



**HAL**  
open science

# Recyclage de complexes bis(oxazolines)- cuivre chiraux pour la catalyse asymétrique : hétérogénéisation par interactions non-covalentes

Dorian Didier

► **To cite this version:**

Dorian Didier. Recyclage de complexes bis(oxazolines)- cuivre chiraux pour la catalyse asymétrique : hétérogénéisation par interactions non-covalentes. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Français. NNT : 2011PA112215 . tel-00856579

**HAL Id: tel-00856579**

**<https://theses.hal.science/tel-00856579>**

Submitted on 2 Sep 2013

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

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

UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11  
FACULTE DES SCIENCES D'ORSAY

Thèse présentée par

**Dorian DIDIER**

Pour obtenir  
**Le Grade de Docteur en Sciences**  
**de l'Université Paris-Sud 11**

RECYCLAGE DE COMPLEXES BIS(OXAZOLINES)-CUIVRE CHIRAUX  
POUR LA CATALYSE ASYMETRIQUE  
—  
HETEROGENEISATION PAR INTERACTIONS NON-COVALENTES

Soutenance prévue le 17 Octobre 2011 devant la commission d'examen :

---

Pr. Vincent GANDON

Pr. Marc LEMAIRE

Rapporteur

Dr. Véronique MICHELET

Rapporteur

Dr. Frédéric TARAN

Dr. Emmanuelle SCHULZ

Directrice de thèse

---

*Equipe de Catalyse Moléculaire – Institut de Chimie Moléculaire et de Matériaux  
d'Orsay – Université Paris-Sud 11 – 91405 Orsay Cedex*



# Résumé

Les ligands de type bis(oxazolines) associés à des sels métalliques ont montré leur efficacité dans de nombreuses réactions de formation de liaisons C-C. L'utilisation de tels complexes chiraux en tant que catalyseurs asymétriques permet l'accès à une large variété de synthons fonctionnalisés énantioenrichis pour la synthèse de composés d'intérêt biologique. Cependant, un taux catalytique important (souvent 10 mol%) est nécessaire à l'obtention de bonnes activités et énantiosélectivités. Il est donc intéressant de pouvoir recycler ces complexes de manière à réduire le coût de leur emploi mais également d'augmenter le turn-over de ces réactions énantiosélectives.

La structure des bis(oxazolines) a donc été choisie de manière à permettre le recyclage de catalyseurs par hétérogénéisation. Un nouveau concept a ainsi été mis en place, impliquant la formation de complexes à transfert de charge (CTC) entre un groupement anthracényle et la trinitrofluorénone. La formation de telles interactions non-covalentes permet la précipitation du catalyseur sous forme de CTC en milieu apolaire par ajout de pentane. Ce procédé ayant donné de très bons résultats pour la cycloaddition de Diels-Alder avec des complexes de cuivre, nous l'avons appliqué à d'autres transformations stéréosélectives dans le but d'étendre le champ d'application de notre méthode. Nous avons ainsi étudié cette méthode de recyclage pour les réactions de nitroaldolisation, ène-carbonyle et de cyclopropanation, à la fois dans des procédures mono- et multi-substrats mais également dans une procédure multi-réactions. Les rendements et les excès énantiomériques obtenus grâce à ces nouveaux complexes de cuivre chiraux sont analogues aux valeurs observées dans des conditions de catalyse homogène décrites dans la bibliographie. Dans une grande majorité des cas, une excellente stabilité du catalyseur en termes de sélectivité et d'activité est relevée à travers ses différentes réutilisations.

La synthèse et l'utilisation de nouveaux supports permettant la formation de CTC ou d'interactions  $\pi$  ont également été réalisées de manière à éviter l'ajout de pentane jusqu'alors nécessaire à la précipitation de notre espèce catalytique. Ce type de catalyseur a pu être mis à l'épreuve dans les mêmes réactions que celles citées ci-dessus, avec des supports modifiés tels que le polystyrène ou la silice, mais également en présence de charbon actif. Cela nous a permis d'obtenir de bons résultats quant à l'efficacité des catalyseurs dans différentes procédures de catalyse hétérogène, avec une bonne conservation des valeurs de rendements et d'énantiosélectivités.

*Mots clés :* bis(oxazolines) – complexes à transfert de charge – recyclage – catalyse asymétrique hétérogène

# Abstract

Chiral bis(oxazolines) associated to various metallic salts have been described as very powerful ligands for the catalytic C-C bond formation. The use of these chiral complexes as asymmetric catalysts allows for scalemic preparation of a wide range of functionalized synthons for the preparation of biologically active compounds. However, an important catalytic amount (around 10 mol%) is often needed to obtain high yields and enantioselectivities. Recycling these complexes can be interesting in terms of cost reduction and increase of the turn-over of these enantioselective reactions.

These bisoxazolines were designed to allow recycling of the catalyst by heterogeneization thanks to a new methodology involving the formation of charge transfer complexes (CTC). This non-covalent interaction, linking the anthracenyle moiety and the trinitrofluorenone leads to precipitation of the catalytic species as a CTC due to the addition of pentane. This procedure has successfully been applied to the Diels-Alder reaction with copper complexes and we then endeavoured to carry out other transformations in order to broaden the scope of our methodology. We therefore attempted to carry out nitroaldolizations, carbonyl-ene and cyclopropanations reactions, both in mono- and multi-substrates procedures and in an original multi-reaction concept. Yields and enantioselectivities obtained with these new chiral catalysts compared satisfactorily with described homogeneous conditions. In the most cases, the CTC proved to be highly stable over the course of its different reuses.

New supports allowing for CTC formation or  $\pi$  interactions have been prepared and tested in order to avoid having to precipitate the catalyst with pentane for recovery. This type of catalyst was subjected to the same, previously mentioned, reactions with modified supports such as polystyrene, silica or charcoal. These modifications made for efficient homogenous catalytical systems, whilst conserving high yields and enantioselectivities.

*Keywords : bis(oxazolines) – charge transfer complexes – recycling – heterogeneous asymmetric catalysis*



# Sommaire

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE</b>	<b>15</b>
<b>PREMIER CHAPITRE</b>	<b>SYNTHÈSE DE LIGANDS BISOXAZOLINES MODIFIÉES : APPLICATIONS A LA RÉACTION DE DIELS-ALDER..... 23</b>
<b>I.</b>	<b>Généralités sur la réaction de Diels-Alder..... 25</b>
1.	Mécanisme réactionnel..... 25
2.	Etude bibliographique sur la catalyse de la réaction de Diels-Alder par des acides de Lewis chiraux..... 27
a)	Etude des ligands de type bisoxazolines..... 28
b)	Etude des ligands de type bisimines..... 29
c)	Utilisation de ligands organosoufrés et organophosphorés..... 30
3.	Recyclage de la réaction de Diels-Alder - Conditions hétérogènes..... 32
<b>II.</b>	<b>Travaux antérieurs réalisés au laboratoire..... 34</b>
1.	Synthèse des différents ligands bisoxazoline..... 34
2.	Recyclage de bisoxazolines modifiées par un groupement anthracène..... 37
<b>III.</b>	<b>Optimisations sur la synthèse du ligand BOX-9 et reprise des travaux antérieurs..... 40</b>
1.	Optimisation sur la synthèse du ligand BOX-9..... 40
a)	Synthèse de la BOX-9 à partir du chlorhydrate de malonimide 12..... 42
b)	Synthèse de la BOX-9 à partir du malononitrile 11..... 42
2.	Tests des catalyseurs à plus faible taux catalytique..... 43
a)	Complexe BOX-9-Cu(OTf) <sub>2</sub> préparé in situ..... 43
b)	Complexe BOX-9-Cu(OTf) <sub>2</sub> préparé ex situ..... 44
3.	Hétérogénéisation de BOX-9 par CTC sur résines de Merrifield modifiées..... 45
a)	Synthèse et analyse du support dérivé de résine de Merrifield, S-1..... 46
b)	Tests de recyclage par hétérogénéisation sur support insoluble via CTC..... 47
c)	Interprétation des résultats précédents..... 50
i.	Effets de la fonction hydrazine sur l'activité du catalyseur..... 50
ii.	Relargage de l'espèce catalytique dans le milieu réactionnel..... 52
iii.	Test d'absorption du catalyseur..... 53
<b>DEUXIÈME CHAPITRE</b>	<b>NITROALDOLISATION DE HENRY ..... 57</b>
<b>I.</b>	<b>Généralités sur la réaction de Henry..... 59</b>

1.	<i>Mécanisme réactionnel</i> .....	61
a)	<i>Réaction catalysée par une base</i> .....	61
b)	<i>Réaction catalysée par les métaux</i> .....	62
2.	<i>Réaction de Henry asymétrique en conditions homogènes</i> .....	63
a)	<i>Nitroaldolisations énantiosélectives</i> .....	63
iv.	<i>Catalysées par les terres rares</i> .....	63
v.	<i>Catalysées par les sels de zinc</i> .....	64
vi.	<i>Promues par des sels de cuivre</i> .....	69
□	<i>Avec des ligands de type bis(oxazoline) et bis(thiazoline)</i> .....	69
□	<i>Avec des ligands de type bases de Schiff</i> .....	73
□	<i>Avec des ligands diamines et dérivés</i> .....	75
vii.	<i>Promues par d'autres sels métalliques</i> .....	78
viii.	<i>Procédés d'organocatalyse</i> .....	79
ix.	<i>Procédés de biotransformation</i> .....	81
b)	<i>Nitroaldolisations diastéréosélectives</i> .....	83
3.	<i>Réaction en conditions hétérogènes</i> .....	92
II.	<i>Réactions en conditions homogènes</i> .....	98
1.	<i>Optimisation des conditions réactionnelles</i> .....	98
2.	<i>Premières procédures de recyclage</i> .....	101
a)	<i>Utilisation d'un lot d'acétate de cuivre neuf</i> .....	101
b)	<i>Procédure de recyclage avec de l'acétate de cuivre (II) lavé à l'éthanol</i> .....	105
3.	<i>Exemplification sur des nitroalcanes variés</i> .....	106
a)	<i>Nitroaldolisations diastéréosélectives</i> .....	106
b)	<i>Utilisation du 2-nitropropane comme nucléophile</i> .....	109
4.	<i>Procédure de recyclage multi-substrat</i> .....	109
III.	<i>Réactions en conditions hétérogènes</i> .....	113
1.	<i>Hétérogénéisation sur support de type silice - Synthèse du support</i> .....	113
2.	<i>Procédure de recyclage hétérogène assistée par addition de pentane</i> .....	115
3.	<i>Procédure de recyclage hétérogène par simple filtration du milieu réactionnel</i> .....	118
IV.	<i>Conclusion sur la nitroaldolisation de Henry</i> .....	119
<b>TROISIEME CHAPITRE</b>	<b>PROCEDURE MULTI-REACTIONS</b> .....	<b>123</b>
I.	<i>Réaction ène-carbonyle</i> .....	125
1.	<i>Généralités sur la réaction ène-carbonyle</i> .....	126
a)	<i>Mécanisme réactionnel</i> .....	128
b)	<i>Réactions ènes de types I, II et III</i> .....	129
c)	<i>Réactions ènes intermoléculaires en conditions homogènes</i> .....	130
i.	<i>Avec des aldéhydes non-activés</i> .....	130



ii.	<i>Avec des aldéhydes activés</i> .....	132
□	<i>Ligands à chiralité axiale basée sur l'atropoisomérisation</i> .....	132
□	<i>Ligands de types bis(oxazolines) et pyridine-bis(oxazolines)</i> .....	134
□	<i>Complexes de cobalt cationiques ligandés par des <math>\beta</math>-cétolamines ou des sels chiraux</i> .....	138
□	<i>Ligands N,N'-dioxydes chiraux</i> .....	139
d)	<i>Réactions intermoléculaires en conditions hétérogènes</i> .....	140
i.	<i>Hétérogénéisation de ligands de type binol</i> .....	140
□	<i>Insolubilisation par formation de complexes de titane copolymérisés</i> .....	140
□	<i>Hétérogénéisation par polymères de coordination ou catalyse biphasique</i> .....	141
ii.	<i>Recyclage de bisoxazolines et pyridine bisoxazolines</i> .....	142
□	<i>Recyclage de bisoxazolines par liaisons covalentes</i> .....	142
□	<i>Hétérogénéisation par interactions non-covalentes et catalyse biphasique</i> .....	144
2.	<i>Recyclage de CTC pour la cycloaddition ène-carbonyle</i> .....	146
a)	<i>Cycloaddition ène-carbonyle entre l'<math>\alpha</math>-méthylstyrène et le glyoxylate d'éthyle</i> .....	146
b)	<i>Formation d'un carbone asymétrique quaternaire</i> .....	149
3.	<i>Conclusion sur la réaction ène-carbonyle</i> .....	154
<b>II.</b>	<b><i>Cyclopropanation de composés diazo</i></b> .....	<b>155</b>
1.	<i>Généralités sur la cyclopropanation de composés diazo en présence d'oléfines</i> .....	155
a)	<i>Mécanisme réactionnel</i> .....	157
b)	<i>Cyclopropanation en conditions homogènes</i> .....	157
i.	<i>Utilisation de sels de cuivre</i> .....	158
□	<i>Avec des dérivés de 2,2'-bipyridine</i> .....	158
□	<i>Avec des dérivés de bis(oxazolines)</i> .....	160
□	<i>Avec d'autres ligands azotés tridentates</i> .....	161
ii.	<i>Utilisation de sels de rhodium</i> .....	162
□	<i>Espèces bimétalliques</i> .....	162
□	<i>Espèces monométalliques</i> .....	163
iii.	<i>Utilisation de sels de ruthénium</i> .....	164
c)	<i>Recyclage de catalyseurs pour la réaction de cyclopropanation</i> .....	166
i.	<i>Recyclage de complexes de cuivre</i> .....	167
□	<i>De façon covalente</i> .....	167
□	<i>De façon non-covalente</i> .....	168
ii.	<i>Recyclage de complexes de rhodium</i> .....	169
iii.	<i>Recyclage de complexes de ruthénium</i> .....	170
2.	<i>Procédure de recyclage de CTC pour la réaction de cyclopropanation</i> .....	171
<b>III.</b>	<b><i>Procédure de recyclage multi-réactions</i></b> .....	<b>174</b>
<b>QUATRIEME CHAPITRE</b>	<b><i>VERS D'AUTRES SUPPORTS - SYNTHÈSE ET APPLICATIONS DE NOUVEAUX</i></b>	
	<b><i>LIGANDS</i></b> .....	<b>183</b>
<b>I.</b>	<b><i>Synthèse et applications d'une bis(oxazoline) portant un groupement trinitrofluorénone</i></b> .....	<b>185</b>

1.	<i>Synthèse du ligand BOX-10</i> .....	186
2.	<i>Applications à la réaction de Diels-Alder</i> .....	187
	a) <i>Recyclage après introduction d'anthracène</i> .....	187
	b) <i>Recyclage direct par précipitation</i> .....	189
3.	<i>Essais d'hétérogénéisation sur support de type silice</i> .....	192
	a) <i>Synthèse du support silylé S-4</i> .....	192
	b) <i>Application à la réaction de Diels-Alder</i> .....	192
	c) <i>Passivation de la surface du support silylé - Synthèse et application du support S-5</i> .....	194
<b>II.</b>	<b><i>Applications du ligand BOX-9 à d'autres supports</i></b> .....	<b>197</b>
1.	<i>Interactions avec le charbon actif</i> .....	197
	a) <i>Par suspension du matériau dans le milieu réactionnel</i> .....	198
	i. <i>Application à la réaction de nitroaldolisation</i> .....	198
	ii. <i>Application à la réaction ène-carbonyle</i> .....	200
	b) <i>Par emprisonnement du complexe supporté dans une membrane - catalyse en « sachet de thé »</i> .....	203
2.	<i>Greffage sur fullerène</i> .....	204
	a) <i>Greffage du ligand BOX-9 sur le fullerène - Obtention du ligand BOX-11</i> .....	204
	b) <i>Application du ligand BOX-11 à la réaction ène-carbonyle</i> .....	206
<b>III.</b>	<b><i>Vers des systèmes recyclables basés sur des interactions <math>\pi</math></i></b> .....	<b>207</b>
1.	<i>Synthèse du ligand BOX-13</i> .....	207
2.	<i>Perspectives sur l'utilisation de ce nouveau ligand BOX-13</i> .....	208
	<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	<b>211</b>
	<b>PARTIE EXPERIMENTALE</b> .....	<b>221</b>
<b>I.</b>	<b><i>General remarks</i></b> .....	<b>223</b>
<b>II.</b>	<b><i>Synthesis of the ligands</i></b> .....	<b>226</b>
	1. <i>BOX-6 synthesis</i> .....	226
	2. <i>BOX-7 synthesis</i> .....	228
	3. <i>BOX-9 synthesis</i> .....	228
	4. <i>BOX-10 synthesis</i> .....	231
	5. <i>BOX-11 and compound 40 synthesis</i> .....	234
	6. <i>BOX-13 synthesis</i> .....	236
<b>III.</b>	<b><i>Synthesis of the support framework</i></b> .....	<b>239</b>
	1. <i>S-1 support synthesis</i> .....	239
	2. <i>S-3 support synthesis</i> .....	239
	3. <i>S-4 and S-5 support synthesis</i> .....	240
<b>IV.</b>	<b><i>General procedures for catalytic reactions</i></b> .....	<b>242</b>

1.	<i>Diels-Alder reactions</i> .....	242
	a) <i>Homogeneous catalysis and recovery of the catalyst Cu(OTf)<sub>2</sub>-BOX-9 / TNF by precipitation</i> .....	242
	b) <i>Homogeneous catalysis and recovery of the catalyst Cu(OTf)<sub>2</sub>-BOX-10 by precipitation, with addition of anthracene</i> .....	242
	c) <i>Homogeneous catalysis and recovery of the catalyst Cu(OTf)<sub>2</sub>-BOX-10 by precipitation, without addition of anthracene</i> .....	242
	d) <i>Heterogeneous catalysis with support S-1or S-2</i> .....	243
	e) <i>Heterogeneous catalysis with 200-400 mesh Merrifield resin</i> .....	243
	f) <i>Heterogeneous catalysis with support S-4 or S-5</i> .....	243
	g) <i>Heterogeneous catalysis with BOX-10 on polystyrene</i> .....	244
2.	<i>Nitroaldolisations</i> .....	244
	a) <i>Homogeneous catalysis</i> .....	244
	b) <i>Homogeneous catalysis and recovery of the catalyst by CTC formation and precipitation</i> <i>244</i>	
	c) <i>Heterogeneous catalysis with support S-3, use of pentane</i> .....	245
	d) <i>Heterogeneous catalysis with support S-3, without the use of pentane</i> .....	245
	e) <i>Heterogeneous catalysis - Immobilization on charcoal S-6</i> .....	245
	f) <i>Heterogeneous catalysis on charcoal S-6 - Immobilization in tea-bags</i> .....	245
3.	<i>Carbonyl-ene reactions</i> .....	246
	a) <i>Glyoxylate ene reaction - homogeneous recycling procedure</i> .....	246
	b) <i>Pyruvate ene reaction - homogeneous recycling procedure</i> .....	246
	c) <i>Heterogeneous catalysis - Immobilization on charcoal S-6</i> .....	246
	d) <i>Heterogeneous catalysis - Use of BOX-11</i> .....	247
4.	<i>Cyclopropanation - homogeneous recycling procedure</i> .....	247
V.	<i>Product characterization</i> .....	248
	1. <i>Diels-Alder reaction products</i> .....	248
	2. <i>Nitroaldolisation products</i> .....	249
	3. <i>Carbonyl-ene reaction products</i> .....	255
	4. <i>Cyclopropanation products</i> .....	256





## Liste des abréviations

AcOEt (EA)	acétate d'éthyle
BOX	bis(oxazoline)
CaH <sub>2</sub>	hydrure de calcium
CCM (TLC)	chromatography sur couche mince
CFM	mesure de forces chimiques en champ proche
CTC	complexe à transfert de charge
Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	acétate de cuivre monohydrate
Cu(OTf) <sub>2</sub>	triflate de cuivre
Cyhex	cyclohexane
δ	déplacement chimique
DAST	trifluorure de diméthylaminosulfure
DCM	dichlorométhane
DMAP	4-diméthylaminopyridine
ed	excès distéréoisomérique
ee	excès énantiomérique
Et <sub>2</sub> O	diéthyl éther
EtOH	éthanol
GC	chromatographie en phase gazeuse
hex	<i>n</i> -hexane
HPLC	chromatographie liquid haute performance
iPrOH	isopropanol
IR	infra-rouge
LDA	diisopropylamidure de lithium
NOESY	spectroscopie d'effet Overhauser nucléaire
pent	pentane
Rdt	rendement
RMN (NMR)	raisonnance magnétique nucléaire
ta (RT)	tampérature ambiante
TBME	<i>tert</i> -butyl méthyl éther
THF	tétrahydrofurane
TM (MS)	tamis moléculaire
TMEDA	tétraméthyl éthylène diamine
TNF	2,4,7-trinitrofluorénone



# **Introduction générale**





La catalyse organométallique asymétrique est un domaine particulièrement étudié à travers le monde. L'utilisation d'espèces métalliques en tant que catalyseurs d'une réaction permet d'augmenter sa vitesse, mais également de créer une large variété de liaisons non permises en absence de catalyseur. Il s'agit cependant d'un domaine pour lequel il est nécessaire d'utiliser des ligands chiraux et des métaux parfois précieux, ce qui représente un certain coût. Au niveau industriel, il existe actuellement un nombre non négligeable de procédés utilisant des catalyseurs chiraux pour la formation de liaisons C-O et C-H asymétriques, que ce soit pour l'obtention de petits synthons fonctionnalisés ou dans des étapes clés du développement de composés d'intérêts. Cependant, la formation de liaisons C-C catalysée par des sels métalliques n'est quasiment pas exploitée par les industries du fait de l'utilisation d'une charge catalytique importante. Seules les formations énantiosélectives de cyanhydrines et de cyclopropanes sont appliquées au niveau industriel de nos jours.<sup>1</sup> Recycler des catalyseurs asymétriques dans d'autres réactions de formation de liaisons C-C constitue donc un réel challenge, de manière à réduire au mieux, le coût de leur emploi. Beaucoup de méthodes sont déjà décrites pour permettre la récupération de tels catalyseurs, par l'intermédiaire de liaisons covalentes sur des supports organiques ou inorganiques, ou grâce à des interactions électrostatiques ou de coordination du métal sur un matériau. La formation de polymères de coordination ou la polymérisation de ligands chiraux ont également été étudiées dans le recyclage de catalyseurs asymétriques hétérogènes. La récupération de complexes homogènes est aussi décrite : par précipitation d'espèces greffées sur des polyéthylènes glycols, par l'utilisation de membranes filtrantes ou encore grâce à des procédures de catalyse en milieu biphasique (solvants perfluorés et liquides ioniques).<sup>2</sup> Dans chacun des cas cependant, un nombre souvent restreint de cycles est décrit, parfois accompagné d'une baisse des valeurs de rendements et d'énantiosélectivité, comme nous le verrons à travers les chapitres de ce manuscrit.

---

<sup>1</sup> H.-U. Blaser, H.-J. Federsel, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale - Second Edition* – Wiley-VCH **2010**

<sup>2</sup> <sup>a</sup> C. Baleizão, H. Garcia *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3987-4043 ; <sup>b</sup> J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 624-646 ; <sup>c</sup> J. M. Fraile, J. I. García, C. I. Herrerías, J. A. Mayoral *Catal. Today* **2009**, *140*, 44-50 ; <sup>d</sup> A. Zulauf, M. Mellah, X. Hong, E. Schulz *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 6911-6935 ; <sup>e</sup> J. A. Gladysz *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3215, issue 10 entière dédiée aux catalyseurs et réactifs recyclables. ; <sup>f</sup> D. E. Bergbreiter, S. Kobayashi *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 257, issue entière dédiée au recyclage d'espèces catalytiques.

Le but de ma thèse a été de développer des outils permettant le recyclage de complexes chiraux pour la formation stéréosélective de liaisons C-C, grâce à différentes méthodes d'hétérogénéisation basée à la fois sur des interactions réversibles mais également par l'intermédiaire de greffage covalent.

Au laboratoire, la stratégie qui a été mise en place pour permettre le recyclage d'une espèce catalytique porte sur des interactions non-covalentes de transferts électroniques d'une molécule électroniquement riche vers un motif électroniquement appauvri. Il y a ainsi formation d'un complexe à transfert de charge (CTC).<sup>3</sup>

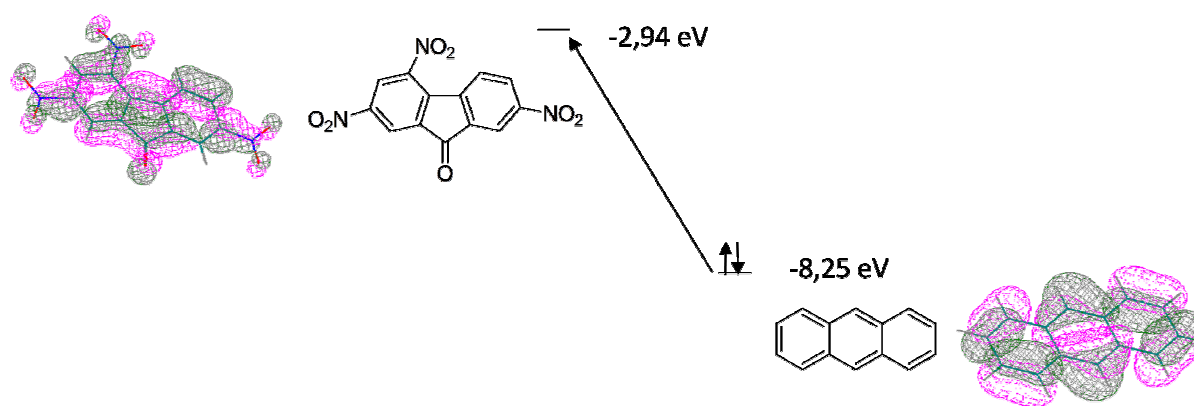


Figure 1 – Transfert d'électrons à travers une interaction de type complexe à transfert de charge

Les complexes à transfert de charge ont déjà trouvé un intérêt certain dans les domaines de la chimie analytique avec des applications en chromatographie chirale basée sur les interactions non-covalentes<sup>4</sup> ou encore dans le domaine de la chimie supramoléculaire pour la reconnaissance spécifique de certains motifs et structures aromatiques par des pinces moléculaires.<sup>5</sup> Ces derniers se sont également avérés très efficaces dans des procédures de désulfuration de gazoles.<sup>6</sup>

Dans le cas de l'étude de la 2,4,7-trinitrofluorénone (TNF) et de l'anthracène (Figure 1), les résultats des mesures des forces chimiques d'interaction par microscopie (CFM) et les expériences de mesures UV ont permis de déduire une valeur de  $-6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  pour la

---

<sup>3</sup> A. Milenkovic, D. Loffreda, E. Schulz, H. Chermette, M. Lemaire, P. Sautet *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 1169-1180

<sup>4</sup> W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, G. S. Mahler, D. E. Corey, D. S. Reno, D. M. Alessi *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4991-5000

<sup>5</sup> M. Hardouin-Lerouge, P. Hudhomme, M. Sallé *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 30-43

<sup>6</sup> <sup>a</sup> V. Meille, E. Schulz, M. Vrinat, M. Lemaire *Chem. Commun.* **1998**, 305-306 ; <sup>b</sup> A. Milenkovic, E. Schulz, V. Meille, D. Loffreda, M. Forissier, M. Vrinat, P. Sautet, M. Lemaire *Energy & Fuels* **1999**, *13*, 881-887

dissociation d'un complexe à transfert de charge entre ces deux molécules.<sup>7</sup> A titre de comparaison,<sup>8</sup> les enthalpies des liaisons hydrogènes sont de l'ordre de 20 kJ.mol<sup>-1</sup>. L'énergie de dissociation d'un CTC peut donc être comparée à une liaison hydrogène de force modérée, mais suffisante pour que le complexe soit exploitable comme vecteur d'hétérogénéisation.

Lorsque ce type d'interaction est présent sur une molécule ou un complexe (catalyseur), cela modifie ses propriétés de solubilité. La méthode qui a été mise en place au laboratoire pour permettre le recyclage de telles espèces est décrite dans la Figure 2.

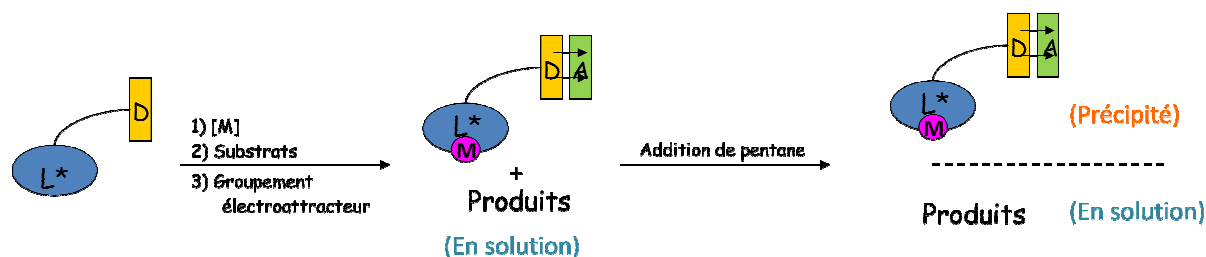


Figure 2 – Principe du recyclage.

Un ligand chiral (**L\***) portant un groupement électrodonneur (**D**) est mis en solution dans un solvant (dichlorométhane, acétate d'éthyle, solvants protiques) en présence d'un sel métallique (**[M]**) pour former le complexe asymétrique. Les substrats sont ensuite ajoutés pour réaliser la transformation catalytique. La réaction terminée, la molécule électroattractrice (**A**) est ajoutée pour former le CTC, un hydrocarbure insolubilisant le CTC tel que le pentane est ajouté de manière à induire la précipitation du complexe. La solution contenant les produits de la réaction sont filtrés et traités. Le catalyseur sous forme de solide est rincé par du pentane, séché et réengagé dans un second cycle. L'ajout de la molécule électroattractrice n'est nécessaire qu'au premier cycle car le catalyseur est directement utilisé après récupération au premier cycle sous forme de CTC.

Un des objectifs supplémentaire de l'utilisation d'interactions non-covalentes est de pouvoir également recycler le support. En effet il est envisageable, à terme, d'utiliser un support capable de former un CTC avec différents ligands chiraux. Les complexes métalliques formés à partir de ces ligands chiraux comportant un groupement anthracényle et promoteurs de différentes réactions pourraient alors être introduits successivement sur une colonne contenant

<sup>7</sup> a R. Gil, J. –C. Poulin, J. –C. Fiaud, E. Schulz *Chem. Commun.* **2003**, 2234-2235 ; <sup>b</sup> R. Gil, J. –C. Poulin, M. – G. Guillerez, E. Schulz *Langmuir* **2007**, 23, 542-548

<sup>8</sup> N. L. Allinger, M. P. Cava, D. C. De Jongh, N. A. Lebel, C. L. Stevens *ed. McGraw-Hill*, **1971**, *Chimie Organique – Structure des molécules*

le support modifié par de la **TNF**. Comme le montre la Figure 3, un catalyseur **A** introduit sur la colonne permettrait de réaliser une transformation **I** par une procédure de catalyse en lit fixe. Plusieurs lots de substrats pourraient alors être engagés pour fournir les produits de la réaction en sortie de colonne. Après plusieurs utilisations, il suffirait de laver la colonne contenant le support solide avec un solvant induisant la dissociation du CTC tel que le toluène, de manière à récupérer le catalyseur. Un second catalyseur **B** pourrait alors être introduit de manière à réaliser une transformation **II** au cours de plusieurs cycles. Plusieurs réactions catalysées par différents catalyseurs mais utilisant le même support seraient alors envisageables dans une telle procédure de catalyse en lit fixe.

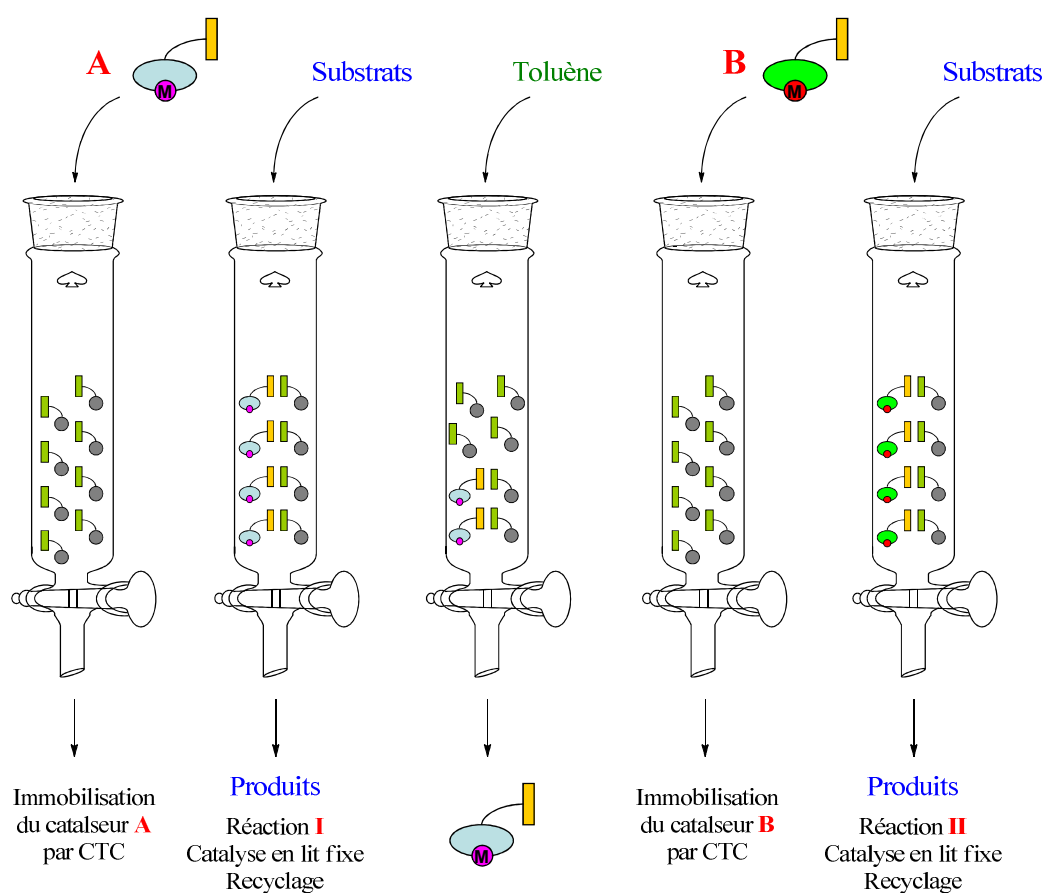


Figure 3 – Catalyse en lit fixe et recyclage du support

La synthèse de nouveaux ligands chiraux en vue d'applications dans le domaine de la catalyse asymétrique a été initiée par Guillaume Chollet pendant sa thèse.<sup>9</sup> Les bis(oxazolines) chirales ont ainsi été dérivées par l'introduction d'un groupement anthracényle et appliquées dans des procédures de recyclage en présence de cuivre(II). Ce sont en effet des ligands très largement

<sup>9</sup> G. Chollet *Thèse de doctorat*, Université Paris-Sud XI, 2007

décrits dans la littérature pour former des complexes avec des sels métalliques tels que le cuivre et conduisant à de bonnes activités et énantiosélectivités dans une multitude de transformations utiles en synthèse organique. Le groupe de Guiry montre dans une revue l'étendue des applications de tels complexes à des réactions telles que la réaction de Mukaiyama-aldol, la cycloaddition de Diels-Alder, la réaction de Friedel-Crafts, les additions 1,2 et de Michael, la carboamination d'alcènes, la réaction  $\alpha$ -carbonyle, la cyclopropanation de composés diazo, les cycloadditions 1,3-dipolaires ou la nitroaldolisation de Henry.<sup>10</sup>

Nous présenterons tout d'abord les synthèses des différentes bis(oxazolines) portant le groupement anthracényle et les tests catalytiques et de recyclage des CTC réalisés par Guillaume Chollet sur la réaction de Diels-Alder, puis les améliorations que nous avons apportées sur la synthèse du ligand chiral ainsi que des tests menés sur le recyclage de CTC dans des conditions homogènes et hétérogènes *via* l'utilisation d'un support solide. Dans un second temps, l'application de ces complexes chiraux sera détaillée autour de la nitroaldolisation de Henry en conditions homogènes et hétérogènes par l'introduction d'un nouveau support électroattracteur, dans des procédures de recyclage à la fois mono- et multi-substrats. Le développement d'une stratégie multi-réactions sera introduit dans un troisième chapitre dans lequel nous exposerons les travaux entrepris sur les réactions  $\alpha$ -carbonyle et de cyclopropanation. Enfin, nous terminerons par la présentation de nouveaux supports permettant l'hétérogénéisation de ligands comportant un groupement anthracényle, ainsi que la synthèse et les applications de nouveaux ligands, en allant vers des interactions de type CTC ou des interactions  $\pi$  avec des supports aromatiques tels que le fullerène ou les nanotubes de carbone.

---

<sup>10</sup> <sup>a</sup> G. C. Hargaden, P. J. Guiry *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2505-2550 ; <sup>b</sup> H. McManus, P. J. Guiry *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151-4202



**Premier chapitre   Synthèse de ligands bisoxazolines**  
**modifiées : Applications à la réaction de**  
**Diels-Alder**





## I. Généralités sur la réaction de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder ou cycloaddition [4+2] est une réaction de double formation de liaison C-C datant de 1927.<sup>11</sup> Dans un mécanisme concerté, les électrons des orbitales p d'un diène et d'un diénoophile se réarrangent pour former deux nouvelles liaisons  $\sigma$  (Schéma 1).

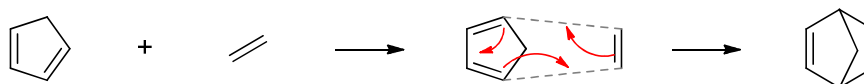


Schéma 1 – Cycloaddition [4+2] de Diels-Alder

### 1. Mécanisme réactionnel

Dans une demande « normale », la réaction de Diels-Alder s'effectue entre l'orbitale HOMO du diène et l'orbitale LUMO du diénoophile (Schéma 2). Cette réaction est induite thermiquement, selon un processus péricyclique. De plus, cette réaction admet dans certains cas une réversibilité (rétro-Diels-Alder).

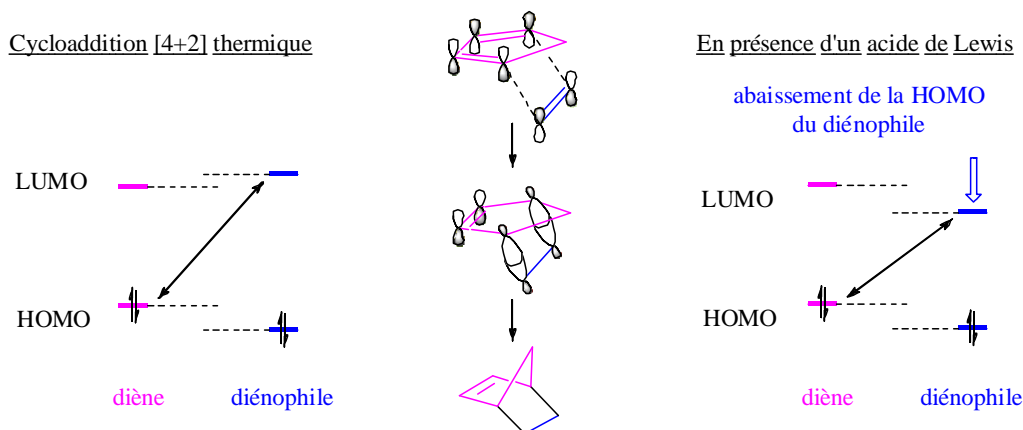


Schéma 2 – Interprétation orbitale de la cycloaddition

Cependant, l'obtention de liaisons  $\sigma$  permet à l'équilibre de la réaction d'être déplacé dans le sens de la formation des cycloadduits. Bien que les réactions de cycloaddition [4+2] soient permises en mode thermique, l'abaissement de la LUMO du diénoophile grâce à la présence

<sup>11</sup> O. Diels, K. Alder *Liebigs Ann.* **1927**,460, 98-122

d'un acide de Lewis accélère considérablement la réaction, à température comparable. L'utilisation d'acides de Lewis permet donc de pouvoir réaliser la réaction à plus basse température, de façon à mieux contrôler la stéréochimie de la cycloaddition.

Si l'on considère un diénophile portant un groupement carbonyle (comme ce que nous avons envisagé d'utiliser), deux voies d'approche sur le diène sont alors envisageables ; dans la première, le groupement carbonyle vient se positionner au dessus du diène, parallèlement à celui-ci, il s'agit de l'approche *endo* (Schéma 3). Dans une deuxième approche, le groupement carbonyle est diamétralement opposé au sens de l'addition, il s'agit de la voie *exo*.

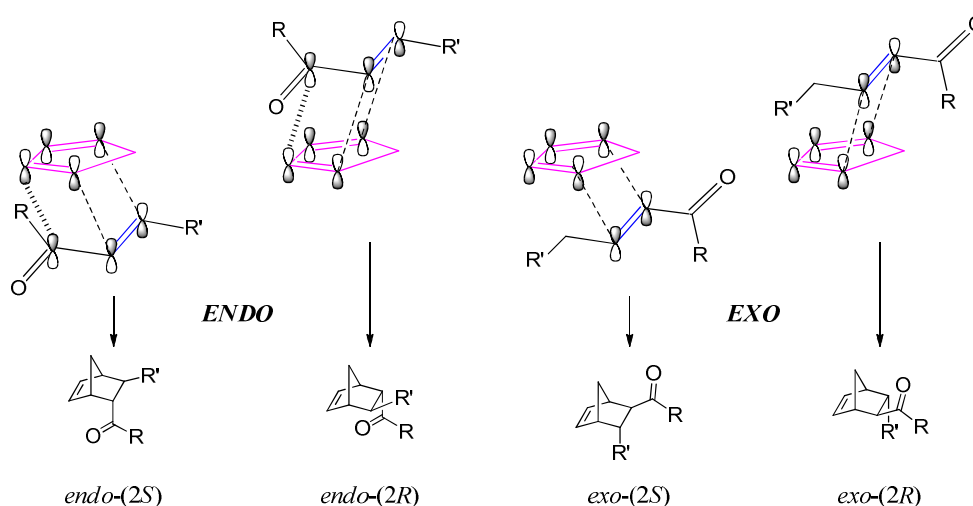


Schéma 3 – Modèle d'interaction de diènes avec des carbonyles  $\alpha,\beta$ -insaturés

Par recouvrement des orbitales  $2p$  du carbonyle et du diène, la voie d'approche *endo* est favorisée, alors qu'aucune stabilisation des états de transition n'est observée dans le cas d'une approche *exo*. Les facteurs stériques sont ici peu déterminants dans la diastéréosélectivité de la cycloaddition. Lors de l'utilisation du cyclopentadiène (comme présenté ici), l'énantiosélectivité est gouvernée par l'approche du diénophile sur l'une ou l'autre face du diène. L'utilisation d'acide de Lewis chiraux peut alors être envisagée pour une réaction dans une version catalytique énantiodiscriminante.

Les cycloadduits de Diels-Alder voient leur utilité en tant que précurseurs de nombreux composés d'intérêt biologique. L'harringtonolide, antifongique et cytotoxique isolé de

*Cephalotaxus harringtonia* (pin japonais queue de vache) a récemment été décrit comme pouvant être obtenu à partir d'un cycloadduit de Diels-Alder (Figure 4).<sup>12</sup>

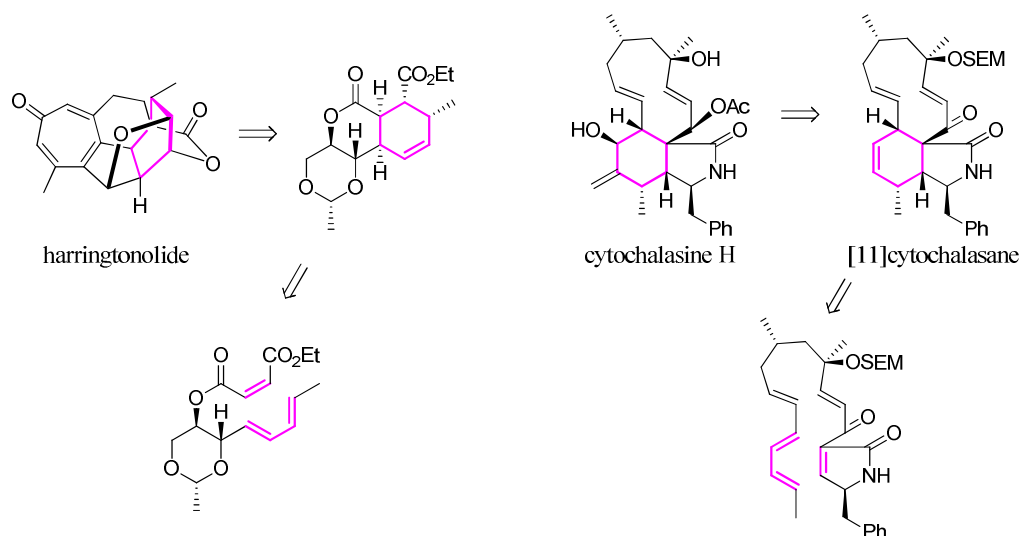


Figure 4 – Exemples de composés d'intérêts issus de cycloadduits de Diels-Alder

Un autre précurseur intéressant de cytochalasine H possédant des propriétés antifongiques et apoptotiques, le cytochalasane, peut être obtenu par une réaction de cycloaddition [4+2] intramoléculaire.<sup>13</sup>

## 2. Etude bibliographique sur la catalyse de la réaction de Diels-Alder par des acides de Lewis chiraux

Devant l'étendue des données décrites dans la littérature concernant la catalyse énantiosélective de la réaction de Diels-Alder, nous avons choisi de ne présenter que les exemples d'utilisation des sels de cuivre, en nous appuyant principalement sur une revue de Cossy *et al.*,<sup>14</sup> bien qu'une large variété de sels métalliques,<sup>15</sup> d'organocatalyseurs ou d'enzymes<sup>16</sup> puisse être envisagée pour cette réaction.

