), 118.5 (2 C arom), 80.1 (2 CH), 54.8 (2 CH_2N_3), 35.0 (2 Cq-*t*Bu), 29.4 (2 *t*Bu).

HRMS (ESI+): calcd for $C_{38}H_{43}N_8O_2$ 643.3503 found 643.3489, calcd for $C_{38}H_{42}N_8NaO_2$ 665.3323 found 665.3317.

IR (ATR, ν cm^{-1}) 3253, 3032, 2960, 2911, 2871, 2091, 1626, 1596, 1440.

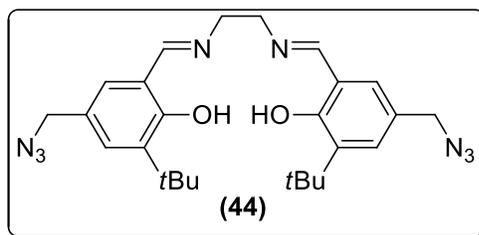
Experimental section

Salen (44)

C₂₆H₃₄N₈O₂

MW: 490.60 g.mol⁻¹

Exact Mass: 490.28 g.mol⁻¹



5-(azidomethyl)-3-(*tert*-butyl)-2-hydroxybenzaldehyde (**31**) (2 equiv., 0.7 mmol, 163.3 mg).

ethylenediamine (1 equiv., 0.35 mmol, 21.0 mg).

Salen (**44**) (0.33 mmol, 161.4 mg, 94 % yield, mustard yellow solid).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 13.91 (s, 2H, OH), 8.33 (s, 2H, CN), 7.19 (bs, 2H), 7.00 (bs, 2H), 4.20 (s, 4H), 3.88 (s, 4H), 1.39 (s, 18H).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 167.1 (2 CN), 160.7 (2 Cq arom-OH), 138.4 (2 Cq arom), 130.0 (2 CH arom), 129.7 (2 CH arom), 124.7 (2 Cq arom), 118.5 (2 Cq arom), 59.5 (2 CH₂), 54.9 (2 CH₂N₃), 35.0 (2 Cq-*t*Bu), 29.4 (2 *t*Bu).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₆H₃₅N₈O₂ 491.2877 found 491.2863, calcd for C₂₆H₃₄N₈NaO₂ 513.2697 found 513.2677.

IR (ATR, ν cm⁻¹) 3003, 2917, 2866, 2090, 1637, 1486, 1443.

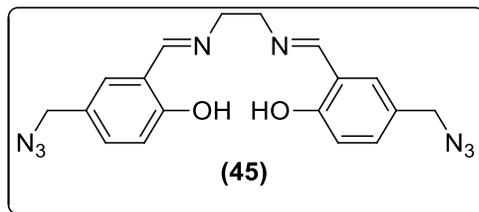
Experimental section

Salen (45)

$C_{18}H_{18}N_8O_2$

MW: 378.39 g.mol⁻¹

Exact Mass: 378.16 g.mol⁻¹



5-(azidomethyl)-2-hydroxybenzaldehyde (**33**) (2 equiv., 0.7 mmol, 124.0 mg).

ethylenediamine (1 equiv., 0.35 mmol, 21.0 mg).

Salen (**45**) (0.34 mmol, 127.1 mg, 96 % yield, yellow powder).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 13.22 (s, 2H, OH), 8.37 (s, 2H, CN), 7.25 (dd, 2H, $J^o=8.2$ Hz, $J^m=2.4$ Hz), 7.19 (d, 2H, $J^m=2.4$ Hz), 6.96 (d, 2H, $J^o=8.2$ Hz), 4.26 (s, 4H), 3.97 (s, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 166.3 (2 CN), 161.3 (2 Cq arom-OH), 132.8 (2 CH arom), 131.5 (2 CH arom), 125.8 (2 Cq arom), 118.6 (2 Cq arom), 117.8 (2 CH arom), 59.8 (2 CH₂), 54.4 (2 CH₂N₃).

HRMS (ESI+): calcd for C₁₈H₁₉N₈O₂ 379.1625 found 379.1619, calcd for C₁₈H₁₈N₈NaO₂ 401.1445 found 401.1437.

IR (ATR, ν cm⁻¹) 2120, 1635, 1586, 1494, 1444, 1404.

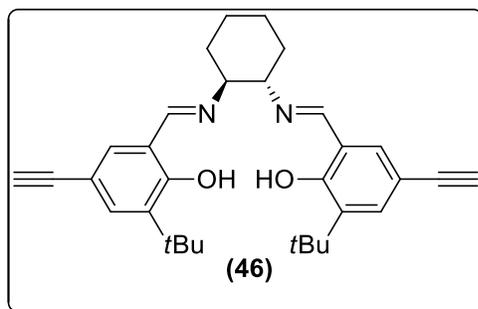
Experimental section

Salen (46)

$C_{32}H_{38}N_2O_2$

MW: 482.66 g.mol⁻¹

Exact Mass: 482.29 g.mol⁻¹



3-(*tert*-butyl)-5-ethynyl-2-hydroxybenzaldehyde (**35**) (2 equiv., 0.7 mmol, 141.6 mg).

(1S,2S)-(+)-1,2-diaminocyclohexane (1 equiv., 0.35 mmol, 40.0 mg).

Salen (**46**) (0.35 mmol, 168.9 mg, quantitative yield, shiny yellow powder).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 14.16 (s, 2H, OH), 8.22 (s, 2H, CN), 7.37 (d, 2H, *J*^m=2.1 Hz), 7.16 (d, 2H, *J*^m=2.1 Hz), 3.43-3.27 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.14-1.61 (m, 8H), 1.39 (s, 18H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 165.0 (2 CN), 161.4 (2 Cq arom-OH), 138.0 (2 Cq arom), 133.8 (2 CH arom), 133.3 (2 CH arom), 118.4 (2 Cq arom), 111.3 (2 Cq arom), 84.0 (2 Cq alkyne), 75.1 (2 CH alkyne), 72.3 (2 CH), 35.0 (2 Cq-*t*Bu), 33.0 (2 CH₂), 29.3 (2 *t*Bu), 24.3 (2 CH₂).

HRMS (ESI+): calcd for C₃₂H₃₉N₂O₂ 483.3006 found 483.2980, calcd for C₃₂H₃₈N₂NaO₂ 505.2825 found 505.2809.

IR (ATR, ν cm⁻¹) 3296, 2937, 2862, 2105, 1628, 1591, 1465, 1438.

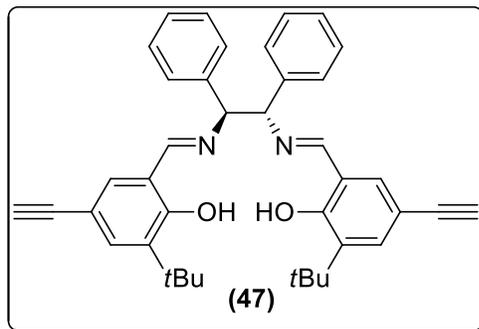
Experimental section

Salen (47)

C₄₀H₄₀N₂O₂

MW: 580.76 g.mol⁻¹

Exact Mass: 580.31 g.mol⁻¹



3-(*tert*-butyl)-5-ethynyl-2-hydroxybenzaldehyde (**35**) (2 equiv., 0.7 mmol, 141.6 mg).

(1*S*,2*S*)-(-)-1,2-diphenyl-1,2-ethanediamine (1 equiv., 0.35 mmol, 74.3 mg).

Salen (**47**) (0.1 mmol, 63.0 mg, 31% yield, shiny yellow powder).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 14.08 (s, 2H, OH), 8.25 (s, 2H, CN), 7.38 (d, 2H, *J_m* = 2.0 Hz), 7.29-7.17 (m, 10H), 7.14 (d, 2H, *J_m* = 2.0 Hz), 4.72 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 1.41 (s, 18H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 166.4 (2 CN), 161.2 (2 C_q arom-OH), 139.0 (2 C arom), 138.0 (2 C arom), 134.1 (2 C arom), 133.7 (2 C arom), 128.6 (4 C arom), 128.1 (4 C arom), 128.0 (2 C arom), 118.4 (2 C arom), 111.5 (2 C arom), 83.9 (2 C_q alkyne), 80.1 (2 CH), 75.2 (2 CH alkyne), 35.0 (2 C_q-*t*Bu), 29.3 (2 *t*Bu).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₄₀H₄₁N₂O₂ 581.3163 found 581.3149, calcd for C₄₀H₄₀N₂NaO₂ 603.2982 found 603.2976.

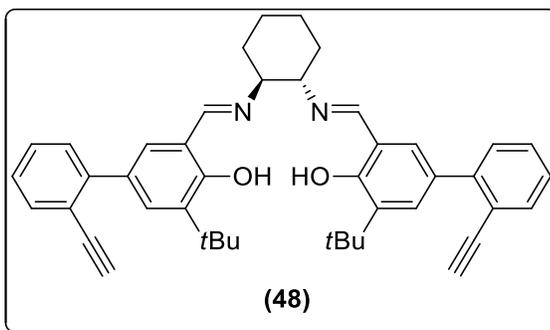
IR (ATR, ν cm⁻¹) 3291, 2958, 2911, 2872, 2105, 1625, 1588, 1438.

Salen (48)

C₄₄H₄₆N₂O₂

MW: 634.85 g.mol⁻¹

Exact Mass: 634.36 g.mol⁻¹



5-(*tert*-butyl)-4'-ethynyl-4-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyde (**40**) (2 equiv., 0.7 mmol, 200 mg).

(1*S*,2*S*)-(+)-1,2-diaminocyclohexane (1 equiv., 0.35 mmol, 41.0 mg).

Salen (**48**) (0.3 mmol, 182.5 mg, 80% yield, green solid).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 14.02 (s, 2H, OH), 8.33 (s, 2H, CN), 7.63-7.50 (m, 4H), 7.42-7.15 (m, 8H), 3.43-3.33 (m, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.12-1.71 (m, 8H), 1.43 (s, 18H).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 165.8 (2 CN), 160.2 (2 Cq arom-OH), 144.2 (2 Cq arom), 136.7 (2 Cq arom), 134.0 (2 CH arom), 131.0 (2 CH arom), 130.5 (2 CH arom), 129.7 (2 Cq arom), 129.4 (2 CH arom), 129.1 (2 CH arom), 126.6 (2 CH arom), 120.3 (2 Cq arom), 118.4 (2 Cq arom), 80.3 (2 Cq alkyne), 77.2 (2 CH alkyne), 72.4 (2 CH), 35.1 (2 Cq-*t*Bu), 33.3 (2 CH₂), 29.6 (2 *t*Bu), 24.4 (2 CH₂).

HRMS (ESI +): calcd for C₄₄H₄₇N₂O₂ 635.3632 found 635.3611.

IR (ATR, ν cm⁻¹) 3323, 2942, 2865, 2121, 1634, 1588, 1493, 1442.

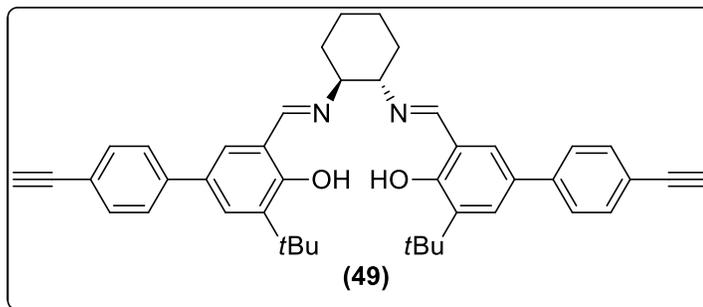
Experimental section

Salen (49)

C₄₄H₄₆N₂O₂

MW: 634.85 g.mol⁻¹

Exact Mass: 634.36 g.mol⁻¹



5-(*tert*-butyl)-2'-ethynyl-4-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyde (**41**) (2 equiv., 0.7 mmol, 200 mg).

(1*S*,2*S*)-(+)-1,2-diaminocyclohexane (1 equiv., 0.35 mmol, 41.0 mg).

Salen (**49**) (0.26 mmol, 166.5 mg, 73 % yield, shiny yellow powder).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 13.89 (s, 2H, OH), 8.20 (s, 2H, CN), 7.51-7.23 (m, 8H), 7.13 (bs, 2H), 7.04 (bs, 2H), 3.33-3.16 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.01-1.53 (m, 8H), 1.30 (s, 18H).

¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ (TMS, ppm): 165.9 (2 CN), 160.5 (2 Cq arom-OH), 141.5 (2 Cq arom), 137.9 (2 Cq arom), 132.6 (4 CH arom), 129.9 (2 Cq arom), 128.3 (2 CH arom), 128.2 (2 CH arom), 126.4 (4 CH arom), 120.2 (2 Cq arom), 118.8 (2 Cq arom), 88.2 (2 Cq alkyne), 83.8 (2 CH alkyne), 72.5 (2 CH), 35.0 (2 Cq-*t*Bu), 33.1 (2 CH₂), 29.5 (2 *t*Bu), 24.4 (2 CH₂).

HRMS (ESI +): calcd for C₄₄H₄₇N₂O₂ 635.3632 found 635.3608.

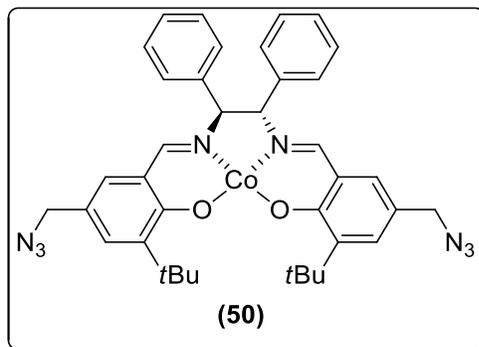
IR (ATR, ν cm⁻¹) 3297, 2962, 2863, 2108, 1629, 1607, 1467, 1442.