<sup>12</sup> H. Abdelkafi, L. Evanno, A. Deville, L. Dubost, A. Chiaroni, B. Nay *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2789-2800

<sup>13</sup> E. J. Thomas, J. W. F. Whitehead *J. Chem. Soc.* **1986**, 724-726

<sup>14</sup> S. Reymond, J. Cossy *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5359-5406

<sup>15</sup> H. B. Kagan, O. Riant *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007-1019

<sup>16</sup> E. M. Stocking, R. M. Williams *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3078 – 3115

a) *Etude des ligands de type bisoxazolines*

Le groupe d'Evans montre qu'il est possible de réaliser la cycloaddition [4+2] de *N*-acyloxazolidinones avec le cyclopentadiène en présence de triflate de cuivre (II) complexé par des ligands bisoxazolines (**A**)<sup>17</sup> de manière à obtenir les adduits correspondants avec des excès énantiomériques de 98 %. Une étude ultérieure du même groupe démontre qu'il est également envisageable de faire varier la nature du contre-anion du sel de cuivre (BF<sub>4</sub>, PF<sub>6</sub>, SbF<sub>6</sub>) sans altérer l'activité et l'énantiosélectivité du catalyseur (Schéma 4).

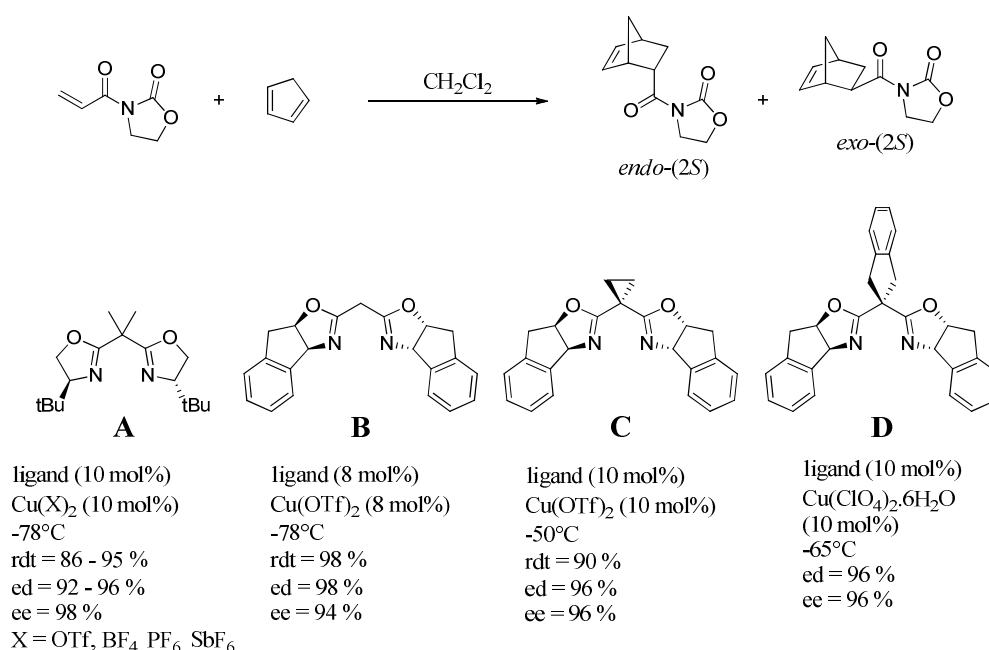


Schéma 4 – Utilisation des bisoxazolines en présence de sels de cuivre

Ghosh *et al.* utilisent des ligands bisoxazolines (**B** et **C**)<sup>18</sup> issus d'aminoindanol pour réaliser la transformation avec de très bonnes diastéréosélectivités atteignant 98 % et de très bons ee allant jusqu'à 96 %. Le groupe de Davies utilise également le même type de ligands portant des substituants plus complexes en position 1 (dihydroindène, **D**).<sup>19</sup> Les auteurs arrivent ainsi à obtenir de très bonnes valeurs de diastéréosélectivité (96 %) et d'énantiosélectivité (96 %) par complexation de perchlorate de cuivre (II).

<sup>17a</sup> D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460-6461 ; <sup>b</sup> D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, P. J. von Matt *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559-7573

<sup>18</sup> A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3815-3818

<sup>19</sup> I. W. Davies, C. H. Senanayake, R. D. Larsen, T. R. Verhoven, P. J. Reider *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1725-1726

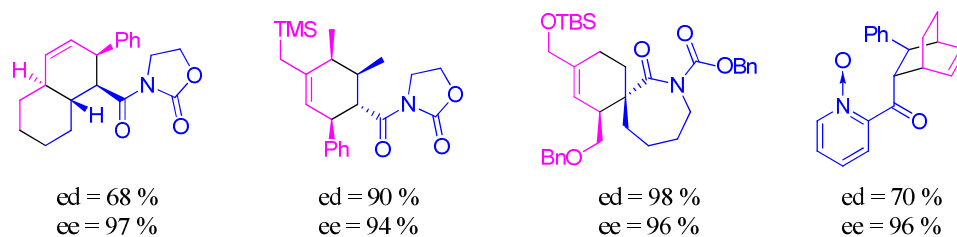


Figure 5

La Figure 5 illustre l'étendue des substrats pouvant être mis en évidence dans la cycloaddition de Diels-Alder, en présence de la bisoxazoline **A**. De bonnes à excellentes diastéréosélectivités sont observées dans chacun des cas, accompagnées d'ee dépassant 94 %. Evans démontre également l'efficacité de ligands tridentate que sont les PyBOX, en faisant réagir des dérivés d'acroléine comme diénophile avec le cyclopentadiène (Schéma 5).<sup>20</sup>

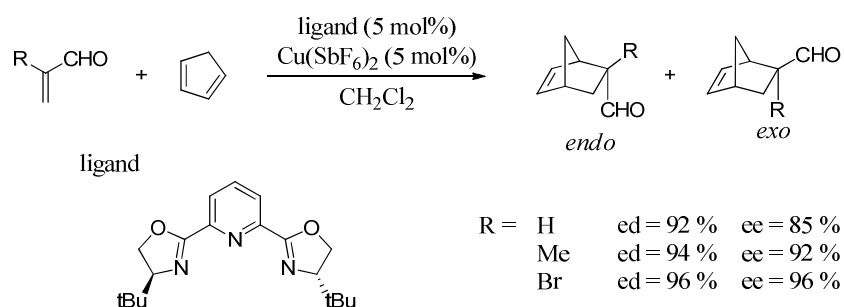


Schéma 5 - Utilisation des pyBOX en présence de sels de cuivre

Différents substrats, possédant des substituants présents en position 2 de l'acroléine, ont été testés. Dans chaque cas, d'excellentes diastéréosélectivités sont observées, avec de très bons ee allant jusqu'à 96 %.

### b) Etude des ligands de type bisimines

La première étude des bisimines comme ligands du cuivre a été réalisée par le groupe d'Evans en 1993.<sup>21</sup> Des substrats de type *N*-acyloxazolidinone et *N*-acylthiazolidin-2-thione sont engagés dans des réactions promues par un complexe de cuivre ligandé par un dérivé de (1*R*, 2*R*)-diaminocyclohexane (Schéma 6). De très bons ee allant jusqu'à 94 % sont obtenus dans

<sup>20</sup> D. A. Evans, D. M. Barnes, J. S. Johnson, T. Lectka, P. von Matt, S. J. Miller, J. A. Murry, R. D. Norcross, E. A. Shaugnessy, K. R. Campos *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582-7594

<sup>21</sup> D. A. Evans, T. Lectka, S. J. Millers *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7027-7030

chacun des cas, toutefois accompagnés de diastéréosélectivités faibles pouvant descendre jusqu'à 10 %. Il semble ici que la nature de la chaîne acyle du diénophile influe sur la stéréochimie et que l'introduction d'un groupement électro attracteur se fasse au détriment de la diastéréosélection.

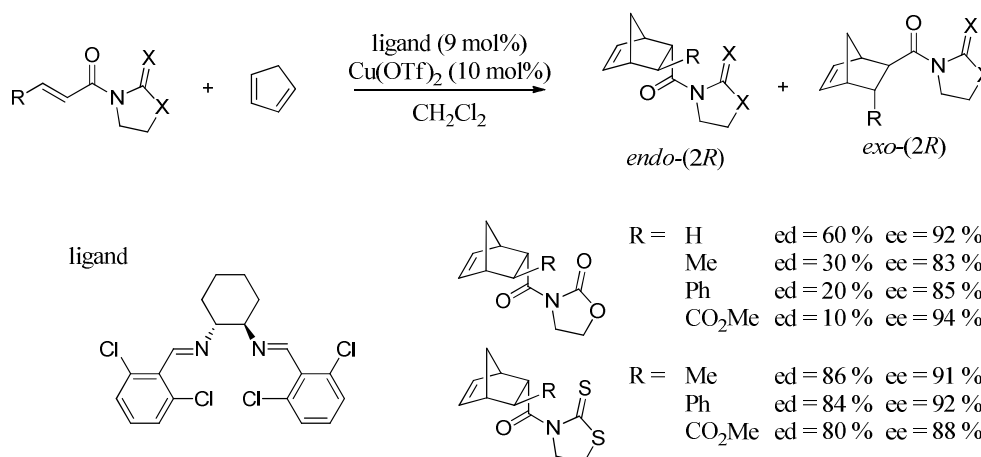


Schéma 6 - Utilisation de diimines en présence de sels de cuivre

Dans le cas de l'utilisation de thio-diénoyles, le problème de la diastéréosélectivité a pu être contourné avec des ed atteignant 86 %.

Bien que les bisimines soient efficaces dans les conditions décrites ci-dessus, il s'agit d'un des rares exemples présentant des énantiosélectivités intéressantes.

### c) Utilisation de ligands organosoufrés et organophosphorés

Le groupe de Ellman décrit en 2001 une nouvelle classe de ligands chiraux de type bis(sulfonyl)imidoamides basés sur l'asymétrie de l'atome de soufre.<sup>22</sup> Nous présentons deux exemples qui diffèrent par la structure de la chaîne principale (**A** et **B**, Schéma 7). En présence de triflate de cuivre, les auteurs relèvent une conversion incomplète avec un ee de seulement 72 % pour le ligand **A**, à noyau pyridinique. Une amélioration de cet excès est obtenue par l'utilisation du ligand **B**, dérivé de méthylamine, pour lequel un très bon ee de 98 % est observé, toujours accompagné d'une bonne diastéréosélectivité de l'ordre de 98 %. L'emploi d'hexafluoroantimonate de cuivre permet dans ce cas, de retrouver une conversion

<sup>22</sup> T. D. Owens, F. J. Hollander, A. G. Oliver, J. A. Ellman *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1539-1540

totale en 6 heures. En se basant également sur la chiralité du soufre, Bolm *et al.* utilisent des bissulfximines (**C**) pour promouvoir la réaction avec de bons résultats en termes d'ee (86 %), d'ed (84 %) et de rendement (98 %).<sup>23</sup>

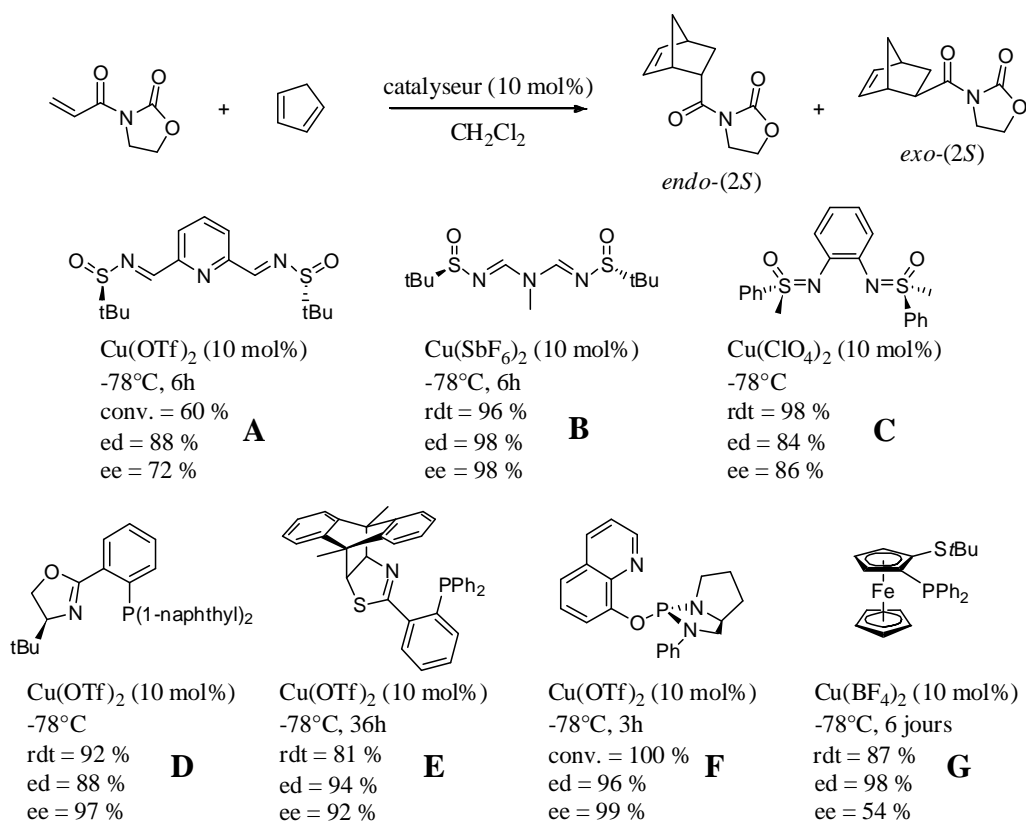


Schéma 7 - Utilisation de ligands organophosphorés et organosulfurés en présence de sels de cuivre

Concernant les ligands organophosphorés, le groupe de Helmchen utilise des phosphino-oxazolines complexées à des sels de cuivre comme promoteurs de la réaction de Diels-Alder.<sup>24</sup> Différentes structures de ligands sont envisagées et c'est finalement le ligand **D** qui fourni les meilleurs résultats avec des ee allant jusqu'à 97 % et une bonne diastéréosélectivité (88 %). Une structure similaire de type phosphino-thiazoline est décrite par Kunieda *et al.* (**E**).<sup>25</sup> De hautes valeurs de diastéréosélectivité (94 %) et d'énantiosélectivité (92 %) sont observées. En 1998, Bueno *et al.* décrivent des ligands de type phosphoramidates pour la catalyse énantiosélective de la réaction de Diels-Alder (**F**).<sup>26</sup> Ces ligands très électrodonneurs permettent l'accès aux cycloadduits désirés en seulement 3 heures et avec des ee de 99 % et

<sup>23</sup> C. Bolm, M. Martin, O. Simic, M. Verrucci *Org. Lett.* **2003**, 5, 427-429

<sup>24</sup> I. Sagasser, G. Helmchen *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 261-264

<sup>25</sup> M. Yamakuchi, H. Matsunaga, R. Tokuda, T. Ishizuka, M. Nakajima, T. Kunieda *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4019-4022

<sup>26</sup> J. M. Brunel, B. Del Campo, G. Bueno *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9663-9666



des ee de l'ordre de 96 %. Finalement, nous présentons les travaux de Carretero qui utilise des 1,2-phosphinosulfénylferrocènes (**G**) pour engendrer un complexe chiral de cuivre (II).<sup>27</sup> Bien que la diastéréosélectivité de la réaction soit quasiment totale, les ee restent relativement modestes (54 %). Ce problème a pu être contourné par l'utilisation de sels de palladium, ce qui a permis d'améliorer considérablement les excès énantiomériques pouvant alors atteindre 95 %.

La cycloaddition [4+2] est une réaction qui peut être aisément observée en présence de nombreux catalyseurs, avec d'importantes valeurs de diastéréo- et d'énantio-sélectivité. Un taux catalytique élevé (souvent 10 mol%) est cependant nécessaire pour réaliser la transformation. Plusieurs groupes se sont ainsi intéressés au recyclage de ces complexes. La partie qui suit regroupe un ensemble non-exhaustif de différentes méthodes ayant été testées pour permettre la récupération et la réutilisation de ces espèces.

### 3. Recyclage de la réaction de Diels-Alder – Conditions hétérogènes

Dans ce paragraphe, nous avons choisi de ne présenter que les exemples de catalyse par des sels de cuivre (II), relativement peu décrits dans des procédures de recyclage.

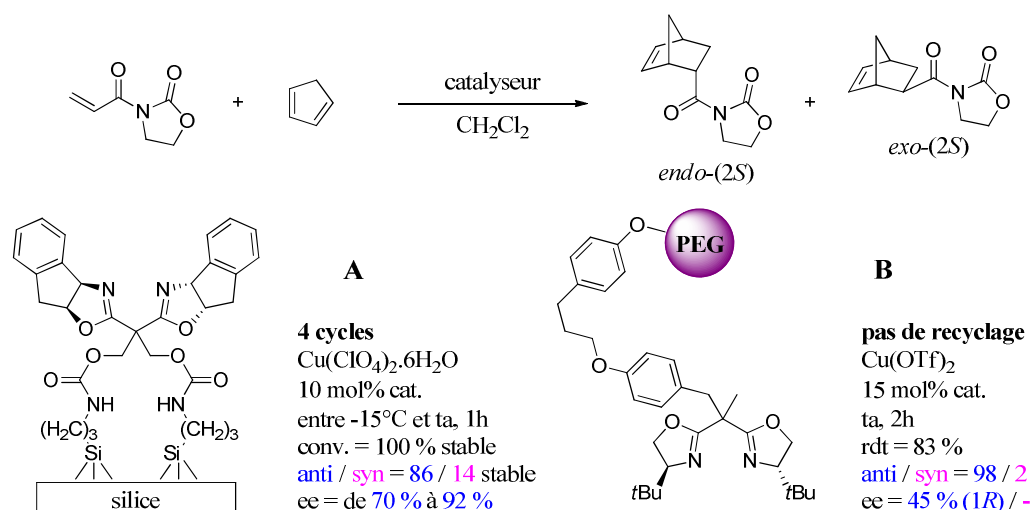


Schéma 8 – Utilisation de bisoxazolines immobilisées sur supports

<sup>27</sup> O. García Mancheño, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero *Organometallics* **2005**, *24*, 557-561

L'hétérogénéisation de bis(oxazolines) sur surface de silice (A) selon l'exemple décrit par Lemaire *et al.* permet la réalisation de quatre cycles consécutifs.<sup>28</sup> En faisant varier la température entre  $-15^{\circ}\text{C}$  et la température ambiante, les auteurs réussissent à obtenir des conversions totales en une heure et constantes au cours de la procédure de recyclage, avec des ee variant entre 70 % pour le premier cycle, à 85 % ( $-15^{\circ}\text{C}$ ) au troisième cycle. La protection des groupements silanols par un groupement triméthylsilyle permet par ailleurs d'améliorer l'ee jusqu'à une valeur de 92 % à  $-78^{\circ}\text{C}$ . En 2001, le groupe de Cozzi propose le greffage de bis(oxazolines) sur des polyéthylènes glycols.<sup>29</sup> L'utilisation d'un tel support a pour conséquence la baisse de l'ee avec une valeur n'atteignant plus que 45 %. Aucun recyclage de l'espèce catalytique n'est décrit. Il semble donc que les matériaux de type polyéthylène-glycols ne constituent pas un bon système hétérogène pour la catalyse de la réaction de Diels-Alder.

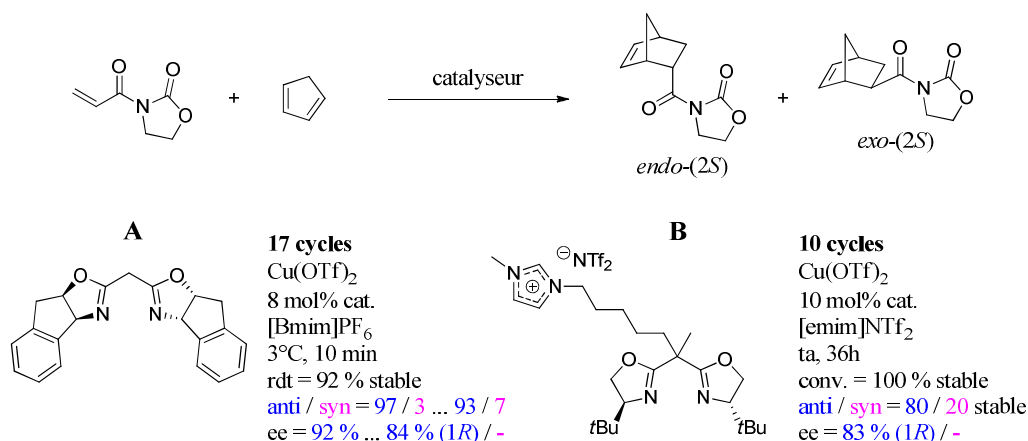


Schéma 9 - Recyclage de bisoxazolines grâce à des interactions non-covalentes

Pouvoir recycler un système basé sur des interactions non-covalentes et reposant sur une méthode de catalyse homogène hétérogénéisable par précipitation constitue un réel défi. Les supports hétérogènes ne donnent des résultats reproductibles à travers une même procédure que sur quelques cycles (ici trois). La bis(oxazoline) **A** formant un complexe avec le triflate de cuivre (II), décrite par le groupe de Kim peut ainsi être recyclée sur dix-sept cycles consécutifs grâce à l'utilisation de liquides ioniques,<sup>30</sup> avec l'obtention de rendements stables et seulement une légère baisse de l'énantiosélectivité au cours de la procédure (Schéma 9). L'équipe de Doherty décrit l'utilisation de bis(oxazolines) chirales modifiées par un

<sup>28</sup> D. Rechavi, M. Lemaire *Org. Lett.* **2001**, 3, 2493-2496

<sup>29</sup> R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, M. Pitillo *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3160-3166

<sup>30</sup> C. H. Yeom, H. W. Kim, Y. J. Shin, B. M. Kim *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 9035-9039

groupement imidazolium également en présence de triflate de cuivre (II).<sup>31</sup> Cela leur permet de réaliser dix cycles successifs par extraction d'un milieu biphasique, sans perte d'activité ou d'énantiosélectivité au cours de la procédure.

Parmi les différentes méthodes présentées, seules quelques unes permettent le recyclage de catalyseurs sans baisse des valeurs de stéréosélectivité ou de rendement. Bien que l'utilisation de liquides ioniques s'avère très efficace, leur emploi représente un certain coût. Dans la suite de ce chapitre, nous présenterons les travaux réalisés antérieurement au laboratoire concernant la synthèse et les applications de ligands modifiés par des groupements anthracényles. Nous décrirons ensuite les optimisations que nous avons réalisées sur la synthèse d'un des ligands ayant fourni les meilleurs résultats en terme de recyclabilité dans le but d'en augmenter le rendement global de synthèse. Nous exposerons ensuite les travaux réalisés sur la réaction de Diels-Alder en essayant de diminuer les taux catalytiques puis les tests réalisés sur l'utilisation de supports de type polystyrène et silice pouvant interagir de façon non-covalente avec nos complexes chiraux.

## II. Travaux antérieurs réalisés au laboratoire

Les synthèses des différents ligands et les tests de recyclage des sels métalliques chiraux sous forme de complexes à transfert de charge ont été réalisés par Guillaume Chollet pendant sa thèse.<sup>32</sup>

### 1. Synthèse des différents ligands bisoxazoline

Afin de créer des interactions de type CTC, le motif anthracène est choisi pour dériver les ligands bisoxazolines ; il peut être introduit de différentes façons. Un bras espaceur est tout d'abord attaché à ce groupement anthracényle par une substitution nucléophile du chlore présent sur le 9-chlorométhylantracène. L'alcool résultant de cette réaction obtenu à hauteur de 84 % est ensuite dérivé en mésylate avec un bon rendement de 82 % (Schéma 10).

---

<sup>31</sup> S. Doherty, P. Goodrich, C. Hardacre, J. G. Knight, M. T. Nguyen, V. I. Pârvulescu, C. Paun *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 951-963

<sup>32</sup> <sup>a</sup> G. Chollet, F. Rodriguez, E. Schulz, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 539-542 ; <sup>b</sup> G. Chollet, M. -G. Guillerez, E. Schulz *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 992-1000

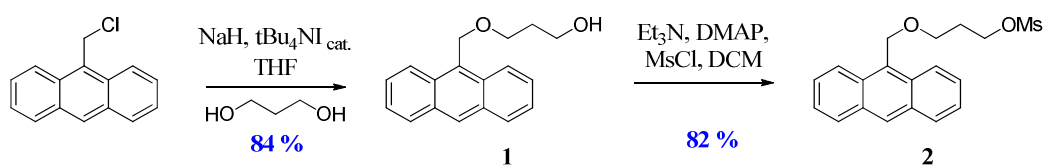


Schéma 10 – Synthèse du mésylate 2

Deux voies d'accès ont ensuite été envisagées : la première par synthèse convergente, c'est-à-dire par formation préalable de la bisoxazoline puis introduction du dérivé mésylé **2**. Dans cette séquence, le méthylmalonate de diéthyle réagit en premier lieu avec un aminoalcool pour donner les diamides **3** et **3'** avec des rendements quantitatifs.

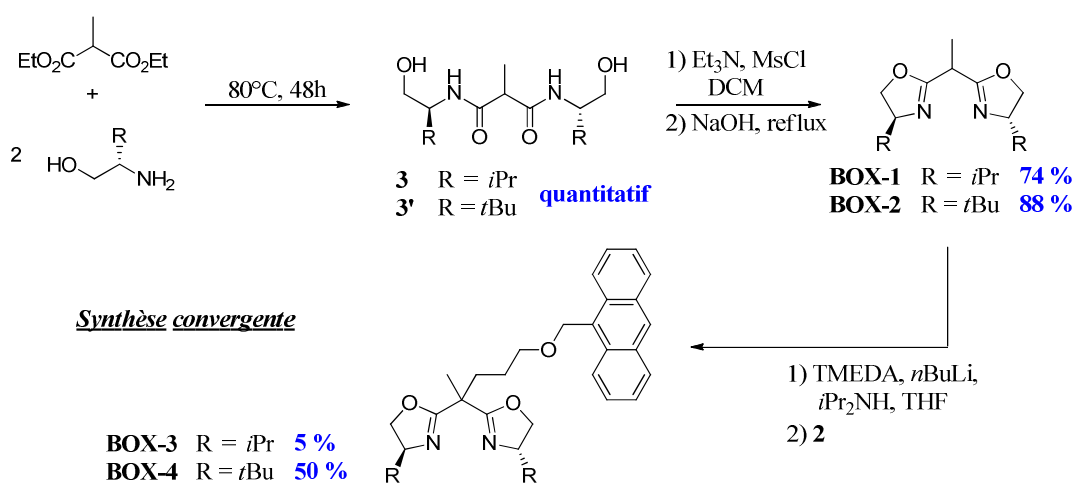


Schéma 11 – Obtention des BOX-3 et BOX-4 par synthèse convergente

La cyclisation des diamides en bisoxazoline est effectuée en deux étapes successives, par la méthylation des alcools sur **3** et **3'** suivie de l'action de la soude ce qui permet d'obtenir les molécules **BOX-1** et **BOX-2** avec de bons rendements de respectivement 74 % et 88 %. Finalement, le mésylate dérivé de l'anthracène est introduit à la dernière étape pour obtenir un rendement médiocre de 5 % pour le ligand **BOX-3** portant les *isopropyles*, mais satisfaisant (50 %) pour le composé portant les *tert-butyles*, **BOX-4** (Schéma 11).

Une deuxième voie de synthèse, linéaire (Schéma 12), est basée sur la modification directe du dérivé d'anthracène **2**. Ainsi, la substitution nucléophile du groupement mésylate par le méthylmalonate de diéthyle est réalisée quantitativement grâce à l'hydrure de sodium dans le THF. Le malonate **4** est ensuite transformé en diamide par introduction des deux entités aminoalcools avec des rendements moyen de 43 % pour le dérivé d'*isopropyle* **5** à quantitatif pour le dérivé de *tert-butyle* **5'**.

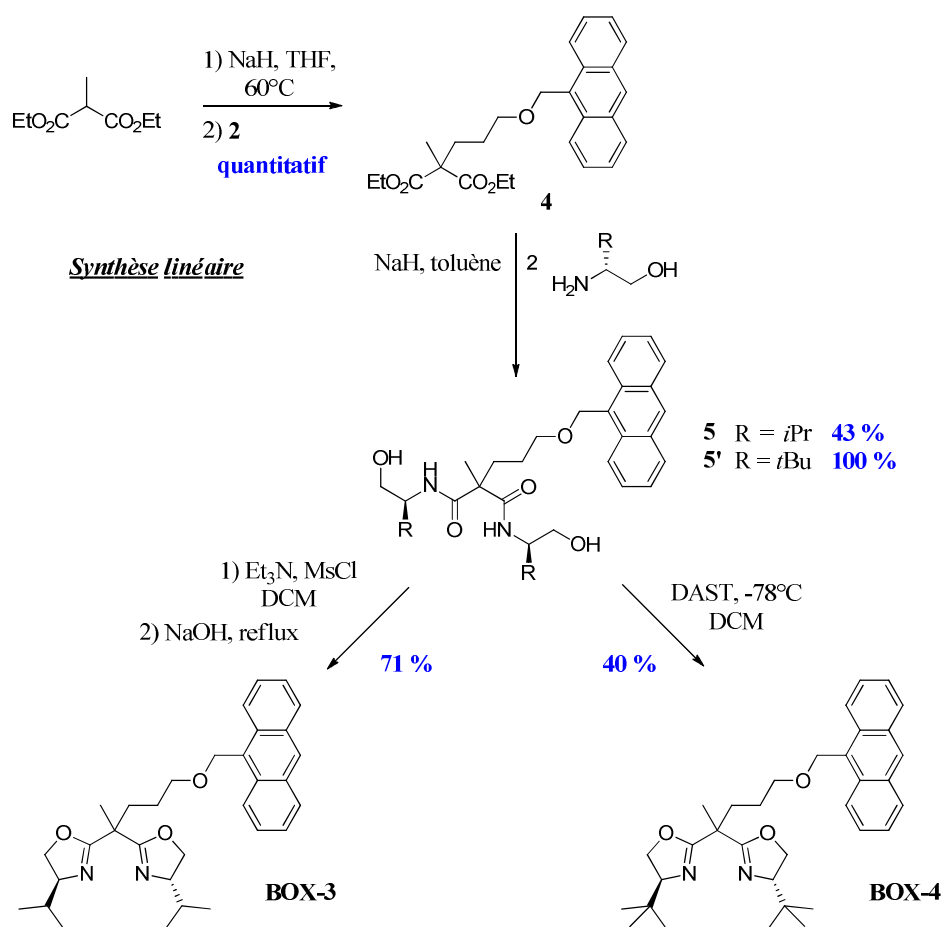


Schéma 12 – Obtention des BOX-3 et BOX-4 par synthèse linéaire

Une fois de plus, deux méthodes de cyclisation sont envisageables et nous ne présentons que les expériences ayant permis l'obtention de rendements maximum. Ainsi, le composé **6** dérivé de l'*isopropyle* peut être transformé en **BOX-3** avec un rendement de 71 % grâce à une méthylation des groupements hydroxyles suivie de l'action de la soude, tandis qu'un rendement optimisé de 40 % est obtenu pour le ligand **BOX-4** grâce à l'action du DAST sur le diamide **5'**.

Une autre voie de synthèse a été optimisée pour l'obtention des bisoxazolines dérivées de l'aminoindanol. Par simple mélange du malonimide de diéthyle avec le (1*R*, 2*S*)-aminoindanol, la **BOX-5** peut être obtenue par recristallisation en une seule étape avec un rendement de 40 % (Schéma 13). Les essais menés pour synthétiser la **BOX-6** par introduction d'un méthyle se sont avérés non concluants, la réaction étant quantitative pour la formation de la **BOX-7** comportant deux méthyles. La voie de synthèse s'est donc orientée vers l'introduction du groupement anthracényle, menée en présence de LDA et fournissant le ligand **BOX-8** avec un rendement de 40 %. Finalement le méthyle est introduit grâce à l'iodure de méthyle en présence de LDA pour obtenir la **BOX-9** (58 %).

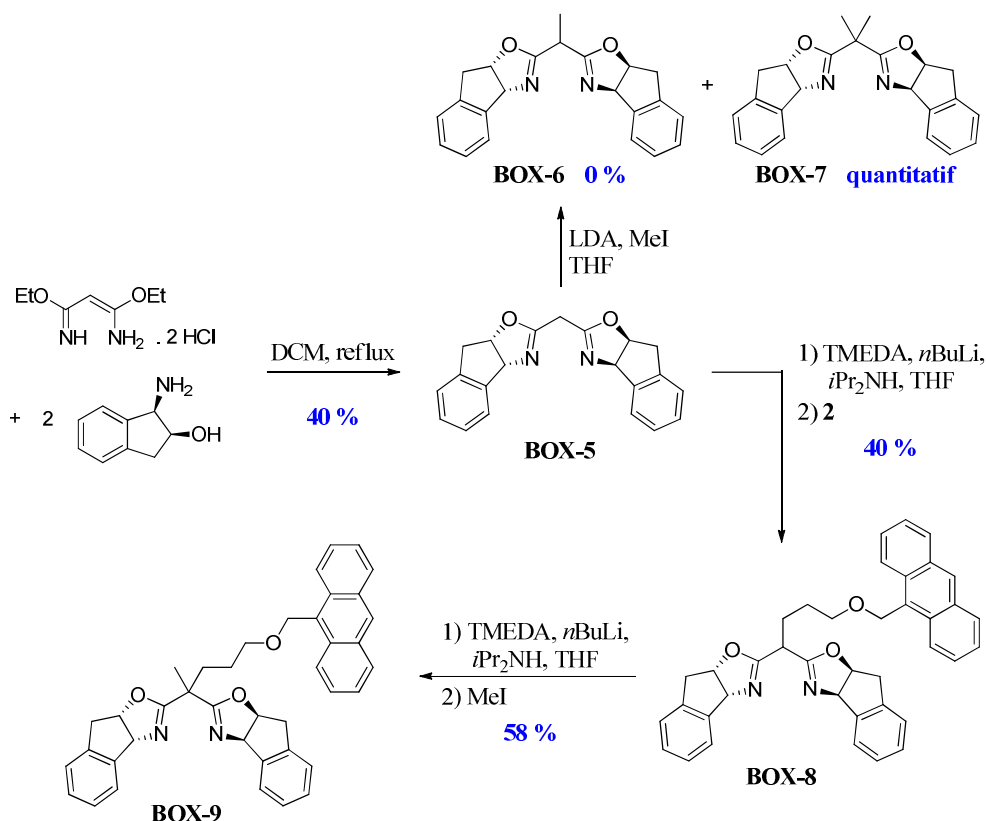


Schéma 13 – Synthèse des BOX-7 et BOX-9

Ces ligands ont été appliqués à la réaction de Diels-Alder dans différentes procédures de catalyse asymétrique.

## 2. Recyclage de bisoxazolines modifiées par un groupement anthracène

Les résultats obtenus par Guillaume Chollet pendant sa thèse sur le recyclage des bis(oxazolines) précédemment présentées sont résumés dans les Schéma 14 et 15. Les cycloadduits de Diels-Alder *endo-7a* et *exo-7b* peuvent être obtenus à partir de la *N*-acyloxazolidinone **6** comme diéophile et du cyclopentadiène. Evans décrit l'utilisation des **BOX-1'** et **BOX-2'** en présence de triflate de cuivre à 10 mol% pour l'obtention majoritaire à basse température (de 0°C à -78°C) de l'adduit *endo-7a* avec des ee respectifs de 40 % et 97 %.<sup>17</sup> Le groupe de Davies décrit la **BOX-7** dérivée de l'aminoindanol.<sup>19</sup> En trois heures à température ambiante, les auteurs observent une conversion de 70 % et un ee modeste de 58 %.

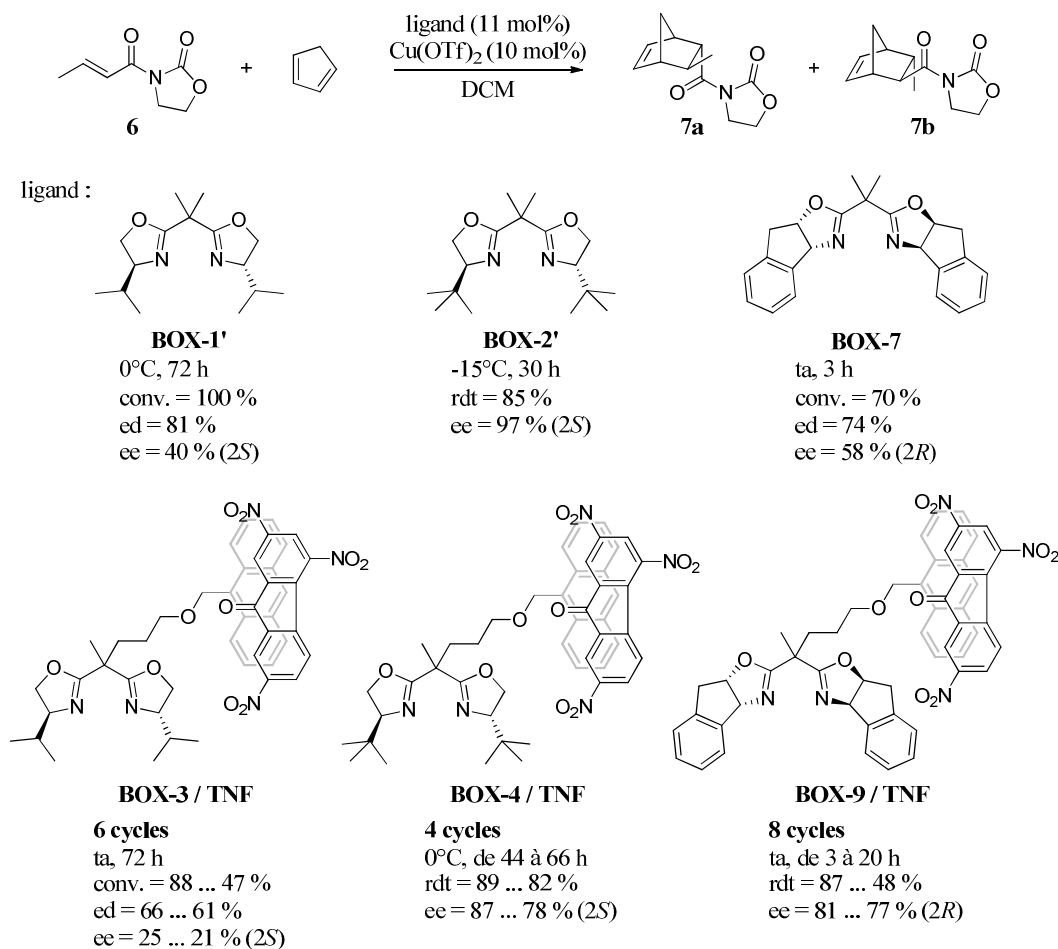
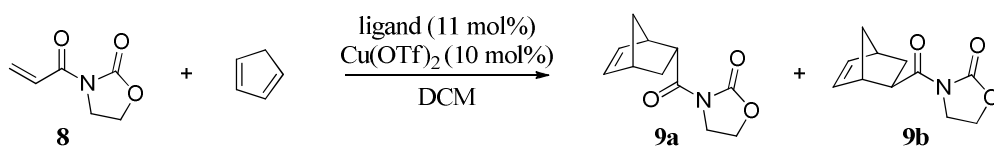


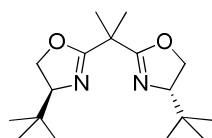
Schéma 14 – Recyclage de bisoxazolines dérivées par des groupements anthracényles pour le substrat 6

Les premiers recyclages ont été effectués avec la **BOX-3** en présence de **TNF**, dans le dichlorométhane à température ambiante. Le catalyseur sous forme de CTC est précipité par l'addition de pentane en fin de réaction puis récupéré par filtration afin d'être réutilisé dans cinq autres cycles successifs. On note une large baisse des excès énantiomériques en comparaison de ceux observés avec la **BOX-1'**. Un excès énantiomérique de 25 % est relevé au premier cycle avec la **BOX-3**, contre 40 % avec la **BOX-1'**. Au cours du recyclage, cet excès reste toutefois relativement constant, au contraire des conversions qui fluctuent entre 88 % et 47 %. Dans une procédure de recyclage similaire, la **BOX-4** a pu être utilisée successivement quatre fois avec des ee relativement stables (de 87 % à 78 %) et comparables à ceux obtenus en présence du ligand **BOX-2'** décrit par Evans. Cependant, le maintien de rendements stables atteignant 89 % est assuré par une augmentation du temps de réaction de 44 à 66 heures. Finalement, la même procédure a été réalisée avec la **BOX-9** pour laquelle les excès énantiomériques sont largement améliorés par rapport aux conditions décrites par Davies avec la **BOX-7**. Des ee stables allant jusqu'à 81 % sont obtenus (contre 58 % avec la

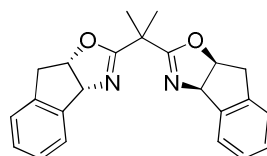
**BOX-7)** au cours de 8 cycles successifs de recyclage du CTC, ainsi qu'un bon maintien des rendements autour de 87 %, une fois le temps de réaction ajusté à 20 heures permettant l'obtention d'une conversion totale à partir du deuxième cycle.



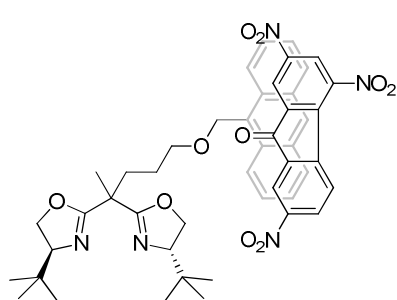
ligand :

**BOX-2'**

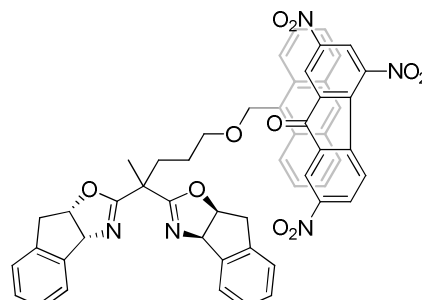
-78°C, 18 h  
rdt = 86 %  
ee = 98 % (2*S*)

**BOX-7**

-50°C, 3 h  
conv. = 100 %  
ed = 92 %  
ee = 88 % (2*R*)

**BOX-4 / TNF**

<b>6 cycles</b>	<b>+ 5 cycles</b>
-50°C, de 19 à 44 h	avec tamis moléculaire
rdt = 95 ... 83 %	rdt = 96 ... 76 %
ed = 87 ... 82 %	ed = 90 ... 85 %
ee = 85 ... 64 % (2 <i>S</i> )	ee = 92 ... 86 % (2 <i>S</i> )

**BOX-9 / TNF**

**11 cycles**  
-75°C - -50°C, de 44 à 0,5 h  
conv. = 100 ... 90 %  
ed = 96 ... 88 %  
ee = 94 ... 84 % (2*R*)

Schéma 15 – Recyclage de bisoxazolines dérivées par des groupements anthracényles pour le substrat **8**

Une étude similaire a également été réalisée sur le substrat non-méthylé **8**. S'agissant d'un substrat très réactif, il est nécessaire que la catalyse soit faite à basse température pour éviter au maximum toute compétition avec la réaction racémique non catalysée. Ainsi, la même procédure de recyclage du CTC a été mise en place sur le ligand **BOX-4**, à -50°C, donnant des ee légèrement diminués (85 %) en comparaison de celui relevé lors de l'emploi de la **BOX-2'** (98 % à -78°C). La réalisation de six cycles successifs permet d'attester d'une diminution des ee au cours de la procédure, mais avec un maintien des rendements allant jusqu'à 95 % par une stabilisation des temps de réaction autour de 20 heures. L'introduction de tamis moléculaire au septième cycle permet d'augmenter l'excès énantiomérique jusqu'à 92 %, accompagné d'un rendement de 96 %. Bien que les rendements soient légèrement



diminués jusqu'à 76 %, quatre cycles supplémentaires ont pu être menés avec une bonne rétention des ee. La **BOX-9**, quant à elle a permis d'obtenir des valeurs d'ee similaires (94 %) à celle induite par la **BOX-7** (88 %). Le recyclage du catalyseur sous forme de CTC a pu être démontré sur dix cycles supplémentaires, avec une conservation à la fois de la conversion et des ee.

Cette étude menée précédemment a permis de montrer l'efficacité d'une telle procédure de recyclage portant sur la formation de CTC ainsi que leur précipitation en milieu apolaire, par addition de pentane. Il apparaît très clairement que la **BOX-9** semble être un ligand de choix dans la poursuite de ces travaux, permettant à la fois une conservation de l'énantiosélectivité et des rendements au cours d'une telle procédure de recyclage, avec des valeurs d'excès énantiomériques améliorées par rapport à l'utilisation d'un ligand analogue, la **BOX-7**, ne portant pas de groupement anthracényle.

Devant le faible rendement global observé (6,4 %) pour l'obtention du ligand **BOX-9**, nous avons entrepris l'optimisation de la voie de synthèse permettant d'y accéder. Différents tests d'activité et d'énantiosélectivité ont également été réalisés de manière à interpréter les limitations relatives à son utilisation. Des tests de catalyse hétérogène supportée sur billes de polystyrène ont également été menés pour essayer de tendre vers un système de recyclage indépendant de l'étape de précipitation du CTC dans le pentane.

### III. Optimisations sur la synthèse du ligand **BOX-9** et reprise des travaux antérieurs

#### 1. Optimisation sur la synthèse du ligand **BOX-9**

Le début de mes travaux de thèse a consisté en l'amélioration de la synthèse du ligand **BOX-9** ayant pu jusqu'alors être obtenu avec un rendement global de 6,4 %. Nous avons donc envisagé deux nouvelles voies d'accès à ce composé. La première consiste en l'introduction préliminaire du groupement méthyle sur la bisoxazoline de manière à former la **BOX-6** (Schéma 16).

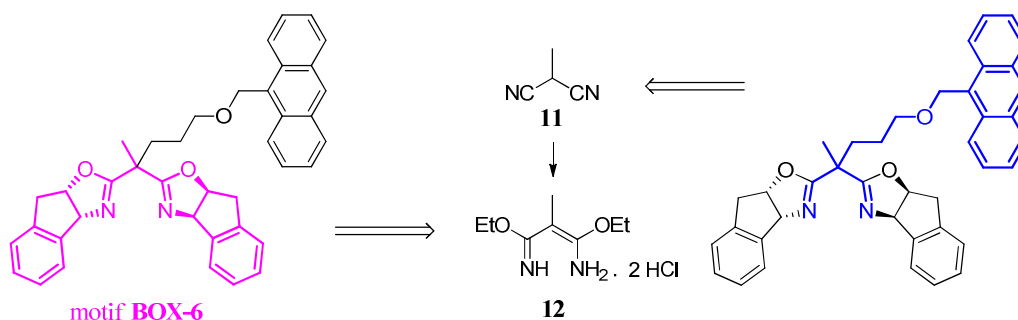


Schéma 16 – Schéma rétrosynthétique pour l'obtention de la BOX-9

La deuxième méthode repose sur la synthèse d'un 2-méthylmalononitrile portant la chaîne avec le groupement anthracényle.

La séquence réactionnelle permettant d'obtenir les deux intermédiaires clés **11** et **12** de ces synthèses est décrite dans le (Schéma 17).<sup>33</sup>

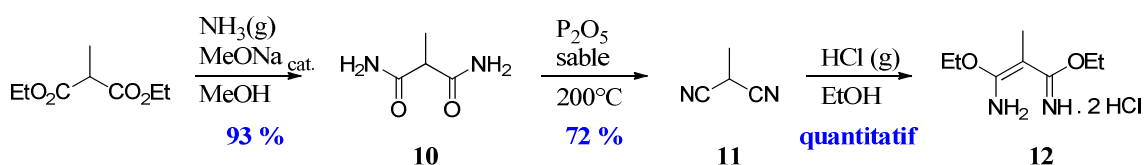


Schéma 17 – Synthèse du méthylmalonimide 12

En partant du 2-méthylmalonate de diéthyle commercialement disponible, le malonodiamide **10** est obtenu par barbotage de  $\text{NH}_3$  dans le méthanol et en présence d'une quantité catalytique de méthanolate de sodium, avec un rendement de 93 %. Le diamide est ensuite soumis à des conditions de déshydratation grâce à l'oxyde de phosphore pour obtenir le malononitrile **11** avec un rendement de 72 %. Le méthylmalonimide **12** est ensuite obtenu quantitativement par barbotage de  $\text{HCl}$  gazeux dans une solution d'éthanol contenant **11**. Les deux composés **11** et **12** ainsi obtenus vont constituer la base de nos deux nouvelles voies de synthèse décrites ci-après. Cette voie de synthèse a été mise au point par Caroline Magnier-Bouvier (ingénieure d'étude CNRS), au laboratoire.

<sup>33</sup> a) R. S. Hosmane, V. Bakthavachalam, N. J. Leonard, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 235-239; b) F. T. Oaks, N. J. Leonard, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4986-4989

## a) Synthèse de la BOX-9 à partir du chlorhydrate de malonimide 12

La **BOX-6** est formée par la réaction de l'aminoindaneol sur l'imide **12**, au reflux du dichlorométhane (Schéma 18). Cette bisoxazoline a pu être purifiée par recristallisation dans l'isopropanol avec un rendement de 8 %, de manière à réaliser l'ensemble des analyses. Cependant, devant la faible quantité de produit isolé, nous avons décidé de poursuivre dans cette voie de synthèse en utilisant le brut réactionnel contenant la **BOX-6**.

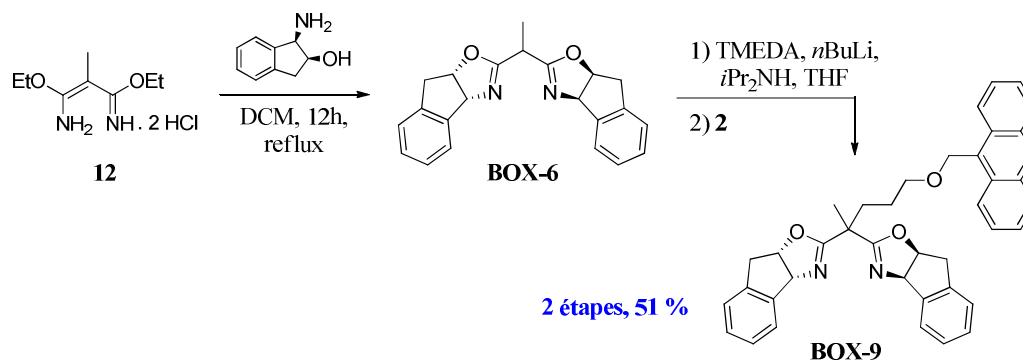


Schéma 18 – Obtention de la BOX-9 à partir du méthylmalonimide 12

La **BOX-6** est déprotonée par du LDA préparé *in situ* et le mésylate **2** est introduit pour former la **BOX-9** par substitution nucléophile. Après deux étapes à partir de l'imide **12**, la **BOX-9** a pu être isolée avec un rendement de 51 %.

## b) Synthèse de la BOX-9 à partir du malononitrile 11

Le malononitrile **13** comportant le groupement anthracényle peut être obtenu à partir du 2-méthylmalononitrile **11** par substitution nucléophile du groupement mésylate du composé **2**, après déprotonation par du LDA, avec un bon rendement de 79 %.

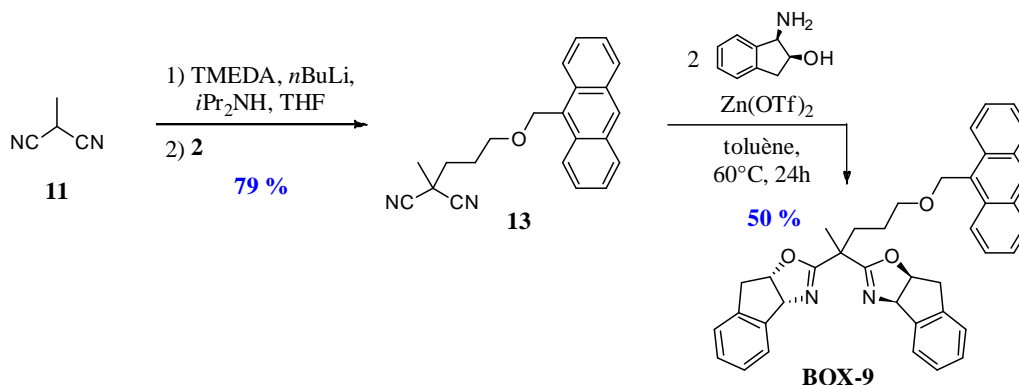


Schéma 19 – Obtention de la BOX-9 à partir du méthylmalononitrile 11

La **BOX-9** est finalement obtenue par addition de l'aminoalcool sur le composé **13** en présence de triflate de zinc, avec un rendement maximum de 50 %. Cependant, et bien que le rendement global de la réaction soit considérablement amélioré, nous n'avons pas pu poursuivre la synthèse de notre ligand par cette voie, faute de reproductibilité de l'expérience.

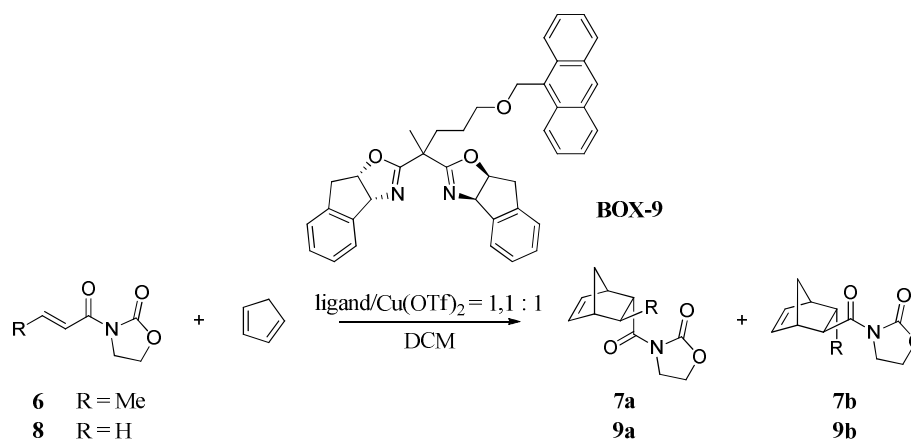
## **2. Tests des catalyseurs à plus faible taux catalytique**

De manière à pouvoir connaître les limitations de notre système de recyclage à travers les différentes étapes de précipitation / filtration, nous avons envisagé d'introduire les substrats en solution en présence d'un plus faible taux catalytique. Cette étude a été menée de deux façons différentes. Dans la première, le catalyseur est formé *in situ* dans la solution amenée à accueillir les substrats et dans la seconde, celui-ci est formé *ex situ*, c'est-à-dire préparé dans un tube de Schlenk, séché et conservé sous argon, à l'abri de la lumière.

### **a) Complexe *BOX-9-Cu(OTf)<sub>2</sub>* préparé *in situ***

Le ligand **BOX-9** est ajouté à une suspension de triflate de cuivre (II) dans le dichlorométhane. La dissolution du sel de cuivre est accompagnée par un changement de couleur de la solution contenant le ligand du jaune vers le vert. Après une heure d'agitation à température ambiante et sous argon, les différents substrats (*N*-acyloxazolidinone et cyclopentadiène) sont directement ajoutés au milieu réactionnel (Tableau 1).

On peut aisément constater une forte diminution de la conversion du substrat **6** en une heure à température ambiante lorsque seulement 1 mol% de catalyseur est introduite. Comparée à une conversion totale en cycloadduit **7** lors de l'utilisation d'une charge catalytique de 10 mol%, celle obtenue grâce à 1 mol% de catalyseur n'est que de 27 % en une heure et de seulement 37 % en deux heures. Il est nécessaire d'attendre 16 heures de réaction pour observer une conversion de 93 %. Cependant, un modeste ee de 68 % est obtenu dans ces conditions alors qu'il était de 81 % en présence de 10 mol% de catalyseur. Le substrat **8**, est quant à lui complètement converti en produit **9** au bout d'une heure à -40°C.



R (produit)	cat. (mol%)	t (h)	T (°C)	conv. (%)	rdt (%)	endo / exo	ee <sub>endo</sub> (%)
Me (7)	1	1	ta	27	-	83/17	nd
Me (7)	1	2	ta	37	-	86/14	nd
Me (7)	1	16	ta	93	80	87/13	68
H (9)	1	1	-40	> 95	70	>95/5	70

Tableau 1 – Tests à 1 mol% de catalyseur préparé *in situ*

Cependant, on peut également constater une baisse notable de l'énantiosélectivité, avec un ee de 70 %, contre 88 % dans des conditions similaires avec 10 mol% de catalyseur.

### b) Complexe BOX-9-Cu(OTf)<sub>2</sub> préparé *ex situ*

La méthode de préparation du complexe BOX-9-Cu(OTf)<sub>2</sub> reste sensiblement la même que précédemment, à une différence près, celui-ci n'est pas utilisé directement après sa formation, mais évaporé puis conservé sous argon. Il a ensuite été dissous dans le dichlorométhane, et sur la solution obtenue, la *N*-acyloxazolidinone et du cyclopentadiène sont ajoutés successivement.

R (produit)	cat. (mol%)	t (h)	T (°C)	conv. (%)	endo / exo	ee <sub>endo</sub> (%)
Me (7)	1	22	ta	> 95	87/13	53
H (9)	1	1	-40	> 95	>95/5	84
H (9)	0,1	1	-40	> 95	>95/5	23

Tableau 2 – Tests à 1 mol% et 0,1 mol% de catalyseur préparé *ex situ*

Grâce à 1 mol% de catalyseur, la totalité du substrat **6** est transformée en cycloadduit **7** en 22 heures avec un ee de seulement 53 % (81 % avec 10 mol% de catalyseur). Quant au substrat **8**, une conversion totale est observée en 1 heure à -40°C, que ce soit en présence de 1 mol% ou de 0,1 mol% de catalyseur. Un très bon ee de 84 % est relevé dans le cas de l'emploi de 1 mol% de **BOX-9**-Cu(OTf)<sub>2</sub>, comparable à celui obtenu dans des conditions semblables avec 10 mol% de catalyseur. Il n'est cependant que de 23 % lorsque seulement 0,1 mol% de complexe sont utilisés.

De ces différentes expériences, nous pouvons conclure à une bonne conservation de l'activité à plus faible taux catalytique (1 mol%) pour ce qui est de l'utilisation de diénophiles monosubstitués **8**. Dans ces conditions, l'emploi d'un diénophile disubstitué **6** nécessite un temps de réaction plus long pour que la transformation soit conduite à son terme, ce qui traduit une baisse de l'activité à faible taux catalytique. Ce constat est valable à la fois pour un complexe préparé *in situ* et *ex situ*. L'énantiosélectivité a tendance à diminuer de façon générale lorsqu'une plus faible quantité de catalyseur est introduite, excepté dans le cas du diénophile monosubstitué avec un complexe préparé *ex situ*. En regroupant les résultats de recyclage réalisés précédemment au laboratoire, et n'ayant constaté aucune baisse de l'activité et de l'énantiosélectivité au cours de la procédure, nous pouvons conclure à un taux très faible voire inexistant de relargage du catalyseur en solution. Cela vient confirmer la bonne stabilité de notre système basé sur des interactions de type complexe à transfert de charge.

### **3. Hétérogénéisation de BOX-9 par CTC sur résines de Merrifield modifiées**<sup>34</sup>

L'intérêt d'hétérogénéiser le catalyseur par l'intermédiaire d'interactions non-covalentes sur un support est d'essayer de conserver au maximum les propriétés d'un ligand homogène grâce à l'équilibre de dissociation du CTC, tout en évitant d'ajouter un solvant nécessaire à la précipitation du complexe.

---

<sup>34</sup> G. Chollet, D. Didier, E. Schulz *Catal. Commun.* **2010**, *11*, 351-355

a) Synthèse et analyse du support dérivé de résine de Merrifield, **S-1**

Pendant sa thèse, Guillaume Chollet a synthétisé un support dérivé de résine de Merrifield 200 Mesh (polyvinyl-styrène comportant des chaînes méthyles chlorées), grâce à une méthode décrite par le groupe de Lemaire.<sup>35</sup> Ce support, **S-1**, est obtenu en deux étapes. Une première étape de substitution nucléophile des chlores par un groupement hydrazine est nécessaire à l'obtention d'un matériau nucléophile fonctionnalisable.

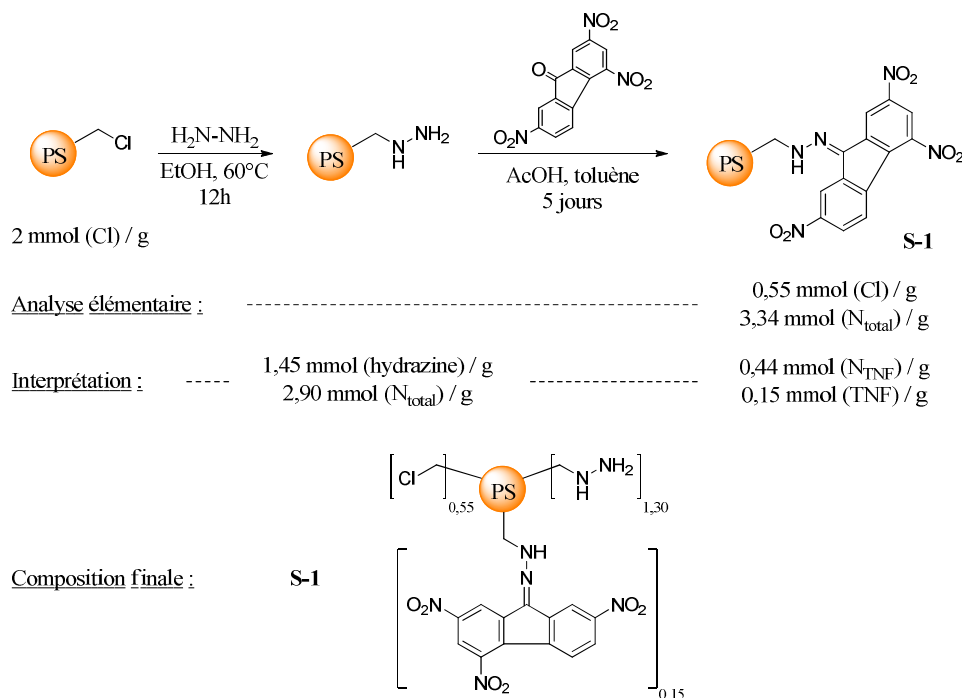


Schéma 20 – Modifications de résines de Merrifield par introduction de motifs TNF

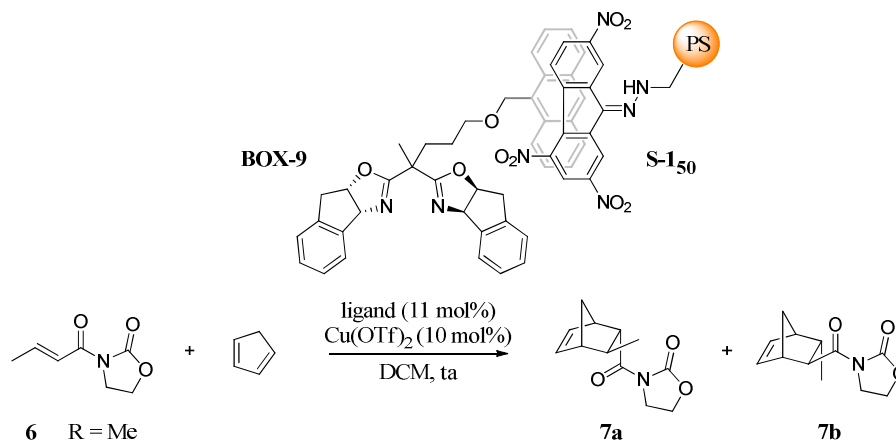
La condensation de la **TNF** sur ce matériau permet l'obtention d'une hydrazone. Ainsi, des billes de polystyrène dérivées par de la **TNF** ont été synthétisées. L'analyse en composition de **S-1** est décrite dans le Schéma 20. Connaissant le taux de chlore initial des résines, et le taux de chlore résiduel sur le matériau final, on peut en déduire le taux de substitution des halogènes par l'hydrazine (1,45 mmol / g), ce qui représente un taux d'introduction d'azote à la première étape de 2,90 mmol / g. Connaissant le pourcentage final d'atome d'azote sur la résine, il est facile d'en déduire le taux d'azote introduit appartenant aux molécules de **TNF** (0,44 mmol / g). La **TNF** possédant trois atomes d'azote, on en conclut que le taux de **TNF** présente au final est de 0,15 mmol / g. Une erreur de calcul avait donc été engendrée

<sup>35</sup> M. Sévignon, M. Macaud, A. Favre-Réguillon, J. Schulz, M. Rocault, R. Faure, M. Vrinat, M. Lemaire *Green Chem.* **2005**, 7, 413-420

précédemment : en effet, une déduction des atomes d'azote appartenant à l'hydrazine libre avait été omise, et le taux de **TNF** était directement calculé à partir du pourcentage d'azote mesuré par analyse élémentaire de la résine. Les résultats de recyclage qui vont être présentés prennent en compte cette erreur de calcul.

### b) Tests de recyclage par hétérogénéisation sur support insoluble via CTC

Les résines synthétisées par Guillaume Chollet étaient de deux types qui diffèrent par la taille des particules mais également par leur taux de greffage en **TNF**. Les premières avaient été synthétisées à partir de résines de Merrifield 50 mesh et avaient permis l'obtention d'une résine avec un taux de **TNF** de 0,5 mmol/g (**S-1<sub>50</sub>**). Les secondes étaient issues de résines de Merrifield 200-400 mesh et avaient un taux de **TNF** de 0,8 mmol/g (**S-1<sub>200</sub>**).



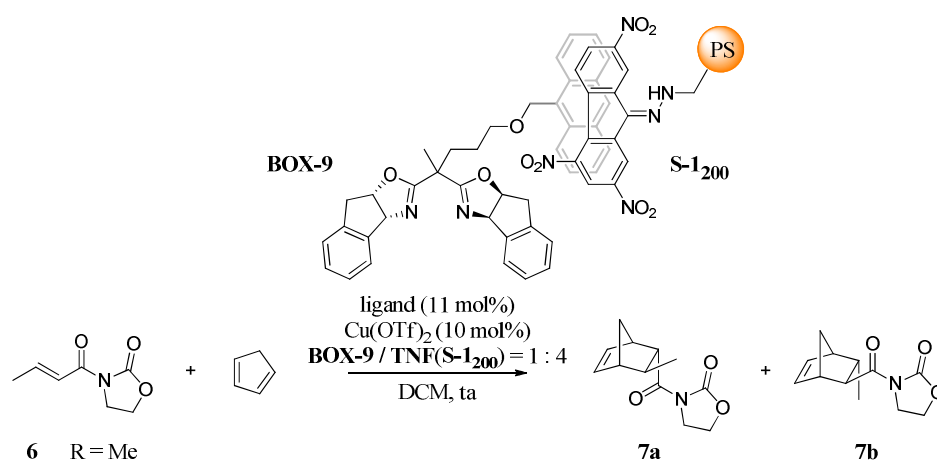
cycle	t (h)	conv. (%)	rdt (%)	ed (%)	ee <sub>endo</sub> (%)
1	18	> 95	91	74	76 (2R)
2	46	82	80	73	71 (2R)
3	45	> 95	82	74	73 (2R)
4	46	81	67	70	63 (2R)
5	45	33	22	69	37 (2R)
6	45	47	28	68	39 (2R)

Tableau 3 – Recyclage du catalyseur Cu(OTf)<sub>2</sub>-BOX-9 hétérogénéisé sur S-1<sub>50</sub>

De manière à favoriser l'immobilisation du catalyseur sur le support, ce dernier est introduit de sorte que quatre équivalents de **TNF** soient présents par rapport au ligand. Pour ne pas altérer la structure des billes de polystyrène modifiées, les expériences ont été menées dans une secoueuse à température ambiante, ce qui justifie le seul emploi du substrat **6** qui ne



nécessite pas d'être utilisé à basse température. Un premier cycle de la réaction de Diels-Alder est donc réalisé en présence du catalyseur  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-9** préalablement immobilisé sur **S-1<sub>50</sub>** (Tableau 3), dans le dichlorométhane. Une conversion totale est obtenue en 18h. Dans des conditions homogènes, une heure suffisait à obtenir le même résultat. L'excès énantiomérique relevé à l'issue de ce premier cycle est de 76 %, ce qui est comparable aux conditions homogènes puisqu'un ee de 78 % était observé. Ce constat est également valable pour la diastéréosélectivité, avec une valeur de 74 %. Le catalyseur immobilisé sur support insoluble est récupéré par simple filtration du milieu réactionnel, séché sous vide et directement réengagé après sa mise en suspension dans du dichlorométhane.



<b>ent-BOX-9</b>	<b>cycle</b>	<b>t (h)</b>	<b>conv. (%)</b>	<b>rdt (%)</b>	<b>ed (%)</b>	<b>ee<sub>endo</sub> (%)</b>
		1	46	> 95	82	76
	2	46	> 95	81	76	74 (2S)
	3	72	79	62	73	62 (2S)
	4	72	59	32	67	30 (2S)
<b>BOX-9</b>	<b>cycle</b>	<b>t (h)</b>	<b>conv. (%)</b>	<b>rdt (%)</b>	<b>ed (%)</b>	<b>ee<sub>endo</sub> (%)</b>
	5	46	84	72	78	73 (2R)
	6	46	95	86	76	72 (2R)
	7	72	96	79	73	61 (2R)
	8	72	92	72	73	52 (2R)

Tableau 4 – Recyclage de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -*ent*-**BOX-9** et  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-9** sur le même support **S-1<sub>200</sub>**

Pour obtenir une bonne conversion au deuxième cycle, il est nécessaire d'augmenter le temps de réaction à 46 heures. L'excès énantiomérique est alors de 71 %, valeur légèrement

diminuée par rapport au premier cycle. La diastéréosélectivité n'est pas affectée avec un ee de 73 %. Par la suite, en suivant la même procédure de récupération du catalyseur, celui-ci est utilisé dans quatre nouveaux cycles. On peut alors constater une diminution constante de la conversion à temps de réaction égal, mais également de l'excès énantiomérique qui n'atteint plus que 39 % au sixième et dernier cycle. La valeur de la diastéréosélectivité reste cependant relativement stable avec une valeur d'ee de 68 % au sixième cycle. Cette baisse conséquente avait été expliquée par un possible relargage de l'espèce catalytique dans le milieu réactionnel. Nous verrons plus loin grâce aux différents tests entrepris qu'une autre explication est envisageable.

Le même type d'expérience sur le recyclage de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-9** avait été réalisé en présence du support **S-1200** (Tableau 4). Les quatre premiers cycles ont été entrepris grâce à la complexation de *ent*-**BOX-9** sur le triflate de cuivre (II). Au premier cycle, un ee de 73 % comparable aux conditions homogènes est obtenu, ainsi qu'une conversion totale en 46 heures. En comparaison du support **S-150**, il est nécessaire de laisser agiter plus longtemps pour obtenir une conversion similaire. Cependant, les valeurs de conversion, d'énantiosélectivité et de diastéréosélectivité restent les mêmes au deuxième cycle, ce qui atteste d'une bonne récupération du système à la suite du premier cycle. Cependant, ces valeurs ont tendance à diminuer au cours des deux cycles suivants avec un ee descendant jusqu'à 30 % et une conversion moyenne de 59 % à la quatrième utilisation.

Les interactions de type CTC sont réversibles. Par ajout d'un solvant approprié tel que le toluène, il est envisageable de favoriser la dissociation de ce complexe et ainsi de pouvoir récupérer le catalyseur en solution, indépendamment du support. Pour le prouver, le matériau a été lavé plusieurs fois avec du toluène anhydre. Les billes de polystyrène obtenues après séchage ont été engagées dans une nouvelle procédure de recyclage, en présence de l'énantiomère du complexe utilisé pour les quatre premiers cycles. Ainsi, un cinquième cycle a été réalisé, fournissant le cycloadduit de Diels-Alder avec un bon rendement de 72 % et le même ee de 73 % qu'au premier cycle, mais avec une inversion de la configuration absolue (2*R*, contre 2*S* au premier cycle). Si une partie du ligand *ent*-**BOX-9** restait toujours sur le matériau, il y aurait eu compétition avec le nouveau lot de ligand **BOX-9** introduit et l'excès énantiomérique du cinquième cycle s'en serait vu affaibli. On peut donc conclure à l'issue de ce nouveau cycle que la dissociation du CTC par lavage au toluène est complète et qu'il est possible de récupérer la totalité du catalyseur par cette méthode. Cependant, et comme il avait

été constaté précédemment, ce système reste relativement instable puisque les  $e_e$  diminuent de façon constante au cours des trois derniers cycles, avec une valeur de 52 % au huitième cycle. Pendant sa thèse, Guillaume Chollet a ainsi montré qu'il était possible de dissocier entièrement un complexe à transfert de charge par l'intermédiaire d'un solvant tel que le toluène électriquement compétitif du groupement anthracène, le toluène, permettant ainsi la récupération du catalyseur. Cependant, il ne s'agit pas d'une méthode efficace d'hétérogénéisation du catalyseur, avec une fluctuation des rendements et des excès énantiomériques au cours de la procédure, bien qu'un mélange de solvants soit évité par cette approche. Un meilleur recyclage avait été observé par l'emploi de **TNF** seule en présence du catalyseur (conditions homogènes), ce qui permettait de réaliser jusqu'à huit cycle consécutifs sans aucune perte d'énantiosélectivité et d'activité bien qu'il faille ajouter du pentane pour provoquer la précipitation du catalyseur sous forme de CTC.

### c) *Interprétation des résultats précédents*

Nous nous sommes intéressés à essayer d'interpréter les différents phénomènes régissant cette baisse conséquente des valeurs de conversion et d'énantiosélectivité au cours de la procédure de recyclage.

#### i. *Effets de la fonction hydrazine sur l'activité du catalyseur*

Nous avons montré précédemment (III.3.a) grâce à l'analyse élémentaire relative aux atomes d'azote et de chlore qu'il restait une quantité non négligeable de fonctions hydrazines libres. De manière à comprendre leurs effets sur la catalyse de la réaction de Diels-Alder, nous avons réalisé deux expériences parallèles dans lesquelles un même lot de catalyseur est introduit, l'un seul et l'autre en présence de phénylhydrazine à hauteur de 10 mol%. Les résultats sont présentés dans le Schéma 21.

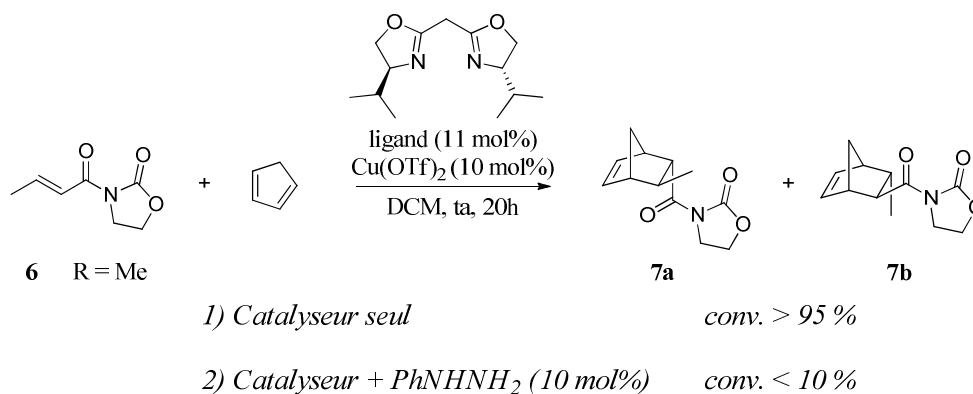


Schéma 21 – Effets de l'hydrazine sur l'activité catalytique

Un ligand disponible dans le commerce est utilisé pour cette réaction, l'*i*Pr-BOX. En absence d'hydrazine, une conversion totale est obtenue. En revanche, lorsque de la phénylhydrazine est introduite en quantité catalytique (équivalente à celle du catalyseur), une conversion inférieure à 10 % est observée. Nous supposons que cette inhibition de l'activité est due à la réduction *in situ* du cuivre (II) en cuivre (I).

Il est donc probable que la baisse d'activité observée lors du recyclage soit due à la réduction du cuivre, formant ainsi une espèce inactive pour la catalyse de la réaction de Diels-Alder. La réaction non-catalysée conduisant à un mélange racémique (conversion de 53 % en 96 heures dans le dichlorométhane à température ambiante) entrant alors en compétition avec la réaction métallo-catalysée énantiosélective induirait une diminution des excès énantiomériques au fur et à mesure du recyclage.

Nous avons donc pensé à protéger cette fonction hydrazine résiduelle par la condensation de cyclopentanone (Schéma 22).

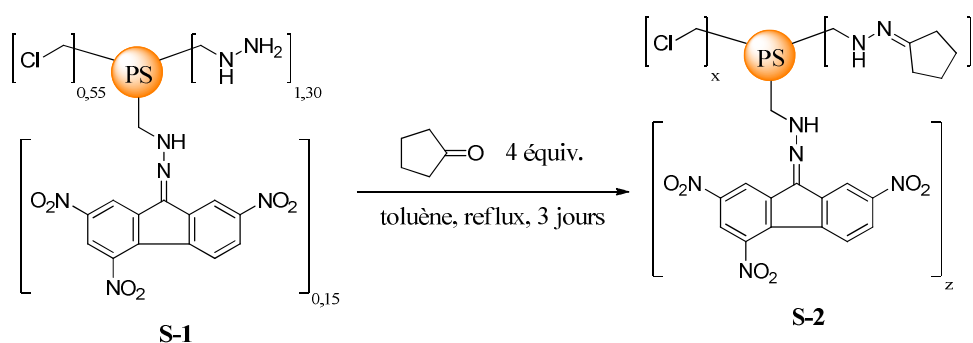
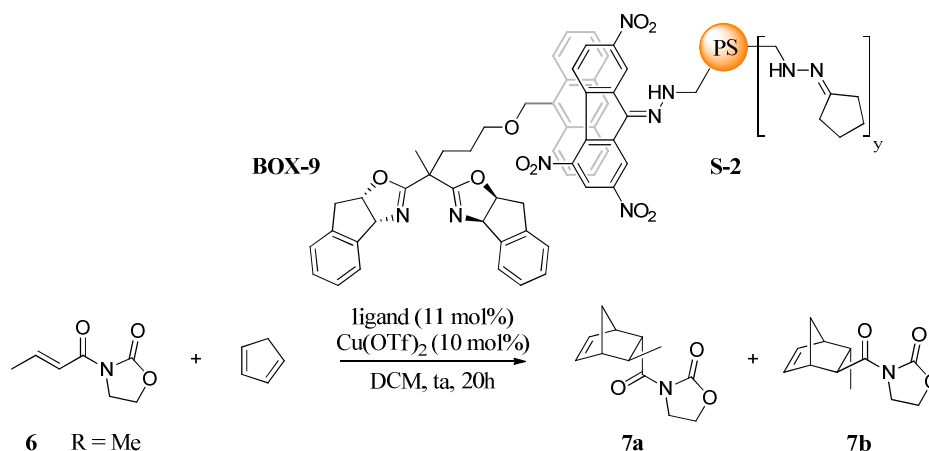


Schéma 22 – Protection des fonctions hydrazines résiduelles sur S-1

Pour cela, les billes précédemment présentées ont été mises en présence de cyclopentanone dans le toluène à reflux pendant 3 jours. L'analyse élémentaire non significative de ce nouveau matériau ne nous a pas permis de calculer le nombre de fonctions ayant pu être

protégées lors de cette réaction. Cependant, le support **S-2** a tout de même été testé dans une procédure d'hétérogénéisation du catalyseur par CTC.



cycle	conv. (%)	rdt (%)	ed (%)	ee <sub>endo</sub> (%)
1	< 50	14	71	70 (2R)
2	< 5	-	-	-

Tableau 5 – Recyclage de catalyseur hétérogénéisé sur S-2

La réalisation d'un premier cycle nous a permis de constater une forte diminution de la conversion en 20 heures. L'excès énantiomérique obtenu est toutefois semblable à celui observé dans les mêmes conditions de solvant et de température que pour l'emploi du support **S-1<sub>200</sub>**. Le matériau censé contenir le catalyseur récupéré à l'issue de ce premier cycle, est engagé dans un nouveau cycle pour fournir une conversion quasiment nulle en 20 heures. La tentative de protection n'a donc malheureusement pas fonctionné et il est probable que l'hydrazine libre résiduelle soit toujours présente de façon prépondérante sur la résine, inhibant peu à peu l'espèce catalytique.

### ii. Relargage de l'espèce catalytique dans le milieu réactionnel

Un autre phénomène peut expliquer la baisse d'activité et d'énantiosélectivité du matériau, il s'agit du relargage de l'espèce catalytique immobilisée sur la surface de la résine en solution, par rupture de l'interaction non-covalente du CTC. Pour attester de ce phénomène, nous avons mis en place un test d'activité et de stéréosélectivité d'un filtrat ayant servi à la suspension du catalyseur supporté. Si aucune activité et stéréosélectivité ne sont observées après l'introduction des substrats de la réaction, cela signifie que le catalyseur est resté sur la résine. Dans le cas contraire, l'espèce catalytique aura pu être partiellement solubilisée par la mise en

suspension du matériau contenant le catalyseur. L'expérience est réalisée par la suspension de la résine dans du dichlorométhane, puis le catalyseur ( $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-9**) est introduit en solution dans le même solvant. Après six heures d'agitation à température ambiante, le milieu est filtré et le filtrat est séparé de la résine. Des substrats sont ensuite introduits indépendamment sur la résine et dans le filtrat (Tableau 6).

milieu	t (h)	conv. (%)	rdt (%)	ed (%)	ee <sub>endo</sub> (%)
matériau	20	20	-	-	-
filtrat	20	87	28	74	73 (2R)

Tableau 6 – Test d'activité et de stéréosélectivité du matériau et de sa solution de suspension

Le matériau récupéré à l'issue de la filtration ne permet l'obtention d'aucune conversion après 20 heures d'agitation. Cela signifie qu'une grande partie de l'espèce catalytique a pu être relarguée en solution. Cela est confirmé par les résultats obtenus après agitation des substrats dans le filtrat de la suspension précédente, avec une conversion de 87 % en 20 heures, mais également un ee de 73 %, analogue à celui observé dans des conditions homogènes de catalyse. Nous en arrivons alors à nous demander si le recyclage du catalyseur réalisé précédemment pourrait ne pas être dû aux interactions CTC avec le matériau, mais grâce à une adsorption partielle de l'espèce catalytique sur les billes de polystyrène.

### iii. Test d'absorption du catalyseur

Dans ce paragraphe, le catalyseur  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-9** est ajouté en solution dans du dichlorométhane à de la résine de Merrifield 200-400 mesh non modifiée par de la **TNF**. La suspension est laissée sous agitation pendant 3 heures à la suite desquelles les substrats de la réaction sont introduits.

Un premier cycle est ainsi réalisé et permet l'obtention d'une conversion totale en 20 heures, et un bon ee de 78 %. En suivant la même procédure de recyclage que précédemment et en laissant agiter la suspension avec les substrats pendant 48 heures, une conversion de 50 % est observée, ainsi qu'un ee de 65 %. Cela signifie que malgré l'absence de fonction **TNF** sur la résine, une partie du catalyseur est restée sur le matériau, par absorption. Cependant, un second lavage effectué à l'issue du deuxième cycle permet d'éliminer la totalité du catalyseur encore présent puisqu'un troisième cycle ne nous permet l'obtention d'aucune conversion en 48 heures. L'absorption seule du catalyseur sur le matériau n'est donc pas le facteur

prépondérant de l'immobilisation et du recyclage de telles espèces car une activité avait tout de même été observée au sixième cycle de recyclage du catalyseur immobilisé sur **S-150**.

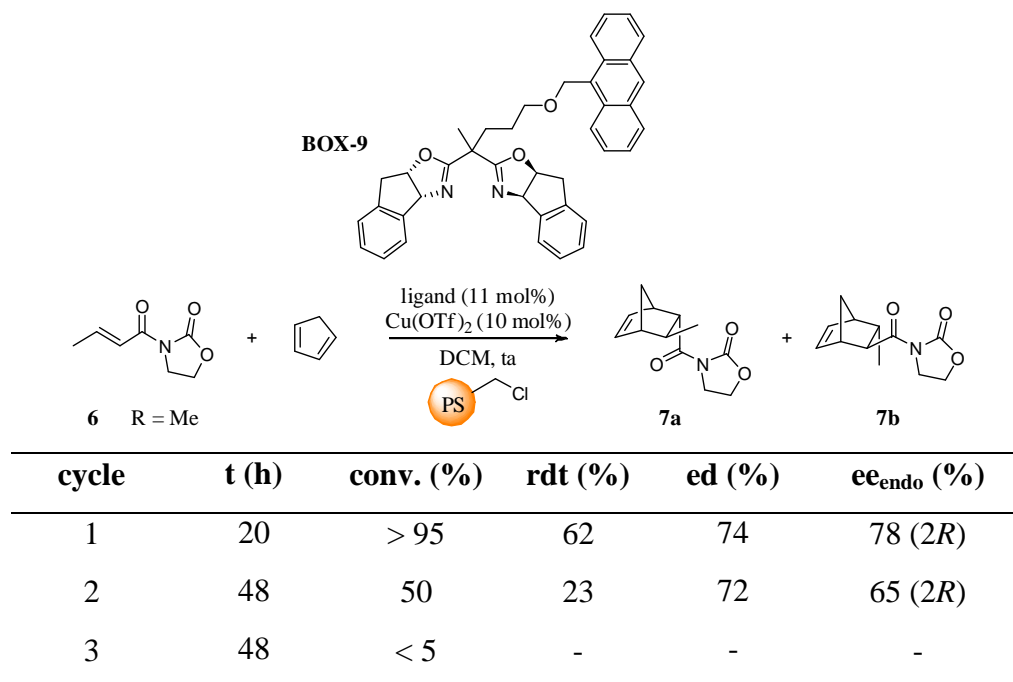


Tableau 7 – Test d'absorption du catalyseur dans le matériau

Plusieurs facteurs interviennent donc lors de la procédure de recyclage de Cu(OTf)<sub>2</sub>-**BOX-9** hétérogénéisé sur support de type polystyrène modifié par des groupements **TNF**. Premièrement, le catalyseur peut être en partie absorbé sur le matériau, traduisant la bonne reproductibilité d'un second cycle comme cela avait été observé par Guillaume Chollet. Deuxièmement, et malgré les phénomènes d'adsorption et d'interactions pouvant avoir lieu, une partie de l'espèce catalytique est relarguée en solution, provoquant, à terme, la perte complète d'activité du matériau. Troisièmement, les pertes d'activité et d'énantiosélectivité peuvent partiellement être attribuées aux groupements hydrazines libres résiduels qui transforment petit à petit le cuivre (II) en cuivre (I) qui ne possède aucune activité catalytique dans la réaction de Diels-Alder.

Suite à l'obtention de tels résultats sur les supports de type polystyrène, nous envisageons plus loin l'étude d'autres supports, silylés ou carbonés. En effet, l'utilisation du polystyrène, composé de groupements aromatiques, peut nuire à la formation de CTC à cause de l'interaction potentielle du groupement **TNF** avec le support aromatique, le rendant ainsi inefficace vis-à-vis de l'entité anthracène présente sur le ligand.







## **Deuxième chapitre Nitroaldolisation de Henry**



Nous avons montré précédemment que le système de recyclage de catalyseurs via la formation de CTC est une méthode très efficace de récupération d'une espèce catalytique. De manière à généraliser la méthode à une plus vaste étendue de réactions, et ce dans d'autres solvants et conditions réactionnelles, nous avons envisagé de travailler sur la réaction de nitroaldolisation pour laquelle des solvants protiques sont le plus souvent utilisés. Nous allons voir plus loin que très peu de méthodes de recyclage s'avèrent efficaces et reproductibles dans l'étude de cette réaction. Ceci constitue un réel challenge dans l'avancée des recherches visant à réduire le coût et le temps de synthèse de catalyseurs appropriés mais non spécifiques d'une réaction particulière, de manière à valoriser au mieux leur emploi.

## I. Généralités sur la réaction de Henry

Connue comme étant un accès facile à une large gamme d'intermédiaires intéressants en synthèse, la réaction de Henry<sup>36</sup> découverte il y a plus d'un siècle permet, dans sa version asymétrique, l'obtention de  $\beta$ -nitroalcools énantiomériquement enrichis à partir de dérivés carbonylés et de nitroalcanes variés (Schéma 23).

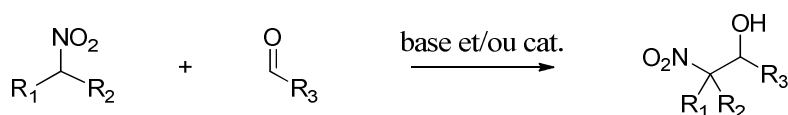


Schéma 23 – Nitroaldolisation de Henry

Il est ainsi possible de synthétiser des  $\beta$ -aminoalcools par simple réduction ou encore des  $\beta$ -hydroxycarbonylés grâce à la transformation de Nef (Schéma 24).

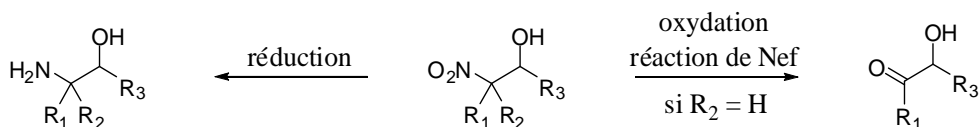


Schéma 24 – Intérêts des  $\beta$ -nitroalcools issus de nitroaldolisation

Après quelques transformations, des composés d'intérêts biologiques peuvent être obtenus (Figure 6), tels que le Levamisole<sup>37</sup> - immunomodulateur et antiparasite, utilisé comme

<sup>36</sup> L. Henry *Compt. Rend. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1895**, 120, 1265-1268

<sup>37</sup> A. Kamal, G. B. Ramesh Khanna, T. Krishnaji, R. Ramu *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 613-615

vermifuge (antihelminthique) par les vétérinaires ou dans le traitement des aquariums contre les vers ronds « camallanus », le Propanolol<sup>38</sup> – bêtabloquant utilisé dans le traitement de l'hypertension et certaines maladies liées au myocarde (bloque l'action des médiateurs du système adrénergique), ou encore la denopamine – utilisée contre certains problèmes cardiaques.<sup>39</sup>

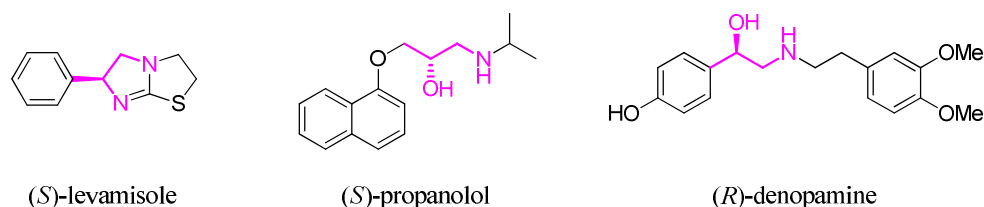


Figure 6 – Exemples de composés d'intérêts issus produits de nitroaldolisation

Dans de nombreux exemples, la réaction de nitroaldolisation est décrite avec des substrats aromatiques tels que le benzaldéhyde. Or, la stabilité de notre système reposant sur une interaction de type CTC entre groupements aromatiques, l'utilisation de tels substrats pourrait être faite au détriment de la récupération complète de l'espèce catalytique (Figure 7), bien que l'interaction entre la TNF et l'anthracène soit plus favorable qu'avec la HOMO ou la LUMO de l'aldéhyde. Les valeurs d'énergies indiquées pour le benzaldéhyde sont issues de calculs de minimisation par une méthode PM3.<sup>40</sup>

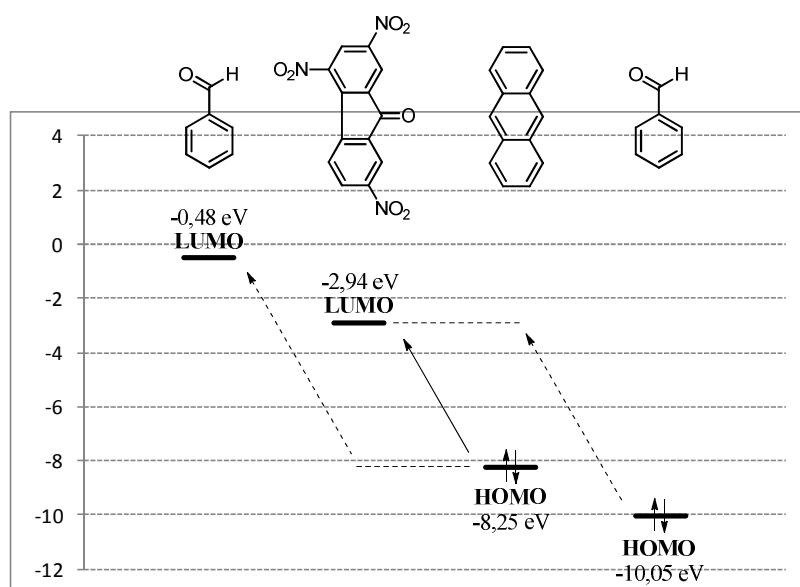


Figure 7 – Niveaux d'énergie calculés par PM3

<sup>38</sup> R. Chinchilla, C. Nájera, P. Sánchez-Agulló *Tetrahedron : Asymmetry* **1994**, 5, 1393-1402

<sup>39</sup> B. M. Trost, V. S. C. Yeh, H. Ito, N. Bremeyer *Org. Lett.* **2002**, 4, 2621-2623

<sup>40</sup> F. Huq *J. Pharmacol. Toxicol.* **2007**, 2, 20-32

L'optimisation des conditions de réutilisation du catalyseur sera décrite dans un second temps, après avoir présenté l'état de l'art concernant l'utilisation de catalyseurs homogènes et hétérogènes, ainsi que les différentes méthodes de recyclage jusqu'alors publiées.