Cobalt complex (50)

$C_{38}H_{40}CoN_8O_2$

MW: 699.71 g.mol⁻¹

Exact Mass: 699.26 g.mol⁻¹



A Schlenk tube thoroughly maintained under a dry argon atmosphere was charged with a solution of salen (**43**) (0.1 mmol, 64.3 mg) in degassed THF (18 mL). A solution of $Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (1.2 equiv., 0.12 mmol, 29.9 mg) in degassed methanol (18 mL) was transferred via cannula into the Schlenk flask. The reaction mixture was further stirred for 72 h at 25 °C.

The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DCM and cold methanol was added dropwise to form a precipitate. The product was filtered and the residue was washed with methanol to afford 64.4 mg of (**50**) as brown powder (0.09 mmol, 92% yield).

HRMS (ESI +): calcd for $C_{38}H_{41}CoN_8O_2$ 700.2679 found 700.2670.

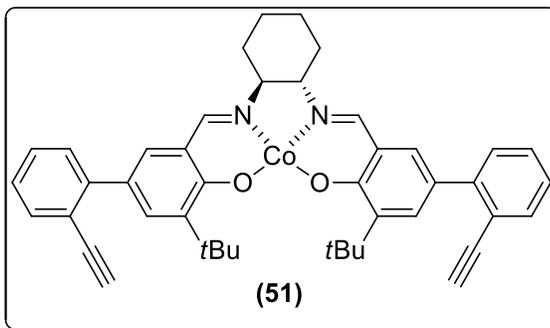
IR (ATR, ν cm⁻¹) 3245, 2952, 2079, 2008, 1977, 1586, 1419.

Cobalt complex (51)

$C_{44}H_{44}CoN_2O_2$

MW: 691.77 $g \cdot mol^{-1}$

Exact Mass: 691.27 $g \cdot mol^{-1}$



Refer to Procedure (50).

Salen (48) (0.1 mmol, 63.5 mg).

$Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (1.2 equiv., 0.12 mmol, 29.9 mg).

The product was filtered and the residue was washed with methanol to afford 56.0 mg of (51) as black powder (0.08 mmol, 81% yield).

HRMS (ESI +): calcd for $C_{44}H_{44}CoN_2O_2$ 691.2729 found 691.2717.

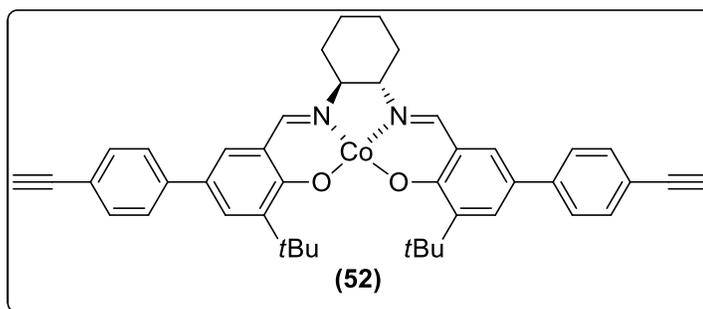
IR (ATR, ν cm^{-1}) 3297, 2947, 2865, 2128, 1608, 1529, 1431, 1405

Cobalt complex (52)

$C_{44}H_{44}CoN_2O_2$

MW: 691.77 $g \cdot mol^{-1}$

Exact Mass: 691.27 $g \cdot mol^{-1}$



Experimental section

Refer to Procedure **(50)**.

Salen **(49)** (0.1 mmol, 63.5 mg).

Co(OAc)₂·4H₂O (1.2 equiv., 0.12 mmol, 29.9 mg).

The product was filtered and the residue was washed with methanol to afford 58.8 mg of **(52)** as dark brown powder (0.09 mmol, 85 % yield).

HRMS (ESI +): calcd for C₄₄H₄₄CoN₂O₂ 691.2729 found 691.2725.

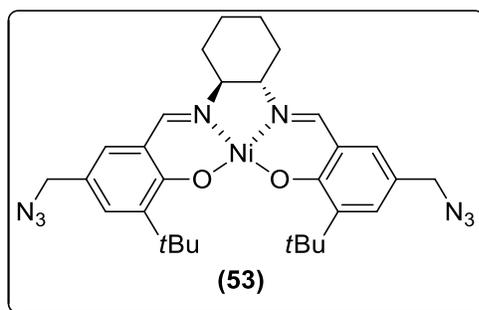
IR (ATR, ν cm⁻¹) 3290, 2956, 2867, 2109, 1603, 1438, 1422.

Nickel complex **(53)**

C₃₀H₃₈N₈NiO₂

MW: 601.37 g.mol⁻¹

Exact Mass: 600.25 g.mol⁻¹



A Schlenk tube thoroughly maintained under a dry argon atmosphere was charged with a solution of salen **(42)** (0.1 mmol, 54.5 mg) in degassed THF (18 mL). A solution of Ni(OAc)₂·4H₂O (9 equiv., 0.9 mmol, 224 mg) in degassed methanol (18 mL) was transferred via cannula into the Schlenk flask. The reaction mixture was further stirred for 4 h at 70 °C with the formation of a precipitate.

The mixture was cooled and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DCM and cold methanol was added dropwise to form a precipitate. The product was filtered and the residue was washed with methanol to afford 18.0 mg of **(53)** as coral red needles (0.03 mmol, 30% yield).

Experimental section

HRMS (ESI+): calcd for $C_{30}H_{38}N_8NiO_2$ 600.2466 found 600.2415, calcd for $C_{30}H_{38}N_8NaNiO_2$ 623.2363 found 623.2313.

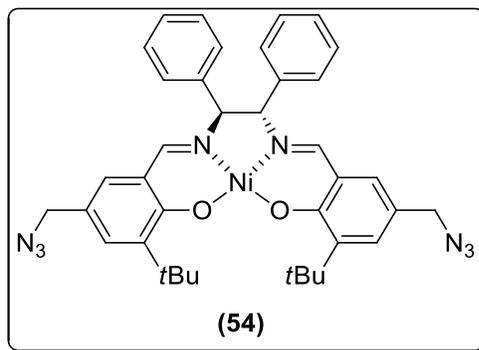
IR (ATR, ν cm^{-1}) 2953, 2922, 2869, 2093, 1616, 1540, 1440, 1423.

Nickel complex (54)

$C_{38}H_{40}N_8NiO_2$

MW: 699.47 $g \cdot mol^{-1}$

Exact Mass: 698.26 $g \cdot mol^{-1}$



Refer to Procedure **(53)**.

Salen **(43)** (0.1 mmol, 64.3 mg).

$Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (9 equiv., 0.9 mmol, 224 mg).

The product was filtered and the residue was washed with methanol to afford 37.8 mg of **(54)** as brown powder (0.05 mmol, 54% yield).

HRMS (ESI+): calcd for $C_{38}H_{40}N_8NiO_2$ 698.2622 found 698.2606, calcd for $C_{38}H_{40}N_8NaNiO_2$ 721.2520 found 721.2504.

IR (ATR, ν cm^{-1}) 2956, 2923, 2853, 2091, 1609, 1537, 1453, 1420.

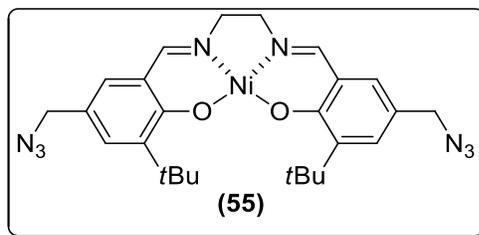
Nickel complex (55)

$C_{26}H_{32}N_8NiO_2$

MW: 547.28 $g \cdot mol^{-1}$

Exact Mass: 546.20 $g \cdot mol^{-1}$

Experimental section



Refer to Procedure (53).

Salen (44) (0.1 mmol, 49.1 mg).

Ni(OAc)₂·4H₂O (9 equiv., 0.9 mmol, 224 mg).

The product was filtered and the residue was washed with methanol to afford 29.6 mg of (55) as brown mustard powder (0.05 mmol, 54% yield).

HRMS (ESI +): calcd for C₂₆H₃₂N₈NaNiO₂ 569.1894 found 569.1893.

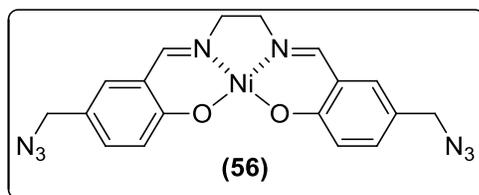
IR (ATR, ν cm⁻¹) 2950, 2915, 2871, 2095, 1618, 1541, 1442, 1423.

Nickel complex (56)

C₁₈H₁₆N₈NiO₂

MW: 435.07 g.mol⁻¹

Exact Mass: 434.07 g.mol⁻¹



Refer to Procedure (53).

Salen (45) (0.1 mmol, 37.8 mg).

Ni(OAc)₂·4H₂O (9 equiv., 0.9 mmol, 224 mg).

The product was filtered and the residue was washed with methanol to afford 28.7 mg of (56) as orange foils (0.07 mmol, 66% yield).

Experimental section

HRMS (ESI +): calcd for $C_{18}H_{16}N_8NaNiO_2$ 457.0642 found 457.0610.

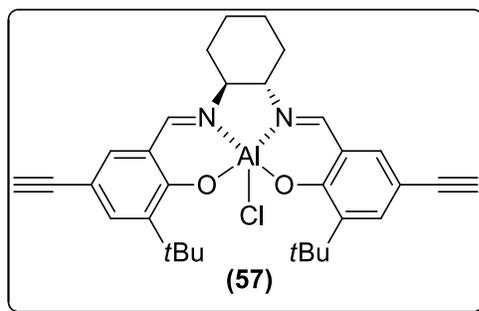
IR (ATR, ν cm^{-1}) 2935, 2101, 1623, 1538, 1476.

Aluminium complex (**57**)

$C_{32}H_{36}AlClN_2O_2$

MW: 543.07 $g \cdot mol^{-1}$

Exact Mass: 542.23 $g \cdot mol^{-1}$



A Schlenk tube thoroughly maintained under a dry argon atmosphere was charged with a solution of salen (**46**) (0.1 mmol, 48.3 mg) in degassed THF (18 mL). A solution of diethyl aluminium chloride (1 equiv., 0.1 mmol, 0.1 mL) in toluene was added slowly. The reaction mixture was further stirred for 2 h at 25 °C.

After removal of solvents under reduced pressure, the resulting solid was rinsed with 20 mL of hexanes and dried in vacuum to afford 43.45 mg of (**57**) as a shiny brown powder (0.08 mmol, 80% yield).

HRMS (ESI +): calcd for $C_{32}H_{37}AlClN_2O_2$ 543.2353 found 543.2364.

IR (ATR, ν cm^{-1}) 3310, 2952, 2867, 2102, 1633, 1544, 1462, 1442, 1413.

APPENDICES

Appendices

Calixsalen (7)		
Time (min)	conv. (%)	n (mmol)
0	0	0
5	45	0.77
15	57	0.97
45	62	1.05
90	72	1.22
1200	100	1.70

Calixsalen (7b)		
Time (min)	conv. (%)	n (mmol)
0	0	0
5	1	0.02
15	3	0.05
45	15	0.26
90	34	0.58
1200	55	0.94

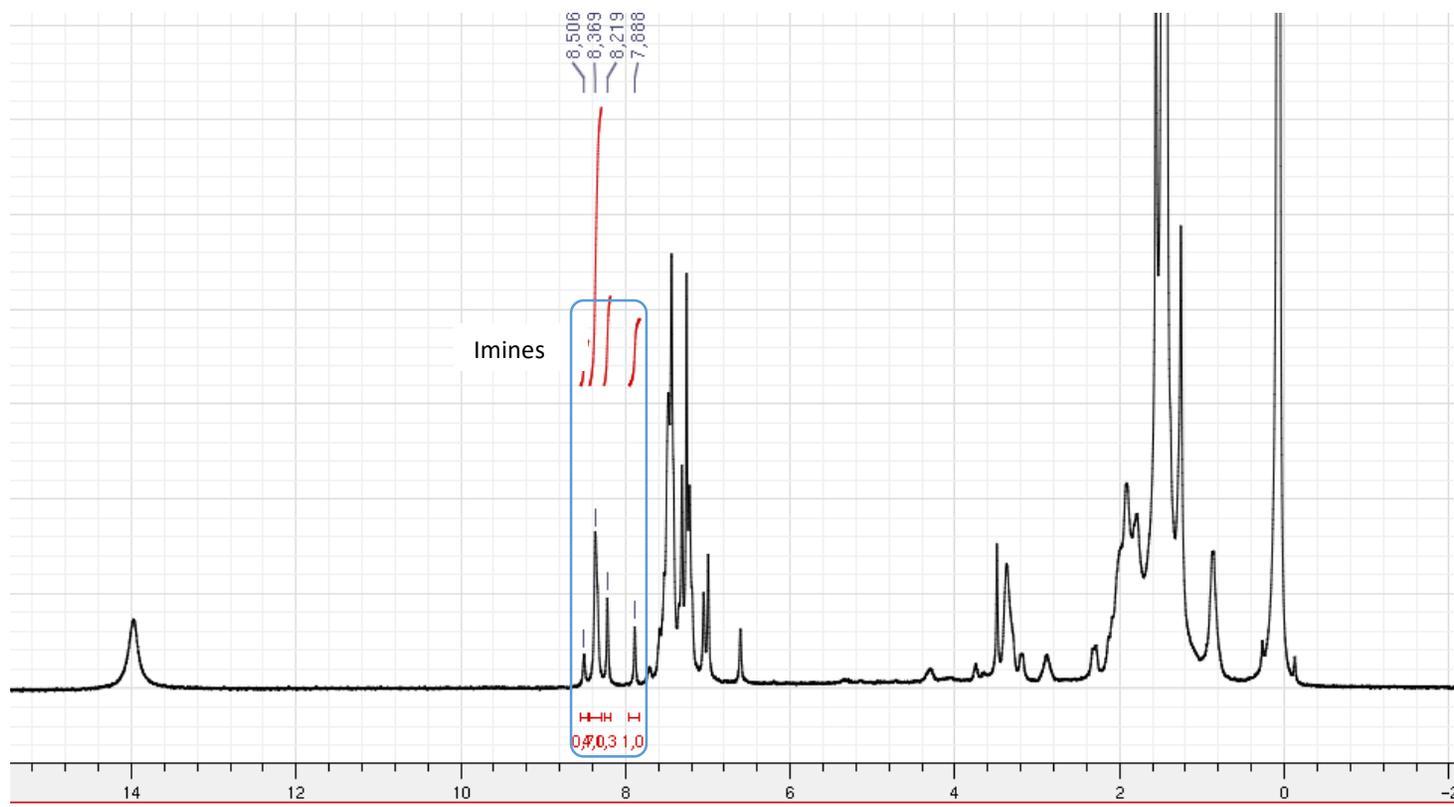
Calixsalen (7c)		
Time (min)	conv. (%)	n (mmol)
0	0	0
10	69	1.17
30	74	1.26
60	86	1.46
180	90	1.53
1200	100	1.70

The conversions were calculated based on the following equation: $\text{conversion (\%)} = 100 * (1 - \frac{A(S_t) * A(IS_0)}{A(IS_t) * A(S_0)})$.