## 1. Mécanisme réactionnel

### a) Réaction catalysée par une base

La réaction de Henry permet l'accès à des  $\beta$ -nitroalcools par formation d'une liaison C-C. Il s'agit d'une réaction entre un nitroalcane et un aldéhyde ou une cétone, couramment appelée nitroaldolisation car son mécanisme est analogue à celui de l'aldolisation classique faisant interagir des dérivés carbonylés avec des aldéhydes ou des cétones.

Lorsque la réaction est catalysée en milieu basique (Schéma 25), ici par la triéthylamine, la première étape est la déprotonation du nitroalcane **a** sur le carbone en  $\alpha$  du groupement nitro.

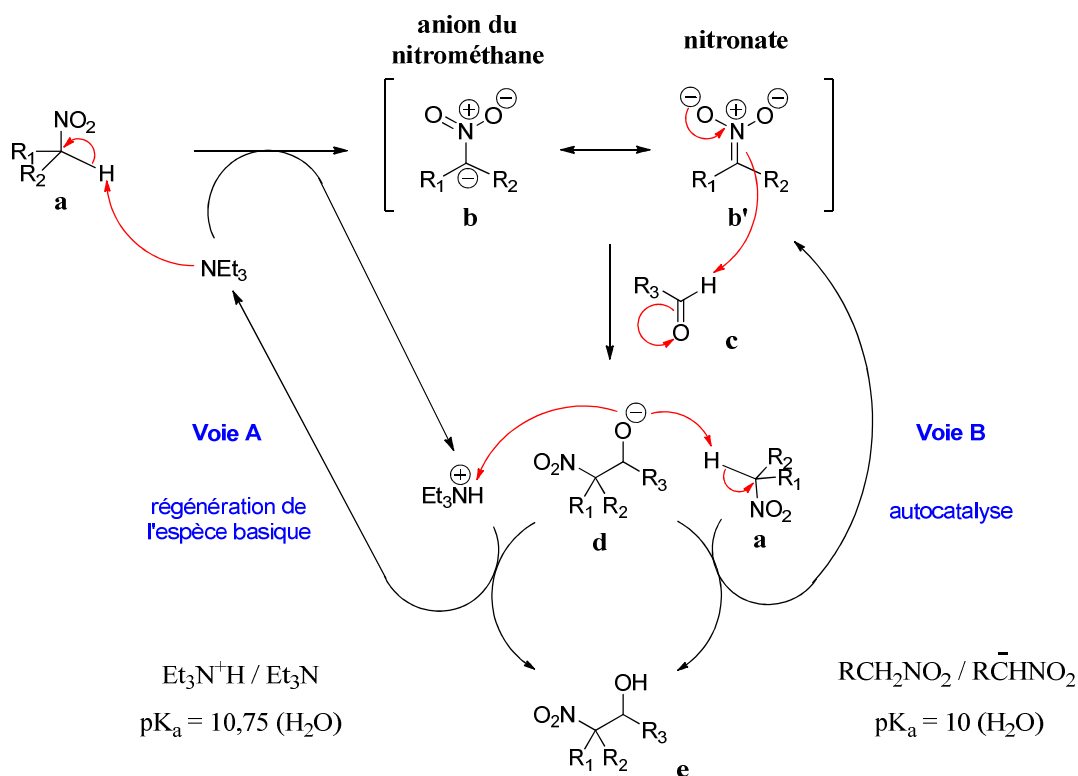


Schéma 25 – Interprétation mécanistique du rôle de la base, catalyseur de la réaction

L'anion du nitrométhane **b** ainsi formé s'isomérise en nitronate **b'**, espèce réactive qui s'ajoute sur le carbonyle **c** pour conduire à l'alcoolate **d**. Deux voies sont ensuite envisageables pour la protonation de l'alcoolate conduisant au  $\beta$ -nitroalcool **e** attendu. Dans la

voie A, le proton proviendrait de l'ammonium formé lors de la première étape, régénérant ainsi l'espèce basique initialement introduite en quantité catalytique.

La voie B traduit un phénomène d'autocatalyse engendré par une nouvelle molécule de nitroalcane **a** apportant un proton pour la formation du produit **e** et reconduisant directement à l'équilibre anion du nitrométhane/nitronate. Les  $pK_a$  respectifs des deux espèces ammonium et nitroalcane étant très proches, il n'est pas possible de discerner les deux voies mécanistiques différentes. Cependant, le nitroalcane étant souvent introduit en large excès dans le milieu, la voie B reste statistiquement la plus probable.

### b) *Réaction catalysée par les métaux*

Lorsque la réaction est catalysée en présence d'acides de Lewis, différents mécanismes sont envisageables : monométallique (sels de cuivre...) et bimétalliques (sels de zinc, espèces hétérobimétalliques...). Ceux-ci seront explicités plus en détails dans l'étude bibliographique qui suit, en présence de ligands chiraux.

La réaction de Henry trouve un intérêt certain dans la formation d'un, voire de plusieurs centres stéréogènes. Les paragraphes suivants traiteront donc de la version asymétrique de la réaction de nitroaldolisation, en présence de terres rares, de sels de cuivre, de zinc, de cobalt ou de chrome, dans des procédés d'organocatalyse ou encore de biotransformations.<sup>41</sup> A travers une liste d'exemples non exhaustive mais regroupant l'essentiel des travaux décrits à ce jour, seront présentées séparément les réactions énantiosélectives puis diastéréosélectives avant de faire un bilan sur les différentes procédures de recyclage.

---

<sup>41a</sup> F. A. Luzzio *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915-945 ; <sup>b</sup>C. Palomo, M. Oiarbide, A. Mielgo *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5442-5444 ; <sup>c</sup>J. Boruwa, N. Gogoi, P. P. Saikia, N. C. Barua *Tetrahedron : Asymmetry*. **2006**, *17*, 3315-3326 ; <sup>d</sup>C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561-2574

## 2. Réaction de Henry asymétrique en conditions homogènes

### a) Nitroaldolisations énantiosélectives

#### iv. Catalysées par les terres rares

Le premier exemple de catalyse énantiosélective de la réaction de Henry a été décrit par Shibasaki *et al.* en 1992.<sup>42</sup> En utilisant des précurseurs d'alkoxydes de lanthanides en présence de (*S*)-(-)-binaphthols comme ligands (Schéma 26), les auteurs ont pu obtenir de bonnes activités (rdt > 79%) et énantiosélectivités (ee > 73%).

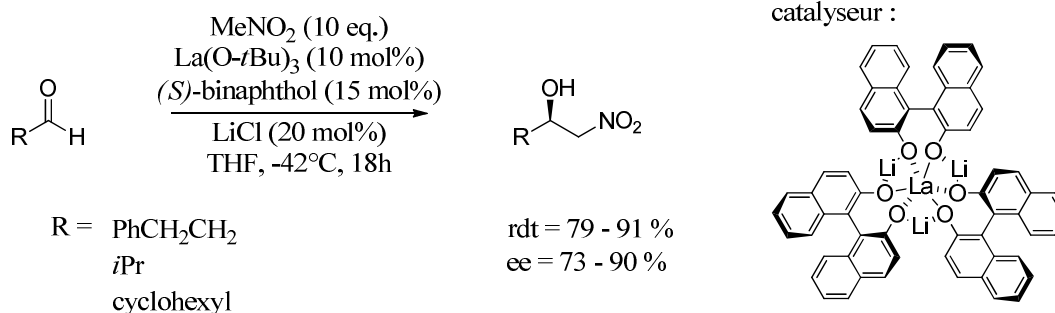


Schéma 26 – Emploi d'un complexe hétérobimétallique

Dans cet exemple, les auteurs rapportent que l'efficacité du catalyseur est due à la complémentarité des effets de l'acide de Lewis et de la base de Brønsted apportés par les groupements phénoxy-lithium.

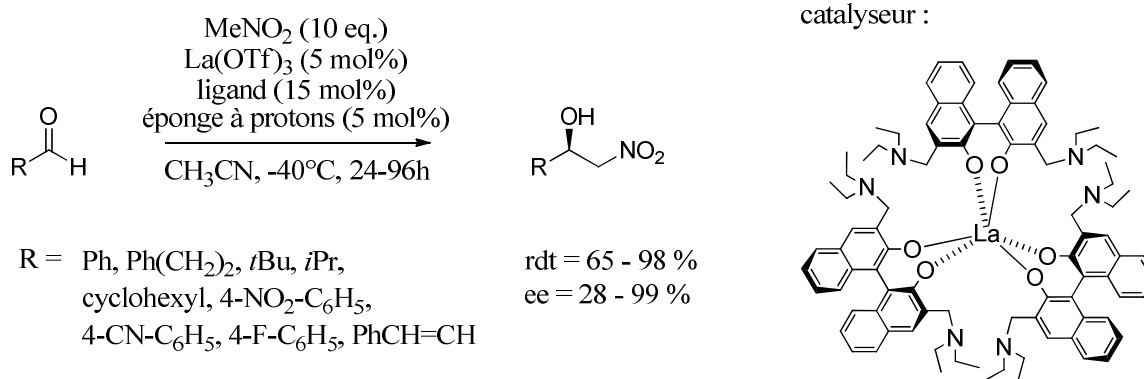


Schéma 27 – Emploi d'un complexe de lanthane

En 2006, Saá *et al.* décrivent un catalyseur bifonctionnel lanthane-base de structure analogue à celle décrite plus haut mais en utilisant des ligands de type binaphthols modifiés sur les

<sup>42</sup> H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418-4420



positions 3,3' par des groupements aminoalkyls (Schéma 27).<sup>43</sup> Grâce à cette modification structurale, des excès énantiomériques allant jusqu'à 99% sont obtenus dans le cas d'aldéhydes à chaînes alkyles, ainsi que de très bonnes activités avec des rendements atteignant 98%.

Le complexe de tris-binaphtholate de lanthane est décrit sous sa forme  $\Delta$ . La différence majeure avec le complexe de Shibasaki est la formation d'une espèce monométallique et non plus hétérobimétallique, plus active, qui est compensée par l'ajout d'une base ou, comme présenté ici, d'une éponge à protons. Cela permet d'aider à la déprotonation du nitroalcane de départ, assurant l'obtention de bons rendements sur une large gamme d'aldéhydes.

#### v. Catalysées par les sels de zinc

En 2002, Trost *et al.* décrivent pour la première fois l'utilisation de sels de zinc pour promouvoir une version asymétrique de la réaction de Henry.<sup>44</sup> Des ligands de type trialcoolates à symétrie  $C_2$  sont utilisés pour induire l'asymétrie dans cette transformation (Schéma 28).

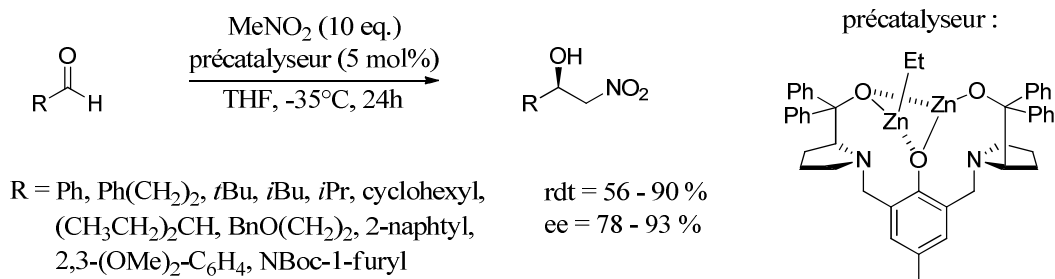


Schéma 28 – Emploi de complexe homobimétallique de zinc

Le catalyseur est formé lors de l'addition du nitrométhane, qui se déprotonne en faisant un échange de ligand sur le premier atome de zinc, par dégagement d'éthane (**A**). L'activation électrophile de l'aldéhyde a lieu sur le deuxième atome de zinc (**B**) et la nitroaldolisation s'effectue *via* un mécanisme supposé concerté à 8 centres (**C**, Schéma 29).

<sup>43</sup> J. M. Saá, F. Tur, J. González, M. Vega *Tetrahedron : Asymmetry*. **2006**, *17*, 99-106

<sup>44</sup> B. M. Trost, V. S. C. Yeh *Angew. Chem. Int. Ed* **2002**, *41*, 861-863

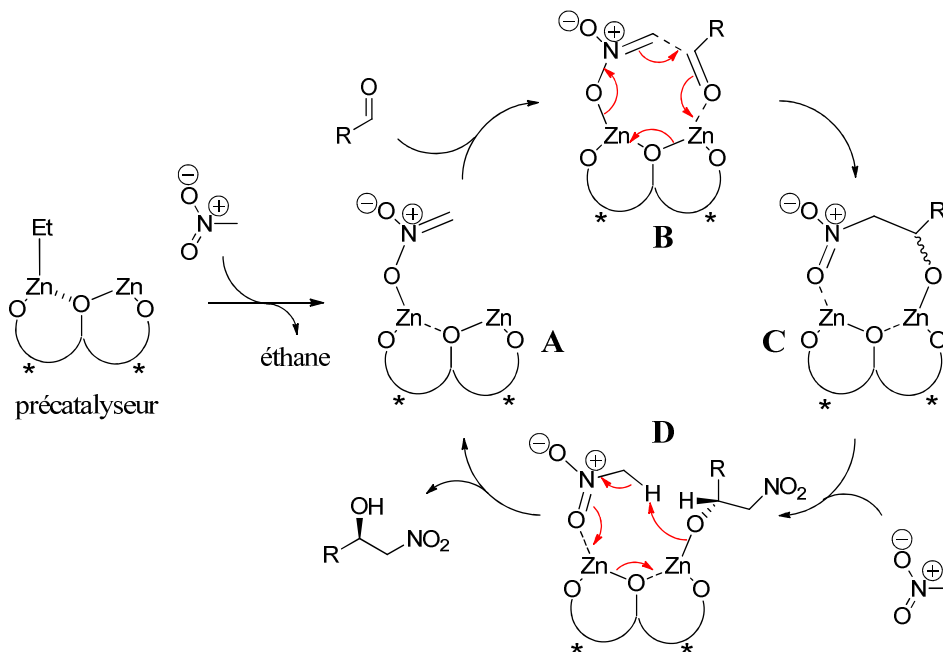


Schéma 29 – Mécanisme proposé pour la catalyse de la nitroaldolisation en présence de sels de zinc

L'approche d'une nouvelle molécule de nitrométhane permet la décoordination du groupement nitro du produit nouvellement formé (**D**). Le nitrométhane est déprotoné tout en libérant le produit de nitroaldolisation par un mécanisme concerté, régénérant ainsi le catalyseur bimétallique (**A**). Il s'agit ici d'un des exemples les mieux illustrés montrant l'importance de l'ubiquité d'un catalyseur pouvant activer à la fois chaque entité de l'équation réactionnelle.

Deux ans plus tard, Lin *et al.* décrivent la réaction effectuée grâce à un précurseur diéthylzinc coordonné par des dérivés d'aminoalcools énantiomériquement purs.<sup>45</sup> Dans cet exemple, les excès énantiomériques atteignent 74% et les produits ciblés sont obtenus avec des rendements allant jusqu'à 90 % (Schéma 30).

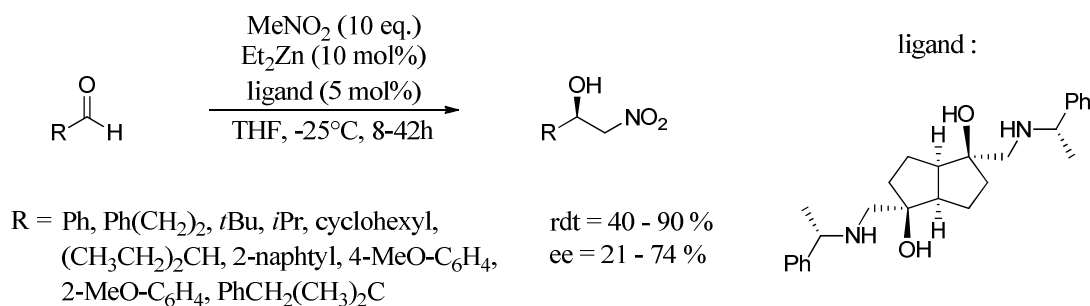


Schéma 30 – Emploi d'aminoalcools en présence de diéthyl zinc

<sup>45</sup> Y.-W. Zhong, P. Tian, G.-Q. Lin *Tetrahedron : Asymmetry*. **2004**, *15*, 771-776

D'autres aminoalcools utilisés en tant que ligands asymétriques du zinc ont également été décrits comme la *N*-méthyléphédrine énantio pure,<sup>46</sup> qui, en présence de triflate de zinc, permet l'obtention des  $\beta$ -nitroalcools avec des excès allant jusqu'à 74% et des rendements atteignant 90% (Schéma 31). Dans cette procédure largement exemplifiée, il est toutefois nécessaire d'utiliser une quantité importante de catalyseur (30 mol%), ainsi qu'une quantité équivalente de base (diisopropyléthylamine).

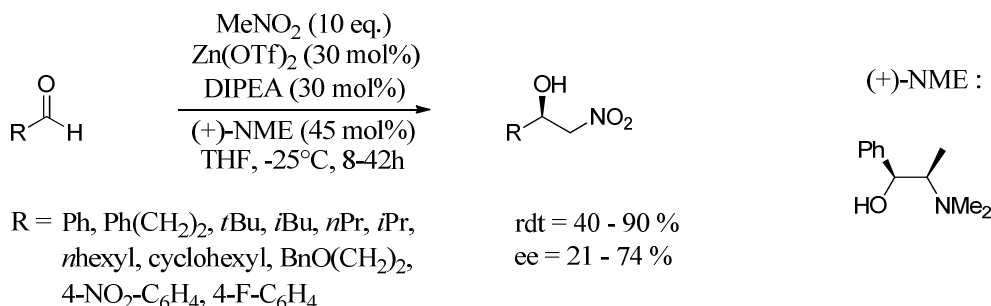


Schéma 31 – Emploi d' aminoalcools en présence de triflate de zinc

D'autres aminoalcools énantio purs à structure plus complexe tels que des ligands aziridinylméthanol ferrocényl-substitués ont également été développés par le groupe de Dogan en 2008.<sup>47</sup> Ces ligands comportant 3 centres asymétriques, l'étude s'est tout d'abord portée sur les effets « match » ou « mismatch » dus à ces différences de géométrie. Seul le diastéréoisomère énantio pur donnant les meilleurs résultats (jusqu'à 91% de ee) est représenté (Schéma 32).

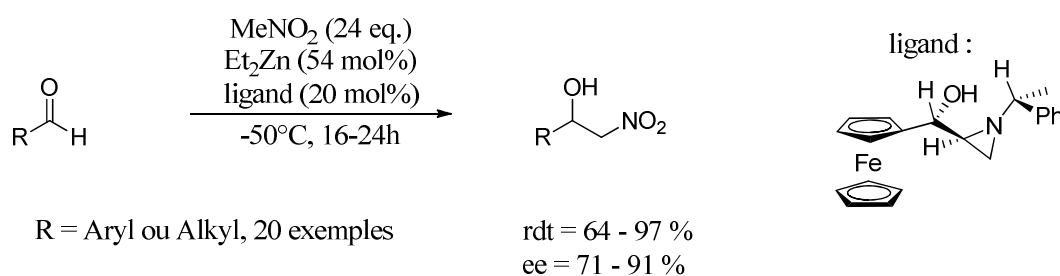


Schéma 32 – Emploi d' aminoalcools en présence de diéthyl zinc

<sup>46</sup> C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso *Angew. Chem. Int. Ed* **2005**, *44*, 3881-3884

<sup>47</sup> A. Bulut, A. Aslan, Ö. Dogan *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7373-7375

La réaction nécessite cependant un taux important de diéthyl zinc (54 mol%) pour être menée à son terme, ce qui représente un taux catalytique important en comparaison avec d'autres systèmes précédemment décrits.

Les diamines chirales ont également été étudiées dans la réaction de Henry asymétrique et Martell *et al.* décrivent une procédure utilisant un macrocycle de type thioaza éther couronne comme ligand du diéthylzinc (Schéma 33).<sup>48</sup>

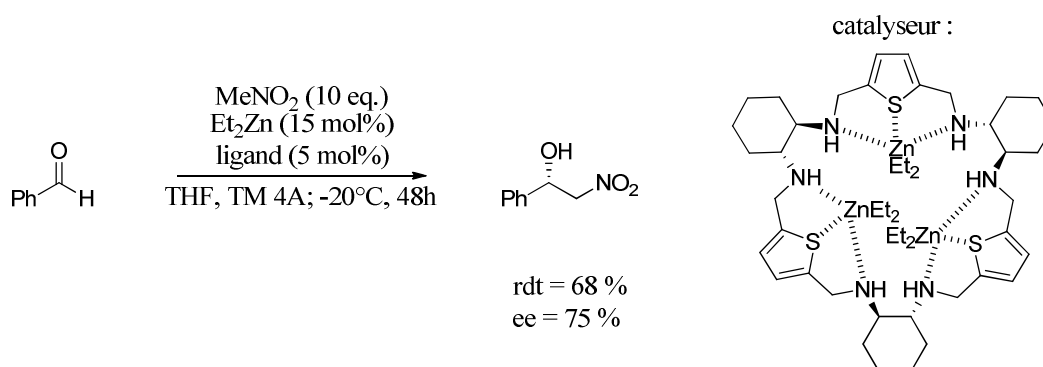


Schéma 33 – Emploi de diamines cycliques en présence de diéthyl zinc

En utilisant le benzaldéhyde comme substrat, un excès de 75% a pu être obtenu avec un rendement de 68%.

En 2008, l'équipe de Wolf décrit un système catalytique utilisant les dialkylzinc en présence de bis(oxazolidines) pour réaliser la nitroaldolisation avec de bons résultats en terme de rendements et d'excès énantiomériques (jusqu'à 85 %).<sup>49</sup> Cette méthode se démarque notamment par la facilité de synthèse des ligands en seulement une étape à partir de *cis*-1-amino-2-indanol énantiopur et d' $\alpha$ -cyclohexanedione (Schéma 34).

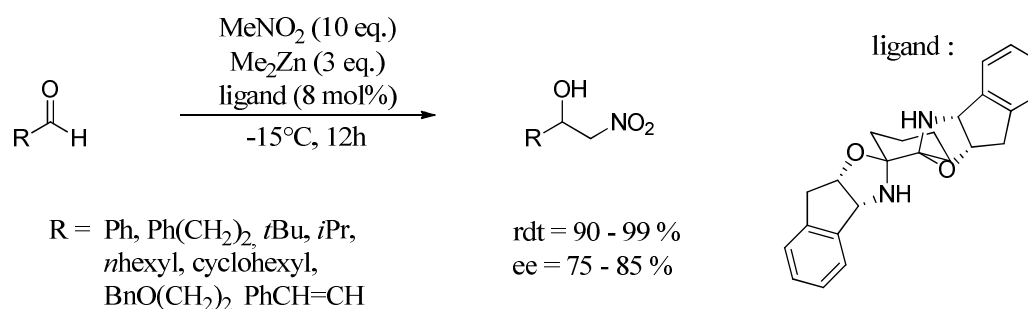


Schéma 34 – Emploi de bis(oxazolidines) en présence de diméthyl zinc

<sup>48</sup> J. Gao, A. E. Martell *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2801-2806

<sup>49</sup> S. Liu, C. Wolf *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1831-1834

Bien que certains excès soient meilleurs que d'autres par l'utilisation des sels de zinc, ces exemples montrent que la réaction de nitroaldolisation asymétrique peut être promue grâce à l'utilisation de divers ligands variables par leurs structures et leurs fonctionnalités. Comme précédemment, il est cependant nécessaire d'utiliser une quantité importante de sels métalliques (3 éq.), ce qui va à l'encontre du principe d'économie d'atomes.

Le dernier exemple de cette partie concerne le caractère réversible de l'induction asymétrique dirigée par un même ligand envers l'un ou l'autre des énantiomères du produit en fonction de l'utilisation de sels de zinc ou de cuivre.

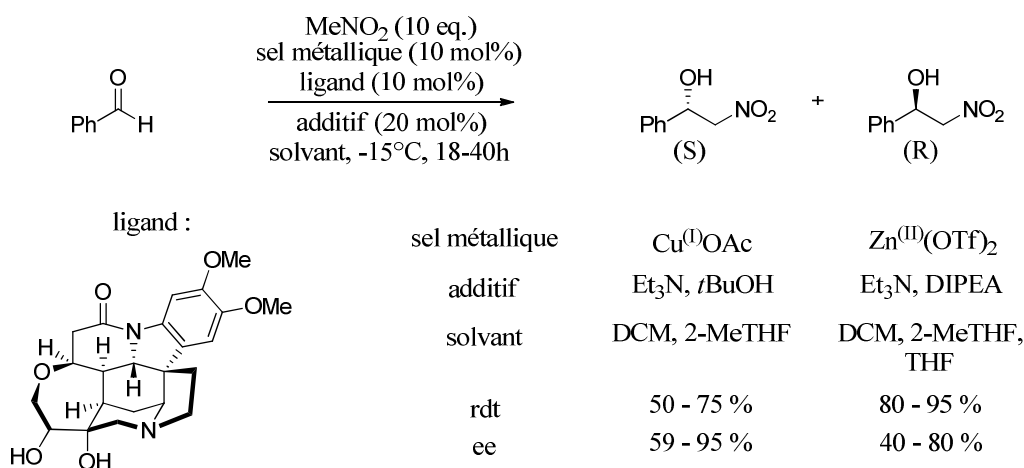


Schéma 35 – Emploi de dérivé de brucine en présence de cuivre ou de zinc

Les travaux décrits par Oh *et al.* rapportent une approche orthogonale de l'énantiosélectivité induite par des dérivés de la brucine en tant que ligands asymétriques pour la réaction de Henry.<sup>50</sup> L'illustration (Schéma 35) montre que l'utilisation de triflate de zinc conduit majoritairement au  $\beta$ -nitroalcool de configuration (*R*), quelles que soient les conditions de solvant ou d'additif. En revanche, lorsque la catalyse est effectuée en présence d'acétate de cuivre, c'est l'énantiomère (*S*) qui est obtenu majoritairement.

Les explications des auteurs concernant l'orthogonalité de l'énantiosélectivité observée reposent sur le fait que les complexes de Zn<sup>(II)</sup> s'associent souvent en espèces multimétalliques, ce qui n'est pas le cas pour les complexes de Cu<sup>(I)</sup> (Figure 8). Ainsi, une espèce dinucléaire homobimétallique est retrouvée dans le cas du complexe de zinc. Cependant, les auteurs ne précisent pas la nature des ligands présents de part et d'autre sur les deux atomes de zinc. Les deux modèles ainsi proposés tentent d'expliquer l'attaque sur l'une des faces *Si* ou *Re* de l'aldéhyde.

<sup>50</sup> H. Y. Kim, K. Oh *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5682-5685

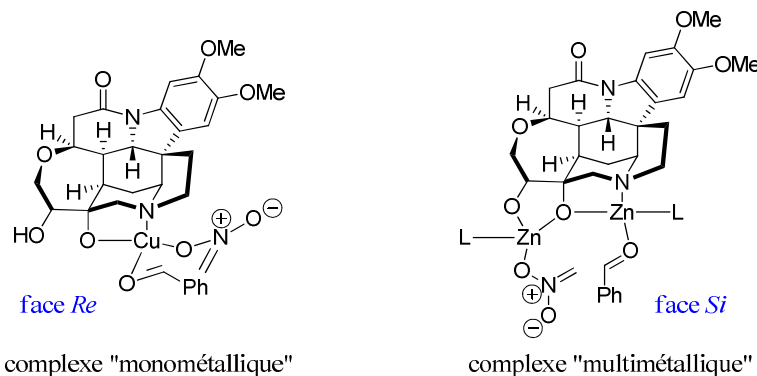


Figure 8 – Modèles d'induction asymétrique de la nitroaldolisation sur un dérivé de brucine

### vi. Promues par des sels de cuivre

- Avec des ligands de type bis(oxazoline) et bis(thiazoline)

Les complexes chiraux de cuivre ont trouvé de multiples applications dans le domaine de la catalyse asymétrique en général, notamment associés à des ligands de types bis(oxazoline), dont la géométrie s'adapte particulièrement bien à celle du cuivre, quel que soit son degré d'oxydation. Le premier exemple d'utilisation du cuivre pour la catalyse asymétrique de la réaction de Henry a d'ailleurs été décrit en présence de ces ligands par Jørgensen *et al.* en 2001.<sup>51</sup> Il rapporte la réactivité du nitrométhane vis-à-vis d' $\alpha$ -cétoesters (Schéma 36).<sup>52</sup>

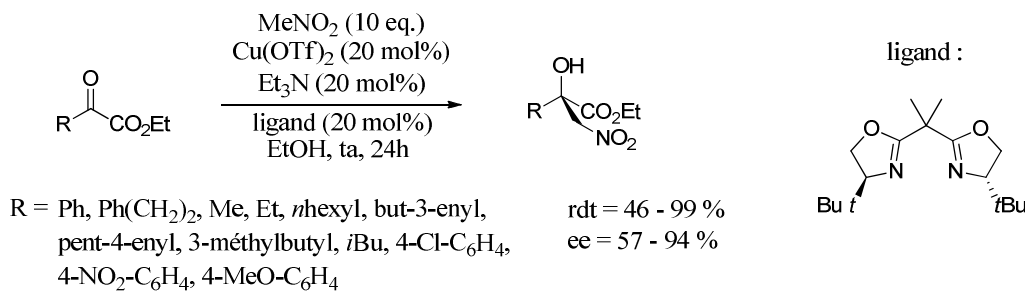


Schéma 36 – Emploi de bisoxazolines en présence de triflate de cuivre et de triéthylamine

Pour réaliser cette réaction avec du triflate de cuivre, il est cependant nécessaire d'utiliser une base telle que la triéthylamine en tant que co-catalyseur (20 mol%). L'utilisation de substrats de types  $\alpha$ -cétoesters permet l'obtention d'un centre stéréogène quaternaire avec des excès énantiomériques supérieurs à 90%, ainsi que de très bons rendements.

<sup>51</sup> C. Christensen, K. Juhl, K. A. Jørgensen *Chem. Commun.* **2001**, 2222-2223

<sup>52</sup> C. Christensen, K. Juhl, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4875-4881

L'utilisation du triflate de cuivre a également été illustrée pour réaliser cette réaction avec des ligands bis(thiazoline) tridentates dérivés d'aminoalcools variés (Schéma 37), toujours en présence de triéthylamine nécessaire à la déprotonation initiale du nitrométhane, mais avec des excès énantiomériques restant toutefois modestes (maximum 70%).<sup>53</sup>

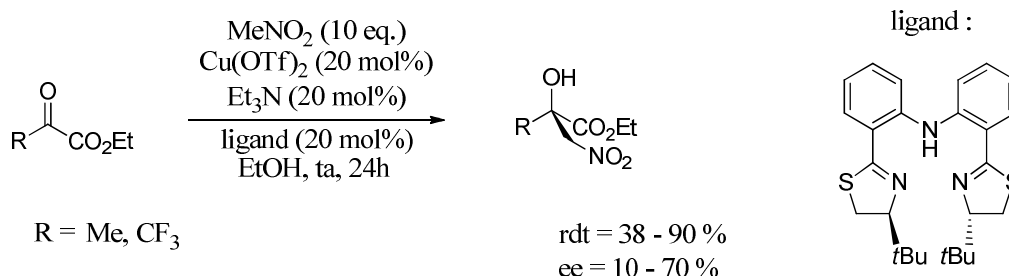


Schéma 37 – Emploi de bis(thiazolines) tridentates en présence de triflate de cuivre et de triéthylamine

Par ailleurs, il est intéressant de noter que la réaction réalisée dans les mêmes conditions mais avec des bis(oxazolines) en présence de diéthyl zinc permet comme précédemment l'obtention majoritaire du produit d'addition de configuration inverse avec des excès énantiomériques atteignant 85%.<sup>54</sup>

En 2003, Evans *et al.* proposent une nouvelle source de cuivre pour jouer à la fois le rôle d'acide de Lewis (par le cuivre) apportant l'assistance électrophile sur l'aldéhyde et de base de Brønsted (par un ligand modérément basique) assistant la déprotonation des nitroalcanes. Les acétates ayant été décrit auparavant comme bases pour réaliser la nitroaldolisation de façon racémique, les auteurs envisagent donc l'emploi d'un système acétate métallique – ligand chiral pour réaliser la réaction en version énantiosélective.<sup>55</sup> Ils décrivent ainsi l'utilisation d'acétate de cuivre ligandés par diverses bis(oxazolines) pour obtenir des  $\beta$ -nitroalcools avec de très bons rendements allant jusqu'à 95% et de très bons excès énantiomériques atteignant 94%, aussi bien avec des aldéhydes aromatiques électroniquement enrichis ou appauvris que pour des aldéhydes aliphatiques encombrés ou linéaires (Schéma 38).

<sup>53</sup> S.-F. Lu, D.-M. Du, S.-W. Zhang, J. Xu *Tetrahedron : Asymmetry*. **2004**, *15*, 3433-3441

<sup>54</sup> D.-M. Du, S.-F. Lu T. Fang, J. Xu *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3712-3715

<sup>55</sup> D. A. Evans, D. Seidel, M. Rueping, H. W. Lam, J. T. Shaw, C. W. Downey *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692-12693

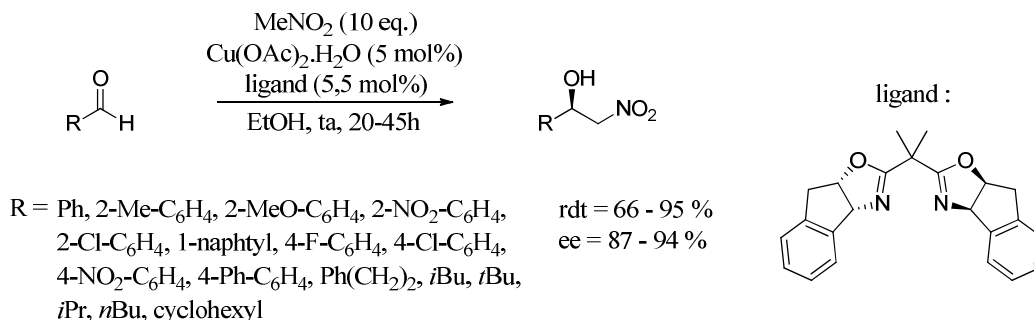
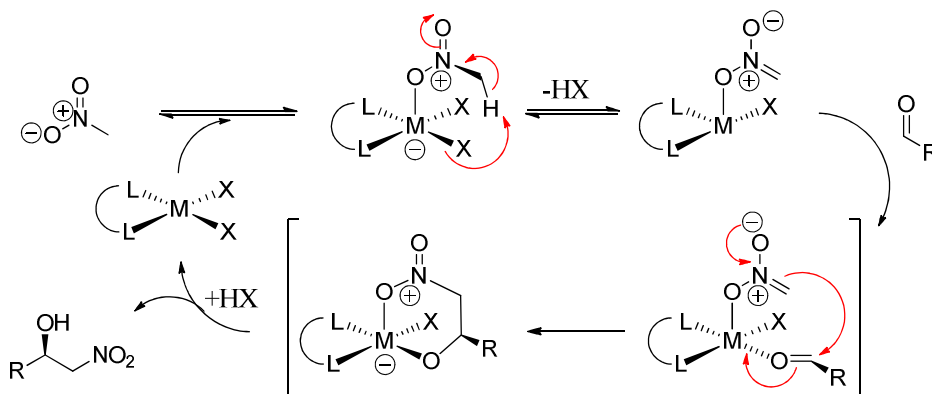


Schéma 38 – Emploi de bis(oxazolines) en présence d'acétate de cuivre (II)

Le mécanisme réactionnel de cette procédure est interprété par les auteurs comme étant entièrement régit par un système monométallique (Schéma 39).

Schéma 39 – Mécanisme proposé par Evans *et al.* pour la réaction de Henry

Le nitrométhane coordonné est tout d'abord déprotoné pour donner un complexe à 18 électrons. L'espèce nitronate est ensuite formée grâce au départ de l'acide acétique. L'état de transition servant à modéliser l'induction asymétrique (voir plus loin, Figure 9) est un complexe à 19 électrons. C'est pourquoi il est postulé que l'approche de l'aldéhyde et l'addition nucléophile se font simultanément, donnant directement le complexe à 18 électrons. La décooordination du produit de nitroaldolisation se fait par protonolyse de l'alcoolate de cuivre, grâce à la molécule d'acide acétique initialement formée, pour finalement régénérer l'espèce catalytique initiale.

L'état de transition permettant de prédire la configuration absolue majoritaire du produit final est un complexe pyramidal à base carrée à 19 électrons dans lequel le nitronate est en position apicale et l'atome d'oxygène de l'aldéhyde est dans le plan, ce qui peut être expliqué par des considérations à la fois stériques et énergétiques (Figure 9).



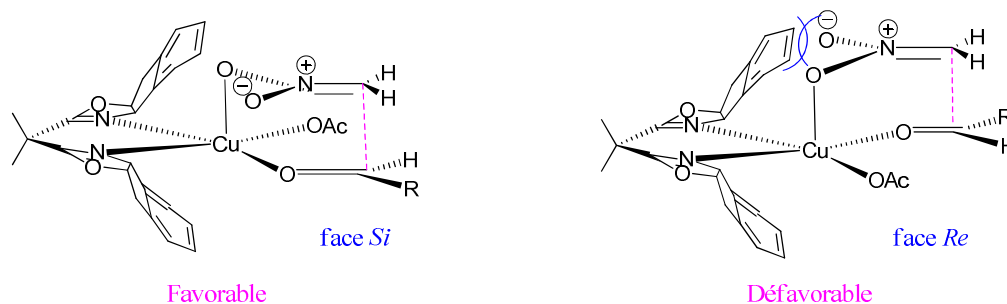


Figure 9 – Modèles d'induction de la bis(oxazoline) dérivé de l'aminoindanol

L'aldéhyde se positionne ainsi de manière à ce que son groupement le plus encombrant se retrouve à l'opposé du ligand (acétate). Le nitronate quant à lui est disposé soit au dessus, soit en dessous du plan, mais toujours de sorte que, stériquement par rapport au bras de la bis(oxazoline), sa position soit la plus favorable. Dans le cas présent, c'est la face *Si* de l'aldéhyde qui subira favorablement l'attaque nucléophile, pour former majoritairement le  $\beta$ -nitroalcool de configuration (*R*).

Les bis(oxazolines) de symétrie  $C_2$  étant faciles à synthétiser et donnant de bons résultats en termes d'activité et d'énantiosélectivité, elles ont fait l'objet de nombreuses études et l'équipe de Singh publie en 2007 des résultats concernant leur application dans la réaction de Henry,<sup>56</sup> en faisant varier leurs structures (Schéma 40).

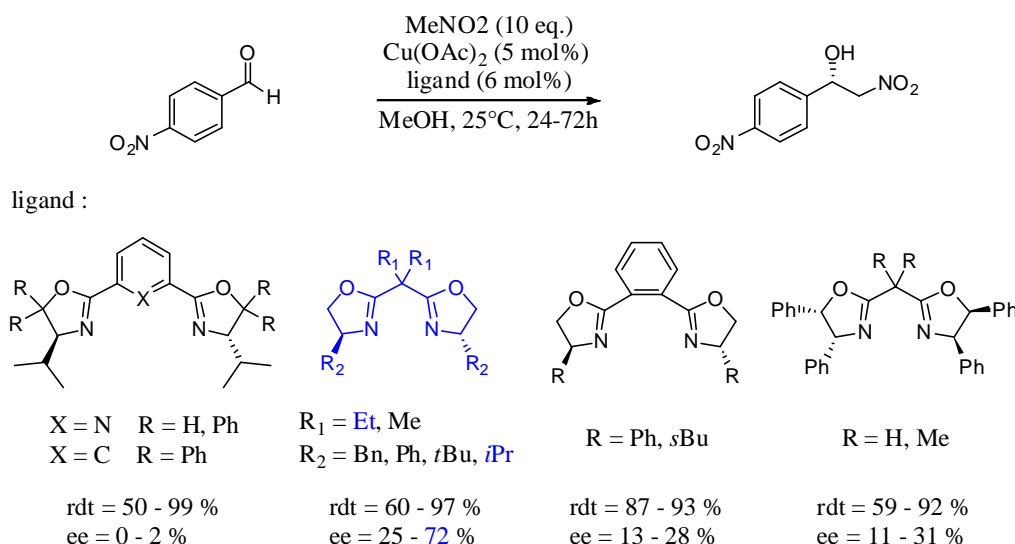


Schéma 40 – Emploi de différents ligands de type bis(oxazoline)

<sup>56</sup> S. K. Ginoira, V. K. Singh *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3932-3937

Parmi les divers ligands testés, le 2,2'-diéthyl-*i*PrBOX donne les meilleurs résultats en terme d'énantiosélectivité. Il s'avère également qu'après optimisation, l'utilisation de solvants protiques (alcools) soit plus propice à l'obtention de meilleurs résultats que d'autres solvants comme le dichlorométhane ou l'acétonitrile. De plus, il semble que l'énantiosélectivité soit d'autant meilleure que la taille de l'alcool est importante. En effet, l'excès énantiomérique du produit final passe de 72% dans le méthanol à 85% dans le *n*-heptanol, bien que le temps nécessaire pour obtenir des rendements équivalents soit quadruplé. Finalement, les réactions menées dans l'isopropanol apparaissent comme le meilleur compromis pour obtenir un excès énantiomérique élevé (81 %) en 12h.

- Avec des ligands de type bases de Schiff

Concernant les sels de cuivre (II), d'autres ligands ont pu être mis en évidence au cours des dernières années. Parmi eux, les iminoalcools donnent de bons résultats en termes d'activités et d'énantiosélectivités. Egalement appelés bases de Schiff, ils permettent une double coordination du métal entre l'atome d'azote et celui d'oxygène, pour offrir une certaine stabilité au catalyseur. De plus, ce sont des ligands faciles d'accès pouvant être obtenus en une seule étape à partir d'un aldéhyde salicylique et d'un aminoalcool énantiopur, comme le montre l'exemple qui suit, décrit par Demirel *et al.*<sup>57</sup>

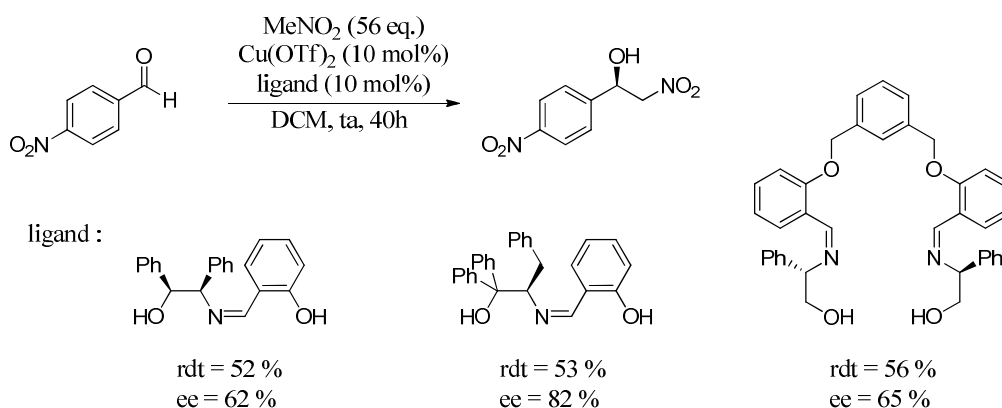


Schéma 41 – Emploi de différents ligands de type bases de Schiff

Bien que les auteurs aient essayé d'augmenter l'énantiosélectivité en synthétisant des ligands bis(iminoalcools) tétradentates, les meilleurs résultats obtenus grâce à un iminoalcool relativement encombré restent toutefois relativement modestes (Schéma 41).

<sup>57</sup> M. Çolak, N. Demirel *Tetrahedron : Asymmetry*. **2008**, *19*, 635-639

Un autre exemple de l'utilisation d'iminoalcool a été décrit par Shi *et al.*, dans lequel il est question de coordiner des sels de cuivre (I) par des ligands de type phosphine-salen chiraux.<sup>58</sup> Seul le ligand donnant le meilleur excès énantiomérique est représenté ici, bien que les auteurs aient fait varier de multiples fonctions sur le groupement aromatique portant l'alcool (Schéma 42).

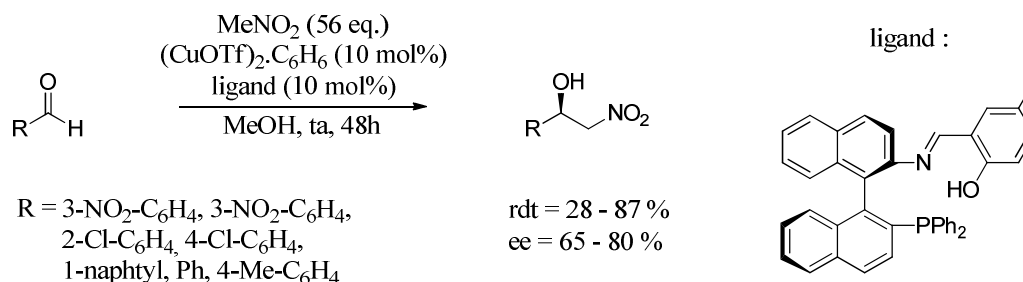


Schéma 42 – Emploi d'une base de Schiff en présence de triflate de cuivre (I)

Très récemment, un autre type de ligand iminoalcool décrit par Ma *et al.* a montré son efficacité, original par son architecture à double chiralité (planaire et centrale).<sup>59</sup>

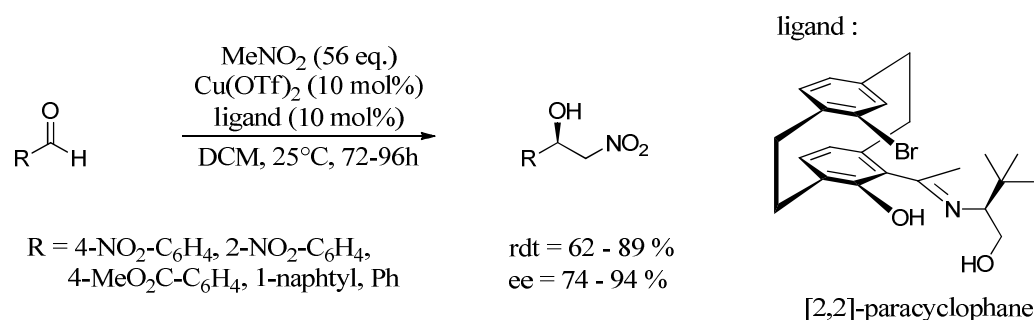


Schéma 43 – Emploi de paracyclophane en présence de triflate de cuivre (II)

Ces ligands [2,2]-paracyclophanes permettent d'obtenir de bons résultats en présence de triflate de cuivre (II) en terme d'énantiosélectivité, bien que le temps de réaction soit relativement long (supérieur à 72h) pour obtenir des rendements supérieurs à 60% (Schéma 43).

<sup>58</sup> J.-J. Jiang, M. Shi *Tetrahedron : Asymmetry*. **2007**, *18*, 1376-1382

<sup>59</sup> D. Xin, Y. Ma, F. He *Tetrahedron : Asymmetry*. **2010**, *21*, 333-338

- Avec des ligands diamines et dérivés

Le dernier exemple de l'utilisation des sels de cuivre pour la réaction de Henry sera illustré avec des ligands de type diamine chirale, en commençant par la (-)-spartéine, connue pour conférer une certaine rigidité au complexe métallique de part sa structure.<sup>60</sup>

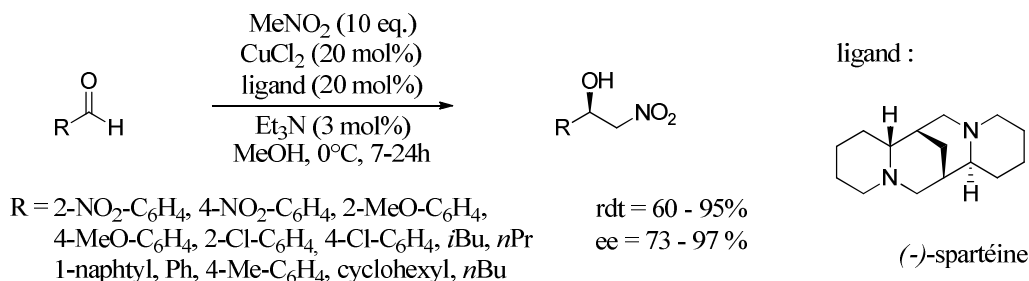


Schéma 44 – Emploi de la spartéine comme ligand du chlorure de cuivre (II)

Les auteurs décrivent ici une méthode efficace pour obtenir de très bons excès énantiomériques sur des substrats variés, tout en précisant l'importante influence du taux de triéthylamine introduit (Schéma 44). Bien que celle-ci soit nécessaire à l'obtention de rendements corrects, la réaction racémique qu'elle catalyse entre en compétition avec la réaction énantiosélective engendrée par le catalyseur asymétrique, ce qui influe sur l'excès énantiomérique, d'où l'intérêt d'en mettre le moins possible (3 mol%).

En 2006, Arai *et al.* décrivent l'utilisation de diamines chirales à symétrie C<sub>2</sub> portant de part et d'autre des groupement binaphtyl également énantio-purs.<sup>61</sup>

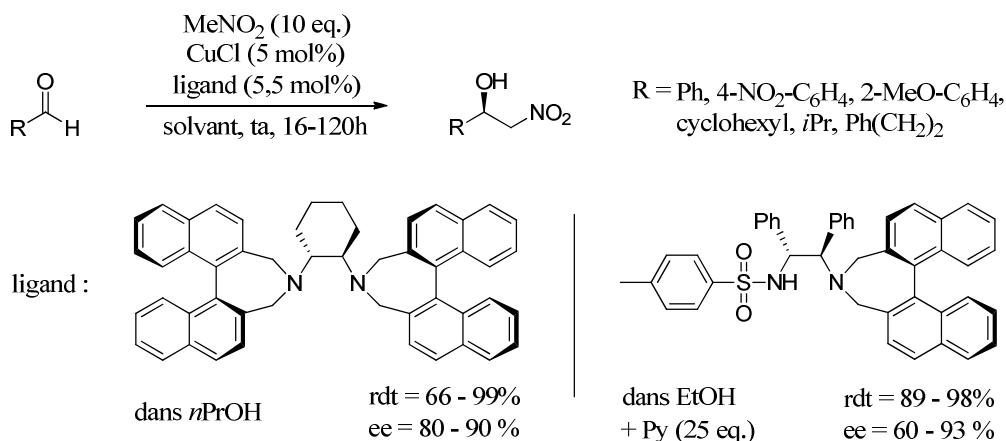


Schéma 45 – Emploi de différents ligands diamines en présence de chlorure de cuivre (I)

<sup>60</sup> H. Maheswaran, K. L. Prasanth, G. G. Krishna, K. Ravikumar, B. Sridhar, M. L. Kantam *Chem. Commun.* **2006**, 4066-4068

<sup>61</sup> T. Arai, M. Watanabe, A. Fujiwara, N. Yokoyama, A. Yanagisawa *Angew. Chem. Int. Ed* **2006**, *45*, 5978-5981

Dans cette publication, des rendements quantitatifs sont obtenus pour certains substrats, ainsi que de très bons excès énantiomériques allant jusqu'à 90% (Schéma 45). Deux ans plus tard, le même groupe décrit l'utilisation de diamines chirales à symétrie  $C_1$ , avec un système catalytique très similaire, mais en utilisant une base comme additif (la pyridine) pour mener à bien la réaction.<sup>62</sup> Cela a surtout comme intérêt de montrer la variabilité des groupements présents sur la diamine, en mettant l'accent sur l'économie d'un des deux binaphtyl chiraux. Les excès énantiomériques restent bons et les rendements sont légèrement revus à la hausse (Schéma 45).

Beaucoup plus récemment, Bolm *et al.* synthétisent une librairie de sulfonimidamides chiraux, aux applications en tant que ligands pour la catalyse asymétrique par les métaux encore très peu développée.<sup>63</sup> Associés à du chlorure de cuivre (I), ils permettent cependant d'exalter à la fois de bonnes activités et de très bonnes énantiosélectivités (Schéma 46). Après avoir attesté des effets « match » et « mismatch » des chiralités respectives des diamines et des sulfonimidamides, les auteurs étudient la réaction avec différents substrats, montrant ainsi la difficulté à l'accomplir sur les aldéhydes aliphatiques.

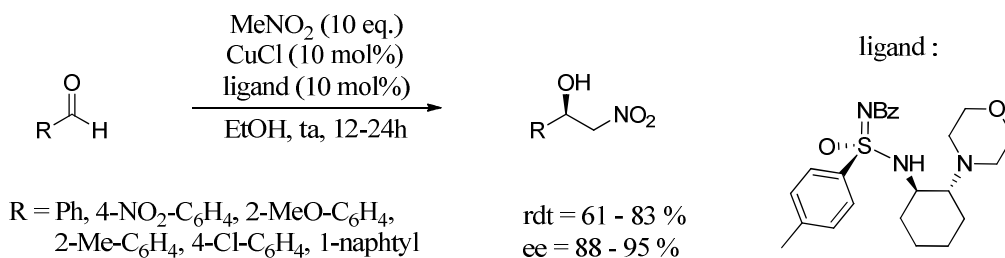


Schéma 46 – Emploi de sulfonimidamide en présence de chlorure de cuivre (I)

Savoia *et al.* décrivent des perazamacrocycles chiraux comme ligands de sels de cuivre pour la catalyse asymétrique de la réaction de Henry.<sup>64</sup> De nombreux substrats, à groupements alkyles et aryales sont utilisés permettant l'obtention d'adduits de nitroaldolisation avec des rendements allant jusqu'à 98 % et des énantiosélectivités pouvant atteindre 95 % avec une charge catalytique de seulement 6 % (Schéma 47).

<sup>62</sup> T. Arai, R. Takashita, Y. Endo, M. Watanabe, A. Yanagisawa *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4903-4906

<sup>63</sup> M. Steurer, C. Bolm *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3301-3310

<sup>64</sup> A. Gualandi, L. Cerisoli, H. Stoeckli-Evans, D. Savoia *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3399-3408

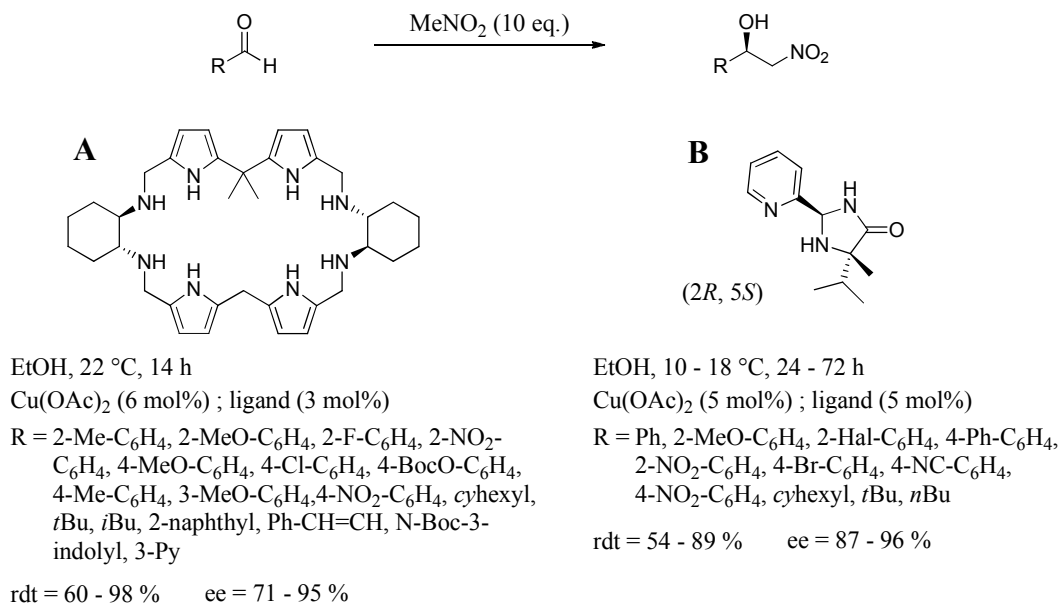


Schéma 47 – Emploi de perazamacrocyclole et d'aminopyridine en présence d'acétate de cuivre (II)

Le groupe de Drabina décrit très récemment l'étude d'imidazolidinones chirales dérivées par des groupements pyridinyles.<sup>65</sup> Dans cette étude, les auteurs utilisent l'acétate de cuivre comme sel métallique permettant à la réaction de fonctionner avec de bons rendements atteignant 89 % et des ee avoisinant 96 % (Schéma 47).

Finalement, les sels et tétrahydrosalens chiraux ont également été testés comme ligands de sels de cuivre (I) et l'exemple décrit ici rapporte les travaux de Feng *et al.*<sup>66</sup> Un criblage de ligands à symétrie C<sub>2</sub> différant par la nature de la diamine chirale et des groupes présents sur les deux entités aromatiques dérivées du salicylaldéhyde ont conduit à optimiser les résultats dont les conclusions en terme d'énantiosélectivité sont présentées dans le Schéma 48 ci-dessous.

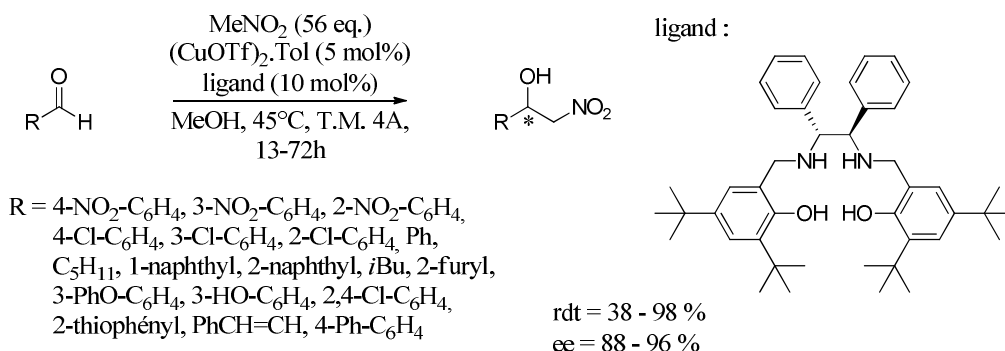


Schéma 48 – Utilisation de sels de cuivre (I) en présence de tétrahydrosalens

<sup>65</sup> I. Panov, P. Dabrina, Z. Padělková, P. Šimůnek, M. Sidlák *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4787-4793

<sup>66</sup> Y. Xiong, F. Wang, X. Huang, Y. Wen, X. Feng *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 829-833

Bien qu'un large excès de nitrométhane soit nécessaire à l'obtention de rendements modestes à quasiment quantitatifs, ce système catalytique présente une très bonne énantiosélectivité puisqu'elle atteint 96%. Bien qu'utilisant un sel de triflate de cuivre, l'addition d'une base n'est pas nécessaire dans le cas présent, contrairement aux constatations précédentes.

Les sels de cuivre (I) et (II) peuvent ainsi être utilisés efficacement en présence de divers ligands. La nécessité d'une base aidant à promouvoir la réaction est souvent dépendante du contre-anion plus ou moins basique présent sur l'espèce métallique employée. L'utilisation de l'acétate de cuivre permet de se passer d'une base comme co-catalyseur, à l'inverse de celle du triflate de cuivre, qui seul, ne permet d'obtenir que des activités relativement modestes. Cependant, les ligands de types bases de Schiff sont efficaces en terme de rendements et d'excès énantiomériques, coordinant le triflate de cuivre et en l'absence de base.

### vii. Promues par d'autres sels métalliques

Parmi les ligands les plus couramment décrits, les salens se retrouvent dans de multiples procédures de catalyse asymétrique.<sup>67</sup>

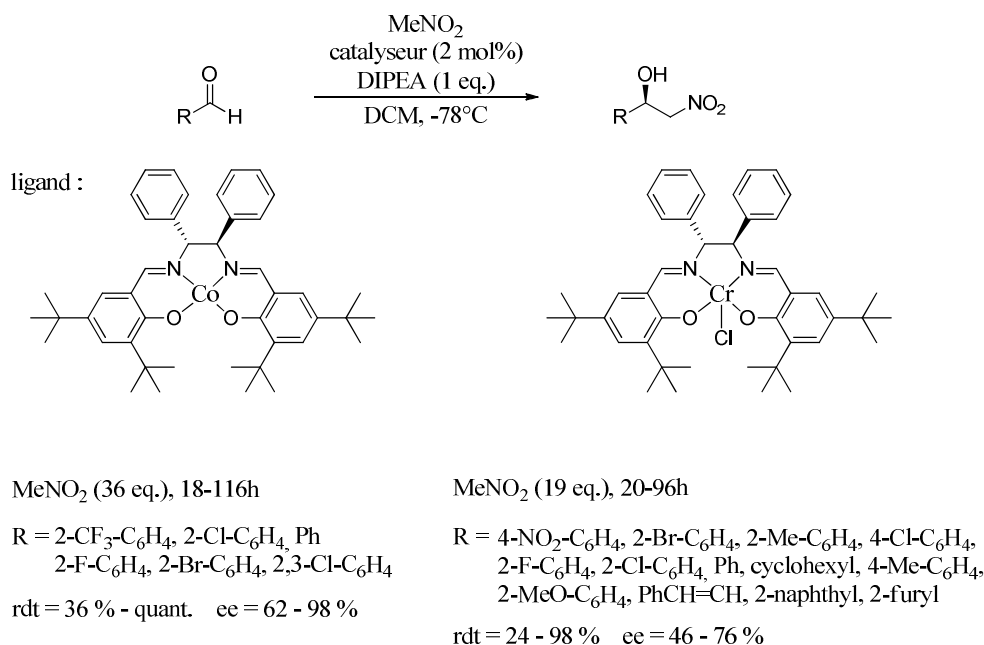


Schéma 49 – Emploi de salens comme ligands du cobalt et du chrome

<sup>67a</sup> L. Canali, D. C. Sherrington *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 85-93 ; <sup>b</sup> P. G. Cozzi *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 410-421

De tels ligand permettent la coordination d'autres métaux comme le cobalt<sup>68</sup> ou le chrome<sup>69</sup> pour la catalyse de la réaction de nitroaldolisation asymétrique. Dans les deux cas présentés ici, c'est le même ligand qui donne les meilleurs résultats en énantiosélectivité, que ce soit en présence de cobalt (Schéma 49) ou de chrome.

Bien que les deux systèmes fournissent de bons résultats en terme d'énantiosélectivité, il est nécessaire d'ajouter une quantité stœchiométrique de base, la diisopropyléthylamine, pour que la réaction fonctionne. Cependant, pour certains substrats, les activités restent modérées et un temps de réaction très long est parfois nécessaire pour obtenir des rendements inférieurs à 50% (le benzaldéhyde ne donne que 36% de rendement en 116h).

### viii. Procédés d'organocatalyse

Des procédés de catalyse sans métaux pour la réaction de Henry ont également été mis en œuvre, tel que le montre l'exemple suivant. L'équipe de Tian<sup>70</sup> utilise une combinaison équimolaire de phosphine et d'alcène électro-déficient en quantité catalytique pour permettre la transformation d'aldéhydes en  $\beta$ -nitroalcools grâce à différents nitroalcanes, et ce avec de bons rendements.

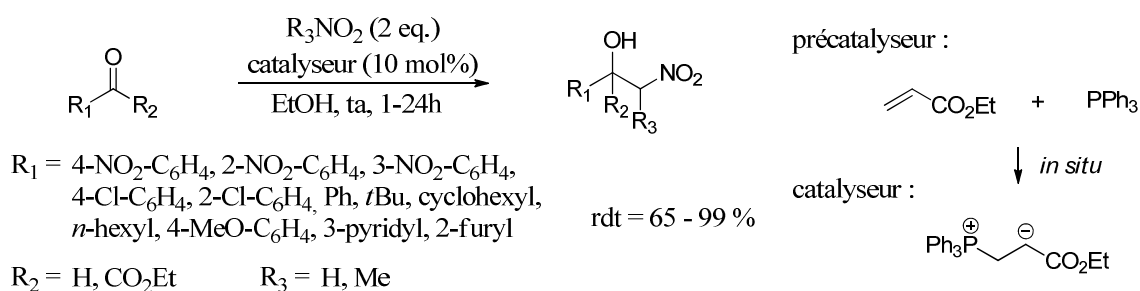


Schéma 50 – Catalyse organique par des phosphines

Dans cet exemple, la forme zwitterionique formée *in situ* permet à la fois la déprotonation du nitroalcane et l'assistance électrophile sur l'aldéhyde. Il s'agit là d'une catalyse de la réaction racémique de nitroaldolisation. Par la suite, différents groupes se sont orientés vers

<sup>68</sup> Y. Kogami, T. Nakajima, T. Ikeno, T. Yamada *Synthesis* **2004**, 12, 1947-1950

<sup>69</sup> R. Kowalczyk, Ł. Sidorowicz, J. Skarzewski *Tetrahedron : Asymmetry* **2007**, 18, 2581-2586

<sup>70</sup> X. Wang, F. Fang, C. Zhao, S.-K. Tian *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6442-6444



l'organocatalyse énantiosélective, mettant en valeur des ligands à chiralité axiale, des dérivés de substances naturelles ou encore des procédés basés sur la formation d'énamines.

Dans l'exemple suivant, le groupe de Terada décrit l'utilisation de guanidines à chiralité axiale en tant que catalyseur permettant la déprotonation du nitrométhane.<sup>71</sup>

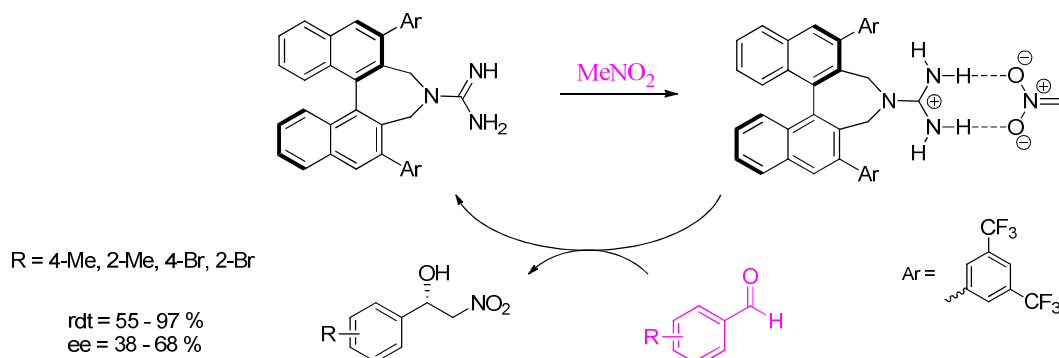


Schéma 51 – Catalyse organique par des guanidines

Pour obtenir des excès énantiomériques allant jusqu'à 68 % et des rendements satisfaisants sur divers substrats, il est cependant nécessaire de mener la réaction à  $-80^{\circ}\text{C}$  pendant 72 h. Une chaîne aliphatique présente sur l'aldéhyde ( $\text{PhCH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ) ne permet l'obtention que de très modestes rendement et excès énantiomérique.

Comme le montrent les travaux de Umani-Ronchi *et al.*, il est possible de réaliser la réaction de Henry sur des trifluorométhyl cétones de manière à obtenir des carbones quaternaires stéréogènes grâce à l'utilisation de C9-benzoylcupréines portant un groupement électrodéficient comme catalyseur sans métal (Schéma 52).<sup>72</sup>

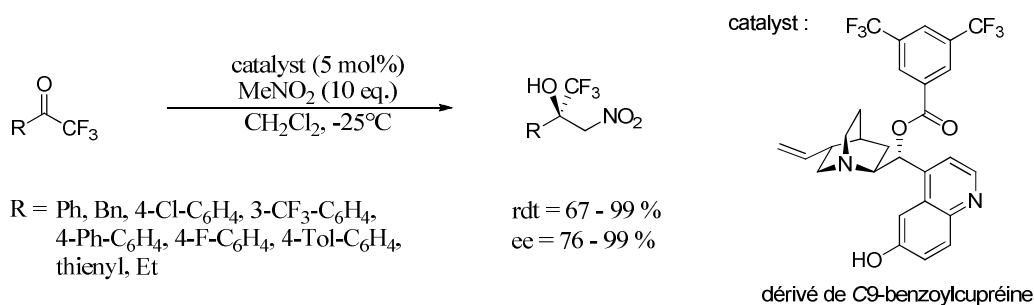


Schéma 52 – Catalyse organique par des C9-benzoylcupréines

<sup>71</sup> H. Ube, M. Terada *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3895-3898

<sup>72</sup> M. Bandini, R. Sinisi, A. Umani-Ronchi *Chem. Commun.* **2008**, 4360-4362



cétones en cyanohydrines en présence d'acide cyanhydrique.<sup>74</sup> Pour pouvoir appliquer ces enzymes à d'autres transformations, il a fallu trouver des réactifs ayant un pK<sub>a</sub> proche de celui de HCN (≈ 9) et de taille similaire. Les nitroalcanes respectant ces conditions ont donc été étudiés dans la réaction de Henry en présence d'aldéhydes et de HNLs provenant de la bactérie *Hevea brasiliensis* (*HbHNL*).<sup>75</sup>

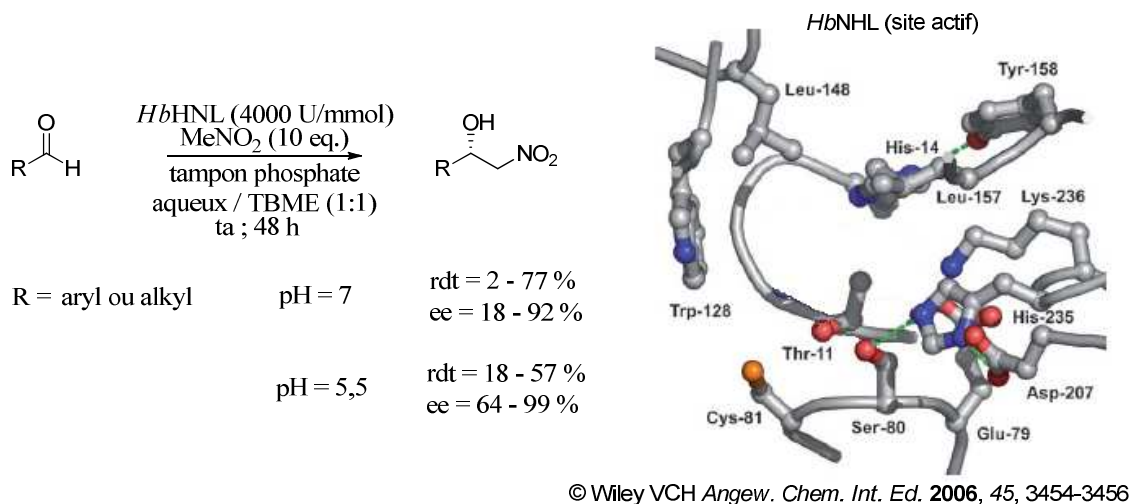


Schéma 54 – Catalyse bioorganique par *HbNHL*

Parmi les aldéhydes étudiés, la réaction menée à pH = 7 fournit de meilleurs rendements avec les dérivés aromatiques alors que les activités restent modestes pour les dérivés aliphatiques. Lorsque la réaction est réalisée à pH = 5,5, l'énantiosélectivité est améliorée, bien que l'activité n'en soit que diminuée. Par ailleurs, les auteurs constatent que dans chaque cas un produit secondaire de la réaction est observé, résultant de la déshydratation du  $\beta$ -nitroalcool obtenu, à hauteur de 10 à 15 %.

Différentes méthodes apparaissent donc aujourd'hui relativement efficaces en termes d'activités et d'énantiosélectivités pour la catalyse énantiosélective de la réaction de Henry, promue par des catalyseurs divers et variés tant par leurs structures que par leurs compositions. La réaction entre un aldéhyde et le nitrométhane peut ainsi conduire à des nitroalcools avec des rendements quantitatifs et avec des énantiosélectivités presque totales.

<sup>74</sup> K. Gruber, C. Kratky *J. Polym. Sci. Part. A* **2004**, 42, 479-486

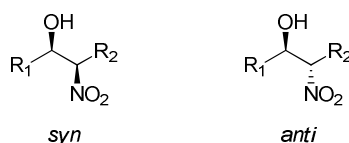
<sup>75a</sup> T. Purkarthofer, K. Gruber, M. Gruber-Khadjawi, K. Waich, W. Skranc, D. Mink, H. Griengl *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3454-3456 ; <sup>b</sup> M. Gruber-Khadjawi, T. Purkarthofer, W. Skranc, H. Griengl *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1445-1450

b) *Nitroaldolisations diastéréosélectives*

La réaction d'aldéhydes avec des nitroalcanes à chaînes alkyles plus longues est plus récente mais tout aussi intéressante puisqu'elle permet la formation de deux centres stéréogènes sur la même liaison carbone-carbone. Cependant, la déprotonation d'un carbone secondaire, voire tertiaire est plus difficile à réaliser de part l'encombrement stérique du carbanion formé, moins stable que précédemment.

Parmi les systèmes précédents, quelques-uns sont utilisés pour réaliser des transformations diastéréosélectives et d'autres ne les ont pas du tout abordées. Dans cette partie, nous traiterons des divers systèmes catalytiques récemment décrits et permettant l'obtention de deux centres stéréogènes et dont certains ont déjà été discutés précédemment.

Pour l'ensemble des réactions qui sont présentées ci-après et de manière à éviter toute confusion entre les différents exemples, les  $\beta$ -nitroalcools obtenus seront représentés selon la convention IUPAC qui suit :



Pour l'utilisation du Zinc (II), on retrouve l'exemple de Oh *et al.* décrit plus haut.<sup>50</sup> En présence de dérivés de brucine, il est possible d'effectuer la réaction de Henry diastéréosélectivement soit grâce au triflate de zinc (II), soit grâce à l'acétate de cuivre (I). Dans ce cas, la proportion *syn/anti* varie en fonction de la nature des aldéhydes employés (Schéma 55).

Dans le cas du benzaldéhyde comme aldéhyde de départ, c'est le produit *syn* qui est majoritaire (55 %), mais si le cyclohexanecarboxaldéhyde est introduit, c'est le produit *anti* qui devient majoritaire (80 %). Les auteurs ne proposent pas de modèle pour expliquer cette différence de sélectivité entre les deux substrats, mais on peut aisément supposer qu'il s'agit là d'une sélectivité dirigée par l'encombrement stérique que représentent respectivement les groupements phényl et cyclohexyl.

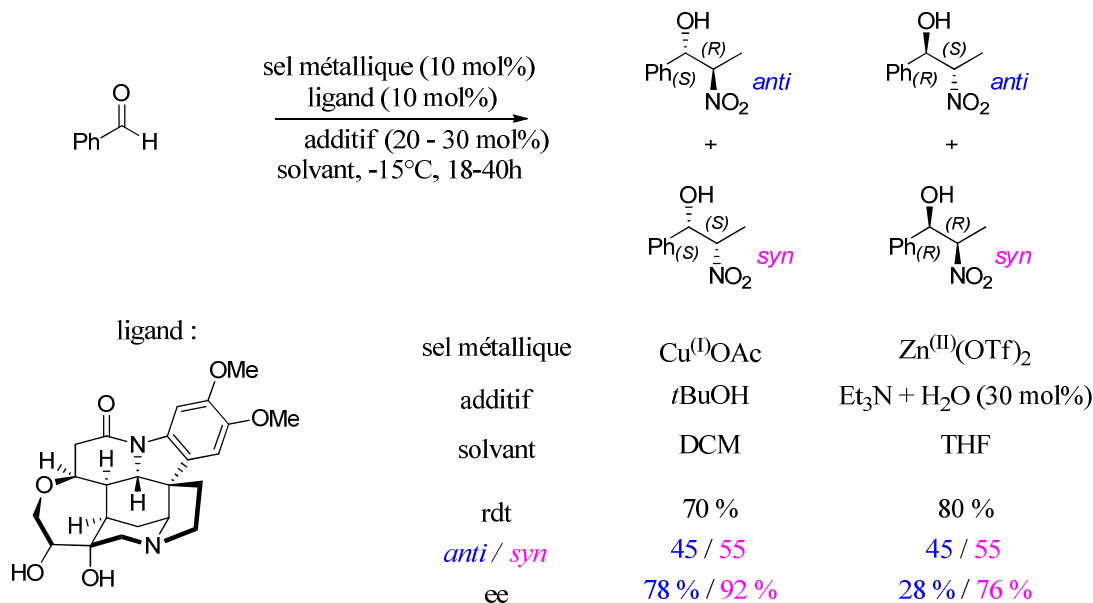


Schéma 55 – Utilisation de sels de cuivre et de zinc en présence de dérivés de brucine

Il ne s'agit pas du seul exemple d'utilisation de dérivés de produits naturels en tant que ligand dans la catalyse diastéréosélective de la nitroaldolisation. En effet, le groupe de Skarżewski *et al.* décrit l'étude de dérivés alcaloïdes de *Cinchona* comme ligands de l'acétate de cuivre (II).<sup>76</sup>

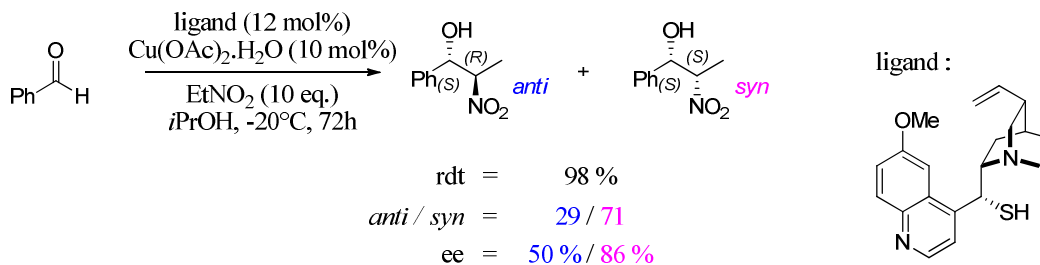


Schéma 56 – Utilisation des sels de cuivre en présence de C9-benzoylcupréines

Il s'agit d'un ligand analogue aux dérivés de C9-benzoylcupréines décrits par Umani-Ronchi *et al.* comme organocatalyseurs (Schéma 56).<sup>72</sup> Cependant, il est nécessaire de mener la réaction à -20°C pour que les excès énantiomériques restent corrects et pendant 72 h pour contrebalancer la perte d'activité à cette température et obtenir de bons rendements.

Le groupe de Pedro décrit les aminopyridines comme ligands de choix permettant d'obtenir des  $\beta$ -nitroalcools avec de bons rendements et diastéréosélectivités. Lorsque la réaction est

<sup>76</sup> M. Zielińska-Błajet, J. Skarżewski *Tetrahedron : Asymmetry* **2009**, *20*, 1992-1998

conduite avec un équivalent de diisopropyléthylamine (DIPEA), le produit *anti* est majoritairement obtenu dans chacun des cas (Schéma 57).<sup>77</sup>

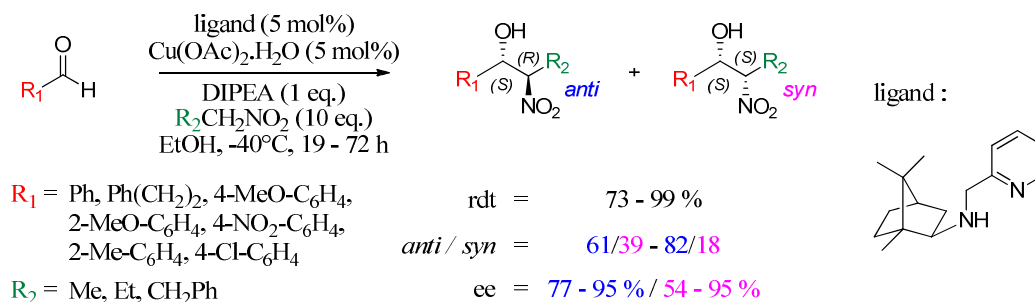


Schéma 57 – Utilisation de sels de cuivre en présence d'aminopyridines

Lorsque la réaction a lieu seulement en présence d'acétate de cuivre (II) (suffisant pour la déprotonation du nitroalcane) en l'absence d'une base, les rapports *syn/anti* fluctuent en s'inversant parfois, sans que cela n'ait été rationalisé. De très bons excès énantiomériques sont observés dans chacun des cas (avec ou sans base), pouvant atteindre 98 % pour chacun des deux diastéréoisomères.<sup>78</sup>

Ces dernières années ont également vu se développer des réactions de nitroaldolisation diastéréosélectives en présence de ligands de type diamines, ayant déjà prouvé leur efficacité dans les réactions énantiosélectives. Ainsi, le groupe de Singh propose l'utilisation de diamines tricycliques de type décahydropyrrolopyrazines dans la réaction de Henry et les auteurs obtiennent de très bonnes diastéréosélectivités avec des rapports *syn/anti* allant jusqu'à 3/7 et des excès énantiomériques jusqu'à respectivement 90 et 95 % pour les deux isomères (Schéma 58).<sup>79</sup>

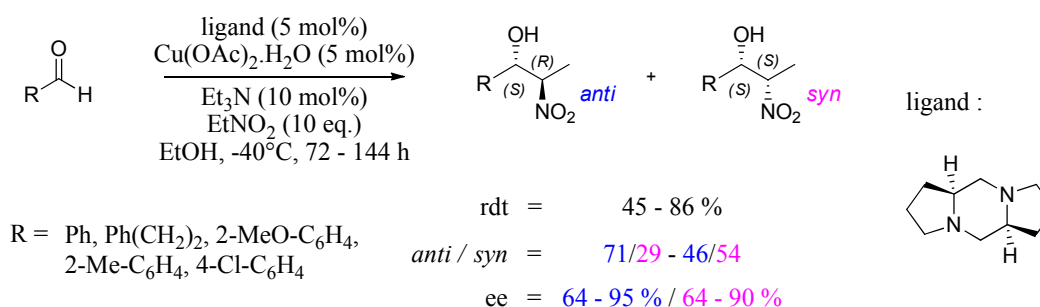


Schéma 58 – Utilisation de sels de cuivre en présence de décahydropyrrolopyrazines

<sup>77</sup> G. Blay, L. R. Domingo, V. Hernández-Olmos, J. R. Pedro *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4725-4730

<sup>78</sup> G. Blay, V. Hernández-Olmos, J. R. Pedro *Chem. Commun.* **2008**, 4840-4842

<sup>79</sup> S. Selvakumar, D. Sivasankaran, V. K. Singh *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3156-3162

Dans la même publication, les auteurs décrivent les résultats de catalyse énantiosélective avec des excès énantiomériques atteignant 96 %. Cependant, l'activité du système reste faible, même en présence d'une base sans laquelle la réaction ne fonctionne pas, et il est nécessaire de la réaliser dans des temps relativement longs (plus de 72 heures) pour obtenir de bons rendements.

Des ligands de structure proche de celle de la spartéine ont été étudiés par Breuning *et al.*<sup>80</sup> Il s'agit de diamines chirales tricycliques de type 9-oxabispidines (Schéma 59) chélatant le chlorure de cuivre (II) de manière à réaliser la nitroaldolisation énantiosélective avec de bons rendements (81 – 95 %) sur une large gamme de substrats et avec de bons excès énantiomériques allant jusqu'à 98 % en des temps raisonnables de 18 h et à -10°C. Même si l'emploi d'une base est nécessaire pour promouvoir la transformation, cet exemple propose des conditions optimisées pour la préparation des produits ciblés.

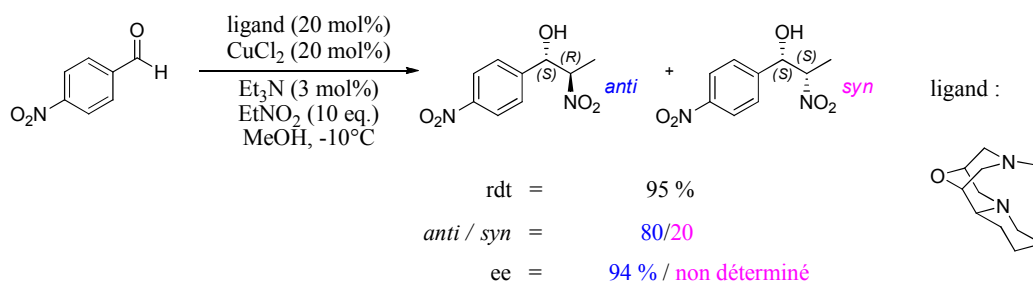


Schéma 59 – Utilisation de sels de cuivre en présence de 9-oxabispidines

Un seul exemple de catalyse diastéréosélective est décrit dans cette publication, faisant intervenir le para-nitrobenzaldéhyde, mais dans lequel un bon rapport *syn/anti* est obtenu en faveur du composé *anti*, orientant ainsi notre choix dans sa présentation. Un très bon excès énantiomérique de 94 % sur ce dernier est également observé, bien que la triéthylamine soit nécessaire à l'accomplissement de la réaction.

Le dernier exemple sur les diamines chirales en tant que ligands du cuivre porte sur l'utilisation des bispipéridines décrite par le groupe de Kanger.<sup>81</sup> Pour obtenir une bonne énantiosélectivité optimisée à -25°C, les auteurs ont rajouté 5 mol% de base (Et<sub>3</sub>N) pour que l'activité soit correcte (Schéma 60). L'exemplification de la réaction diastéréosélective s'est faite grâce à différents aldéhydes aromatiques.

<sup>80</sup> M. Breuning, D. Hein, M. Steiner, V. H. Gessner, C. Strohmam *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12764-12769

<sup>81</sup> A. Noole, K. Lippur, A. Metsala, M. Lopp, T. Kanger *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1313-1316

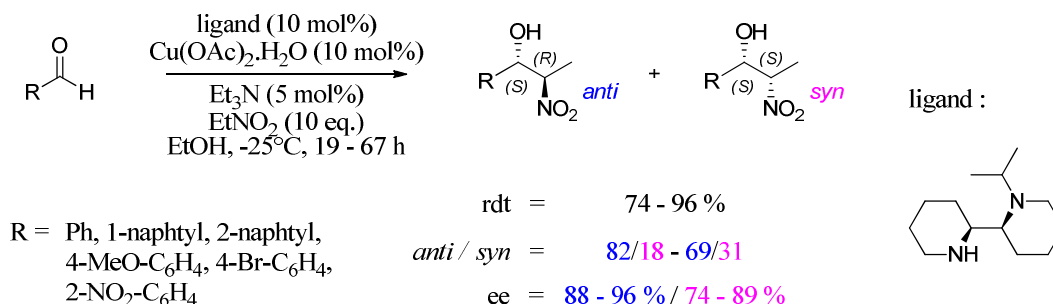


Schéma 60 – Utilisation de sels de cuivre en présence de bispipéridines

Dans chacun des cas, le ratio *anti/syn* est bon (> 40 %), ainsi que le rendement (> 74 %), et de très bons excès énantiomériques sont obtenus pour chaque diastéréoisomère.

Parmi les derniers exemples cités, nous pouvons noter qu'il est nécessaire d'ajouter une base pour réaliser, au mieux, la transformation. En effet, il semble qu'une double activation des substrats soit d'autant plus importante dans le cas de la réaction diastéréosélective que dans la transformation énantiosélective en présence du nitrométhane dont les mécanismes sont décrits plus haut. Partant de ce constat, l'équipe de Hong développe un nouveau type de ligands aza-bis(oxazolines) bifonctionnels, portant à la fois un centre métallo-chélatant et une amine tertiaire jouant le rôle de base.<sup>82</sup> Ayant optimisé les conditions sur la réaction énantiosélective, les auteurs utilisent le thiophénecarboxylate de cuivre (I) présentant des propriétés intéressantes en terme d'activité, et de très bons excès énantiomériques allant jusqu'à 95 % sont obtenus (Schéma 61).

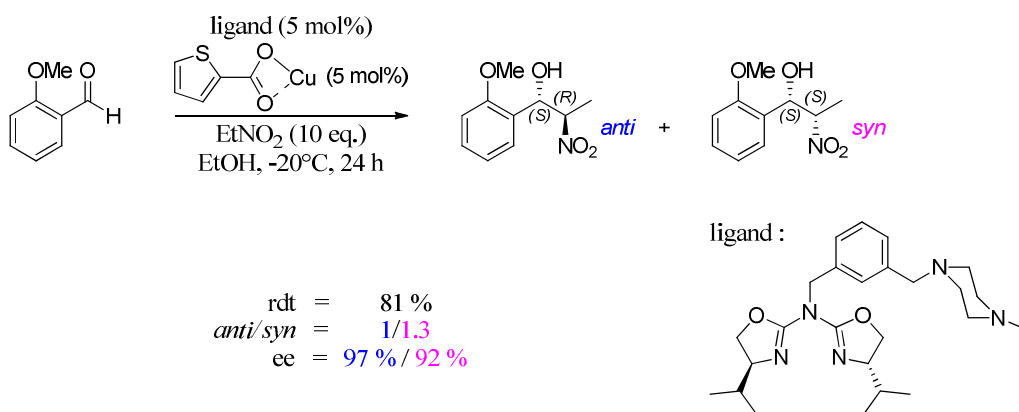


Schéma 61 – Utilisation de sels de cuivre en présence d'aza-bis(oxazolines)

La réaction diastéréosélective est réalisée sur l'ortho-méthoxybenzaldéhyde avec du nitroéthane. Un bon rendement est obtenu grâce à ce système catalytique, et, bien que la

<sup>82</sup> K. Lang, J. Park, S. Hong *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6424-6435



sélection *syn/anti* ne soit que modérée, les excès énantiomériques sont très bons sur chacun des diastéréoisomères (Schéma 61). Cependant et contrairement aux différents exemples décrits auparavant, c'est le produit *syn* qui est majoritairement obtenu. C'est une observation que font également Pfaltz *et al.* lorsqu'ils décrivent l'utilisation de bora-bis(oxazolines) comme ligands du triflate de cuivre (II),<sup>83</sup> comme le montre le schéma qui suit (Schéma 62).