A= Area, S= Substrate, IS= Internal Standard.

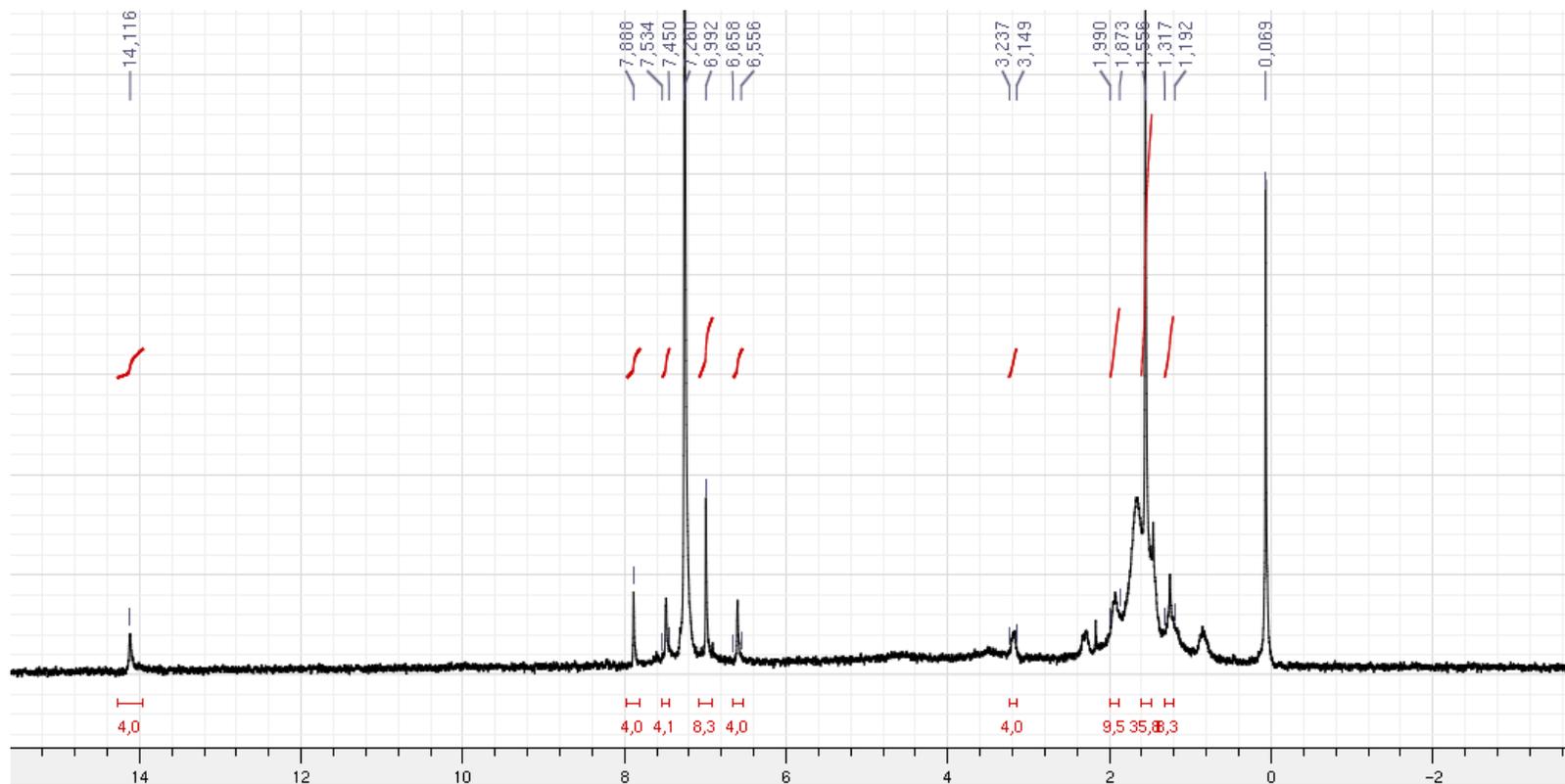
Appendix A.1 Kinetic study for the first run of each catalysts.

Appendices



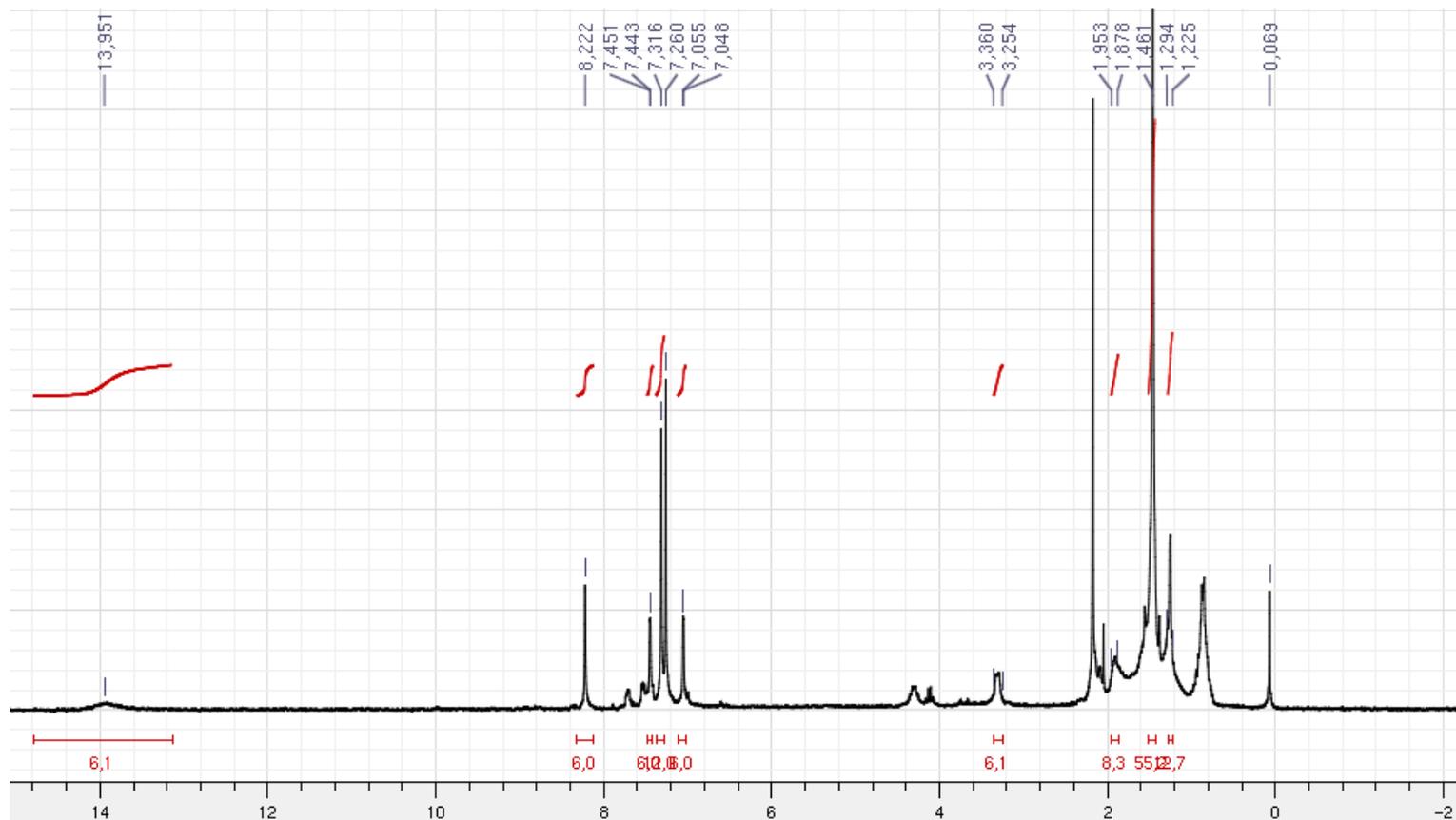
Appendix A.2 $^1\text{H-NMR}$ of (*S,S*)-calixsalen (**5**) (CDCl_3).

Appendices



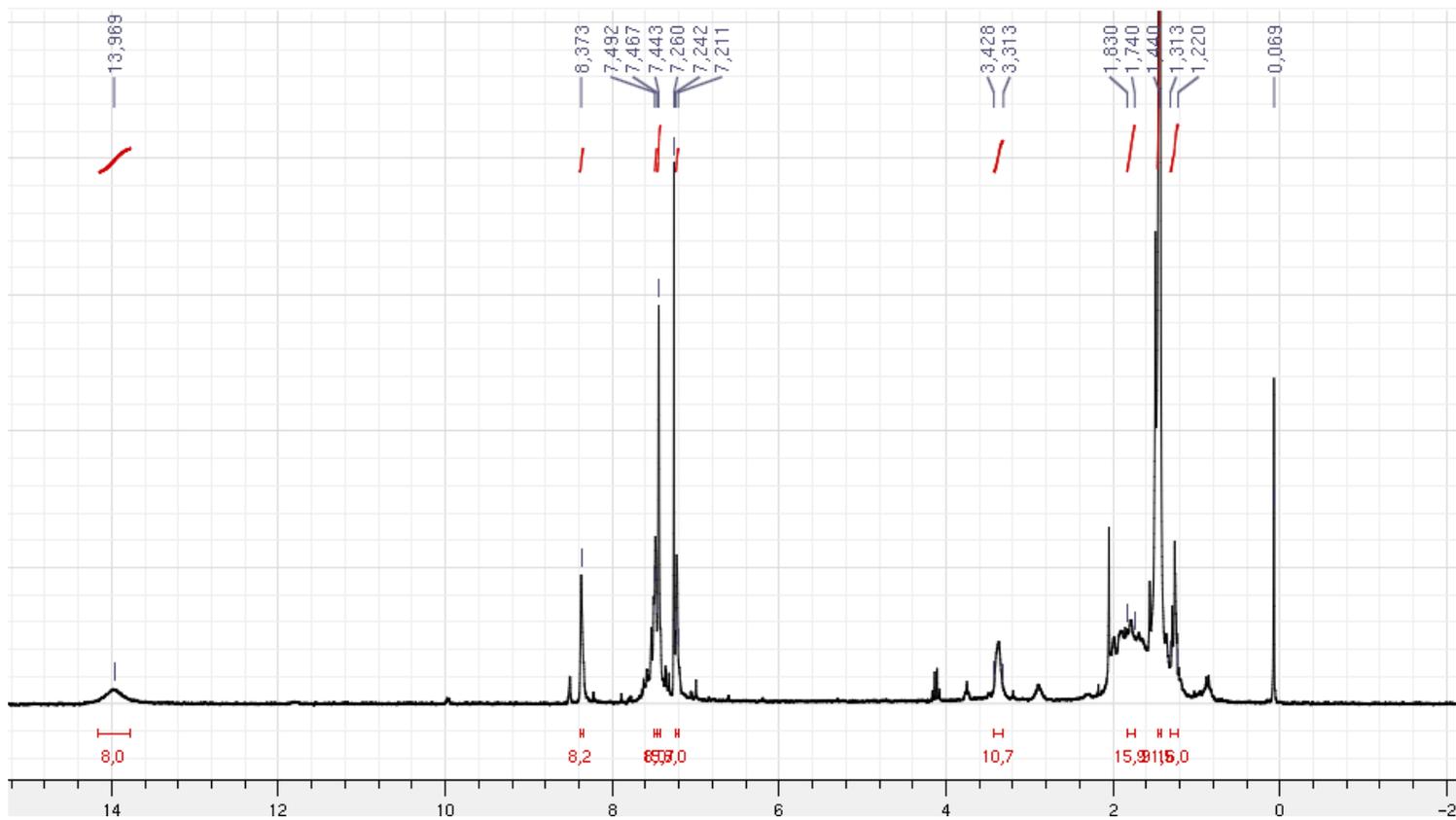
Appendix A.3 $^1\text{H-NMR}$ of (S,S) -calixsalen (5a) (CDCl_3).