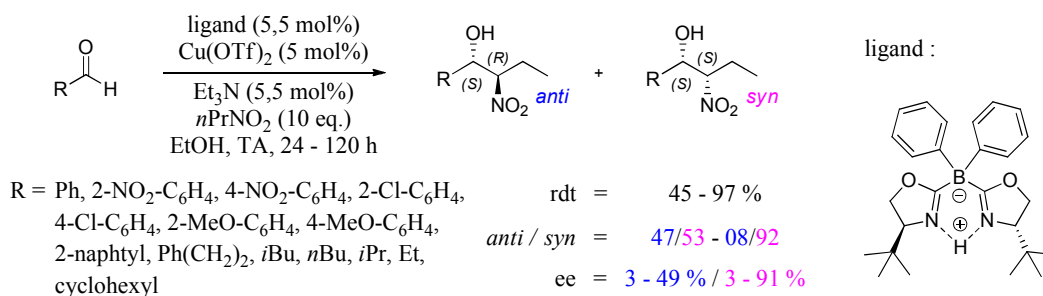


Schéma 62 - Utilisation de sels de cuivre en présence de bora-bis(oxazolines)

Les activités, les diastéréosélectivités ainsi que les excès énantiomériques obtenus sont très variables. Il semble que la diastéréosélectivité soit substrat-dépendante dans cet exemple, mais de meilleures sélectivités sont généralement observées avec des aldéhydes aliphatiques.

Le dernier exemple de l'utilisation du cuivre (II) dans cette partie résume les travaux de Punniyamurthy *et al.*<sup>84</sup> Un échange des ligands acétate du cuivre est fait par des alcoolates formés *in situ* à partir d'iminodiols chiraux qui permettent la formation de dimères homobimétalliques de cuivre (II).

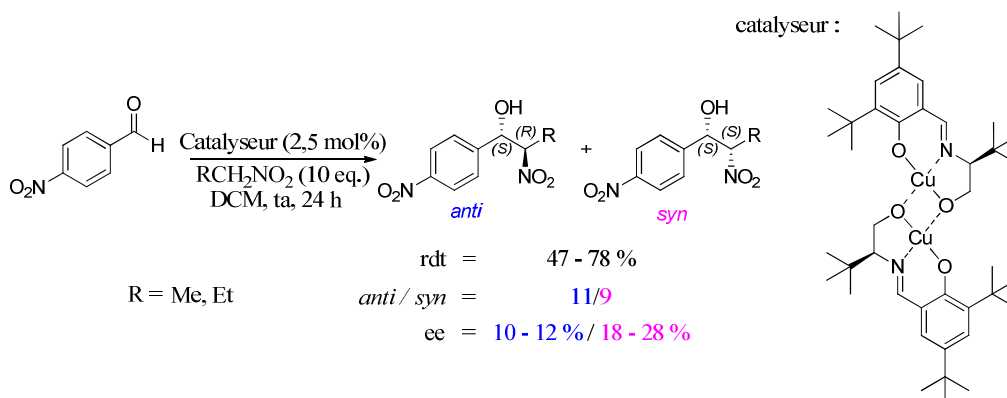


Schéma 63 - Utilisation de sels de cuivre en présence d'iminodiols

Cet exemple montre que l'emploi d'alcoolates comportant une base de Schiff permet de réaliser la transformation sans nécessiter l'ajout d'une base. Cependant, les excès

<sup>83</sup> A. Toussaint, A. Pfaltz *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4591-4597

<sup>84</sup> S. Jammi, P. Saha, S. Sanyashi, S. Sakthivel, T. Punniyamurthy *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11724-11731

énantiomériques observés ne dépassent pas 28 % et la diastéréosélectivité reste très moyenne comparée à celle observée dans d'autres conditions.

Pour terminer sur l'utilisation des complexes organométalliques illustrant la nitroaldolisation diastéréosélective, voici un exemple décrit par Shibasaki *et al.*, qui utilise les silyl-nitronates comme partenaires nucléophiles.<sup>85</sup> Les auteurs mélangent préalablement un complexe isopropoxyde de néodyme, un ligand dipeptidique et NaHMDS donnant un précipité dont ils supposent qu'il contient le mélange hétérobimétallique (Na/Nd) leur servant de catalyseur (Schéma 64).

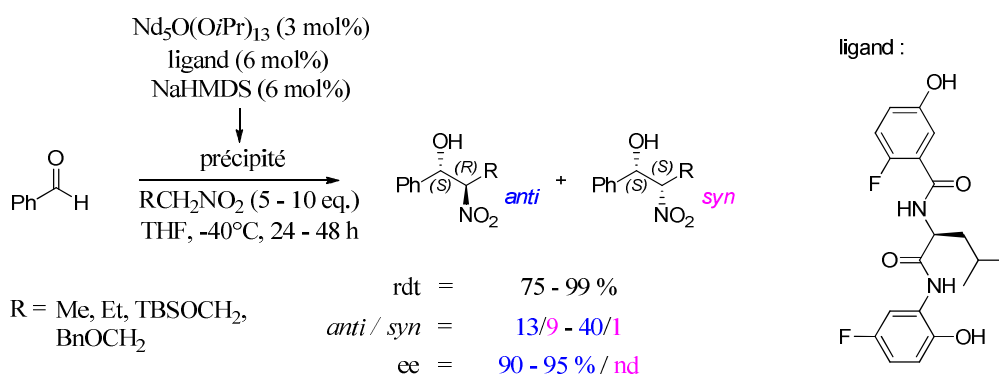


Schéma 64 - Utilisation de sels métalliques en présence de dipeptides

Le produit *anti* est ici largement majoritaire devant le produit *syn*, ce qui peut être expliqué par un mécanisme bimétallique (Schéma 65).

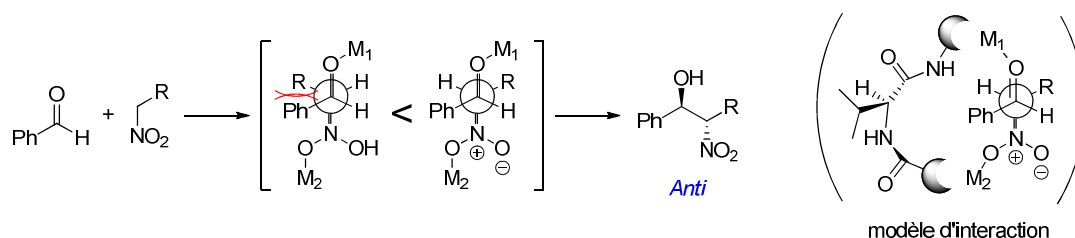


Schéma 65 – Interprétation de la diastéréosélectivité proposée par les auteurs

En mélangeant préalablement le ligand dipeptidique avec les deux sources de métaux (Nd et Na), il y a formation d'un complexe hétérobimétallique insoluble. Il est alors supposé par les auteurs que le complexe, rigidifié par la structure peptidique, induise l'addition antiparallèle de l'aldéhyde et du nitronate. Dans le modèle qui s'en suit, les groupements encombrants se disposent de façon à se gêner le moins possible, c'est-à-dire en position *anti* l'un par rapport à l'autre.

<sup>85</sup> T. Nitabar, A. Nojori, M. Kobayashi, N. Kumagai, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *131*, 13860-13869

L'addition de silyl-nitronates dans la réaction de Henry a également été décrite par le groupe de Maruoka dans un processus d'organocatalyse promue par des sels de bifluorures d'ammonium quaternaires.<sup>86</sup> Il s'agit d'une réaction dérivée de la réaction de Henry, utilisant des silyl-nitronates préparés *ex situ* comme nucléophiles et non pas des nitroalcanes. La présence d'une base n'est donc pas nécessaire et la réaction arrive à conversion totale en quelques heures et avec seulement 1,2 équivalents de nucléophile (Schéma 66).

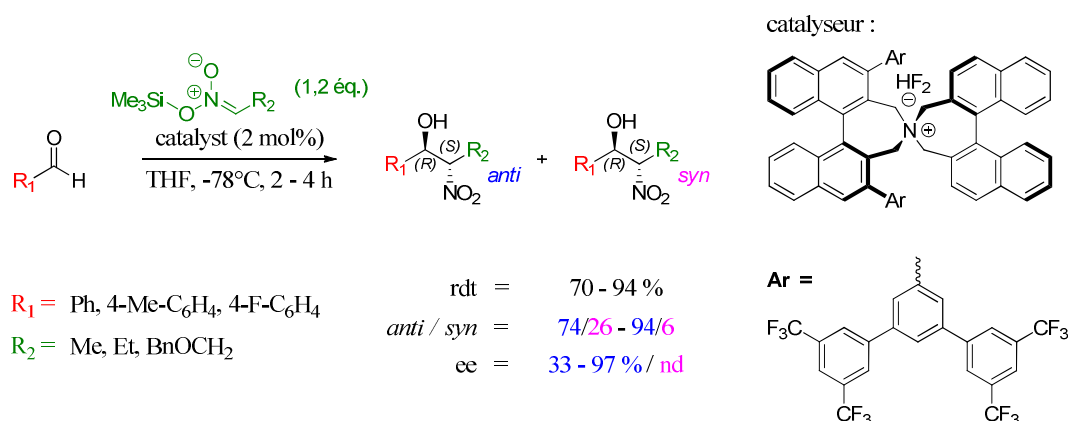


Schéma 66 - Utilisation d'ammoniums quaternaires comme organocatalyseurs

Des excès énantiomériques allant jusqu'à 97 % peuvent être obtenus par cette méthode avec de très bonnes diastéréosélectivités. En 4 heures maximum une conversion totale est obtenue dans chaque cas. Encore une fois, c'est le produit *anti* qui est majoritairement obtenu, grâce à la gêne stérique occasionnée par le cation ammonium entrant en interaction avec le nitronate (Figure 10).

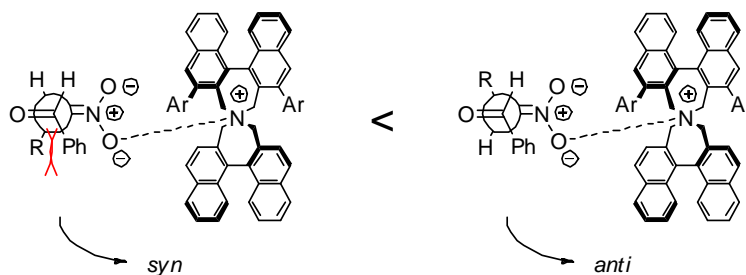
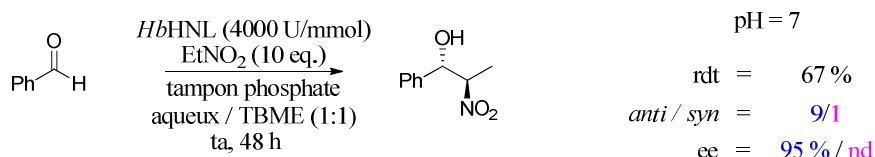


Figure 10 – Interprétation de la diastéréosélectivité proposée par les auteurs

L'addition sur l'aldéhyde se fait donc de manière antiparallèle et les groupements présents sur l'électrophile et le nucléophile se disposent de façon à interagir le moins possible l'un avec l'autre, c'est-à-dire en position *anti*.

<sup>86</sup> T. Ooi, K. Doda, K. Maruoka *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2054-2055

Le dernier exemple présenté ici pour la réaction de nitroaldolisation diastéréosélective reprend les travaux de Griengl *et al.* dans lesquels il est question d'utiliser l'enzyme *HbHNL* comme biocatalyseur.<sup>75</sup> Les conditions sont les mêmes que celles utilisées pour réaliser la réaction énantiosélective avec le nitrométhane à pH = 7 (Schéma 67).



**Schéma 67 – Utilisation d'enzymes comme catalyseur de la réaction de nitroaldolisation**

Cette catalyse enzymatique permet d'obtenir une bonne diastéréosélectivité sur le  $\beta$ -nitroalcool formé, ainsi qu'un bon excès énantiomérique de 95 % sur le composé *anti* majoritairement présent à 90 %.

La réaction de nitroaldolisation est donc une réaction pouvant être promue par des catalyseurs variés (diamines, bis(oxazolines), imines, salens...) avec divers métaux (Lanthanides, Cu, Zn, Co, Cr...) dans des solvants protiques (EtOH, MeOH...) ou coordinants (THF, DCM...), que ce soit en version énantiosélective ou diastéréosélective. De très bons excès énantiomériques peuvent ainsi être obtenus sur une large gamme d'électrophiles selon la méthode catalytique utilisée. L'addition ou non d'une base pour augmenter l'activité semble être entièrement dépendante de l'espèce catalytique mise en jeu ainsi que de sa configuration spatiale. La diastéréosélectivité très variable de la réaction avec des rapport *syn/anti* pouvant être inversés en fonction du catalyseur reste, quant à elle, peu discutée et explicitée dans les divers exemples proposés.

Peu de méthodes de recyclage des catalyseurs nécessaires à cette réaction ont été décrites jusqu'alors. En organocatalyse, un taux important d'espèce catalytique est nécessaire et quelques groupes commencent à s'intéresser à la mise en œuvre de procédures permettant la récupération des catalyseurs. L'objet du prochain paragraphe est donc la description des différentes méthodes ayant été employées jusqu'à maintenant pour essayer de recycler les catalyseurs mis en jeu dans la réaction de Henry.

### 3. Réaction en conditions hétérogènes

En 1999, Sudalai *et al.* décrivent l'addition de nitroalcane sur divers aldéhydes en présence d'hydrotalcites de magnésium-aluminium (Mg-Al HT).<sup>87</sup> Il s'agit d'un matériau à trois couches composé de brucite à l'extérieur (4,8 Å) et d'hydrocarbonates à l'intérieur (2,9 Å), insoluble en milieu organique.

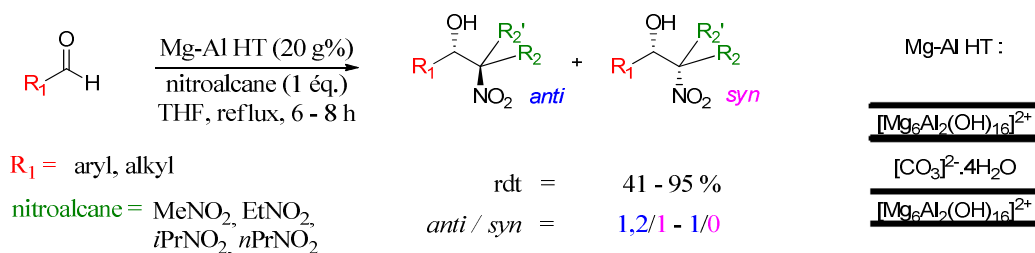


Schéma 68 – Utilisation d'hydrotalcites insolubles pour la catalyse de la nitroaldolisation

Ce matériau est introduit à 20 % en masse par rapport aux substrats et permet de catalyser la réaction avec de bons rendements en seulement quelques heures (Schéma 68). Quels que soient les substrats employés, le composé *anti* est majoritaire, et pour certains, la diastéréosélectivité peut être totale. Cependant, il s'agit là d'un des premier catalyseur hétérogène, et n'ayant pas d'apport de chiralité, aucun test énantiosélectif n'est décrit dans cette publication. Par ailleurs, bien que la question du recyclage soit abordée à plusieurs reprises, les auteurs n'ont pas décrit de procédure pour réutiliser le matériau. C'est le groupe de Hell qui reprend l'étude sur les Mg-Al HT dans la réaction de Henry en abordant brièvement son recyclage.<sup>88</sup>

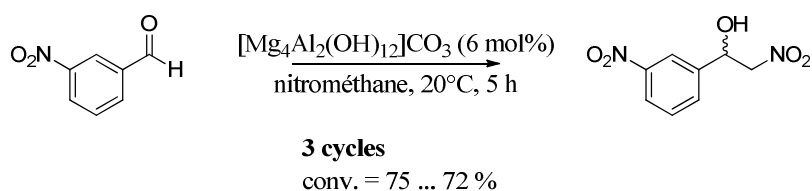


Schéma 69 – Recyclage d'hydrotalcites pour la réaction de nitroaldolisation

Les auteurs montrent qu'il est possible de réaliser trois cycles successifs sur le 3-nitrobenzaldéhyde, sans perte d'activité durant la procédure.

<sup>87</sup> V. J. Bulbule, V. H. Deshpande, S. Velu, A. Sudulai, S. Sivasankar, V. T. Sathe *Tetrahedron* **1999**, 55, 9325-9332

<sup>88</sup> A. Cwik, A. Fuchs, Z. Hell, J.-M. Clacens *Tetrahedron* **2005**, 61, 4015-4021

Une version asymétrique de la catalyse de la nitroaldolisation par des matériaux multicouches insolubles similaires a été envisagée par Choudary *et al.*. Les auteurs ont intégré des composés organiques chiraux (proline, (*S*)-binol) entre deux couches de sels métalliques (LDH) pour conduire aux matériaux LDH-proline et LDH-binol correspondants (Schéma 70).<sup>89</sup>

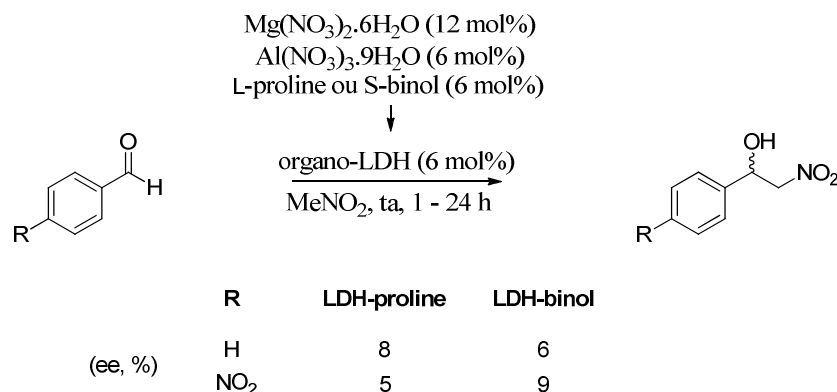


Schéma 70 – Utilisation de matériaux composés de sels métalliques et de molécules organiques chirales

Les résultats obtenus sont bons en terme de rendements (75 – 98 %), mais médiocres en terme d'énantiosélectivité. De plus, bien que les organo-LDHs soient insolubles dans le nitrométhane utilisé comme solvant, aucun recyclage n'a été envisagé. Les mêmes auteurs ont ensuite publié leurs travaux sur les nanocristallites d'oxyde de magnésium préparés par aérogel (NAP-MgO).<sup>90</sup>

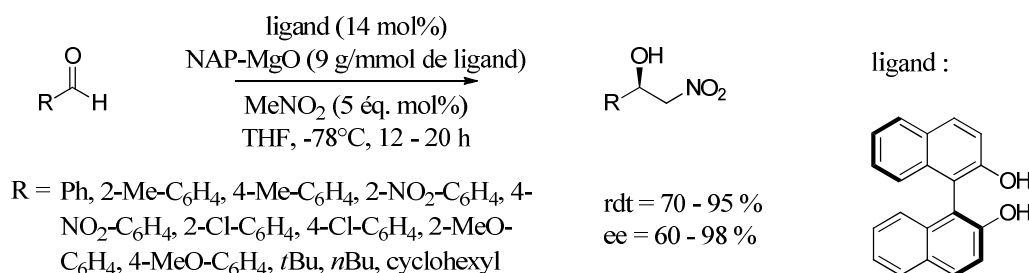


Schéma 71 – Utilisation de nanocristallites d'oxyde de magnésium en présence de binol

En présence de ligands tels que le binol, le tartrate de diéthyle, ou les diamines chirales, il est possible d'induire de la stéréosélectivité dans la réaction. Avec le *S*-(-)-binol à 14 mol% dans le milieu, de très bons excès énantiomériques sont obtenus (jusqu'à 98%). Cependant, aucune réutilisation du catalyseur hétérogène n'est décrite.

<sup>89</sup> B. M. Choudary, B. Kavita, N. S. Chowdari, B. Sreedhar, M. L. Kantam *Catal. Lett.* **2002**, 78, 373-377

<sup>90</sup> B. M. Choudary, K. V. S. Ranganath, U. Pal, M. L. Kantam, B. Sreedhar *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13167-13171

Parmi les différents processus d'hétérogénéisation connus, la silice est un support fréquemment étudié et le groupe de Abdi décrit en 2006 l'utilisation des complexes hétérobimétalliques de Shibasaki.<sup>91</sup> De la silice mésoporeuse agencée en canaux hexagonaux (MCM-41) est utilisée pour le greffage covalent du complexe de binol (Schéma 72).

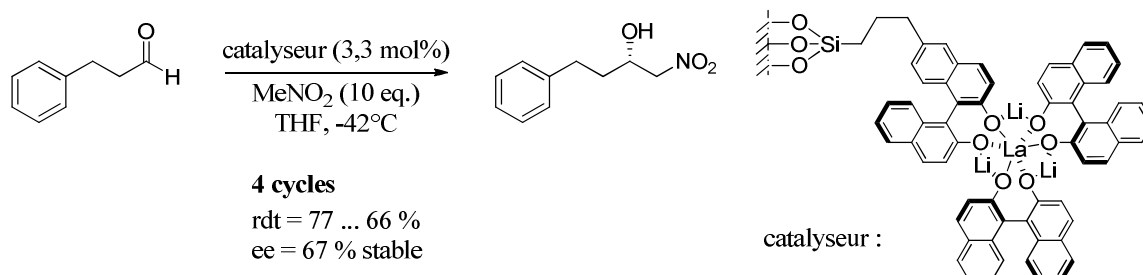


Schéma 72 – Recyclage de complexes hétérobimétalliques greffés sur supports silylés

Quatre cycles successifs sont réalisés sur l'hydrocynamaldéhyde comme substrat de départ. Bien que l'activité du catalyseur ait tendance à baisser au cours du recyclage (le rendement passe de 77% à 66%), l'énantiosélectivité ne diminue que très légèrement. Toutefois, l'excès énantiomérique observé en conditions homogènes (73 %) <sup>42</sup> est un peu diminué par le passage du catalyseur en phase hétérogène au premier cycle (67 %).

La première étude du greffage covalent de bis(oxazolines) sur support de type silice pour la catalyse de la réaction de Henry a été faite par Kim *et al.* en 2010.<sup>92</sup> Ainsi, l'indabox est attachée au support de type silice grâce à une réaction click entre un alcyne et un azide (Schéma 73).

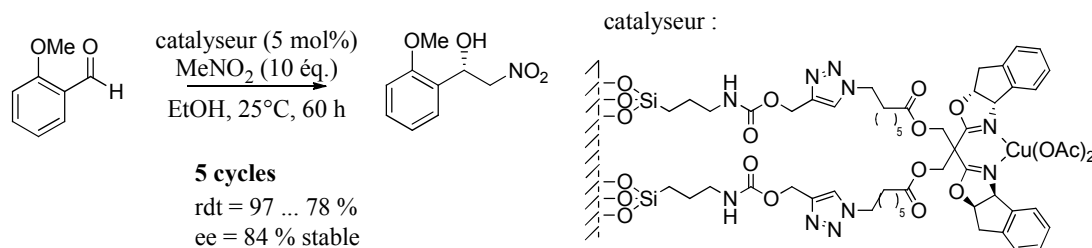


Schéma 73 - Recyclage de Cu(OAc)<sub>2</sub>-bis(oxazolines) greffés sur supports silylés

Dans les conditions de catalyse homogène décrites par Evans *et al.*, l'excès énantiomérique observé sur l'orthométhoxybenzaldéhyde est de 93%. Avec le support greffé, l'excès énantiomérique du premier cycle ne s'élève qu'à 84%. La phase hétérogène fait donc baisser

<sup>91</sup> A. P. Bhatt, K. Pathak, R. V. Jasra, R. I. Kureshy, N.-u. H. Khan, S. H. R. Abdi *J. Mol. Cat.* **2006**, *244*, 110-117

<sup>92</sup> J.-M. Lee, J. Kim, Y. Shin, C.-E. Yeom, J. E. Lee, T. Hyeon, B. M. Kim *Tetrahedron : Asymmetry* **2010**, *21*, 285-291

de 10% l'énantiosélectivité du catalyseur dans la réaction. Cependant, et bien que, comme précédemment, l'activité baisse quelque peu au cours du recyclage avec 97% de rendement au premier cycle et seulement 78% au cinquième, il n'y a pas de perte d'énantiosélectivité à travers la récupération du catalyseur. Il s'agit ici d'une bonne méthode de recyclage en terme de conservation des excès énantiomériques avec seulement 5% de catalyseur introduit initialement dans le milieu.

Un deuxième exemple d'hétérogénéisation de bisoxazolines chirales est présenté ci-dessous, reprenant les travaux de Bellemin-Lapponnaz. Une structure silylée dendrimérique portant ces ligands chiraux coordinant des sels métalliques d'acétate de cuivre est engagée dans la réaction du nitrométhane avec l'orthonitrobenzaldéhyde, fournissant le produit de nitroaldolisation en trois jours, avec un excès énantiomérique de 82 %. L'hétérogénéisation est faite par emprisonnement du dendrimère dans une membrane organo-cellulosique, dite en « sachet de thé (tea bag) ». Bien que la réaction soit relativement lente, les auteurs observent une bonne conservation des rendements au cours de la procédure de recyclage (de 67 à 86%, Schéma 74). Une légère baisse de l'énantiosélectivité est cependant notée entre le troisième cycle (88 %) et le septième cycle (77 %).<sup>93</sup>

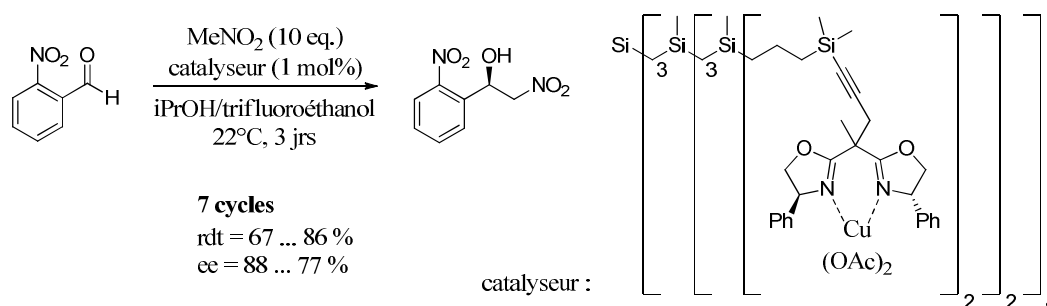


Schéma 74 – Recyclage de dendrimères de complexes  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -bis(oxazolines) selon une méthode en sachets de thé

L'équipe de Bandini s'est intéressée à l'immobilisation de diamines chirales sur supports de type PolyEthyleneGlycols (PEG).<sup>94</sup> L'acétate de cuivre (II) est employé ici pour mener à terme la réaction (Schéma 75) sans ajout de base.

<sup>93</sup> M. Gaab, S. Bellemin-Lapponnaz, L. H. Gade *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5450-5462

<sup>94</sup> M. Bandini, M. Benaglia, R. Sinisi, S. Tommasi, A. Umami-Ronchi *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2151-2153



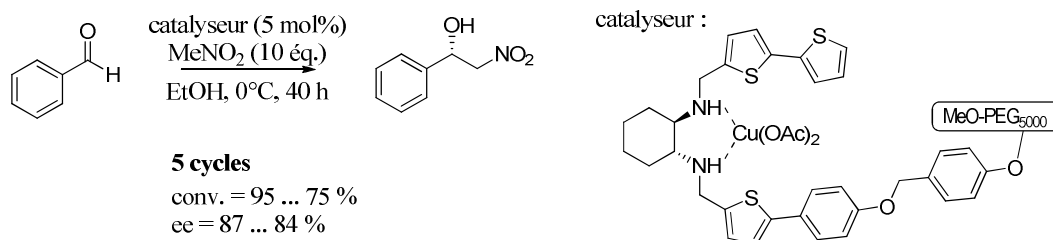


Schéma 75 – Recyclage de diamines chirales greffées sur PEG en présence de sels de cuivre (II)

La procédure de recyclage est mise en place sur le benzaldéhyde avec 5% de catalyseur et de bons excès énantiomériques sont observés aux différents cycles (87 – 84%), avec cependant une légère perte d'activité au fur et à mesure de la réutilisation avec 20% de perte de conversion entre le premier et le cinquième cycle.

Récemment, l'équipe de Schulz a développé un nouveau type de catalyseur hétérogène formé de thiophène-Salen électropolymérisés pour le recyclage de la réaction de Henry.<sup>95</sup> Les complexes monomériques de chrome-salens sont polymérisés par électrochimie, les rendant ainsi insolubles en milieu organique.

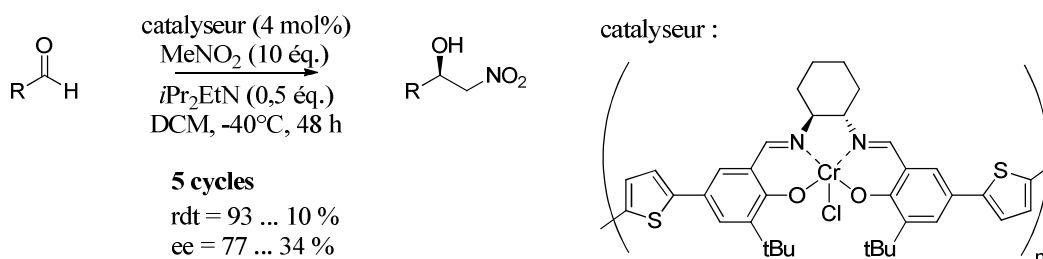


Schéma 76 – Recyclage de Cr(III)-thiophène-salens électropolymérisés

L'ortho-méthoxybenzaldéhyde est engagé dans la procédure en présence de 4% de poly-salen, permettant le recyclage de la réaction avec une baisse à la fois de l'énantiosélectivité (ee = 77 – 34%) et de l'activité (rdt = 93 – 10%) après 5 cycles successifs. Cependant, cette publication décrit le tout premier exemple de procédure de recyclage multisubstrat pour la réaction de nitroaldolisation, dans laquelle il est question de faire varier la nature de l'aldéhyde de départ à chaque nouvelle réutilisation du catalyseur. Ainsi, une première réaction est réalisée avec l'ortho-méthoxybenzaldéhyde (ee = 54%) avec un excès moindre que celui obtenu en conditions homogènes : 82%. Au second cycle, c'est le cyclohexane carboxaldéhyde qui est engagé (ee = 51%), puis l'hexanal (ee = 38%) pour un troisième cycle. Une baisse des excès énantiomériques est cependant observée par rapport aux conditions

<sup>95</sup> A. Zulauf, M. Mellah, E. Schulz *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2242-2245

homogènes (respectivement 80 et 83% dans les mêmes conditions). Malgré l'aspect novateur de cette procédure, durant le recyclage l'activité baisse jusqu'à obtenir des rendements relativement faibles (11% au sixième cycle) et il y a une légère perte d'énantiosélectivité, ce qui permet de conclure à un possible relargage du catalyseur au fur et à mesure du recyclage.

Le dernier exemple de recyclage de catalyseur pour la réaction de Henry porte sur la catalyse organique. Ce sont les cyclodextrines qui sont utilisées par le groupe de Pitchumani pour promouvoir la réaction.<sup>96</sup> Cependant, ces cyclodextrines ne sont pas introduites en quantités catalytiques, mais à 100 mol% dans la réaction. Toutefois, comme le montre le Schéma 77, il est possible de recycler le réactif par simple lavage à l'acétate d'éthyle dans lequel il est insoluble. Les excès énantiomériques obtenus sont excellents et il y a conservation de l'activité et de l'énantiosélectivité au cours du recyclage.

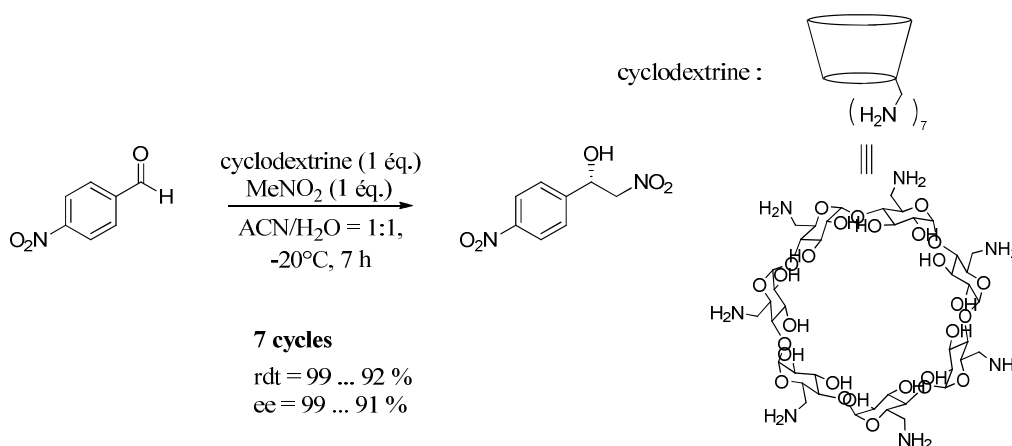


Schéma 77 – Recyclage d'amino-cyclodextrines en catalyse organique

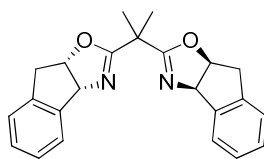
Au travers des exemples décrits tout au long de cette introduction bibliographique, nous avons pu montrer qu'une multitude d'espèces catalytiques peut être employée. Qu'ils soient organiques ou organométalliques, la variété de ces différents catalyseurs permet l'accès à divers nitroalcools possédant un ou plusieurs centre stéréogènes, dans des conditions pouvant être adaptées à la réactivité des substrats de départ. La plupart des systèmes décrits permettent d'obtenir de bons résultats en terme d'activité et d'énantiosélectivité, bien que la nécessité d'ajouter ou non une espèce basique au milieu ne soit que rarement discutée, mais semble relativement importante. Parmi le peu d'exemples de recyclage jusqu'alors décrits pour cette réaction, la plupart des équipes notent une nette diminution de l'activité catalytique à partir du troisième cycle, qui s'accompagne souvent d'une baisse plus ou moins importante de

<sup>96</sup> K. Kanagaraj, P. Suresh, K. Pitchumani *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4070-4073

l'énantiosélectivité. De plus, le nombre de cycles illustrés reste très faible dans la plupart des cas avec au maximum sept utilisations successives du catalyseur. La partie qui suit traitera du travail que nous avons entrepris sur le recyclage de bis(oxazolines) modifiées pour la réaction de nitroaldolisation énantio- et diastéréosélective, par l'intermédiaire d'interactions non-covalentes.

## II. Réactions en conditions homogènes

Préalablement aux procédures de recyclage, un ensemble de tests a été réalisé au laboratoire pour optimiser les conditions réactionnelles de la nitroaldolisation énantiosélective. Ces tests ont été faits avec un ligand bis(oxazoline) portant deux méthyles (**BOX-7**). Dans un premier temps, les résultats présentés concernent des réactions menées sous atmosphère non-contrôlée, c'est-à-dire à l'air ambiant, en présence de sels de cuivres commerciaux utilisés directement après ouverture du pot. Pour des raisons qui seront mentionnées plus loin, d'autres optimisations ont également été effectuées sous atmosphère inerte (argon) et en présence de sels de cuivre lavés. Cela fera l'objet d'une partie secondaire.



**BOX-7**

Enfin, de manière à élargir les applications de ce système catalytique, quelques essais de réactions diastéréosélectives ont été examinés pour tester l'étendue et l'efficacité de notre procédure.

### 1. Optimisation des conditions réactionnelles

Les premières réactions ont été menées avec un substrat « classique » très largement décrit dans la bibliographie, le benzaldéhyde. L'utilisation d'acétate de cuivre (II) hydraté commercial en présence de 2,2'-diméthyl indabox (**BOX-7**) dans l'éthanol permet d'obtenir le  $\beta$ -nitroalcool désiré avec un rendement modeste de 55%, mais un bon excès énantiomérique de 89%. Un problème se pose alors : bien que la conversion du benzaldéhyde de départ soit totale, le rendement n'est pas analogue avec celui précédemment décrit par Evans *et al.*<sup>55</sup> Sachant que le benzaldéhyde est un composé facilement oxydable à l'air libre, il est possible

que celui-ci se dégrade lors de la réaction. La formation de ce produit d'oxydation, l'acide benzoïque, conduirait à l'observation d'une bonne conversion RMN relative à l'aldéhyde de départ, et un rendement moyen en produit ciblé. Grâce aux constantes de couplages correspondant au proton éthylénique d'un alcène *trans*, un produit secondaire a pu être identifié : le  $\beta$ -nitrostyrène. La cause de la perte de rendement en  $\beta$ -nitroalcool n'est donc pas la formation du produit de dégradation à partir du substrat de départ, mais la déshydratation du produit de nitroaldolisation (Schéma 78).

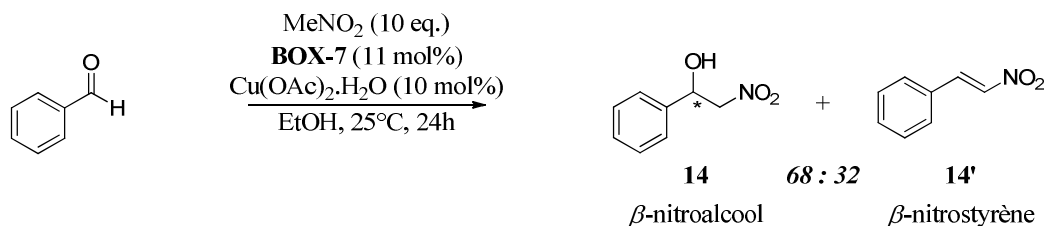


Schéma 78 – Réaction de nitroaldolisation entre PhCHO et le nitrométhane en présence de  $\text{Cu(OAc)}_2$ -BOX-7

Deux voies d'accès sont alors envisageables pour expliquer la formation de ce produit secondaire. Dans la première (voie A), la crotonisation se fait une fois le cycle catalytique effectué, c'est-à-dire sur le  $\beta$ -nitroalcool final. La deuxième fait office d'une élimination pendant le cycle catalytique (voie B), sur l'espèce intermédiaire d'alcoolate métallique, en une seule étape (Schéma 79).

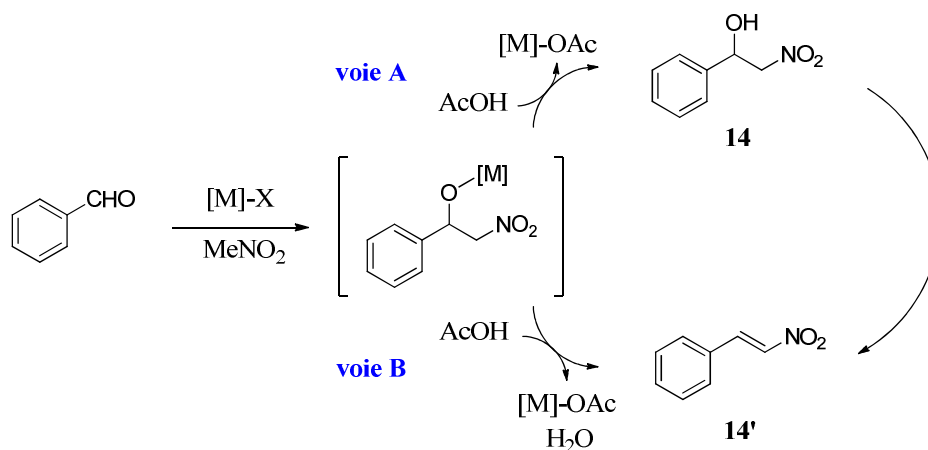
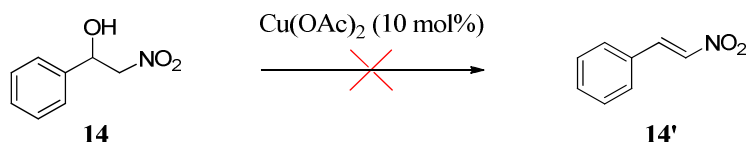


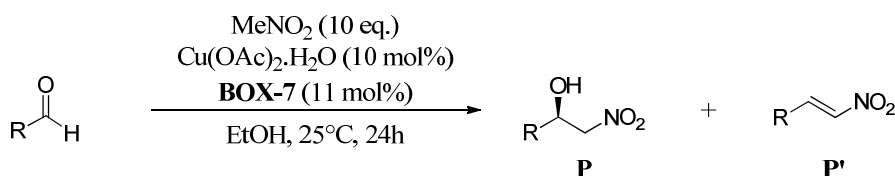
Schéma 79 – Élimination de d'eau, formation du  $\beta$ -nitrostyrène

Un test mettant en jeu le produit de nitroaldolisation et un complexe de cuivre nous a permis de déterminer la voie la plus probable pour l'obtention du produit secondaire. L'acétate de cuivre n'a aucun effet sur le  $\beta$ -nitroalcool, ce qui semble privilégier la voie B dans laquelle l'élimination se fait directement sur l'intermédiaire réactionnel.

Schéma 80 – Test de réactivité du  $\beta$ -nitroalcool 14 en présence d'acétate de cuivre (II)

Par ailleurs, d'autres aldéhydes ont pu être testés, portant des groupements aromatiques variant par la nature des substituants, ou des groupements aliphatiques. Les résultats sont présentés dans le a réaction menée en l'absence du ligand BOX-7.

Tableau 8.



R	Produit P	conv. (%)	ratio P/P'	rdt. (%)	ee (%)
Ph	<b>14</b>	86	68 / 32	55	89
4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>15</b>	96	100 / 0	71	80
4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>16</b>	95	100 / 0	90	82
2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>17</b>	> 95	100 / 0	56	8
<i>n</i> hexyl	<b>18</b>	> 95	100 / 0	73	89
cyclohexyl	<b>19</b>	85	100 / 0	73	90
4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20<sup>a</sup></b>	52	31 / 69	10	-

<sup>a</sup> réaction menée en l'absence du ligand BOX-7.

Tableau 8 – Réactions de nitroaldolisation en présence du complexe Cu(OAc)<sub>2</sub>-BOX-7

D'après les résultats obtenus, il semble que seul le benzaldéhyde soit susceptible de donner le produit d'élimination. Les autres substrats engagés permettent quant à eux d'obtenir des rendements modestes à bons (56 – 90 %). Qu'ils soient aromatiques avec des substituants électrodonneurs ou électroattracteurs, ou aliphatiques, les groupements présents sur les aldéhydes ne permettent d'établir aucune règle quant à l'activité du catalyseur. Les excès énantiomériques obtenus allant de 8 % pour l'orthochlorobenzaldéhyde à 90 % pour l'heptanal sont comparables à ceux décrits dans la littérature. D'autre part, des tests blancs ont été mis en œuvre et il semble qu'en l'absence de catalyseur, seul le *para*-nitrobenzaldéhyde soit entièrement converti en  $\beta$ -nitroalcool correspondant au bout de 120 heures. Par ailleurs,

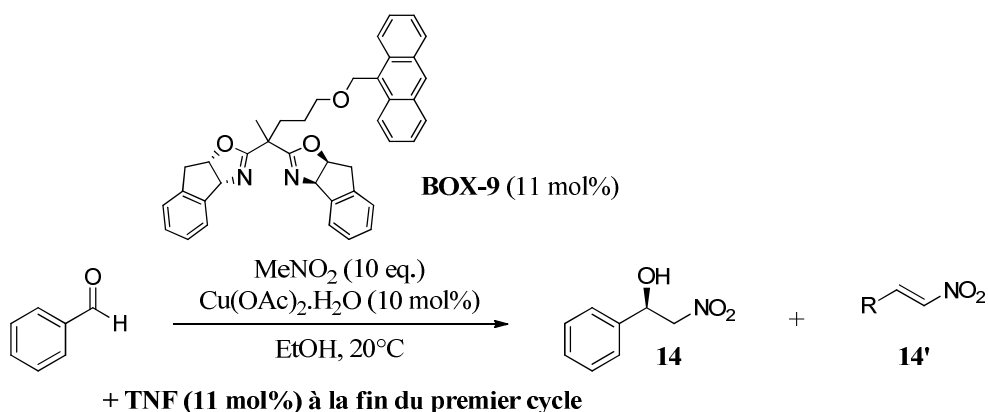
parmi les substrats engagés, aucun hormis le benzaldéhyde n'a permis l'observation d'un produit d'élimination. Les aldéhydes aromatiques utilisés portent tous des groupements électroattracteurs. Hors, il semblerait que l'élimination aie lieu préférentiellement sur des aldéhydes aromatiques (par conjugaison) portant des groupements donneurs. Pour cela, nous avons engagé le *para*-méthoxybenzaldéhyde dans la réaction de nitroaldolisation en présence d'acétate de cuivre (II). Dans ce cas, la conversion n'atteint que 52 %, ce qui est du à l'enrichissement électronique du groupement carbonyle, le rendant moins électrophile vis-à-vis du nitrométhane. Le produit d'élimination **20'** est bien obtenu avec une proportion de 69 %. Nous en avons déduit que la présence d'un groupement électrodonneur sur le cycle aromatique favorise la formation du produit d'élimination.

## 2. Premières procédures de recyclage

### a) *Utilisation d'un lot d'acétate de cuivre neuf*

Divers tests ont été mis en place de façon à essayer d'expliquer dans un premier temps, puis de remédier à la formation du produit d'élimination au cours de la réaction. A partir du benzaldéhyde, plusieurs procédures de recyclages ont été évaluées dans divers solvants (THF, DCM, TBME, *i*PrOH, AcOEt) et dans chacun des cas, une conservation de l'excès énantiomérique est observée, mais toujours accompagnée d'une baisse constante d'activité au cours des cycles. Bien que l'ajout de base telle que la triéthylamine ou la diisopropylamine (DIPEA) permette de favoriser la formation du produit attendu par rapport au produit de crotonisation, les excès énantiomériques s'en voient directement affectés, avec une moins bonne stabilité de ceux-ci au fil de la procédure. En effet, l'entrée en compétition de la réaction racémique catalysée par la base induit une certaine baisse de l'énantiosélectivité du complexe chiral, que ce soit dans l'éthanol, le TBME ou le dichlorométhane. Il est donc envisageable que le processus d'élimination dépende de l'acidité du milieu.

Parmi les différentes conditions étudiées pour optimiser la procédure, nous présentons celle qui a le mieux fonctionné, à savoir celle menée dans l'éthanol à température ambiante (Tableau 9).



cycle	t(h)	conv (%)	ratio 14/14'	rdt (%)	ee (%)
1	24	> 95	76 / 24	70	87
2	24	54	79 / 21	42	83
3	72	46	86 / 14	32	92
4	96	37	93 / 7	24	88
5	120	55	88 / 12	36	86
6	120	68	87 / 13	36	65
7	120	43	89 / 11	24	67

Tableau 9 – Recyclage de Cu(OAc)<sub>2</sub>-BOX-9 / TNF dans la réaction de Henry

La formation du CTC est assurée par l'ajout de **TNF** à la fin du premier cycle et la précipitation de ce dernier s'effectue grâce à l'ajout de pentane. Le catalyseur sous forme de CTC insoluble est ainsi récupéré et lavé par simple filtration. Dans l'exemple ci-dessus, nous observons une bonne conservation des excès énantiomériques sur 5 cycles consécutifs, bien qu'une baisse constante de l'activité ne nous permette d'obtenir que de modestes rendements à partir du deuxième cycle. Concernant la proportion de produit secondaire, elle tend à diminuer au cours de la réaction. Tous ces constats peuvent être expliqués par le relargage partiel du catalyseur dans le filtrat lors de l'étape de récupération, c'est-à-dire à une précipitation incomplète de ce dernier.