Appendices



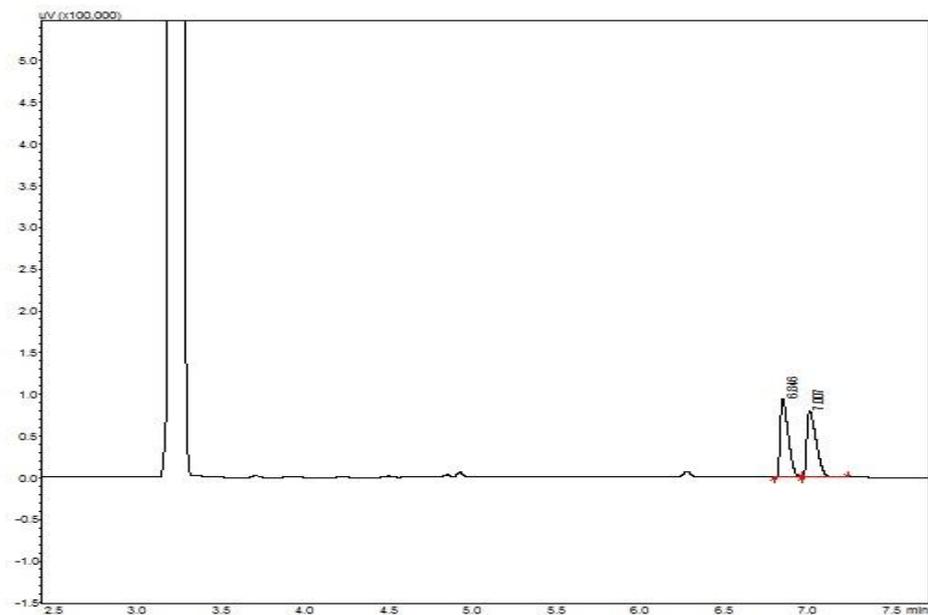
Appendix A.4 $^1\text{H-NMR}$ of (*S,S*)-calixsalen (**5b**) (CDCl_3).

Appendices



Appendix A.5 ¹H-NMR of (S,S)-calixsalen (5c) (CDCl₃).

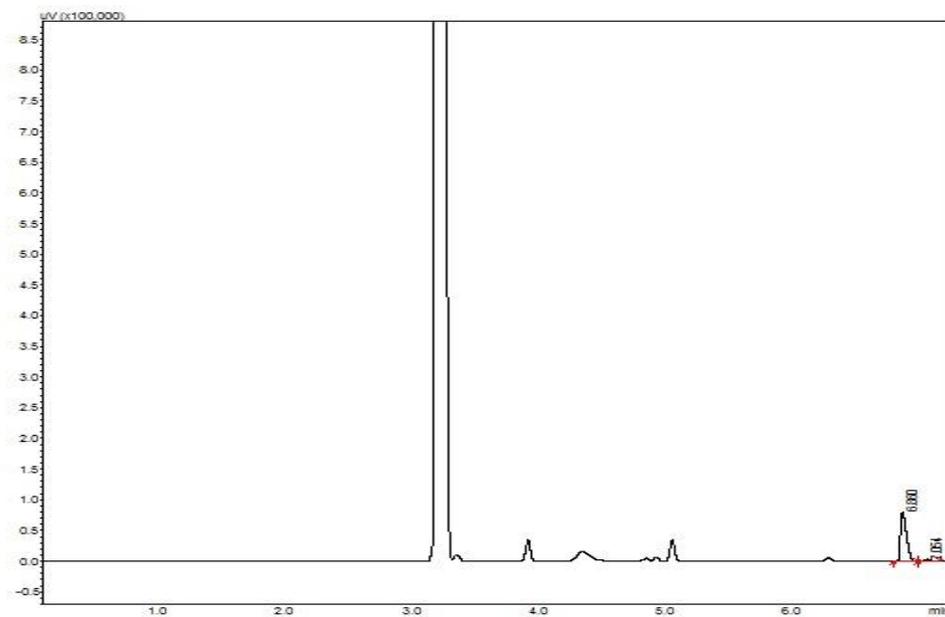
Appendices



Retention time (min)	Area (%)
6.8	50.1
7.0	49.8

Appendix A.6 Determination of the enantioselectivity of the dynamic HKR of epibromohydrin (racemic mixture).

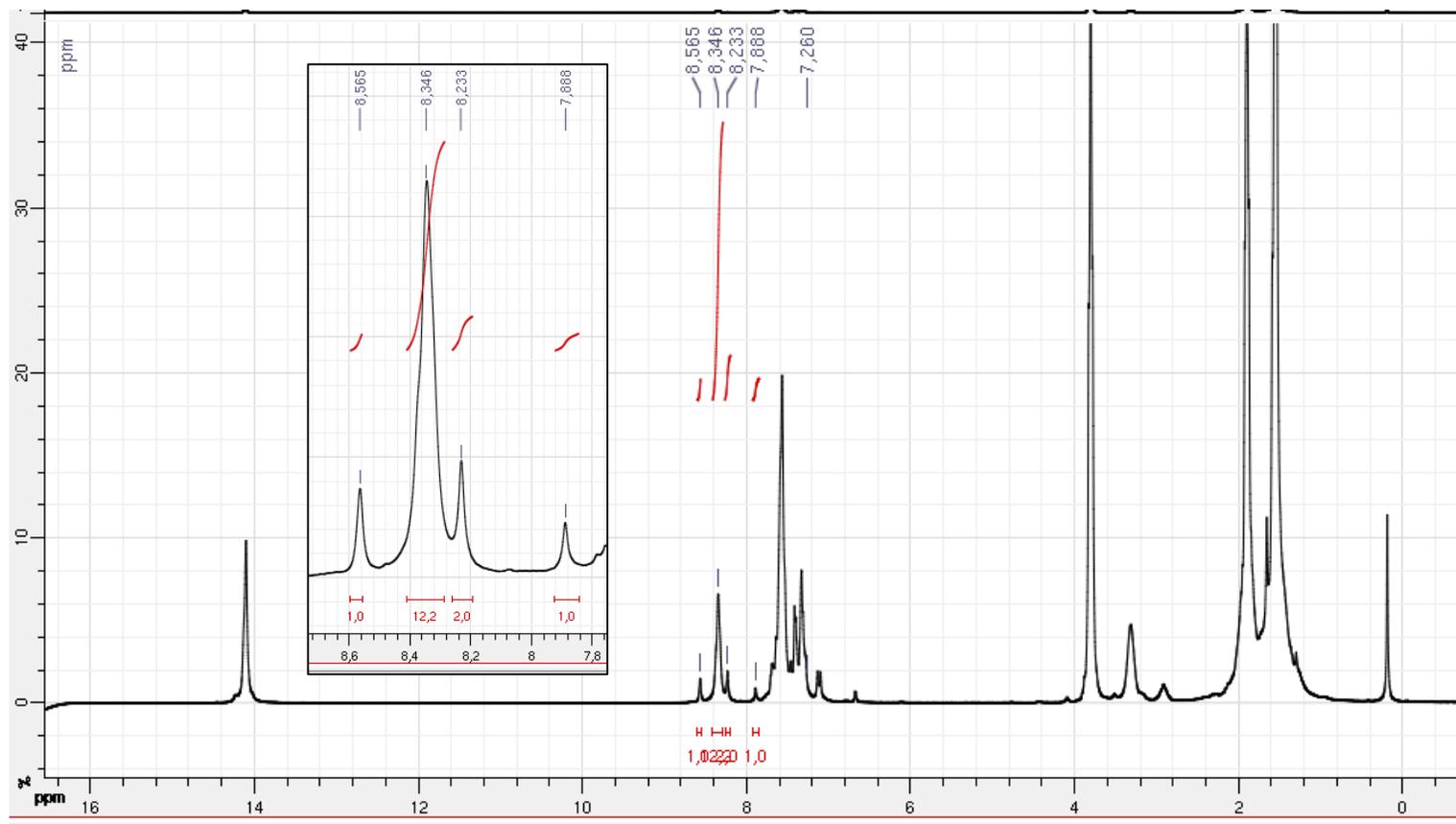
Appendices



Retention time (min)	Area (%)
6.8	95.7
7.0	4.2

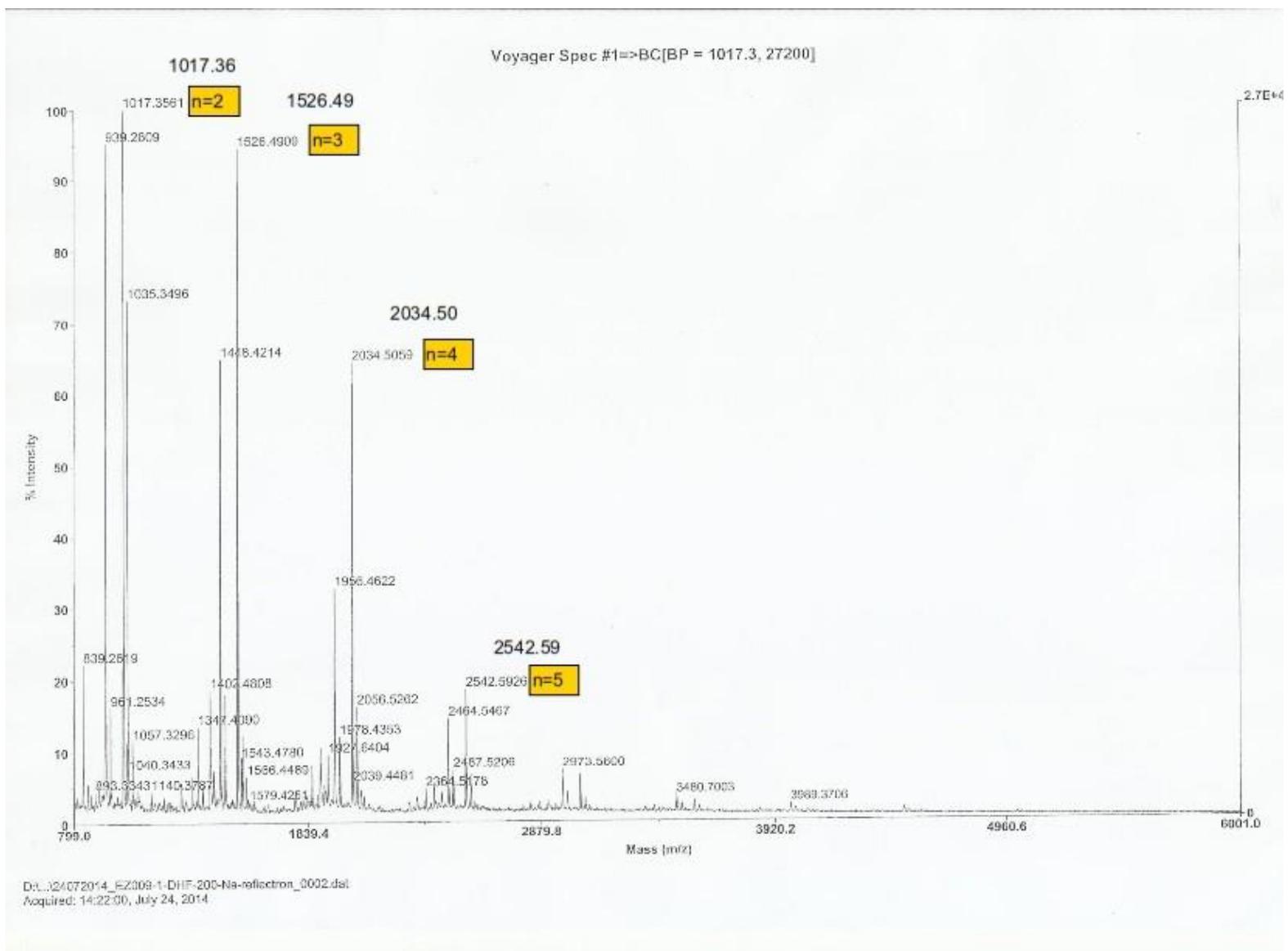
Appendix A.7 Determination of the enantioselectivity of the dynamic HKR of epibromohydrin (Table 7 – entry 1).

Appendices



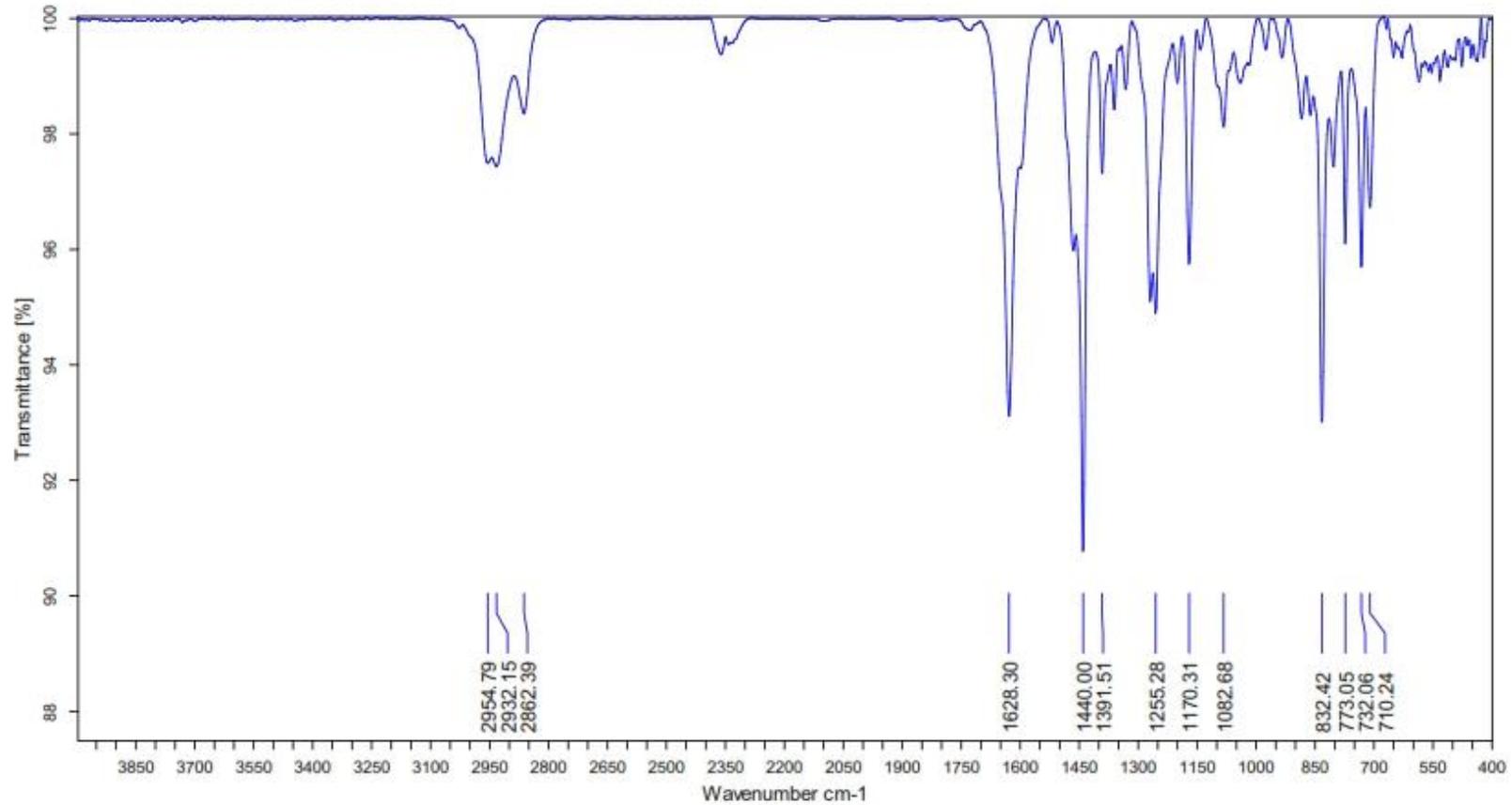
Appendix B.1 $^1\text{H-NMR}$ of (S,S) -calixsalen (10) (CDCl_3).

Appendices



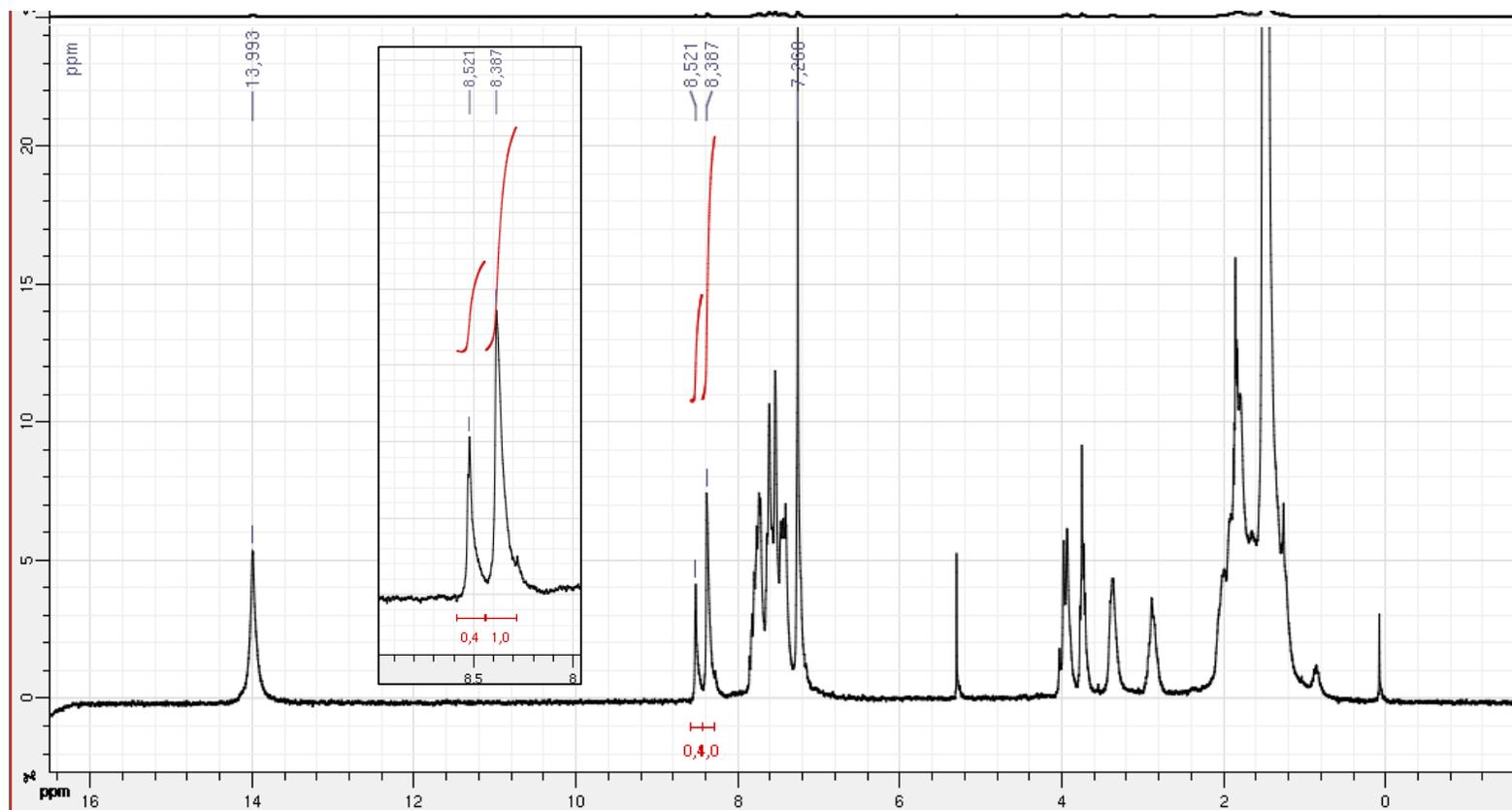
Appendix B.2 MALDI-TOF mass spectra of (*S,S*)-calixsalen (10).

Appendices



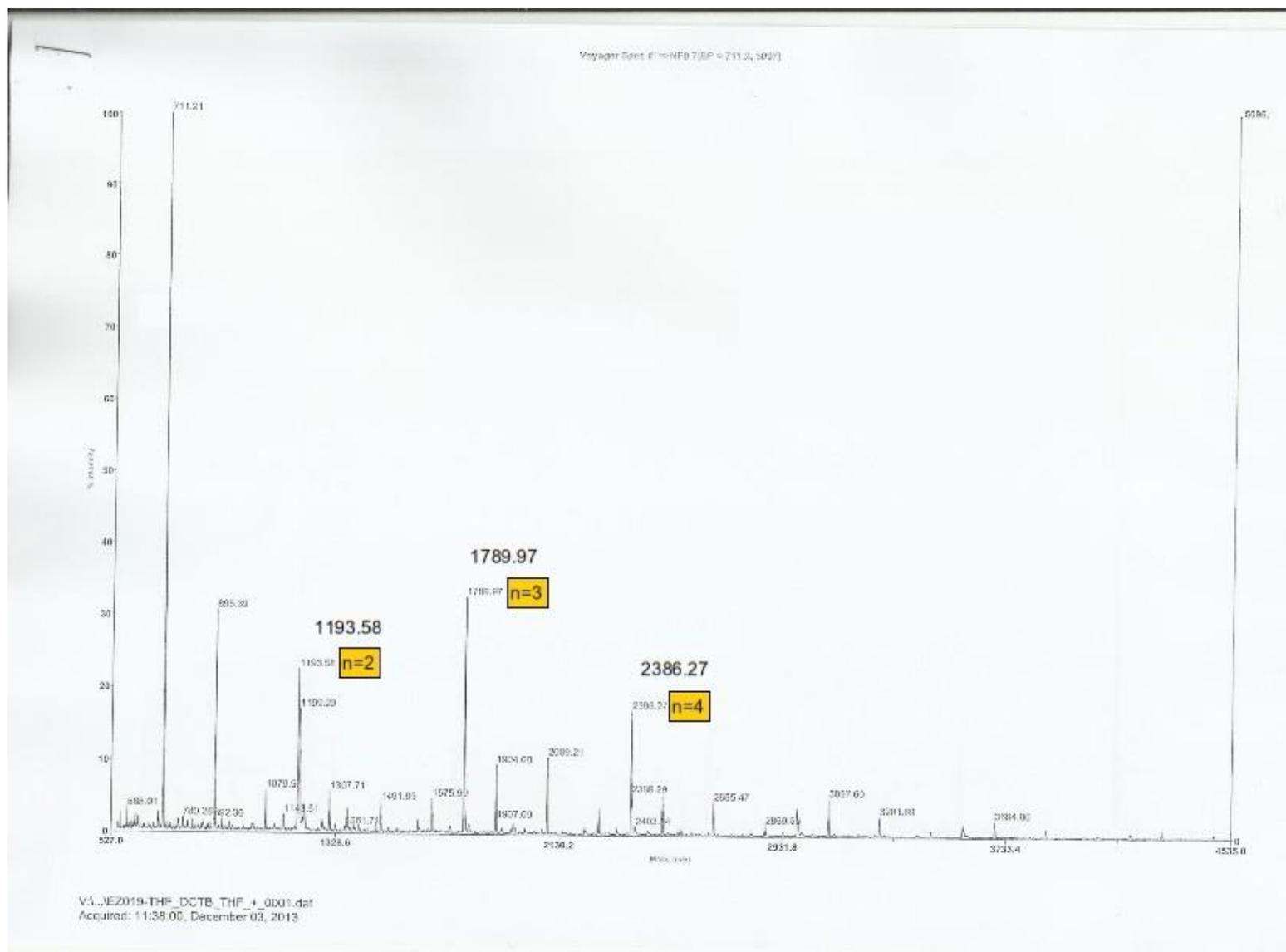
Appendix B.3 Infrared spectra of (*S,S*)-calixsalen (10).

Appendices



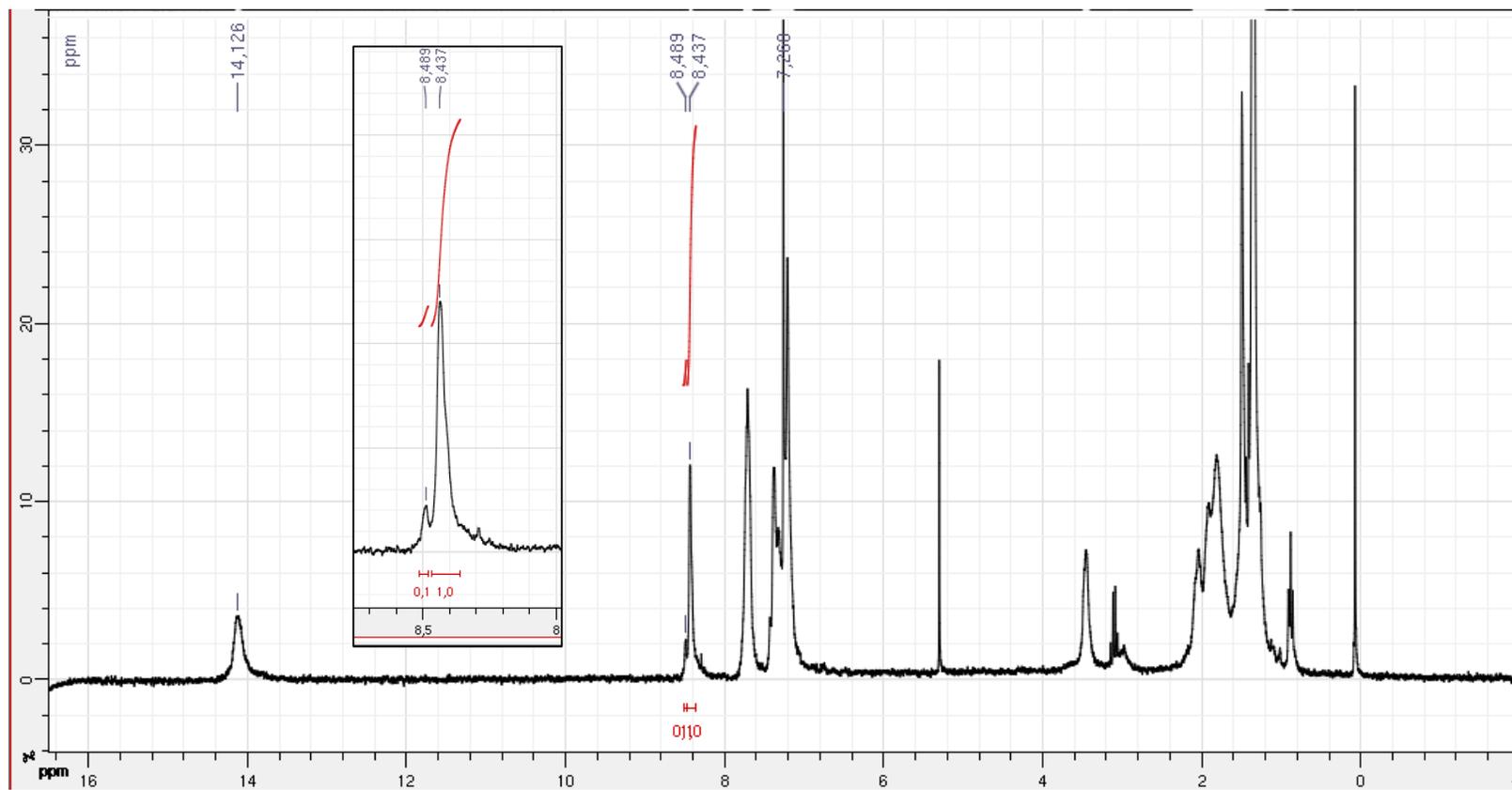
Appendix B.4 $^1\text{H-NMR}$ of (S,S) -calixsalen (14) (CDCl_3).