Suivant le modèle décrit par Evans, nous proposons un mécanisme réactionnel faisant état de la formation du  $\beta$ -nitrostyrène (Schéma 81).

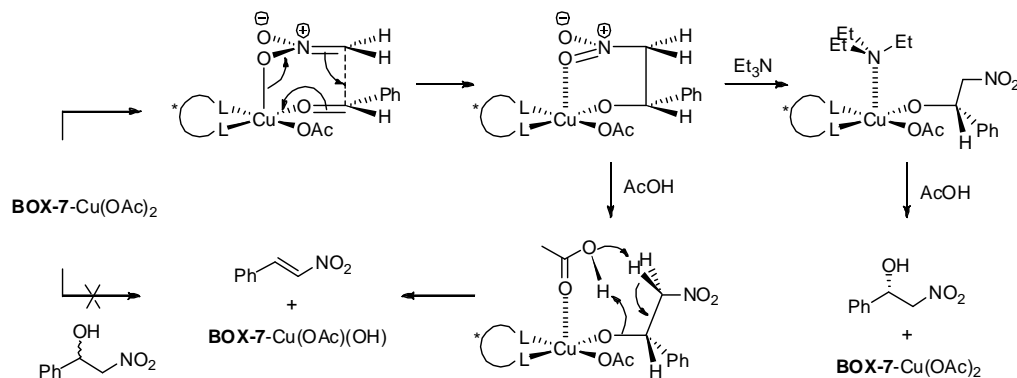


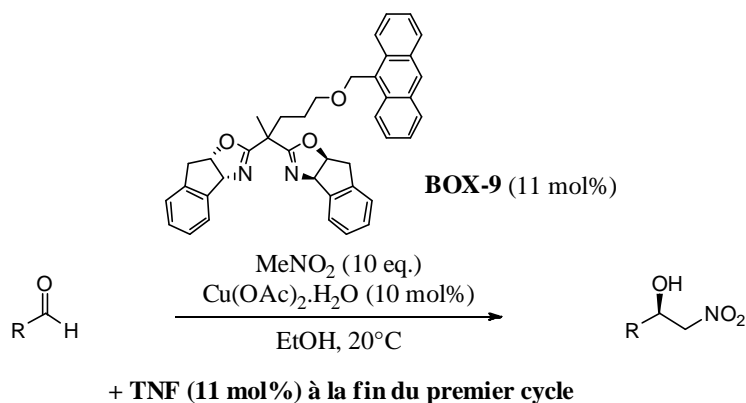
Schéma 81 – Mécanisme proposé pour l'élimination d'eau lors de la réaction de nitroaldolisation

Dans ce schéma, l'addition de l'azinate est suivie par la décooordination du groupement nitro par échange de ligand avec de l'acide acétique. C'est par un mécanisme concerté à 6 centres que s'effectue l'élimination simultanée d'un hydrogène et du groupement hydroxyle. Lorsque de la base (ici la triéthylamine) est ajoutée au milieu, il y a compétition entre la coordination au cuivre de cette amine avec celle de l'acide acétique. Dans ce cas, l'acide ne vient pas assister l'élimination d'eau. Par ailleurs, il est possible que des traces d'acide acétique soient présentes dans le pot d'acétate de cuivre commercial, par hydrolyse partielle de celui-ci au cours du temps.

Deux autres substrats ont également été testés dans une procédure de recyclage utilisant l'éthanol comme solvant, le *para*-nitrobenzaldéhyde et le cyclohexane-carboxaldéhyde (Tableau 10).

Pour le *para*-nitrobenzaldéhyde réagissant avec le nitrométhane sans ajout nécessaire d'un catalyseur, il y a compétition de la réaction racémique avec la réaction énantiosélective promue par le catalyseur chiral. Une baisse notable des excès énantiomériques est observée au cours de la procédure. De plus, la valeur d'énantiosélectivité observée (74 %) au premier cycle est inférieure à celle obtenue avec **BOX-7** (80 %). Cela peut être dû à une légère interaction du substrat avec le groupement anthracyle présent sur le ligand, l'éloignant ainsi du site catalytique, ou à une diminution de la vitesse de réaction, toujours à cause de ce groupement encombrant et impliquant une compétition plus marquée de la réaction racémique. Bien qu'une augmentation du temps de réaction soit nécessaire, les rendements restent convenables avec des valeurs comprises entre 31 et 80 % après 6 cycles.





R (produit)	cycle	t(h)	conv (%)	rdt (%)	ee (%)
4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (15)	1	24	96	71	74
	2	60	88	80	62
	3	120	67	64	53
	4	120	50	31	10
	5	192	66	50	4
	6	120	70	61	0
Cyclohexyl (19)	1	36	> 95	79	90
	2	72	49	18	76
	3	96	26	14	69
	4	120	59	18	64

Tableau 10 – Recyclage de Cu(OAc)<sub>2</sub>-BOX-9 / TNF pour l'obtention des produits 15 et 19

Pour le cyclohexane-carboxaldéhyde l'ee obtenu grâce à **BOX-7** est reproduit au premier cycle (90 %) avec **BOX-9**. Cependant, une chute de l'activité considérable est notée dès le deuxième cycle, également accompagné d'une légère baisse de l'énantiosélectivité. Après les faibles rendements obtenus, seulement 4 cycles ont été réalisés, attestant d'une légère baisse constante des excès énantiomériques au fil du recyclage.

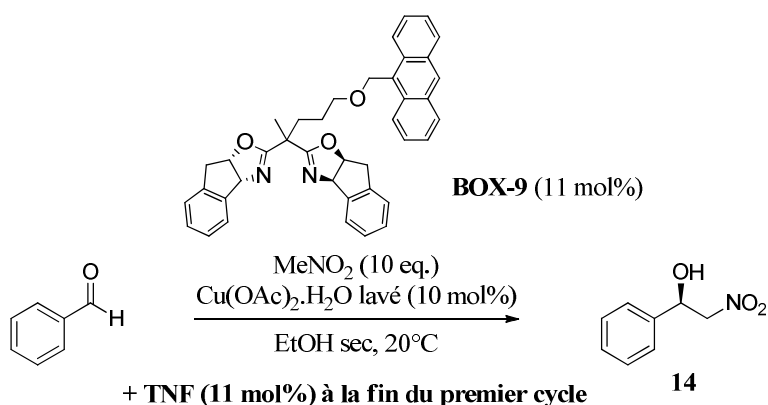
Parallèlement, les tests d'optimisation concernant le benzaldéhyde nous ont conduit à laver l'acétate de cuivre commercial avec de l'éthanol, de manière à se débarrasser des traces d'acide acétique. Puis la poudre récupérée est lavée plusieurs fois au pentane, séchée sous le vide de la rampe et conservée sous argon. Cet acétate de cuivre ainsi « purifié » a été engagé dans la réaction de Henry en présence de bis(oxazoline), ce qui nous a permis d'obtenir sélectivement le  $\beta$ -nitroalcool issu de l'addition du nitrométhane sur le benzaldéhyde. Nous

avons donc supposé que les traces d'acide acétique présentes dans le lot commercial d'acétate de cuivre étaient bien la cause majeure de la formation du  $\beta$ -nitrostyrène **14**.

b) *Procédure de recyclage avec de l'acétate de cuivre (II) lavé à l'éthanol*

N'ayant pas obtenu de produit d'élimination avec le cuivre lavé, la procédure de récupération du catalyseur a été réitérée sous atmosphère d'argon et dans de l'éthanol séché sur  $\text{MgSO}_4$ , de manière à éliminer toute trace d'eau susceptible d'interférer dans la réaction.

Les résultats sont donnés dans le Tableau 11 qui suit.



cycle	t (h)	conv. (%)	rdt (%)	ee (%)
1	24	> 95	89	90
2	36	93	84	90
3	48	90	83	90
4	72	92	80	88
5	72	80	72	87
6	96	75	63	84
7	120	66	59	82

Tableau 11 – Recyclage du complexe  $\text{Cu}(\text{OAc})_2\text{-BOX-9 / TNF}$  pour la formation du  $\beta$ -nitroalcool **14**

La première utilisation du complexe (cycle 1) permet d'obtenir des résultats comparables en rendement et en excès énantiomérique à ceux observés en conditions homogènes de catalyse par le complexe **BOX-7-Cu(OAc)<sub>2</sub>**. A la suite de l'ajout de **TNF**, puis de la récupération du catalyseur par précipitation dans le pentane, 6 cycles supplémentaires sont réalisés. L'activité baisse légèrement au cours de la procédure puisqu'il est nécessaire d'augmenter le temps de réaction pour obtenir des rendements corrects au-delà de 59 %. Quant à l'énantioselectivité,

elle reste relativement stable au fil des cycles. Les excès énantiomériques varient de 90 % au premier cycle, à 82 % à la septième utilisation. Ainsi, le lavage de l'acétate de cuivre et les conditions réactionnelles mises en œuvre dans cette procédure nous ont permis d'améliorer la stabilité du catalyseur, bien que celle-ci ait tout de même tendance à diminuer à travers les différents cycles.

Forts d'avoir constaté cette nette amélioration, nous avons envisagé l'étude de la formation de nouveaux composés, non plus dans des procédures de recyclage sur substrat unique, mais en utilisant différents substrats successivement avec le même lot de catalyseur recyclé.

### 3. Exemplification sur des nitroalcanes variés

#### a) Nitroaldolisations diastéréosélectives

La formation plus difficile de  $\beta$ -nitroalcools comportant deux centres asymétriques a également été étudiée, faisant intervenir des aldéhydes tels que le benzaldéhyde ou le para-trifluorométhyl benzaldéhyde en présence de nitroéthane ou de 1-nitropropane (Figure 11).

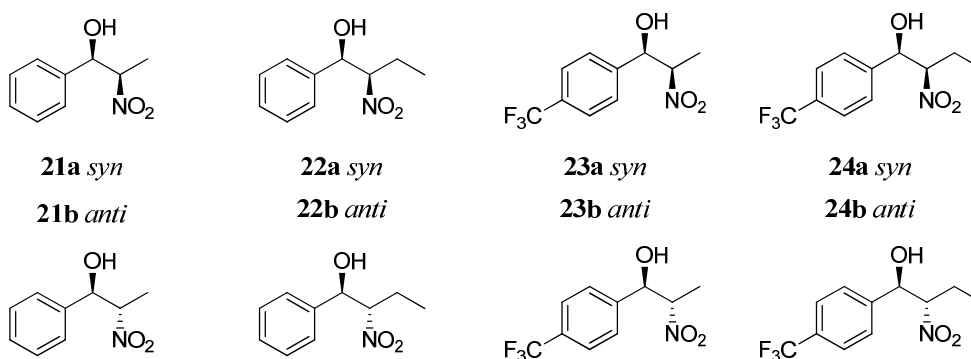
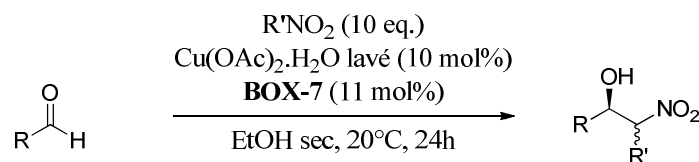


Figure 11 – Différents  $\beta$ -nitroalcools issus de la réaction de nitroaldolisation diastéréosélective

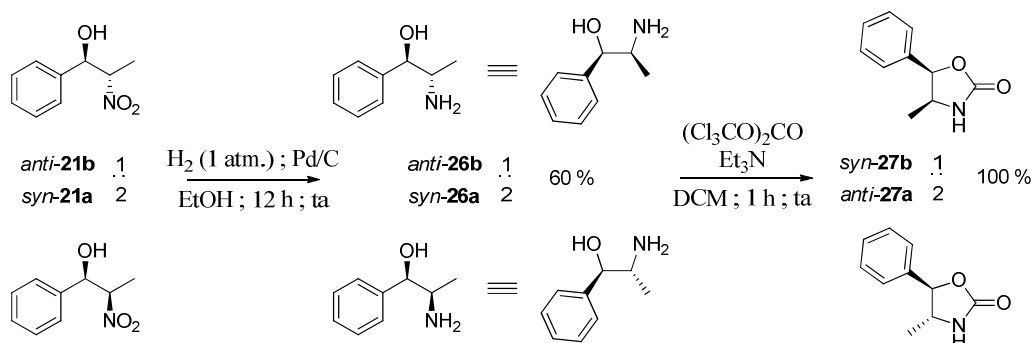
Les tests catalytiques ont été menés en présence du complexe **BOX-7**-Cu(OAc)<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O, dans de l'éthanol conservé sur lit de MgSO<sub>4</sub>, pour éviter toute trace d'eau et sous argon. Les résultats sont présentés dans le Tableau 12.



produit	conv. (%)	ratio syn/anti		rdt. (%)	ee <sub>a</sub> (%)	ee <sub>b</sub> (%)
		(a/b)				
<b>21</b>	93	40	60	87	66	76
<b>22</b>	84	41	59	78	55	85
<b>23</b>	95	34	66	74	69	62
<b>24</b>	82	42	58	64	7	33

Tableau 12 – Nitroaldolisations réalisées en présence de Cu(OAc)<sub>2</sub>-BOX-7

La stéréochimie relative du  $\beta$ -nitroalcool **21** a été déterminée par expériences NOE, par dérivation de celui-ci en  $\beta$ -aminoalcool puis en oxazolidinone. Pour cela, la synthèse du  $\beta$ -nitroalcool **21** (**a+b**) a été effectuée en conditions basiques, en présence de 50 mol% de triéthylamine, catalyseur de la réaction racémique.

Schéma 82 – Synthèse des oxazolidinones **27a** et **27b** à partir des  $\beta$ -nitroalcools **21a** et **21b**

Le mélange des deux diastéréoisomères ainsi obtenu est soumis à des conditions réductrices, en présence de palladium sur charbon sous 1 atmosphère de dihydrogène (Schéma 82). Les deux  $\beta$ -aminoalcools (norephedrine) sont isolés avec un rendement de 60 % et avec le même rapport diastéréoisomérique que précédemment (*syn* / *anti* = 1 : 2). Finalement, la synthèse des oxazolidinones est réalisée grâce au triphosgène en présence de triéthylamine de façon quantitative et en conservant toujours le même rapport *syn* / *anti*. Les expériences NOE sont présentées dans la Figure 12 ci-dessous.

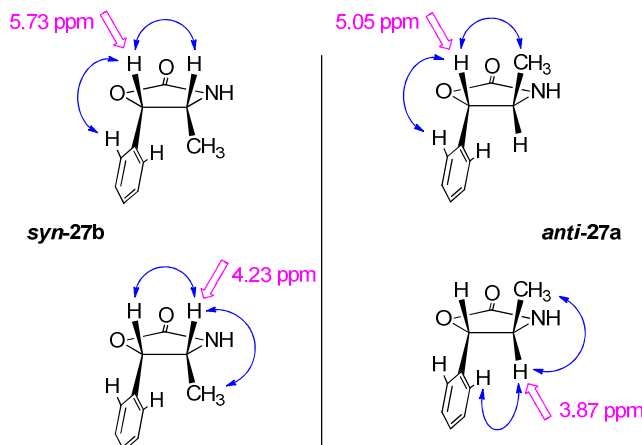


Figure 12 – Corrélation NOESY sur les composés 27a et 27b

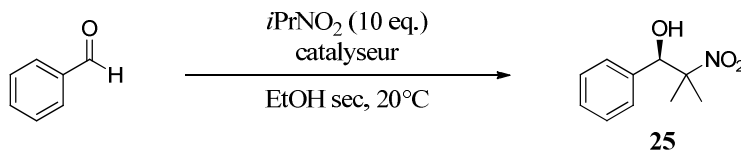
Ces expériences ont permis de déterminer les configurations relatives des deux diastéréoisomères *syn* et *anti* des oxazolidinones. Ayant conservé le même rapport de ceux-ci au cours des étapes de synthèse, nous avons pu en déduire les configurations relatives des  $\beta$ -nitroalcools issus de la nitroaldolisation. Il en résulte que l'oxazolidinone *anti-27a* est majoritaire dans le mélange, ce qui implique un excès diastéréoisomérique en faveur du  $\beta$ -nitroalcool *syn-21a* à l'origine.

Cependant, la diastéréosélectivité est inversée par l'utilisation d'un complexe asymétrique de cuivre (II) et c'est le composé *anti-21b* qui est alors majoritairement observé lorsque la transformation a lieu sans l'ajout d'une base. La stéréochimie relative des autres  $\beta$ -nitroalcools a été déduite de cette étude (Tableau 12).

Par analogie entre les constantes de couplage des protons aliphatiques des différents composés, il semblerait que le produit *anti-b* soit obtenu majoritairement dans chacun des cas (**22**, **23**, **24**), dans des proportions variant très peu, de 58 à 66%. Les meilleurs conversions ainsi que les meilleurs rendements sont obtenus avec le nitroéthane (**21** et **23**). Un bon excès énantiomérique de 85 % est observé pour le composé *anti-22b*, bien que celui de son épimère *syn-22a* soit relativement modeste (55 %). Les excès énantiomériques des produits **21a** et **21b** sont comparables à ceux observés dans la littérature avec des valeurs respectives de 66 et 76 %. L'utilisation du 1-nitropropane ne permet pas d'obtenir d'excès énantiomérique supérieur à 33 % dans le cas du composé *anti* (**24b**). Quant aux composés **23a** et **23b**, il s'agit d'une première description de leur synthèse dans une version diastéréo- et énantiosélective. Des excès énantiomériques satisfaisant de 69 % pour *syn-23a* et 62 % pour *anti-23b* sont obtenus.

b) *Utilisation du 2-nitropropane comme nucléophile*

Le 2-nitropropane a également été testé dans la réaction de Henry en présence de benzaldéhyde (Tableau 13).



catalyseur	conv. (%)	rdt (%)	ee (%)
Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O (10 mol%)	< 5	-	-
Et <sub>3</sub> N (10 mol%)	60	54	-
Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O - <b>BOX-7</b> (10 mol%)	< 5	-	-
Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O - <b>BOX-7</b> (10 mol%) + Et <sub>3</sub> N (5 mol%)	36	19	26

Tableau 13 - Réaction menée à t.a. pendant 24h.

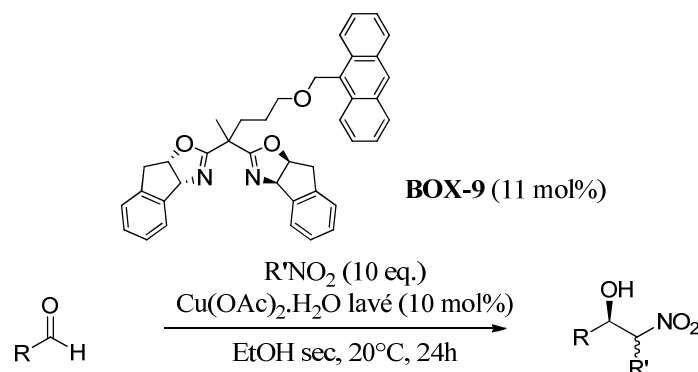
Les résultats obtenus montrent qu'il est nécessaire d'ajouter une base telle que la triéthylamine pour faire réagir le nitroalcane sur l'aldéhyde, ce qui a pour conséquence l'obtention d'un excès énantiomérique très médiocre de 26 %. De plus, en 24h et à température ambiante, les rendements n'atteignent que 54 % avec 10 mol% de triéthylamine.

#### 4. Procédure de recyclage multi-substrat<sup>97</sup>

Les tests précédents sur les différents substrats nous ont amené à poursuivre notre étude sur les produits **21** et **23**, tant au point de vue rendement qu'au point de vue excès énantiomériques. Ainsi, de façon à avoir des valeurs de référence d'excès énantiomériques et de rendements lors de la procédure de recyclage, tous les substrats ont été engagés en présence d'un lot neuf de catalyseur Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O-**BOX-9** (Tableau 14), ce qui nous permet également d'observer les possibles différences avec les résultats obtenus grâce au ligand **BOX-7**. De très bons excès énantiomériques supérieurs à 90 % sont obtenus pour les produits

<sup>97</sup> D. Didier, C. Magnier-Bouvier, E. Schulz *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1087-1095

**14**, **19** et **18**, comparables à ceux obtenus grâce au ligand **BOX-7**, ce qui est également le cas pour le produit **16** avec un excès énantiomérique de 82 %.

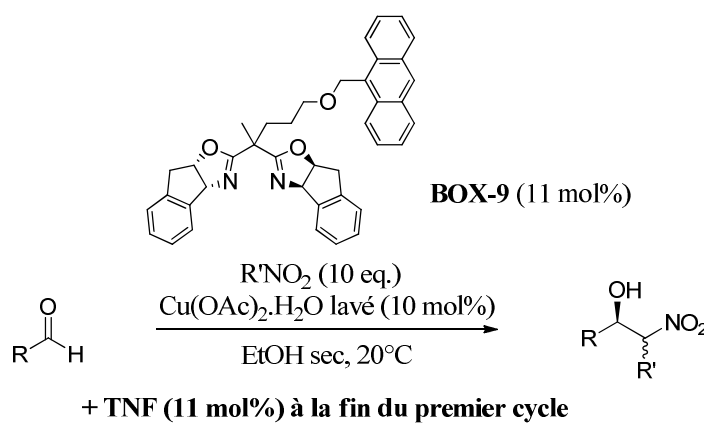


produit	conv. (%)	yield (%)	ratio <i>syn/anti</i>	$ee_a / ee_b$ (%)	$ee_a / ee_b$ (%)
			( <i>a/b</i> )	( <b>BOX-9</b> )	( <b>BOX-7</b> )
<b>14</b>	>95	89	-	90 ( <i>R</i> )	89 ( <i>R</i> )
<b>19</b>	>95	79	-	90 ( <i>R</i> )	90 ( <i>R</i> )
<b>18</b>	>95	87	-	91 ( <i>R</i> )	89 ( <i>R</i> )
<b>15</b>	96	71	-	74 ( <i>R</i> )	80 ( <i>R</i> )
<b>16</b>	91	83	-	82 ( <i>R</i> )	82 ( <i>R</i> )
<b>21</b>	71	65	34 / 66	73 / 73	66 / 76
<b>23</b>	76	68	35 / 65	63 / 67	69 / 62

Tableau 14 – Nitroaldolisations énantio- et diastéréo-sélectives catalysées par  $\text{Cu(OAc)}_2$ -**BOX-9**

L'utilisation du nitroéthane permet également l'obtention de résultats analogues avec 73 % d'excès énantiomérique pour chacun des diastéréoisomères **a** et **b** du produit **21** et respectivement 63 % et 67 % d'excès énantiomérique pour **23a** et **23b**. Les plus faibles rendements obtenus dans ces deux derniers cas peuvent être expliqués par la moins bonne réactivité du nitroéthane vis-à-vis des aldéhydes par rapport au nitrométhane, moins encombré. Seul l'excès énantiomérique du composé **15** (74 %) est légèrement inférieur avec le ligand **BOX-9**, ce qui est probablement dû au fait que sa formation puisse avoir lieu sans catalyseur. Une première transformation a donc été entreprise sur le benzaldéhyde en présence de nitrométhane grâce au complexe  $\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ -**BOX-9**, pour reproduire les résultats observés précédemment sur ce même substrat (Tableau 15). Après formation du CTC par ajout de **TNF**, le catalyseur est récupéré par précipitation et engagé dans une seconde transformation sur le benzaldéhyde mais en présence de nitroéthane. Après 24h, aucune conversion n'est observée. En effet, la plus faible réactivité du nitroéthane relevée

précédemment permet d'expliquer l'inactivité du catalyseur dans un second cycle de son utilisation pour un nucléophile plus encombré. Cependant, la réalisation d'un troisième cycle en 36 h sur le cyclohexane carboxaldéhyde permet d'obtenir le composé **19** avec un rendement de 69 % et un excès énantiomérique de 83 %, relativement proche de celui observé avec un lot de catalyseur neuf. Bien que le rendement s'affaiblisse au quatrième cycle, un bon excès énantiomérique de 87 % est relevé pour le produit **18** issu de la réaction du nitrométhane avec l'heptanal. Quant au composé **15** pouvant être obtenu quantitativement en 120 h sans catalyseur, il a pu être isolé à l'issue du cinquième cycle avec un bon rendement de 79 %, mais un excès énantiomérique relativement modeste de 49 %.



cycle	produit	t (h)	conv. (%)	rdt (%)	anti / syn	ee (%) (anti / syn)
1	<b>14</b>	24	>95	90	-	91 (R)
2	<b>21</b>	24	<5	-	-	-
3	<b>19</b>	36	80	69	-	83 (R)
4	<b>18</b>	48	53	46	-	87 (R)
5	<b>15</b>	72	88	79	-	49 (R)
6	<b>16</b>	96	89	82	-	70 (R)
7 <sup>a</sup>	<b>21</b>	60	94	86	40 / 60	25 / 43
8 <sup>a</sup>	<b>23</b>	60	>95	82	41 / 59	4 / 13
9	<b>14</b>	144	72	61	-	80 (R)

<sup>a</sup> addition de triéthylamine (5 mol%)

Tableau 15 – Procédure de recyclage multi-substrats du complexe Cu(OAc)<sub>2</sub>-BOX-9 / TNF

Au sixième cycle, c'est le para-trifluorométhyle benzaldéhyde qui est engagé dans le réacteur contenant le catalyseur recyclé sous forme de CTC, permettant l'accès au β-nitroalcool **16**



avec un bon rendement mais un excès énantiomérique plus bas que celui obtenu avec un lot de catalyseur neuf (70 %). Aux cycles 7 et 8, deux nouvelles tentatives de recyclages dans des réactions diastéréosélectives ont été mises en place, mais avec cette fois-ci, l'ajout d'une quantité catalytique (5 mol%) de base, la triéthylamine. Cet additif nous a permis d'obtenir en 60h, de bons résultats en terme de rendements (respectivement 86 % et 82 % pour les composés **21** et **23**), mais des excès énantiomériques relativement faibles, ne dépassant pas les 43 % (composé **21b**). En effet, en considérant les constats faits dans les procédures précédentes quant au probable relargage du catalyseur au fur et à mesure de son recyclage, la réaction racémique compétitive promue par la base permet d'expliquer cette baisse importante des rapports énantiomériques. Finalement, un neuvième cycle réalisé avec le même substrat qu'au premier cycle pour lequel nous obtenons un excès énantiomérique de 80 % nous permet de conclure quant à la relativement bonne stabilité du système catalytique au fil du recyclage. Nous avons donc montré qu'il est possible de récupérer le catalyseur grâce à une méthode efficace basée sur des interactions non-covalentes de type complexe à transfert de charge, et ce, dans des solvants protiques tels que l'éthanol et en présence de réactifs très solubilisants en larges excès que sont les nitroalcanes.

Pour pouvoir confirmer le phénomène de relargage, nous avons réalisé un test de réactivité des substrats en présence du filtrat issu d'un premier cycle de catalyse. La première réaction impliquant le benzaldéhyde (0.5 mmol) et le nitrométhane est réalisée dans les conditions de catalyse classiques décrites auparavant avec le ligand **BOX-9**. Une conversion complète de l'aldéhyde est observée en 24 h et l'excès énantiomérique atteint 93 %. La filtration est faite suite à l'ajout de la **TNF** puis de pentane. La moitié du filtrat est traitée pour réaliser les différentes analyses. L'autre moitié est concentrée puis solubilisée de nouveau dans 0.5 mL d'éthanol et les substrats (le benzaldéhyde, 0,25 mmol et le nitrométhane, 2,5 mmol) sont de nouveau introduits. A l'issue de ce deuxième cycle, une conversion de 62,5 % est observée au bout de 24 heures, ainsi qu'un excès énantiomérique de 92 % pour le mélange des produits du premier et du second cycle. On peut donc calculer les valeurs spécifiques correspondant à la réaction ayant eu lieu au deuxième cycle de la manière suivante :

$$\frac{conv_{cycle1} + conv_{cycle2}}{2} = conv_{mélange}$$

$$\Leftrightarrow conv_{cycle2} = 2 \times conv_{mélange} - conv_{cycle1}$$

Avec :  $conv_{run1} = 100\%$  et  $conv_{mélange} = 62.5\%$ , on trouve finalement  $conv_{cycle2} = 25\%$

$$ee_{\text{mélange}} = \frac{\text{conv}_{\text{cycle1}} \times ee_{\text{cycle1}} + \text{conv}_{\text{cycle2}} \times ee_{\text{cycle2}}}{\text{conv}_{\text{cycle1}} + \text{conv}_{\text{cycle2}}}$$

$$\Leftrightarrow ee_{\text{cycle2}} = \frac{ee_{\text{mélange}} (\text{conv}_{\text{cycle1}} + \text{conv}_{\text{cycle2}}) - ee_{\text{cycle1}}}{\text{conv}_{\text{cycle1}}}$$

Avec  $ee_{\text{cycle1}} = 93\%$  et  $ee_{\text{mélange}} = 92\%$ , on trouve finalement  $ee_{\text{cycle2}} = 88\%$

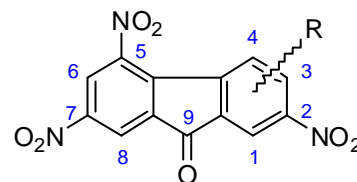
Dans le cas idéal où aucune espèce catalytique ne serait relarguée en solution, les conversions et excès énantiomériques propres au deuxième cycle devraient être nulles. Or, on trouve une conversion de 25 % et une valeur d'énantiosélectivité proche de la précédente (92 %). Cela signifie donc qu'une espèce contenant du cuivre et un ligand énantiosélectif est présent dans le filtrat du premier cycle. Cela permet d'expliquer et de confirmer le relargage du catalyseur en solution, bien que la majeure partie de celui-ci soit précipitée lors de l'addition de pentane. Nous avons donc voulu essayer de remédier à ce problème en fixant de façon covalente, la partie TNF (électroattractrice), sur un support, de sorte que le CTC se forme directement en milieu hétérogène.

### III. Réactions en conditions hétérogènes<sup>97</sup>

L'intérêt majeur de cette étude est basé sur le fait que la procédure de recyclage puisse potentiellement se faire sans l'étape de précipitation, directement par filtration. Parmi les différents types de supports envisageables, nous avons choisi de nous orienter vers les supports de type silice, faciles à modifier chimiquement et stables dans les conditions réactionnelles mises en œuvre ici. En effet, par comparaison avec le polystyrène précédemment présenté, la silice n'est pas limitée par un taux de greffage et est stable à l'agitation par un barreau aimanté. Enfin, ce support est chimiquement stable et facile à manipuler et ne possède pas de groupements aromatiques susceptibles de perturber la formation du CTC.

#### 1. Hétérogénéisation sur support de type silice – Synthèse du support

La première étape fut donc de créer une accroche sur la molécule, c'est-à-dire un groupement par l'intermédiaire duquel celle-ci



s'attache au support de manière covalente. Pour cela, la synthèse d'un dérivé de trinitrofluorénone comportant un groupement acide carboxylique en position 4 a été entreprise, à partir de l'acide diphenique.

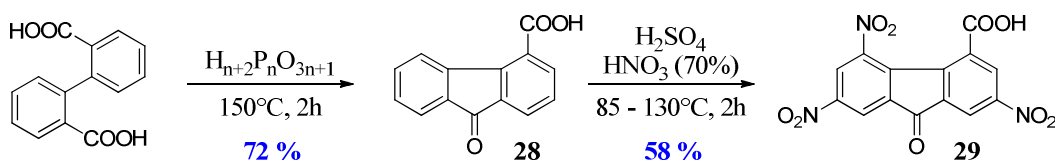


Schéma 83 – Synthèse de la TNF modifiée par un groupement acide carboxylique en position 4 (29)

Le dérivé acide carboxylique de la fluorénone **28** est obtenu par réaction de substitution électrophile aromatique intramoléculaire sur l'acide diphenique (Schéma 83), en présence d'acide polyphosphorique, après deux heures de chauffage à  $150^\circ\text{C}$ , avec un rendement de 72 %. La nitration de ce dernier est faite en présence d'acide nitrique et d'acide sulfurique concentré. La trinitrofluorénone carboxylée en position 4 est ainsi obtenue avec un rendement de 58 %.<sup>98</sup> La réaction de couplage entre cet acide et la 3-(triméthoxysilyl)-propanamine est assurée par le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 30 minutes. Sur de la silice – préalablement activée en milieu acide (HCl 37 %, reflux) – le dérivé silylé est greffé de façon covalente par réaction dans le toluène à reflux pendant 12 heures (Schéma 84).

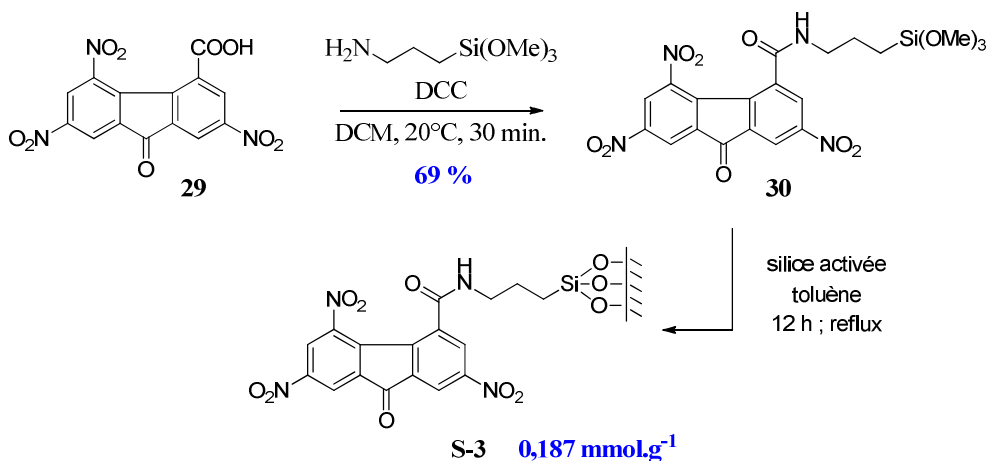


Schéma 84 – Synthèse du support silylé S-4

Un solide rouge est ainsi obtenu, après un lavage par plusieurs solvants et séchage. L'analyse élémentaire de ce support comportant des dérivés de trinitrofluorénone nous a permis de

<sup>98</sup> O. Chuzel, C. Magnier-Bouvier, E. Schulz, *Tetrahedron : Asymmetry* **2008**, *19*, 1010-1019

calculer un taux de greffage de  $0,187 \text{ g.mol}^{-1}$  pour le support **S-3**. Ce taux de greffage apparaît beaucoup plus important que sur les résines de Merrifield précédemment utilisées dans la réaction de Diels-Alder. Une meilleure accroche du ligand **BOX-9** est prévue par rapport à ce qui avait été observé avec le recyclage du catalyseur supporté sur polystyrène.

## **2. Procédure de recyclage hétérogène assistée par addition de pentane**

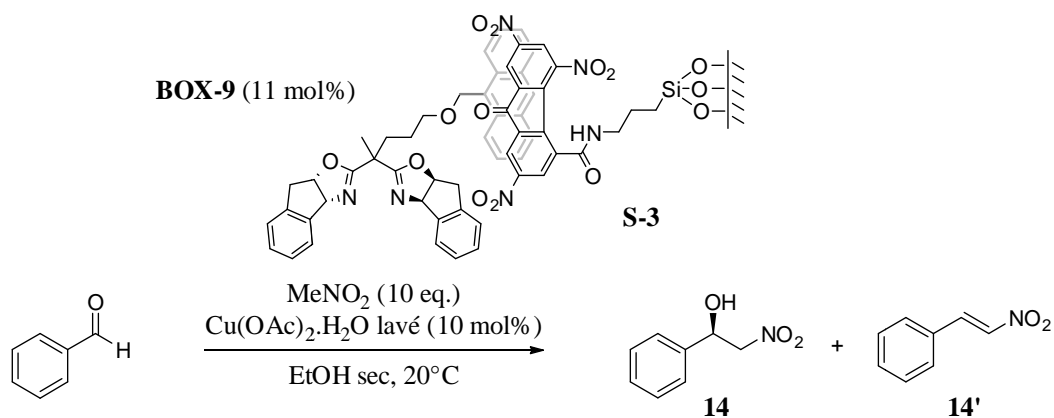
Le catalyseur est d'abord formé *ex situ*, par addition du ligand **BOX-9** en solution dans l'éthanol sur l'acétate de cuivre, puis ajouté sur la silice modifiée comportant les groupements **TNF**. La masse de silice introduite est calculée de sorte que la quantité d'entité **TNF** présente sur le matériau soit ajustée à un équivalent par rapport au catalyseur. Le mélange hétérogène est agité pendant une heure avant l'addition des substrats. Deux séries d'expériences ont ainsi été menées. Dans la première, à la suite de la transformation catalytique et de manière à pouvoir comparer les valeurs obtenues à celles relevées lors d'une procédure en phase homogène, du pentane est ajouté à la fin de chaque cycle. La formation du complexe à transfert de charge est ainsi favorisée. Dans une seconde procédure, aucune addition de solvant n'est faite, le surnageant est directement filtré et le matériau est réutilisé après séchage. Les résultats de la première procédure – avec addition de pentane – sont présentés dans le Tableau 16.

La réalisation d'un premier cycle donnant 89 % d'excès énantiomérique et 74 % de rendement permet de comparer le système hétérogène au système décrit précédemment. L'énantiosélectivité obtenue, similaire à celle observée en conditions homogènes, permet de déduire que l'utilisation d'un support contenant des groupements hydroxyyles libres n'a aucune influence sur les résultats observés en terme de stéréosélectivité.

Par ailleurs, et bien que la réaction ait été faite dans les conditions optimales de pureté de l'acétate de cuivre, on constate la présence dans le brut réactionnel du produit d'élimination. Par rapport aux conditions homogènes, la seule chose ayant changée étant la présence du support silylé **S-3**, la réaction d'élimination doit être promue par la faible acidité des hydroxyyles présents à la surface du matériau.

De manière à pouvoir obtenir des rendements corrects, les temps de réaction sont augmentés à 72 h à partir du deuxième cycle, et ce, jusqu'au cycle 5. Au-delà, du fait de la perte présumée de l'espèce catalytique, les temps d'agitation ont été augmentés jusqu'à 120 h pour le cycle 7.

Pour ce qui est de la proportion du produit d'élimination, elle reste constante au cours du recyclage puisque qu'elle ne varie seulement que de 4 % à 12 %.



cycle	t(h)	conv (%)	Rat. 14/14'	rdt (%)	ee (%)
1	36	93	88 / 12	74	89
2	72	95	89 / 11	72	89
3	72	94	91 / 9	69	87
4	72	77	96 / 4	66	85
5	72	64	91 / 9	54	84
6	96	71	92 / 8	50	84
7	120	64	89 / 11	51	83

Tableau 16 – Recyclage du système  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -BOX-9 / S-3 assisté par addition de pentane

Les rendements en nitroalcool ont tendance à diminuer au fil de la procédure, et bien que les temps soient augmentés, ils varient de 74 % au premier cycle à 50 % au cycle 6. Quant aux excès énantiomériques, ils restent relativement stables puisqu'un maximum de 89 % est observé au premier cycle et il est de 83 % pour le dernier cycle.

A titre de comparaison, bien qu'aucun produit d'élimination ne soit observé, les résultats obtenus en conditions homogènes sont semblables à ceux décrits ci-dessus, en termes de conversion et d'énantiosélectivité. Il s'agit donc d'un système efficace permettant le recyclage de catalyseurs par l'intermédiaire de liaisons non-covalentes.

A l'issue des sept cycles de catalyse que nous avons réalisés, nous avons voulu essayer de récupérer le catalyseur seul, sans le support, c'est-à-dire dissocier le complexe à transfert de

$\Phi$  aqueuse

$\Phi$  organique



Figure 13

charge. Pour cela, la silice a été lavée deux fois successives avec du toluène. Il s'agit en effet d'un solvant propice au déplacement de l'équilibre dans le sens de la dissociation du CTC, par interaction de ce solvant avec la **TNF** présente sur le support (Figure 14).<sup>40</sup>

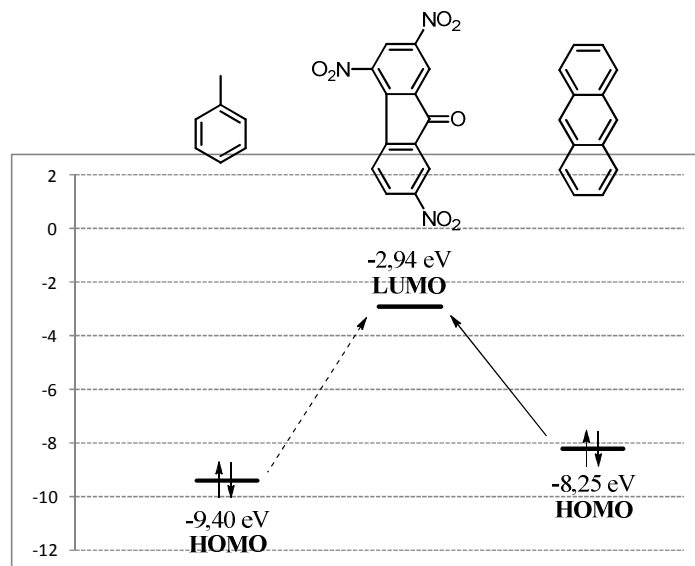


Figure 14 - Niveaux d'énergie calculés par PM3

Le solide maronnâtre obtenu par séchage du filtrat est ensuite lavé avec une solution saturée d'EDTA de manière à enlever le sel de cuivre initialement introduit (Figure 13). La coloration progressive de la phase aqueuse ( $\phi$  aqueuse) en bleu montre bien que l'espèce métallique est décoordonnée du ligand jaune, qui lui, reste en phase organique ( $\phi$  organique). Pour confirmer cette décoordination de l'acétate de cuivre, nous avons analysé le résidu présent en phase organique après concentration de celui-ci (Figure 15).

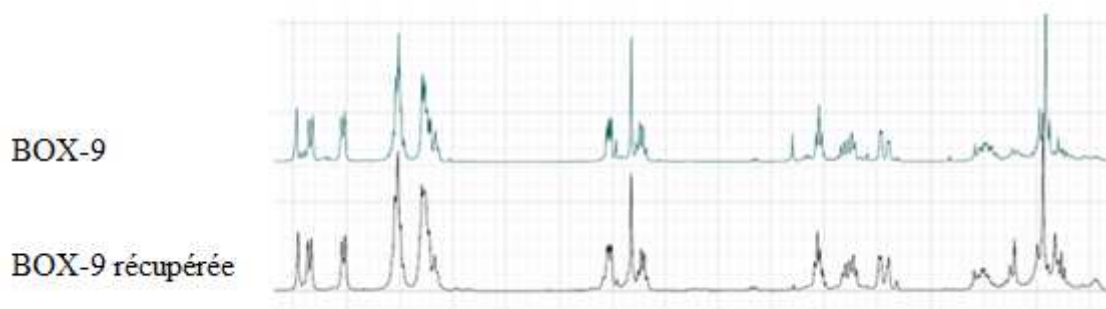


Figure 15 – Comparaison des spectres RMN  $^1\text{H}$  de BOX-9 avant et après utilisation

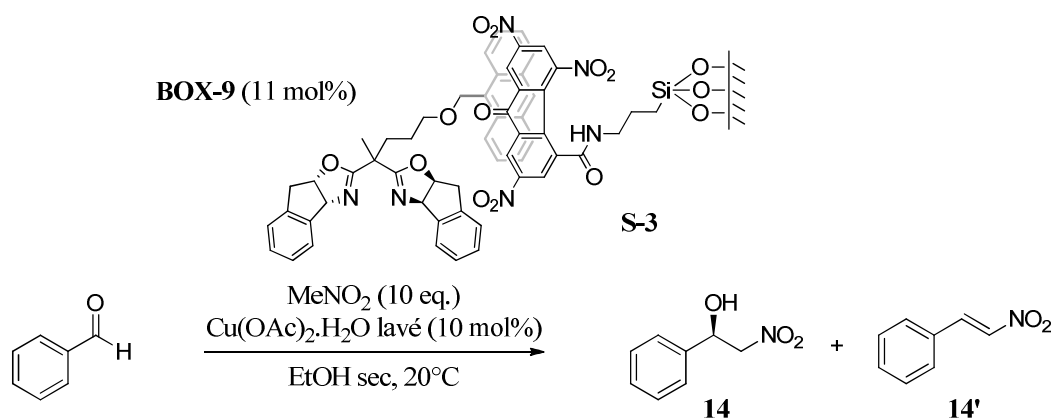
Malgré les quelques impuretés présentes dans le spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$ , nous pouvons affirmer que c'est bien le ligand **BOX-9** qui est obtenu après ces différents lavages. Nous avons ainsi pu extraire 19 mg de ligand (0,029 mmol), correspondant à un taux de récupération de 58 %.

Pour tester son efficacité, nous avons remis ce ligand en présence d'acétate de cuivre dans l'éthanol et réalisé la nitroaldolisation du benzaldéhyde avec le nitrométhane. Ainsi, avec une charge catalytique de 5,8 mol%, nous avons pu obtenir le  $\beta$ -nitroalcool désiré avec un excès énantiomérique de 90 % et un bon rendement de 73 % en 24 heures à 20°C.

Nous avons donc montré qu'il est possible de recycler un catalyseur hétérogénéisé sur support par complexation à transfert de charge, mais également démontré la réversibilité de ces interactions par lavage avec un solvant approprié tel que le toluène, tout en conservant les propriétés du ligand récupéré en terme d'activité et d'énantiosélectivité.