Appendices



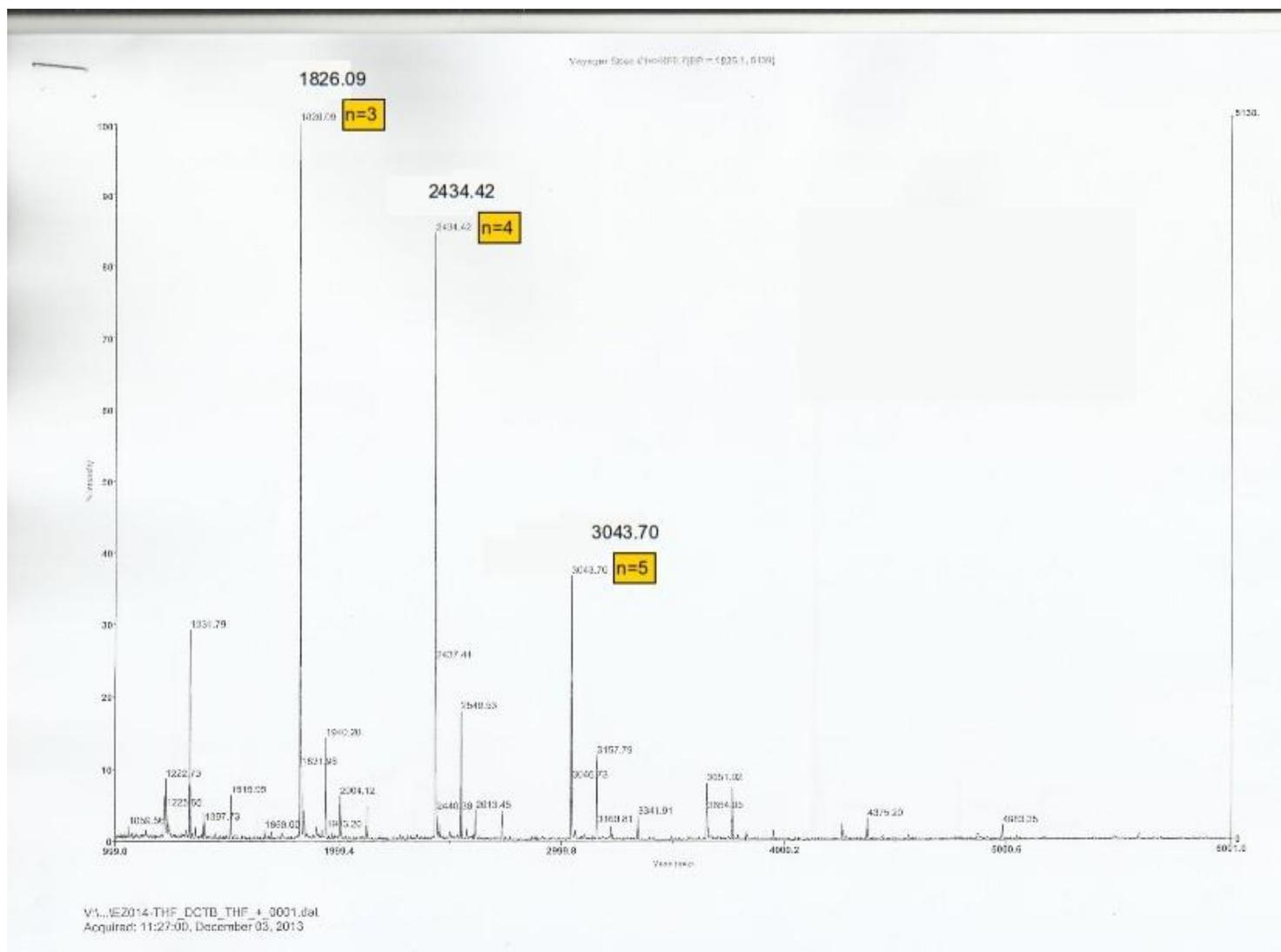
Appendix B.5 MALDI-TOF mass spectra of (*S,S*)-calixsalen (14).

Appendices



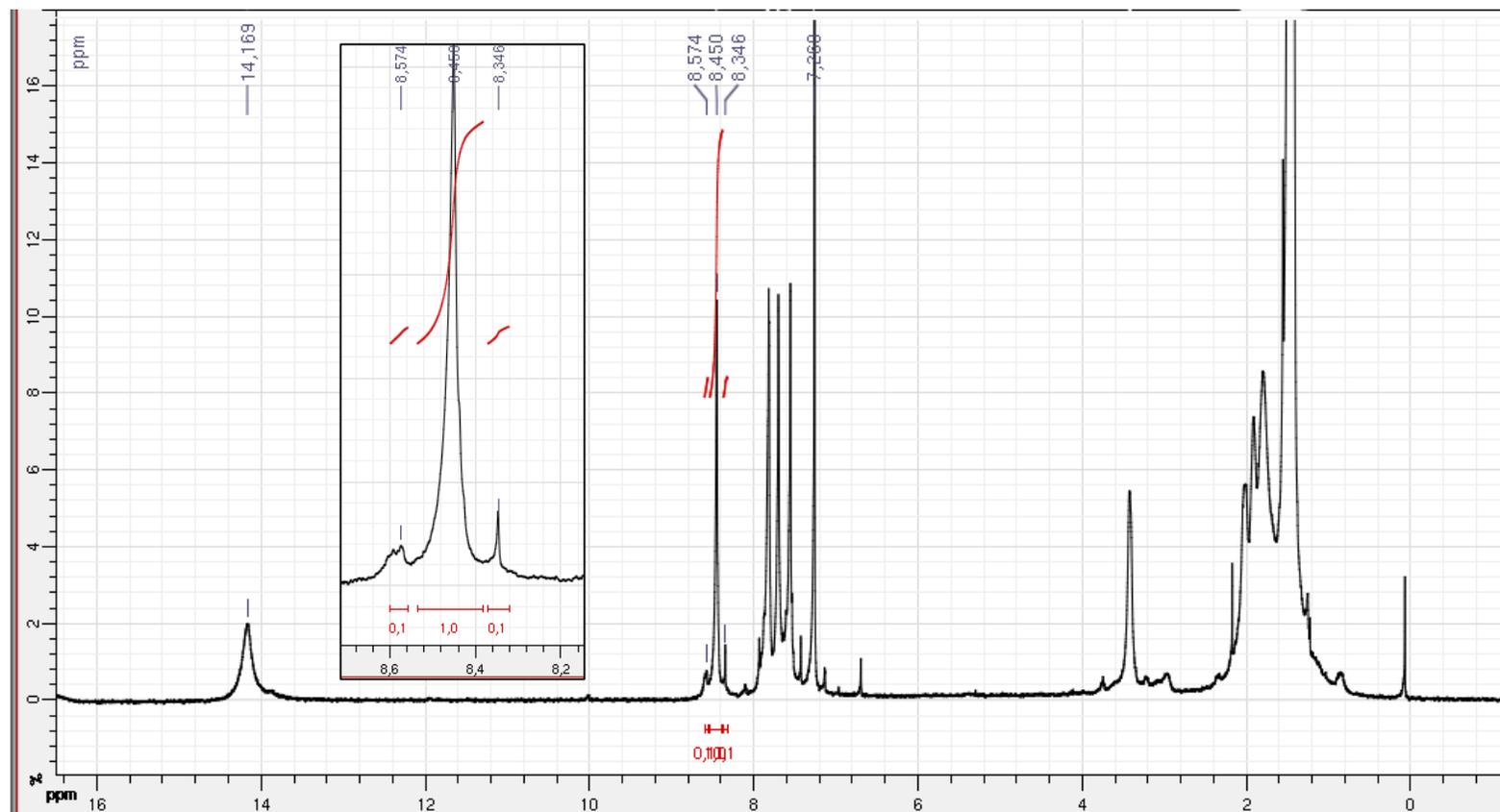
Appendix B.6 $^1\text{H-NMR}$ of (S,S) -calixsalen (15) (CDCl_3).

Appendices



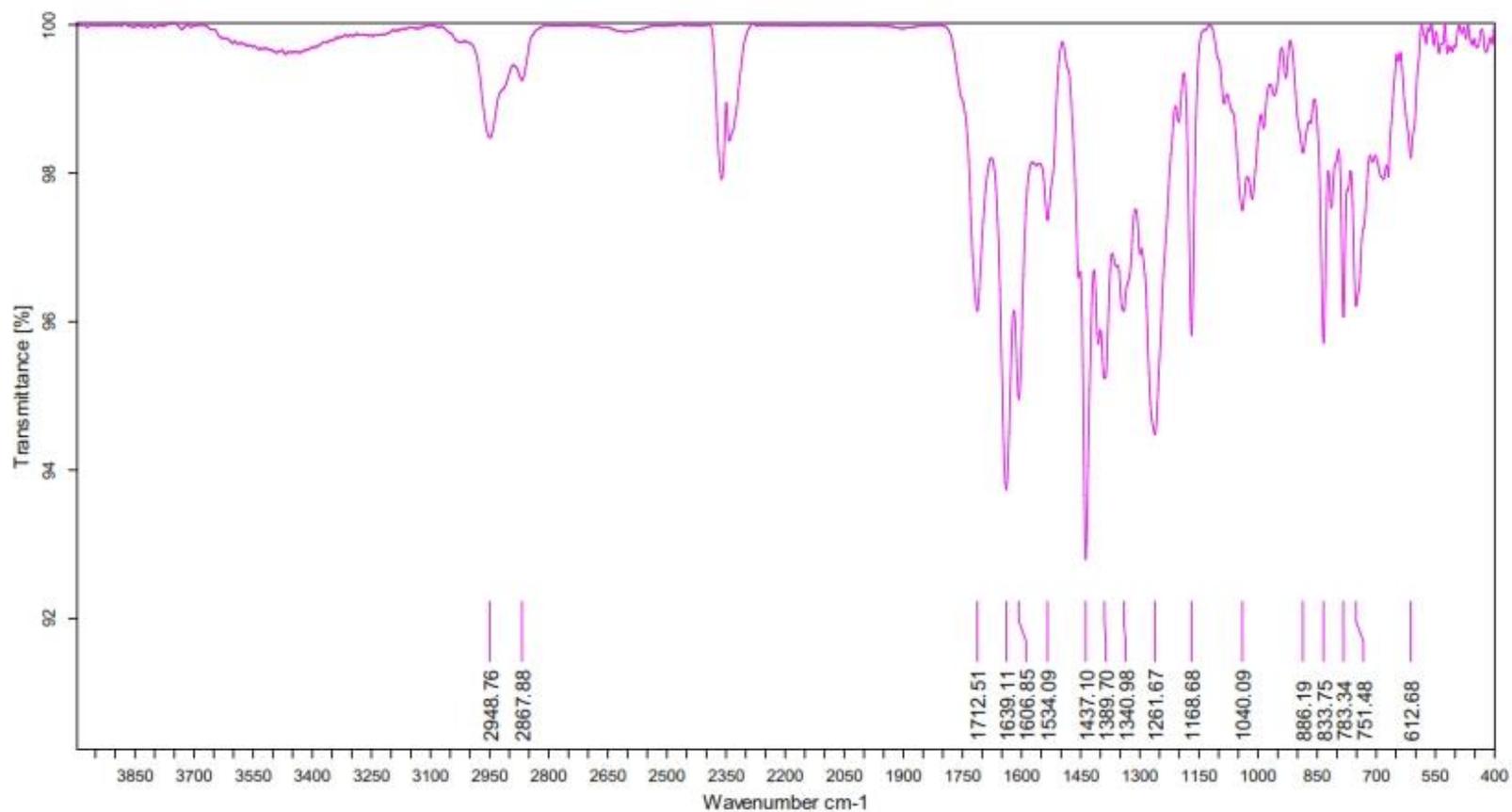
Appendix B.7 MALDI-TOF mass spectra of (*S,S*)-calixsalen (15).

Appendices



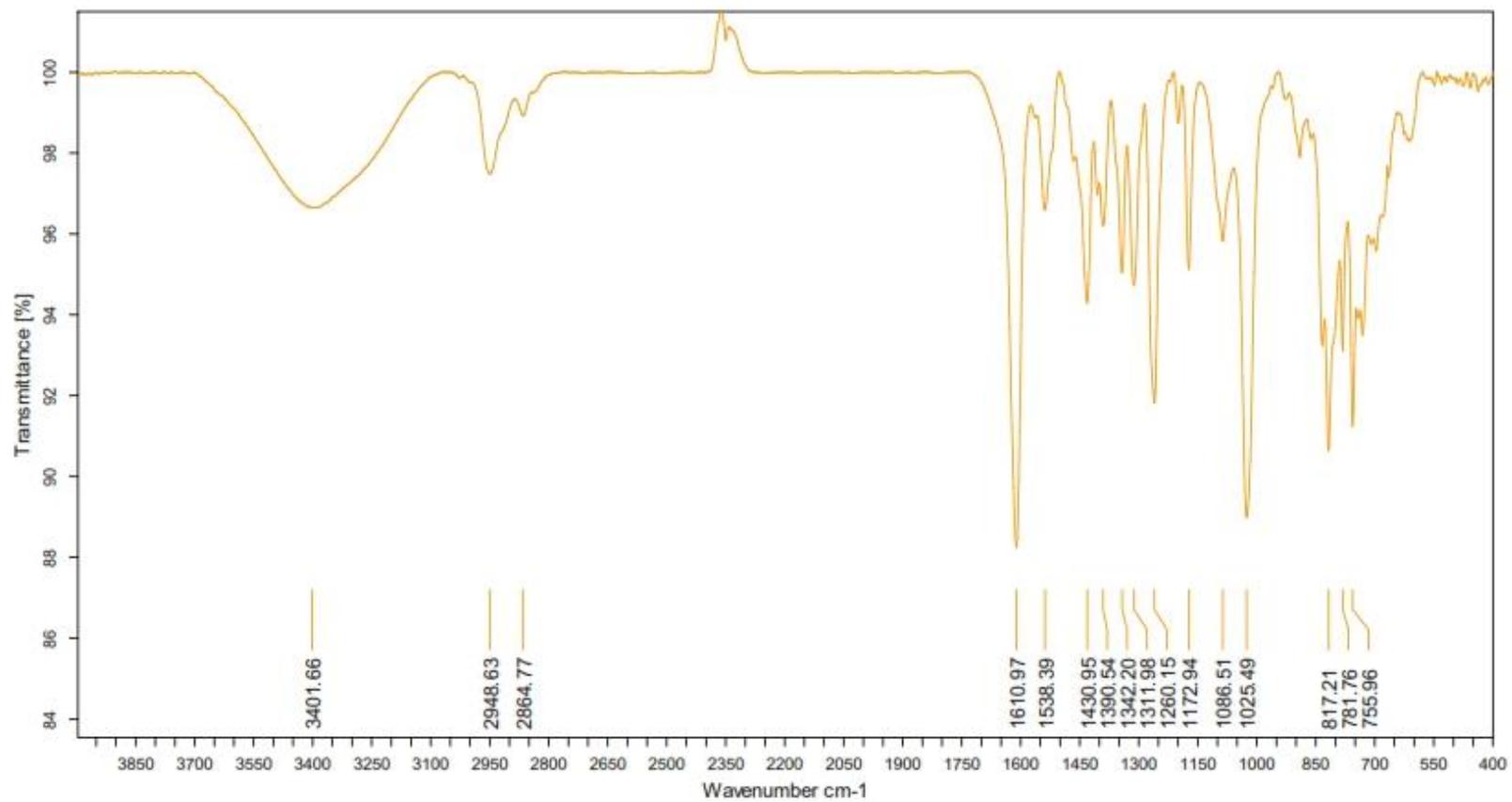
Appendix B.8 $^1\text{H-NMR}$ of (S,S) -calixsalen (16) (CDCl_3).

Appendices



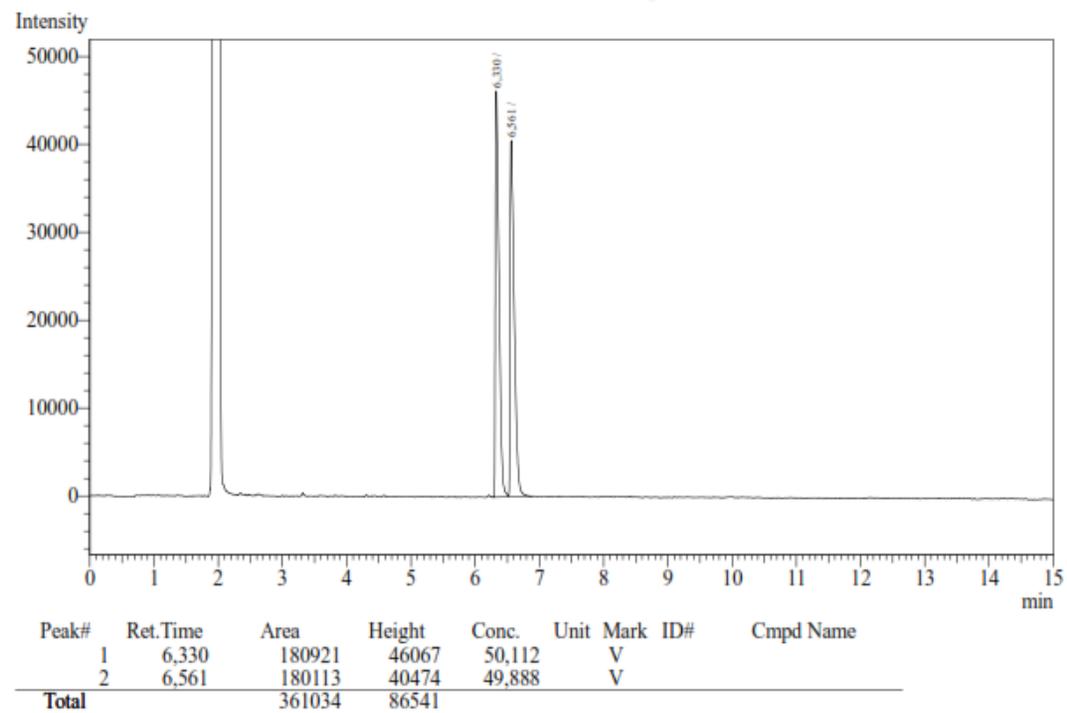
Appendix B.10 Infrared spectra of (*S,S*)-calixsalen cobalt (III) (17).

Appendices



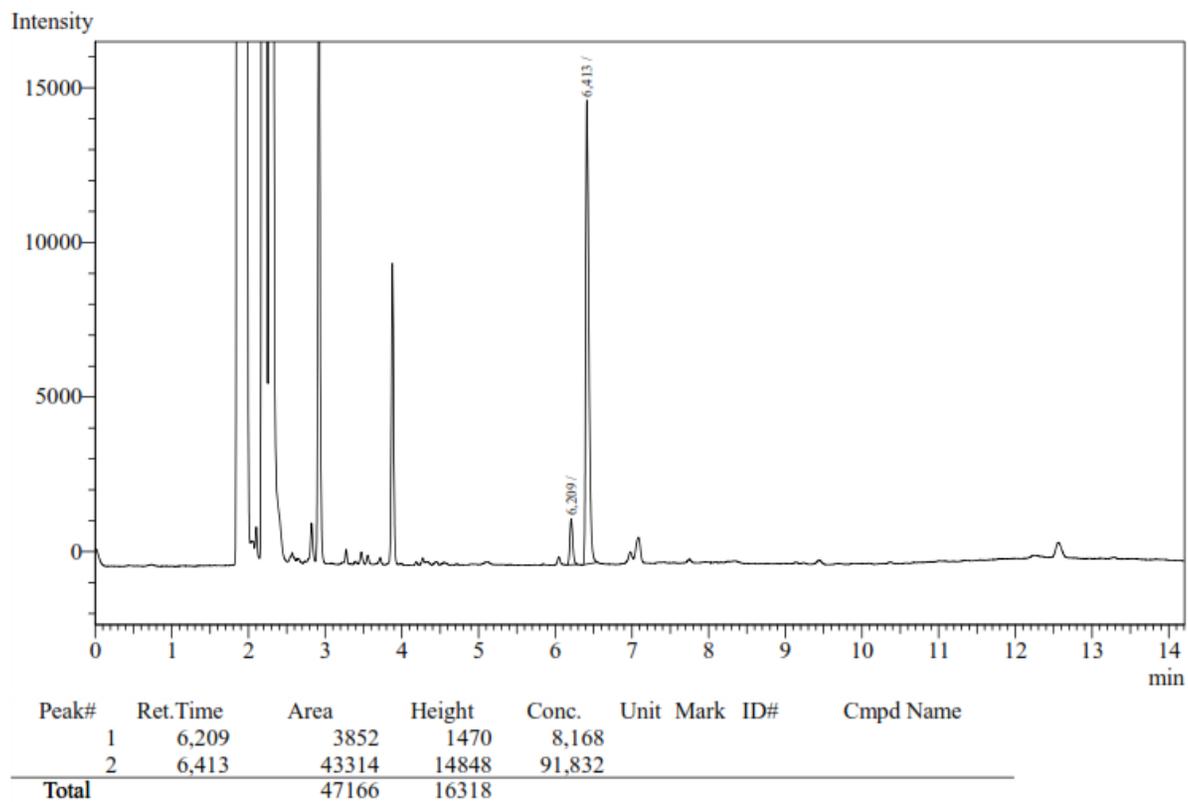
Appendix B.11 Infrared spectra of (*S,S*)-calixsalen manganese (III) (21).

Appendices



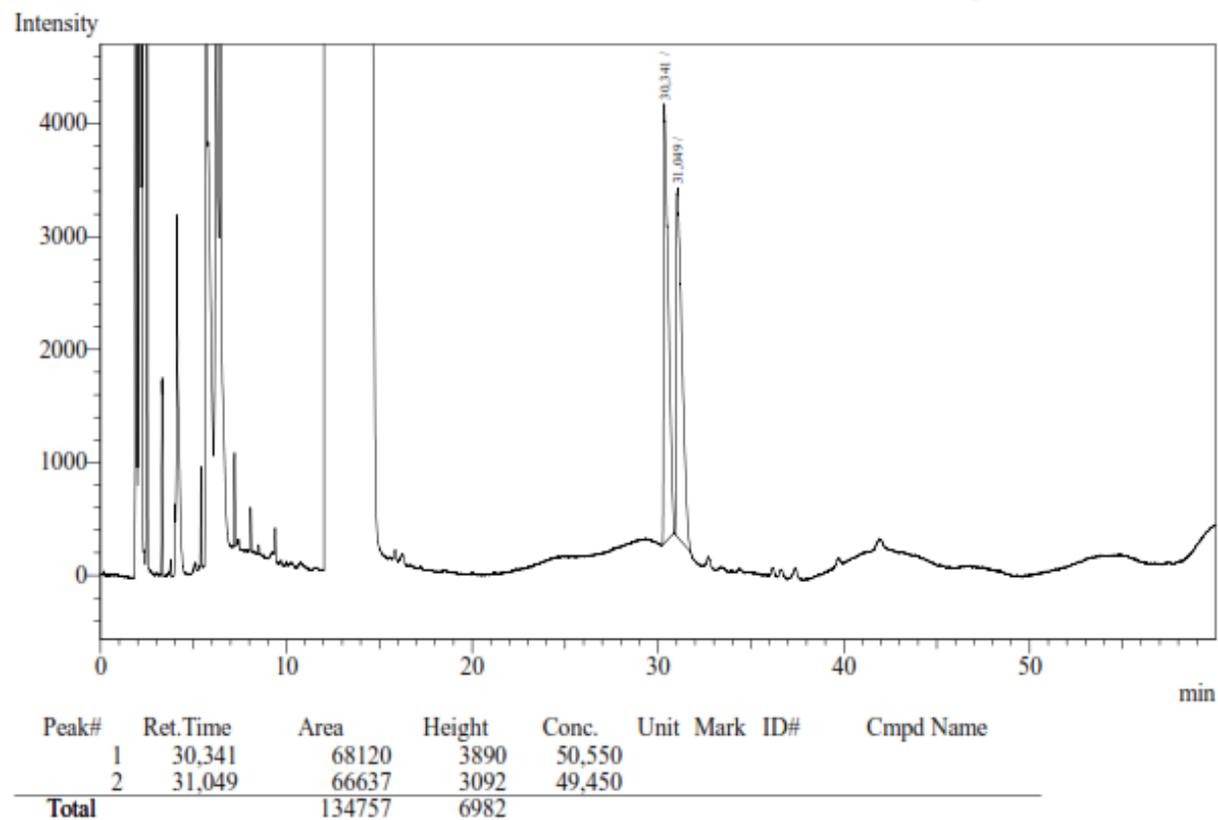
Appendix B.12 Determination of the enantioselectivity of the hydrolysis of cyclohexene oxide (racemic mixture).

Appendices



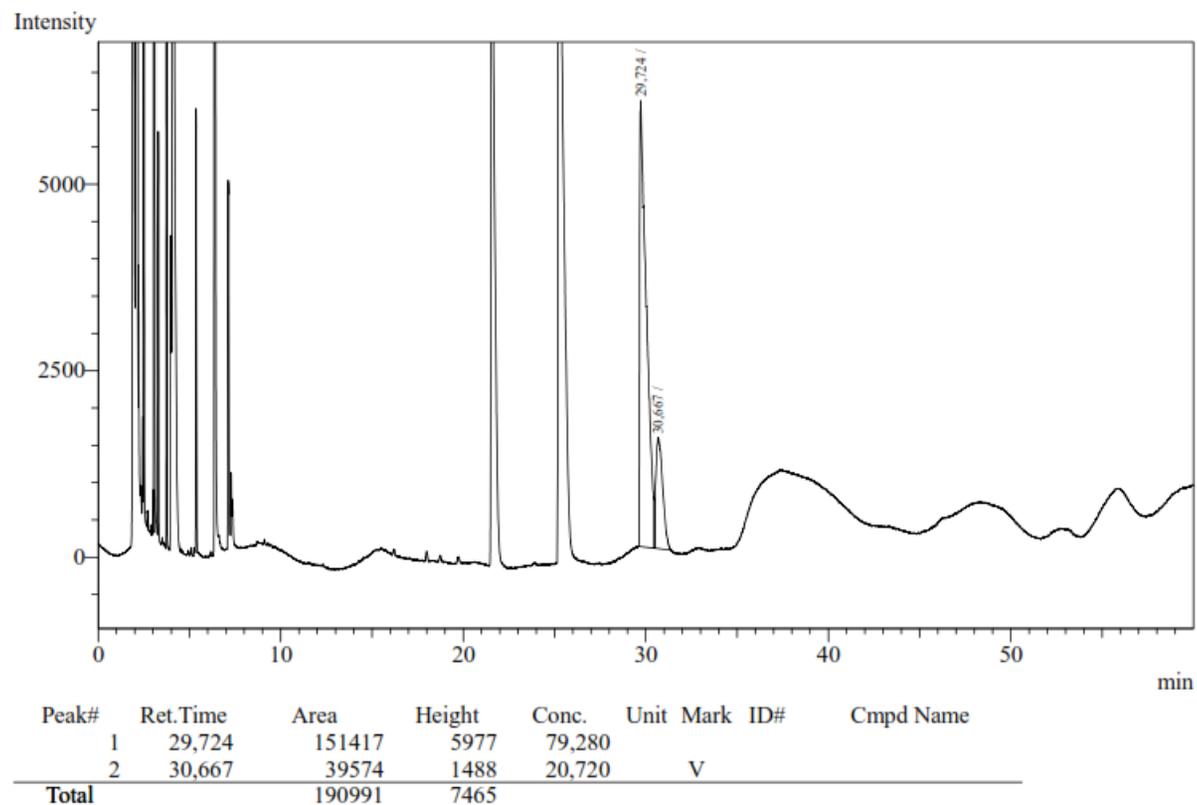
Appendix B.13 Determination of the enantioselectivity of the hydrolysis of cyclohexene oxide (Table 20 – entry 1).

Appendices



Appendix B.14 Determination of the enantioselectivity of the hydrolysis of cyclopentene oxide (racemic mixture).

Appendices



Appendix B.15 Determination of the enantioselectivity of the hydrolysis of cyclopentene oxide (Table 18 – entry 1).

REFERENCES

References

- [1] V. J. Lee in *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon : Oxford, **1991**, vol. 4, Chap. 1.2.
- [2] a) J. A. Norton, *Chem. Rev.* **1942**, 31, 319-523;
b) J. D. Winkler, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 167-176;
c) K. I. Takao, R. Munakata, K.I. Tadano, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4779-4807.
- [3] a) A. T. Nielsen, W. J. Houlihan, *Org. React.* **1968**, 16, 1-444;
b) R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1095-1120.
- [4] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927.
- [5] a) H. B. Kagan, T. P. Dang, *Brevet IFP n° 7044632* **1970**;
b) H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1971**, 481-481.
- [6] P. G. Cozzi, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 410-421.
- [7] P. Pfeiffer, E. Breith, E. Lübke, T. Tsumaki, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1933**, 503, 84-130.
- [8] a) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2801-2803;
b) E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, Alexander, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7063-7064;
c) R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, T., *Tetrahedron Asymm.* **1991**, 2, 48-494.
- [9] G. M. Sammis, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4442-4443.
- [10] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5315-5316.
- [11] E. F. Dimauro, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3053-3056.
- [12] P. G. Cozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2895-2898.
- [13] J. A. Miller, W. C. Jin, S. T. Nguyen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2953-2956.
- [14] Y. N. Belokon, M. North, T. Parsons, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1617-1619.
- [15] L.E. Martinez, J.L. Leighton, D.H. Carsten, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5897-5898.
- [16] S. E. Schaus, J. Branalt, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 403-405.
- [17] Z. Li, K. R. Conser, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5326-5327.
- [18] M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science* **1997**, 277, 936-938.
- [19] A. Watanabe, T. Uchida, K. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4481-4485.
- [20] Y. Tamura, T. Uchida, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3301-3303.
- [21] B. Saito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3873-3876.
- [22] C. Baleizao, H. Garcia, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3987-4043.
- [23] a) D. H. Paull, C. J. Abraham, M. T. Scerba, E. Alden-Danforth, T. Lectka, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 655-663;
b) S. S. Kim, D. H. Song, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1777-1780;
c) T. Sone, A. Yamaguchi, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10078-10079;
d) N. Kato, T. Mita, M. Kanai, B. Therrien, M. Kawano, K. Yamaguchi, H. Danjo, Y. Sei, A. Sato, S. Furusho, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6768-6769;
e) K. Yamatsugu, L. Yin, S. Kamijo, Y. Kimura, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1070-1076.
- [24] H. Steinhagen, G. Helmchen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2339-2342.
- [25] E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 421-431.
- [26] R. M. Haak, S. J. Wezenberg, A. W. Kleij, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2713-2723.
- [27] a) J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1374-1377.
b) C. Mazet, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1762-1765.
- [28] A. Zulauf, M. Mellah, X. Hong, E. Schulz, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 6911-6935.
- [29] a) M. Poliakoff, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren, P. T. Anastas, *Science* **2002**, 297, 807-810.
b) M. Poliakoff, P. Anastas, *Nature* **2001**, 413, 257-257.
- [30] a) J. A. Gladysz, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3215-3216.
b) J. A. Gladysz, *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 1319-1324.
- [31] a) A. Corma, H. Garcia, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3837-3829.
b) A. Corma, H. Garcia, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4307-4366.
- [32] E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**.
- [33] a) H. B. Kagan, J. C. Fiaud *In Topics in Stereo-chemistry*, Wiley, New York, **1988**; vol. 18, 249-330;
b) A. H. Hoveyda, M. T. Didiuk, *Curr. Org. Chem.* **1998**, 2, 537-574.

References

- [34] a) R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36-56;
b) U. T. Strauss, U. Felfer, *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 107-117;
c) M. T. El Gihani, J. M. J. Williams, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 11-15.
- [35] L. P. C. Nielsen, C. P. Stevenson, D. G. Blackmond, E. N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1360-1362.
- [36] M. E. Furrow, S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6776-6777.
- [37] S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7937-7940.
- [38] T. Katagiri, M. Irie, K. Uneyama, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2423-2425.
- [39] 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*, 1307-1315.
- [40] S. Jain, X. Zheng, C. W. Jones, M. Weck, R. J. Davis, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 8887-8896.
- [41] a) S. J. Wezenberg, A. W. Kleij, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2388-2399;
b) A. W. Kleij, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10520-10529.
- [42] R. G. Konsler, J. Karl, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10780-10781.
- [43] S. J. Wezenberg, A. W. Kleij, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 85-91.
- [44] A. Sadhukhan, N-u. H. Khan, T. Roy, R. I. Kureshy, S. H. R. Abdi, H. C. Bajaj *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5256-5260.
- [45] R. A. Copeland, *Enzymes: A practical introduction to structure, mechanism, and data analysis*, John Wiley & Sons Inc., **2000**.
- [46] Z. Clyde-Watson, A. Vidal-Ferran, L. J. Twyman, C. J. Walter, D. W. J. McCallien, S. Fanni, N. Bampos, R. S. Wylie, J. K. M. Sanders, *New J. Chem. Res.* **1998**, *22*, 493-502.
- [47] Y. Liu, J. Rawlston, A. T. Swann, T. Takatani, C. D. Sherrill, P. J. Ludovice, M. Weck *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 429-438.
- [48] D. E. White, E. N. Jacobsen *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3633-3638.
- [49] a) X. Zhang, C. W. Jones, M. Weck *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1105-1112.
b) X. Zhu, K. Venkatasubbaiah, M. Weck, C. W. Jones *Chem. Cat. Chem.* **2010**, *2*, 1252-1259.
c) R. M. Haak, M. Martínez Belmonte, E. C. Escudero-Adán, J. Benet-Buchholz, A. W. Kleij *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 593-602.
- [50] Q.-H. Fan, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3385-3466.
- [51] D. A. Annis, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4147-4154.
- [52] K. Venkatasubbaiah, C. S. Gill, T. Takatani, C. D. Sherrill, C. W. Jones, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3951-3955.
- [53] H. Yang, L. Zhang, L. Zhong, Q. Yang, C. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6861-6865.
- [54] J. Park, K. Lang, K. A. Abboud, S. Hong, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2236-2245.
- [55] a) A. Voituriez, M. Mellah, E. Schulz, *Synth. Met.* **2006**, *156*, 166-175.
b) M. Mellah, B. Ansel, F. Patureau, A. Voituriez, E. Schulz, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2007**, *272*, 20-25.
c) A. Zulauf, X. Hong, F. Brisset, E. Schulz, M. Mellah, *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1399-1407.
- [56] X. Hong, L. Billon, M. Mellah, E. Schulz, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 723-729.
- [57] a) A. Zulauf, M. Mellah, R. Guillot, E. Schulz, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2118-2129.
b) A. Zulauf, M. Mellah, E. Schulz, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2242-2245.
c) A. Zulauf, M. Mellah, E. Schulz, *Chem. Commun.* **2009**, 6574-6576.
d) X. Hong, M. Mellah, F. Bordier, R. Guillot, E. Schulz, *Chem. Cat. Chem.* **2012**, *4*, 1115-1121.
- [58] F. Ibrahim, H. Nasrallah, X. Hong, M. Mellah, A. Hachem, G. Ibrahim, N. Jaber, E. Schulz, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9954-9961.
- [59] a) A. Zulauf, M. Mellah, E. Schulz, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11108-11114.
b) F. Ibrahim, N. Jaber, V. Guérineau, A. Hachem, G. Ibrahim, M. Mellah, E. Schulz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1395-1401.
- [60] F. Ibrahim, *Thèse de doctorat*, Université Libanaise-Université Paris-Sud, Synthèse de nouveaux matériaux de type calixsalens et applications en catalyse asymétrique hétérogène, janvier **2013**.
- [61] J. Y. Yang, D. G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8192-8198.
- [62] E. F. DiMauro, J. R. Vitullo, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3959-3962.
- [63] L.P.C. Nielsen, S.J. Zuend, D.D. Ford, E.N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2486-2495.
- [64] a) J. M. Ready, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2687-2688.
b) D. E. White, P. M. Tadross, Z. Lu, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4165-4180.
- [65] D. D. Ford, L.P.C. Nielsen, S. J. Zuend, C. B. Musgrave, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15595-15608.

References

- [66] H. Dandachi, H. Nasrallah, F. Ibrahim, X. Hong, M. Mellah, N. Jaber, E. Schulz, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2014**, 395, 457-462.
- [67] S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 1044-1057.
- [68] S. Matsunaga, J. Das, J. Roels, E. M. Vogl, N. Yamamoto, T. Lida, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2252-2260.
- [69] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed, Wiley: New York, **1991**, 46.
- [70] M. Furutachi, S. Mouri, S. Matsunaga and M. Shibasaki, *Chem.–Asian. J.* **2010**, 5, 2351-2354.
- [71] M. Ordóñez, C. Cativiela, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 3-99.
- [72] S.-X. Wang, M.-X. Wang, D.-X. Wang, J. Zhu, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3615-3618.
- [73] X. Hong, M. Mellah, E. Schulz, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4, 2608-2617.
- [74] a) D. M. Hodgson, A. R. Gibbs, G. P. Lee, *Tetrahedron* **1996**, 52, 14361-14384.
b) M. C. Willis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1999**, 1765-1784.
- [75] A. M. Castilla, S. Curreli, E. C. Escudero-Adán, M. M. n. Belmonte, J. Benet-Buchholz, A. W. Kleij, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5218-5221.
- [76] E. C. Escudero-Adán, M. M. n. Belmonte, J. Benet-Buchholz, A. W. Kleij, *Org. Lett.* **2010**, 15, 4592-4595.
- [77] R. B. Kawthekar, G.-J. Kim, *Synth. Commun.* **2008**, 38, 1236-1248.
- [78] R. B. Kawthekar, W. Bi, G.-J. Kim, *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, 22, 583-591.
- [79] K. Y. Lee, R. B. Kawthekar, G.-J. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, 28, 1553-1561.
- [80] N. C. Gianneschi, P. A. Bertin, S. T. Nguyen, Chad A. Mirkin, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10508-10509.
- [81] S. H. Cho, T. Gadzikwa, M. Afshari, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 31, 4863-4867.
- [82] F. Song, T. Zhang, C. Wang, W. Lin, *Proc. R. Soc. A.* **2012**, 468, 2035-2052.
- [83] F. Song, T. Zhang, C. Wang, W. Lin, *Proc. R. Soc. A.* **2012**, 468, 2035-2052.
- [84] F. Song, C. Wang, W. Lin, *Chem Commun.* **2011**, 47, 8256-8258.
- [85] C. Zhu, G. Yuan, X. Chen, Z. Yang, Y. Cui, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8058-8061.
- [86] R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357-396.
- [87] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596-22599.
- [88] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057-3069.
- [89] a) A. Dumont, A. Malleron, M. Awwad, S. Dukan, B. Vauzeilles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3143-3146.
b) J. Mas Pons, A. Dumont, G. Sautejeau, E. Fugier, A. Baron, S. Dukan, B. Vauzeilles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1275-1278.
- [90] F. Himoto, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210-216.
- [91] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 2004-2021.
- [92] M.A. Tasdelen, Y. Yagci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2-11.
- [93] a) A. E. Speers, B. F. Cravatt, *Chem. Biol.* **2004**, 11, 535-546.
b) A. J. Link, D. A. Tirell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11164-11165.
c) L. V. Lee, M. L. Mitchell, S. J. Huang, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9588-9589.
d) P. Wu, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Fréchet, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3928-3932.
- [94] C. Herrero, L. Batchelor, A. Baron, S. E. Ghachtouli, S. Sheth, R. Guillot, B. Vauzeilles, M. Sircoglou, T. Mallah, W. Leibl, A. Aukauloo, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 4, 494-499
- [95] A. M. D. Hoyo, A. Latorre, R. Díaz, A. Urbano, M. C. Carreño, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1154-1160.
- [96] T. Katsuki, *TCMAIL* **2006**, 124, 2-12.
- [97] T. Hashihayata, Y. Ito, T. Katsuki, Synlett, 1996, 1079-1081.
- [98] M. Beigi, S. Roller, R. Haag, A. Liese, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2135-2141.
- [99] V. Ayala, A. Corma, M. Iglesias, J. A. Rincón, and F. Sánchez, *Journal of Catalysis* **2004**, 224, 170-177.
- [100] H. Sellner, J. K. Karjalainen, D. Seebach, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2873-2887.
- [101] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron. Lett.* **1975**, 16, 4467-4470.
- [102] S. Jammi, L. Rout, T. Punniyamurthy, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2016-2020.
- [103] J. T. Anderson, Y. Bennani, M. G. Campbell, J. Wang, *Brevet n° WO2006071750 B1* **2006**.
- [104] R. Ferreira, H. García. N. d.-Castro, C. Freire, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4272-4279.
- [105] Y. Huang, T. Liu, J. Lin, J. Luu, Z. Lin, R. Cao, *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 2191-2198.
- [106] R. I. Kureshy, N. H. Khan, S. H. Abdi, S. t. Patel, P. Iyer, E. Suresh, P. Dastidar, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, 160, 217-227.

References

- [107] H. Yoon, T. R. Wagner, K. J. O'Connor, C. J. Burrows, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4568–4570.
- [108] Z. Abbasi, M. Behzad, A. Ghaffari, H. A. Rudbari, G. Bruno, *Inorganica Chimica Acta* **2014**, *414*, 78-84.
- [109] W. Zhang, J. L. Leobach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801.
- [110] J. D. White, S. Shaw, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2488-2491.
- [111] K. Miyamura, A. Mihara, T. Fujii, Y. Gohshi, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2377-2378.
- [112] S. Sabarinathan, G. Vasuki, P. S. Rao, *European Journal of Chemistry* **2010**, *4*, 360-367.
- [113] T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853-2855.
- [114] J. E. Hein, J. C. Tripp, L. B. Krasnova, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew Chem Int Ed Engl.* **2009**, *48*, 8018–8021.