### 3. Procédure de recyclage hétérogène par simple filtration du milieu réactionnel

La procédure décrite ici a été réalisée de la même manière que la précédente, mais avec le support de type silice dans un ratio **BOX-9 / S-3** de 1 : 2, et de plus, aucun solvant additionnel n'est introduit en fin de cycle. Dans cette procédure, l'introduction de 2 équivalents de **TNF** supportée a été jugée nécessaire pour favoriser l'accroche non covalente du ligand au milieu hétérogène. Ainsi, le milieu réactionnel est directement filtré, le catalyseur hétérogénéisé séché et réengagé dans un autre cycle. Les résultats sont décrits dans le Tableau 17 qui suit.



cycle	t(h)	conv (%)	Rat. 14/14'	rdt (%)	ee (%)
1	36	> 95	91 / 9	84	89
2	72	95	86 / 14	72	88
3	72	75	90 / 10	60	84
4	72	66	88 / 12	55	82
5	72	56	88 / 12	44	76

Tableau 17 - Recyclage du système Cu(OAc)<sub>2</sub>-BOX-9 / S-3 sans addition de pentane

Le même constat que précédemment est fait concernant la proportion du produit d'élimination qui varie peu (de 9 % à 12 %). Le premier cycle reste inchangé, avec un excès énantiomérique de 89 % et un rendement de 84 %. Il est cependant intéressant de constater qu'au deuxième cycle l'excès énantiomérique (88 %) est comparable au premier cycle, accompagné d'un rendement de 72 %. Ainsi, cinq cycles successifs ont pu être réalisés avec une relativement bonne conservation de l'énantiosélectivité au cours de la procédure descendant jusqu'à 76 %. Les rendements quant à eux, baissent de façon constante au fur et à mesure du recyclage, et ce avec une perte légèrement plus importante que précédemment, ce qui peut être aisément expliqué par la non-assistance à la formation du CTC induite par le pentane.

#### IV. Conclusion sur la nitroaldolisation de Henry

Trois procédures de recyclage de la réaction de Henry entre le benzaldéhyde et le nitrométhane ont été décrites. Grâce aux conditions de catalyse homogène mises en œuvre et précipitation du catalyseur par formation de complexe à transfert de charge puis précipitation dans le pentane, sept cycles successifs ont pu être réalisés avec une relativement bonne conservation des excès énantiomériques au fil de la procédure (**A**), par comparaison avec les exemples décrits dans la littérature (Schéma 85). Le relargage partiel de l'espèce catalytique en solution ne permet malheureusement pas de maintenir les rendements en produit isolé constants, constat fait à la fois dans les procédures de catalyse homogènes et hétérogènes. Bien qu'un lavage du sel métallique soit nécessaire avant sa complexation par le ligand bisoxazoline pour éviter la réaction parasite de crotonisation, il semble que l'acidité intrinsèque de la silice soit un facteur déterminant dans la formation du produit d'élimination. Dans chacune des deux méthodes de recyclage faites en présence de **TNF** greffée sur silice, les énantiosélectivités ne sont plus stables au-delà du troisième cycle (**B**).



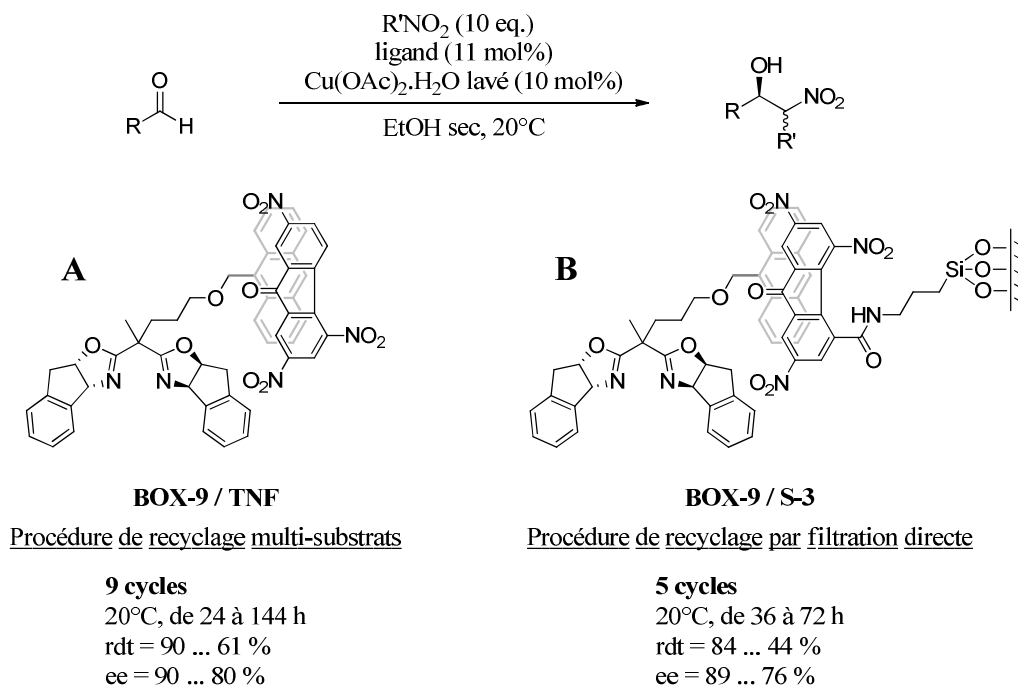


Schéma 85 – Résumé des principaux résultats obtenus sur le recyclage de CTC pour la nitroaldolisation

Une autre procédure originale de recyclage multi-substrats a également montré son efficacité à travers neuf cycles successifs, et bien qu'une baisse conséquente de l'activité soit notée, les excès énantiomériques restent relativement comparables à ceux décrits dans des conditions homogènes réalisées en présence de **BOX-7**-Cu(OAc)<sub>2</sub>.

Finalement, en tenant compte du solvant polaire utilisé, pouvant potentiellement provoquer la solubilisation partielle de l'espèce catalytique, nous avons présenté un système hétérogénéisable relativement stable du point de vue de sa recyclabilité.

Plusieurs solutions sont envisageables quant à l'amélioration de la procédure pour cette réaction, notamment la filtration à basse température (- 20°C) qui impliquerait une baisse de solubilité du CTC dans la phase homogène, et par conséquent, de son relargage en solution. Pour les expériences menées en présence de **TNF** greffée sur silice (**S-3**) et permettant la formation d'un produit d'élimination, les perspectives envisagées sur ce travail sont de protéger les fonctions alcools des groupement silanols pour passiver la surface du support, de manière à diminuer l'acidité partielle de la silice.





## **Troisième chapitre Procédure multi-réactions**



Nous avons voulu étendre la méthode de recyclage du catalyseur sous forme de CTC à d'autres réactions. En effet, l'utilisation d'un solvant tel que le dichlorométhane a permis le recyclage de CTC pour la réaction de Diels-Alder, en conservant les mêmes valeurs d'énantiosélectivité et de rendement du début à la fin de la procédure. Or, l'utilisation d'un solvant protique et polaire tel que l'éthanol nous a permis un recyclage limité de l'espèce catalytique, avec une baisse des rendements et des ee au cours de la procédure. Dans ce chapitre, nous traiterons de deux réactions pouvant être réalisées dans le dichlorométhane, la réaction ène-carbonyle dans une première partie, puis la cyclopropanation dans un second temps. Finalement, une procédure originale de recyclage multi-réactions sera décrite.

## I. Réaction ène-carbonyle

Il s'agit d'une réaction de réarrangement péricyclique dans laquelle une double liaison riche en électrons et possédant un hydrogène sur un carbone en  $\alpha$  de cette double liaison réagit avec un carbonyle. Une réaction concertée a donc lieu pour former un alcool homoallylique. Il existe plusieurs types et quelques variantes de cette réaction, à commencer par les additions intra- et intermoléculaire et en terminant par la réaction Conia-ène.

L'étude de cette réaction représente un challenge de taille avec l'emploi de substrats aromatiques tels que l' $\alpha$ -méthylstyrène, riches en électrons que sont les dérivés du styrène, pouvant interférer avec les CTC et ainsi perturber leur recyclage (Figure 16). Les valeurs d'énergies indiquées pour l' $\alpha$ -méthylstyrène sont issues de calculs de minimisation par une méthode PM3.<sup>99</sup> Bien que la géométrie de l' $\alpha$ -méthylstyrène ne soit pas adaptée à celle de la **TNF** (contrairement à l'anthracène), il est tout de même envisageable que des interactions aient lieu entre les deux molécules.

---

<sup>99</sup> I. O. Opeida, W. Y. Suprun *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 1273-1279

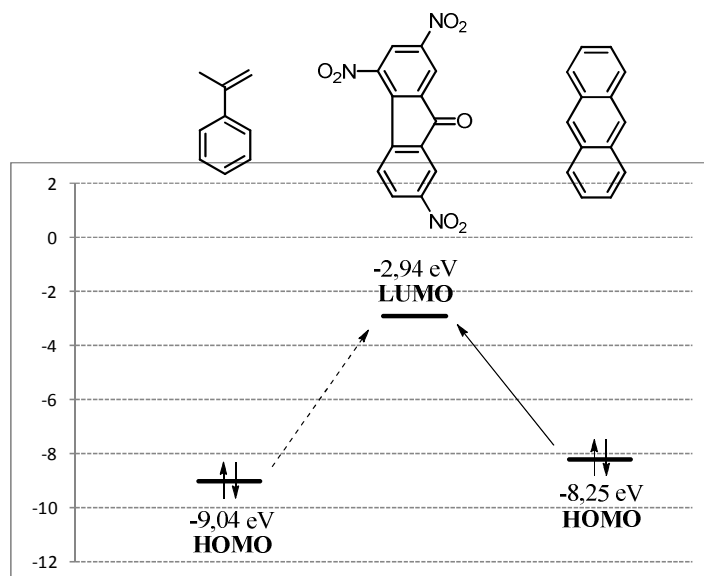


Figure 16 - Niveaux d'énergie calculés par PM3

Cependant, la différence d'énergie entre  $\text{HOMO}_{\alpha\text{-méthylstyrène}}$  et  $\text{LUMO}_{\text{TNF}}$  est de 6,10 kJ.mol<sup>-1</sup> alors qu'elle est de 5,31 kJ.mol<sup>-1</sup> entre  $\text{HOMO}_{\text{anthracène}}$  et  $\text{LUMO}_{\text{TNF}}$ . L'interaction entre l'anthracène et la **TNF**, mais une quantité non négligeable de substrat aromatique dix fois plus importante est introduite, ce qui représente un risque pour la stabilité de l'interaction entre l'anthracène et la **TNF**.

## 1. Généralités sur la réaction ène-carbonyle

Trois types d'additions intramoléculaires peuvent être mis en évidence, selon que la réaction ène soit exocyclique (valable pour les cycles à 5 et 6 chaînons, éq. 1) ou endocyclique (valable pour les cycles à 7 chaînons et plus, éq. 2), ou que la formation d'un oxonium intermédiaire soit nécessaire (éq. 3). La réaction intermoléculaire est également faisable entre un  $\alpha$ -méthylalcène jouant le rôle d'ène et un carbonyle jouant le rôle d'énophile (éq. 4). Quant à la réaction de Conia-ène que nous ne détaillerons pas, il s'agit d'une variante pour laquelle les rôles de ènes et énophiles sont inversés pour le carbonyle et l'alcène ou l'alcyne mis en solution (éq. 5); la forme tautomère du carbonyle (énol correspondant) est alors envisagée dans le mécanisme de formation du produit cyclisé final (Schéma 86).<sup>100</sup>

<sup>100</sup> a) J. M. Conia, P. Le Perchec *Synthesis* **1975**, 1-19 ; b) M. L. Clarke, M. B. France *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9003-9031

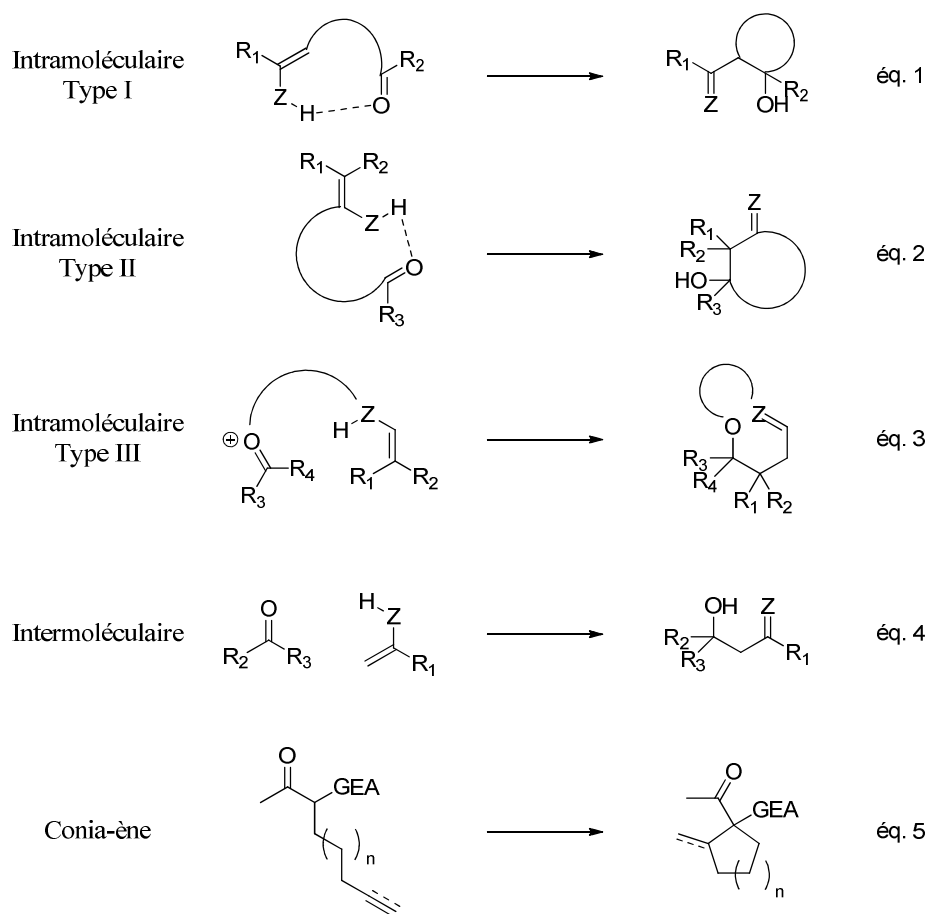


Schéma 86 – Les différents types de réactions ène-carbonyle

L'utilité de cette réaction peut être illustrée à travers plusieurs exemples de synthèse de composés d'intérêts biologiques, comme les deux molécules proposées ci-dessous (Figure 17).

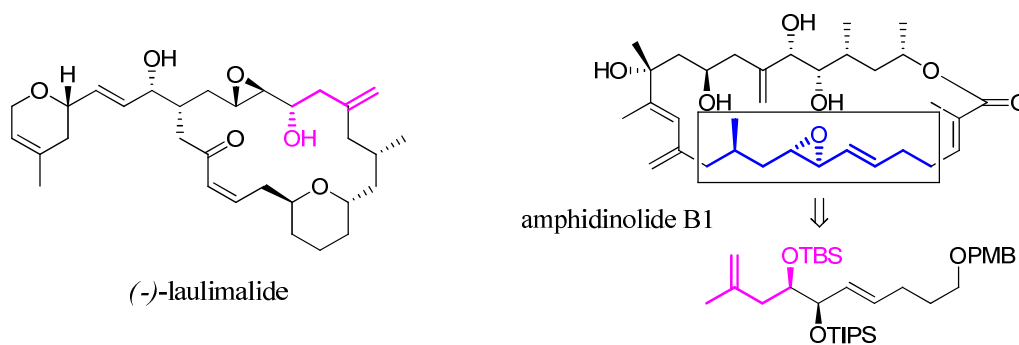


Figure 17 – Exemples de composés d'intérêts issus d'adduits de réaction ène-carbonyle

La synthèse du (-)-laulimalide (issue d'éponges marines et possédant une activité anti-tumorale due à la stabilisation des microtubules) par une méthode convergente est ainsi



envisagée par le groupe de Mulzer.<sup>101</sup> Parmi les différentes réactions utilisées, la réaction ène constitue une étape clé dans la création d'un des centres stéréogènes par formation stéréosélective de liaison C-C. Une cycloaddition intermoléculaire énantiosélective est également décrite par le groupe de Crews pour la synthèse d'un des quatre fragments du schéma rétrosynthétique de l'amphidinolide B1.<sup>102</sup> Ce composé est isolé de cultures de dinophytes (symbiotes d'algues marines) et possède des activités sélectivement cytotoxiques contre les cellules leucémiques des lymphocytes L1210 de la souris, mais également contre les carcinomes de cellules épithéliales humaines.

### a) Mécanisme réactionnel

Cette réaction est souvent catalysée par un acide de Lewis venant faire l'assistance électrophile sur le carbonyle. Une fois celui-ci activé par coordination à un métal, la transposition concertée a lieu. Un hydrogène en  $\alpha$  de la double liaison est nécessaire dans cette réaction de manière à protoner l'oxygène et à rendre deux électrons pour la formation de la double liaison (Schéma 87).

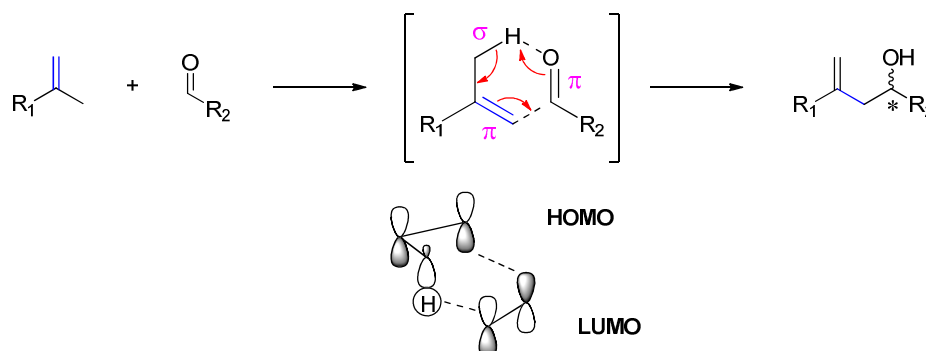


Schéma 87 – Cycloaddition ène-carbonyle

Il s'agit non pas d'une addition classique de Diels-Alder [4+2] électrons  $\pi$ , mais d'une variante dans laquelle c'est un système  $[2\pi ; 2\sigma + 2\pi]$  qui est envisagé, de sorte qu'un centre stéréogène est formé grâce à la création de la nouvelle liaison C-C.<sup>103</sup>

Beaucoup de catalyseurs permettent de réaliser la transformation ène-carbonyle. Dans les parties qui suivent, nous ne décrivons que la version asymétrique de la transformation,

<sup>101</sup> M. R. Pitts, J. Mulzer *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8471-8473

<sup>102</sup> A. K. Mandal, J. S. Schneekloth Jr., C. M. Crews *Org. Lett.* **2005**, 7, 3645-3648

<sup>103</sup> J. J. Li *Name Reaction* **2010**, Springer éditions

réalisée en présence de catalyseurs composés de sels de titane, de nickel, de palladium, de platine, d'indium ou encore de cuivre, mais également en présence d'organocatalyseurs. Un descriptif non exhaustif traitant des conditions homogènes puis hétérogènes de catalyse sera ainsi dressé, prenant en compte la large gamme de substrats pouvant être employée.

### b) Réactions ènes de types I, II et III

Les premiers systèmes décrits pour réaliser la transformation ène-carbonyle consistent en l'utilisation de sels de titane et du binol (ou dérivés) comme ligand chiral. Ainsi, la première induction d'asymétrie a été décrite par Yamamoto *et al.* en 1986 avec l'utilisation du binol en présence de zinc pour induire la cyclisation de type ène-carbonyle I avec des excès énantiomériques atteignant 88 %. Cependant, de tels résultats ont été obtenus grâce à 3 équivalents d'acide de Lewis (Zn-binol) dans le milieu.<sup>104</sup>

La première catalyse asymétrique de cette réaction a été décrite par Mikami *et al.* cinq ans plus tard, avec un catalyseur de type Ti-binol (20 mol%) et en présence de sels d'argent pour promouvoir la réaction.<sup>105</sup>

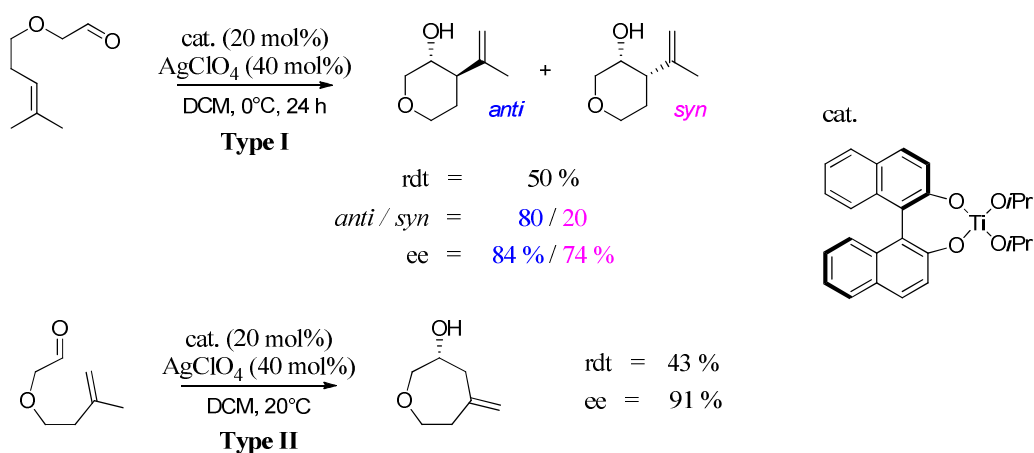


Schéma 88 – Réactions ène-carbonyles de type I et II

Des tétrahydro-pyranes sont ainsi obtenus avec une bonne diastéréosélectivité et de bons excès énantiomériques pour chacun des diastéréoisomères, bien que le rendement global soit relativement modeste (Schéma 88). Il a également été montré par le groupe d'Andersen que la catalyse réalisée par le chlorure d'étain (SnCl<sub>4</sub>, 10 mol%) permettait d'obtenir de meilleurs

<sup>104</sup> S. Sakane, K. Maruoka, H. Yamamoto *Tetrahedron* **1986**, 42, 2203-2209

<sup>105</sup> K. Mikami, E. Sawa, M. Terada *Tetrahedron : Asymmetry* **1991**, 2, 1403-1412

résultats en terme d'activité.<sup>106</sup> Cependant, aucune catalyse énantiosélective n'est envisagée bien que les diastéréosélectivités soient aussi bonnes (77 : 23) qu'avec un système de catalyse au titane.

La réaction ène de type II peut être mise en œuvre grâce au catalyseur du groupe de Mikami pour former des éthers cycliques à 7 chaînons.<sup>107</sup> La formation de tétrahydropyranes n'est pas réalisable pour des substrats similaires. La synthèse de dérivés d'oxépanes (5-méthylène-3-oxépanol, Schéma 88) s'effectue avec de très bons excès énantiomériques (91 %), bien que les rendements soient toutefois modestes.

La réaction ène de type III ne sera pas exemplifiée dans cette partie. Elle nécessite la formation intermédiaire d'un ion oxonium (à partir d'un acétal par exemple) et peut être catalysée par des sels d'étain pour donner des éthers macrocycliques insaturés avec de bons rendements.<sup>108</sup>

### c) Réactions ènes intermoléculaires en conditions homogènes

#### i. Avec des aldéhydes non-activés

La réaction ène intermoléculaire peut être réalisée avec des aldéhydes non-activés, c'est-à-dire des aldéhydes pour lesquels le carbone de la double liaison n'est pas rendu plus électrophile par des groupements activant à proximité (formaldéhyde et aldéhydes aromatiques ou aliphatiques). Dans la plupart des cas, la réaction est donc assistée soit par un acide de Lewis fort,<sup>109</sup> soit grâce à la présence d'un partenaire dont la double liaison est enrichie par ses substituants.

L'utilisation d'éthers d'énols permet ainsi dans certaines conditions, d'obtenir des activités intéressantes.

---

<sup>106</sup> N. H. Andersen, S. W. Hadley, J. D. Kelly, E. R. Bacon *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4144-4151

<sup>107</sup> K. Mikami, M. Terada E. Sawa, T. Nakai *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6571-6574

<sup>108</sup> L. E. Overman, A. S. Thompson *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2248-2256

<sup>109a</sup> K. Maruoka, A. B. Concepcion, N. Hirayama, H. Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7422-7423 ; b K. Maruoka, A. B. Concepcion, N. Murase, M. Oishi, N. Hirayama, H. Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3943-3949

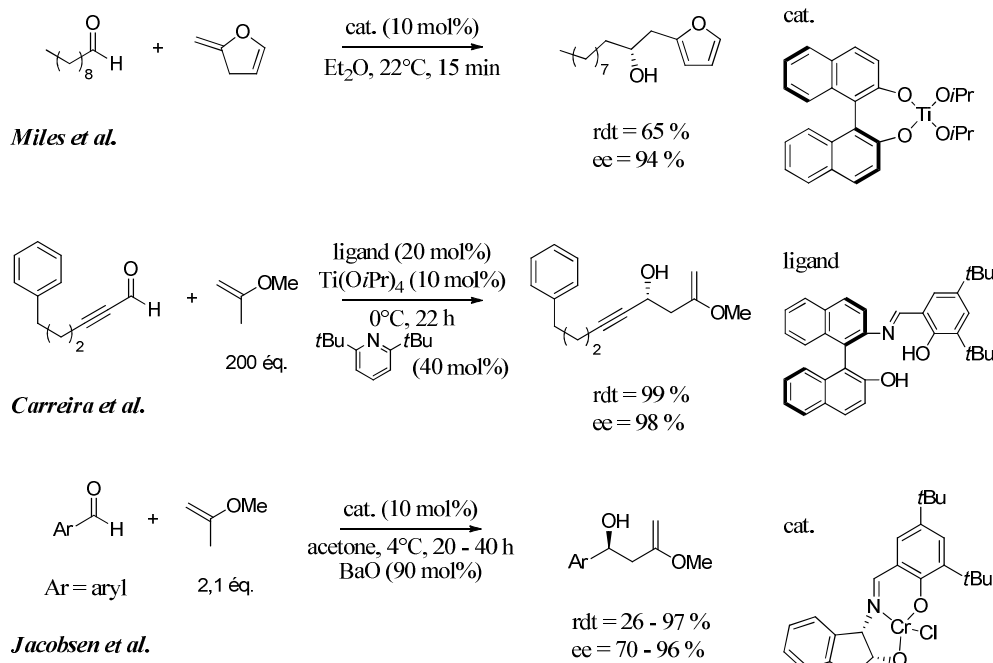


Schéma 89 – Quelques exemples de réactions ène intermoléculaires en présence d'aldéhydes activés

Le groupe de Miles montre par exemple qu'il est possible de catalyser la réaction du 2-méthylène-dihydrofurane, très réactif, sur un aldéhyde aliphatique avec un bon rendement et un très bon excès énantiomérique de 94 %, en présence du catalyseur initialement décrit par Mikami, en seulement 15 minutes et à température ambiante.<sup>110</sup> Carreira *et al.* décrivent d'excellentes activité et énantiosélectivité de l'isopropoxyde de titane ligandé par une base de Schiff tridentate O<sup>^</sup>N<sup>^</sup>O dérivée du binol pour l'addition du 2-méthoxypropène sur un éthylnaldehyde.<sup>111</sup> Cependant, l'ajout d'une base à hauteur de 40 mol% est nécessaire pour que la réaction aboutisse et c'est l'un des réactifs mis en large excès qui joue le rôle de solvant. L'équipe de Jacobsen décrit également l'utilisation de bases de Schiff tridentates O<sup>^</sup>N<sup>^</sup>O ligandant des sels de chrome III.<sup>112</sup> Par l'addition d'oxyde de barium (90 mol%), les auteurs montrent que les alcools homoallyliques peuvent être obtenus avec des rendements allant jusqu'à 97 % et de très bons excès énantiomériques atteignant 96 %.

<sup>110</sup> W. H. Miles, E. A. Dethoff, H. H. Tuson, G. Ulas *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2862-2865

<sup>111</sup> E. M. Carreira, W. Lee, R. A. Singer *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3649-3650

<sup>112</sup> R. T. Ruck, E. N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2882-2883

## ii. Avec des aldéhydes activés

On parle d'aldéhydes activés lorsqu'un groupement électroattracteur, soit par effet mésomère, soit par effet inductif est présent en  $\alpha$  de la double liaison C=O. Beaucoup d'exemples sont décrits dans la littérature, tant dans la nature des produits obtenus que dans les catalyseurs qui permettent leur accès. Nous avons donc limité notre étude à la description des exemples les plus récents en essayant d'englober l'ensemble de la diversité structurale des différents ligands.

- *Ligands à chiralité axiale basée sur l'atropoisomérisation*

Un des derniers exemples sur ce sujet est décrit par Zhang *et al.* pour l'utilisation de systèmes homobimétalliques de binaphtholate de titane.<sup>113</sup>

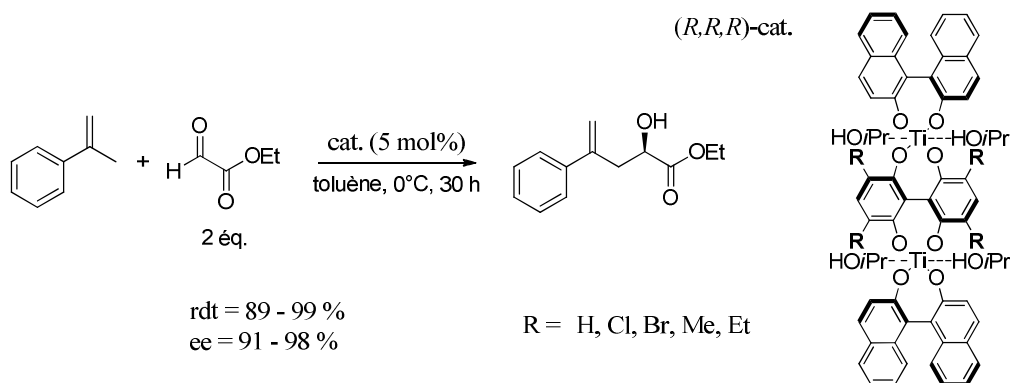


Schéma 90 – Utilisation de sels de titane pour la réaction ène-carbonyle

En utilisant, le binaphtholate de titane – isopropoxyde (*R*)-binol-Ti(O*i*Pr)<sub>2</sub>, les auteurs rapportent un rendement sur la réaction ène-glyoxylate de 90 % ainsi qu'un excès énantiomérique de 96 %. Une meilleure énantiosélectivité et une activité supérieure sont observées par l'emploi de l'espèce homobimétallique (Schéma 90) avec des rendements quantitatifs et des excès énantiomériques allant jusqu'à 97 %.

La réaction entre le méthylèncyclohexane et le glyoxylate d'éthyle a également été sujette à de nombreuses études sur l'activité et l'énantiosélectivité de divers ligands à chiralité axiale formant des complexes métalliques avec le palladium, le platine ou encore le nickel (Schéma 91).

<sup>113</sup> F. Fang, F. Xie, H. Yu, H. Zhang, B. Yang, W. Zhang *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6672-6675

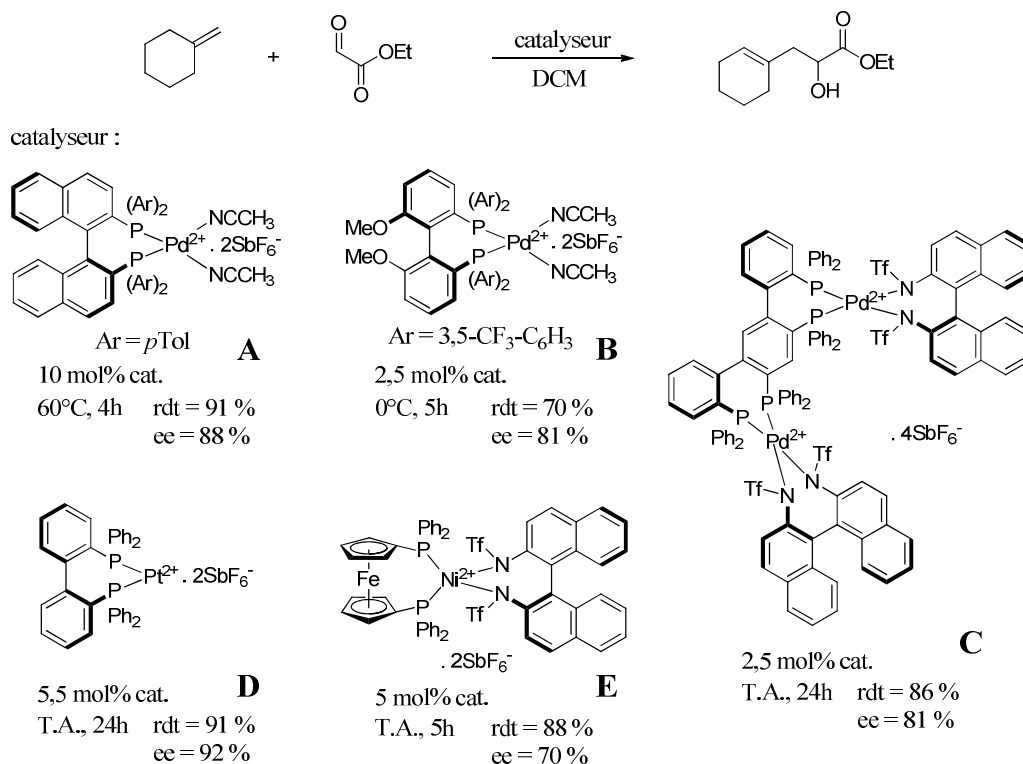


Schéma 91 – Utilisation de sels de métaux de transition en présence de ligands atropoisomériques

Le groupe de Mikami décrit en 2000 l'utilisation de complexes de binaphthylphosphine palladium (**A**) comme espèce dicationique permettant l'obtention de bons rendements et excès énantiomériques.<sup>114</sup> Le même groupe montre l'intérêt de divers atropoisomères comme ligands asymétriques du palladium<sup>115</sup> (de type binaphthylamines) (**C**), mais également du nickel (**E**).<sup>116</sup> Dans chacun des cas, les rendements sont supérieurs à 86% et les excès atteignent 81%. Le groupe de Gagné décrit l'utilisation de ligands atropoisomères de type diméthoxybiphénylphosphine comme source de chiralité pour réaliser la cycloaddition en présence de sels de palladium (II) (**B**). Seulement 2% de catalyseur sont nécessaires pour obtenir en 5h des rendements atteignant 70% et avec un bon excès énantiomérique de 81%.<sup>117</sup> Le même groupe décrit également l'utilisation de ligands similaires (de type biphep) en présence de sels de platine (II) (**D**) pour l'obtention de bons rendements (88 %) et avec des excès énantiomériques de l'ordre de 70 %.

<sup>114</sup> J. Hao, M. Hatano, K. Mikami *Org. Lett.* **2000**, 2, 4059-4062

<sup>115</sup> K. Aikawa, K. Mikami *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5458-5461

<sup>116</sup> K. Aikawa, K. Mikami *Org. Lett.* **2002**, 4, 99-101

<sup>117</sup> J. J. Becker, L. Van Orden, P. S. White, M. R. Gagné *Org. Lett.* **2002**, 4, 727-730

La réaction en présence de dérivés de H8-binol a également été envisagée par voie organocatalytique (Schéma 92). Le groupe de Rueping décrit ainsi l'utilisation d'acide de Brønsted de type *N*-triflylphosphoramidate pour promouvoir l'addition d' $\alpha$ -méthylalcènes sur le trifluoropyruvate d'éthyle.<sup>118</sup>

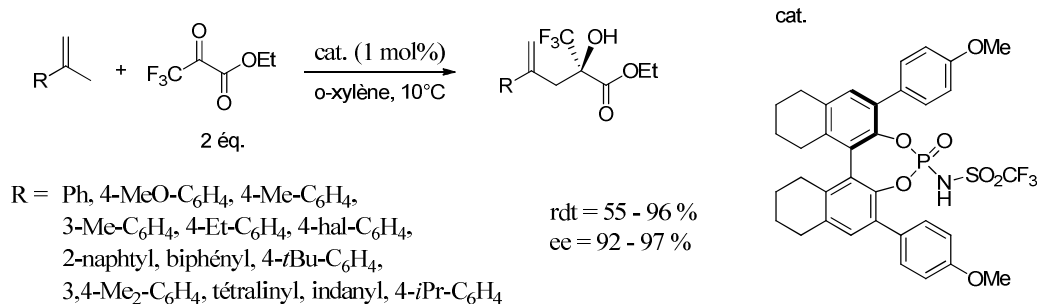


Schéma 92 – Utilisation d'un catalyseur organique pour la réaction ène-carbonyle

L'addition d'alcènes aromatiques en présence de tels organo-catalyseurs permet l'obtention d'alcools homoallyliques quaternaires  $\alpha$ -carbonylés avec des rendements atteignant 96 % et de très bons excès énantiomériques allant de 92 à 97 %.

Cependant, et de façon intéressante, les auteurs remarquent que l'alcool homoallylique attendu ne peut être obtenu majoritairement par catalyse acide qu'en présence de solvants aromatiques, les solvants chlorés tendant à la formation majoritaire des produits de dimérisation de l' $\alpha$ -méthylstyrène.

Que ce soit en tant que catalyseurs organométallique ou organiques, les dérivés binaphtyls ou de biphényles chiraux permettent l'obtention d'alcools homoallyliques avec de très bons rendements et excès énantiomériques.

- *Ligands de types bis(oxazolines) et pyridine-bis(oxazolines)*

Les ligands bisoxazolines ont également été envisagés et largement étudiés. Comme précédemment, nous ne présenterons que les exemples les plus probants et les plus récents de la littérature.

<sup>118</sup> M. Rueping, T. Theissmann, A. Kuenkel, R. M. Koenigs *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6798-6801

C'est en 1998 que la première utilisation des bis(oxazolines) chirales en présence de sels de cuivre pour la catalyse énantiosélective de la réaction ène-glyoxylate est décrite par Evans *et al.*<sup>119</sup>

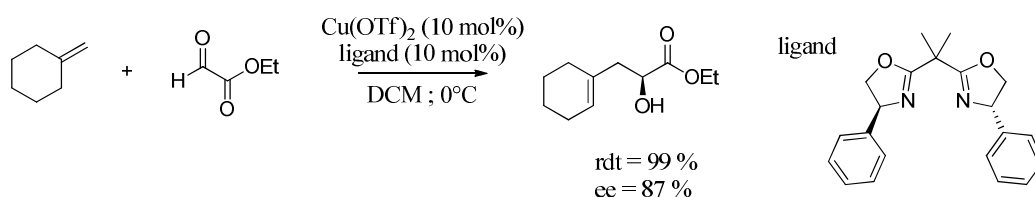


Schéma 93 – Utilisation de sels de cuivre (II) en présence de bis(oxazolines)

A partir du méthylène-cyclohexane, les auteurs montrent qu'il est possible d'obtenir l'alcool homoallylique correspondant avec un rendement quantitatif et un bon excès énantiomérique de 87 % (Schéma 93). D'autres substrats ont également été étudiés tels que des alcènes exo- et endocycliques mais aussi des alcènes gem-disubstitués par des groupements aliphatiques comme aromatiques ou comportant des hétéroatomes. De bons rendements (81 à 99 %) sont obtenus pour chaque exemple, avec des excès énantiomériques allant de 89 à 92 %. Les auteurs proposent également l'étude de l'hexafluorure d'antimoine ( $\text{SbF}_6^-$ ) comme contre-anion du cuivre (II). Cela permet d'obtenir sur la même gamme de substrats, des rendements allant de 62 à 97 % et des excès énantiomériques de 93 à 98 %, comparables à ceux obtenus précédemment. Des résultats similaires en termes d'activité et d'énantiosélectivité sont observés lorsque c'est l'ester méthylique du glyoxylate qui est utilisé dans la réaction avec l'alcène gem-disubstitué.<sup>120</sup>

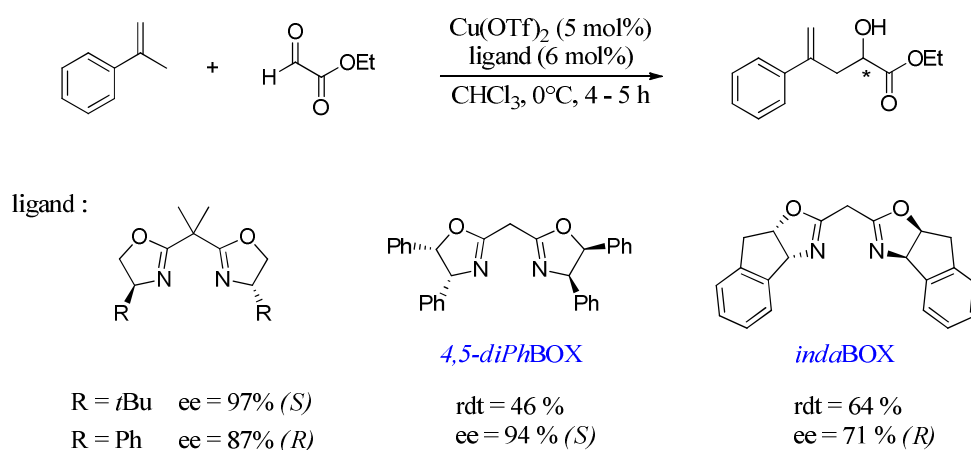


Schéma 94 - Utilisation de sels de cuivre (II) en présence de bis(oxazolines)

<sup>119</sup> D. A. Evans, C. S. Burgey, N. A. Paras, T. Vojkovsky, S. W. Tregay *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5824-5825

<sup>120</sup> D. A. Evans, S. W. Tregay, C. S. Burgey, N. A. Paras, T. Vojkovsky *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7936-7943



En 2006, l'équipe de Singh propose également une étude des bisoxazolines comme ligands chiraux du cuivre pour la réaction glyoxylate-ène, utilisant non plus le méthylène cyclohexane comme substrat, mais l' $\alpha$ -méthylstyrène.<sup>121</sup> Les résultats qu'ils obtiennent sont décrits par le Schéma 94. De bons excès énantiomériques sont obtenus dans chacun des cas (71 à 97 %), avec des rendements toutefois modestes pouvant atteindre 64 %.

De façon surprenante, les énantiosélectivités observées sont complètement inversées selon la nature des groupements présents de part et d'autre de la bisoxazoline. En s'appuyant sur une étude menée par le groupe de Jørgensen<sup>122</sup>, les auteurs expliquent cette inversion par une probable différence de géométrie au niveau du complexe métallique.

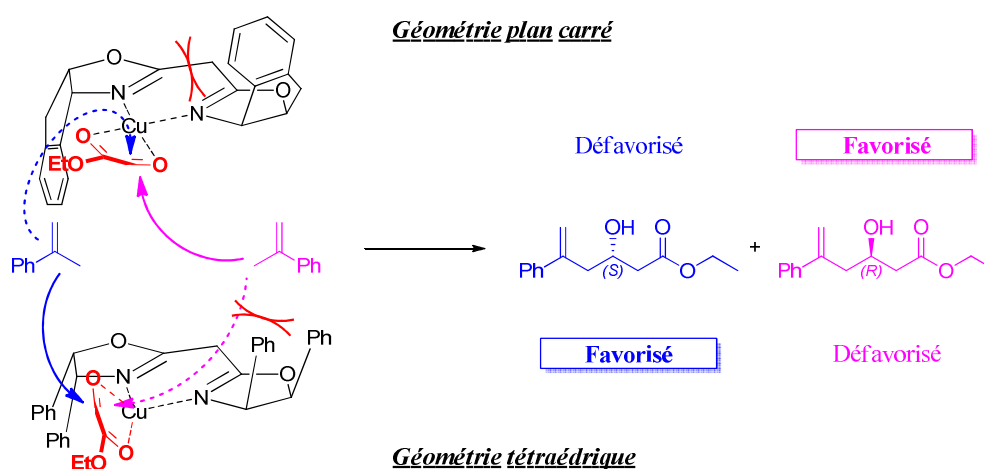


Schéma 95 – Modèle d'induction asymétrique des bisoxazolines pour la réaction ène-carbonyle

Selon cette étude, la formation du complexe se ferait dans une géométrie plan-carré pour l'emploi de l'*indaBOX* alors qu'elle serait de type tétraédrique avec la *4,5-diPhBOX*. L'addition de l'alcène se faisant du côté le moins encombré (Schéma 95), la sélection faciale induite par l'*indaBOX* est orthogonale à celle générée par la *4,5-diPhBOX* et l'énantiosélectivité qui s'ensuit est inversée. Cette différenciation peut être représentée de façon schématique comme sur la Figure 18.

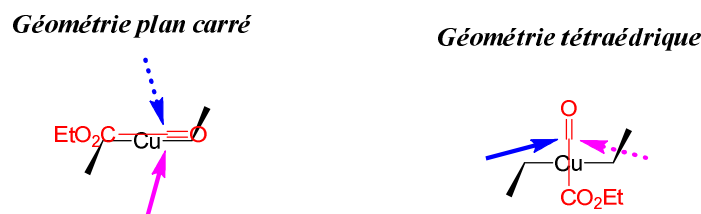


Figure 18 – Schématisation du modèle d'induction pour la réaction ène-carbonyle en présence de bis(oxazolines)

<sup>121</sup> M. K. Pandey, A. Bisai, V. K. Singh *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 897-900

<sup>122</sup> J. Thorhauge, M. Roberson, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1888-1898

En 2004, le groupe de Sasai décrit l'addition de l' $\alpha$ -méthylstyrène sur le glyoxylate d'éthyle en présence d'un complexe de triflate de cuivre formé avec un ligand de type spiro-bis(oxazoline).<sup>123</sup>

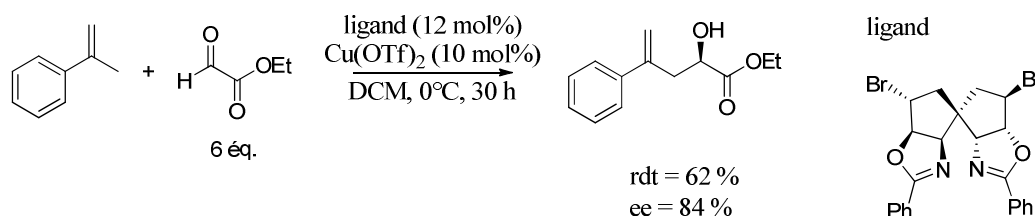


Schéma 96 – Utilisation de sels de cuivre en présence de spiro-bis(oxazolines)

L'utilisation d'un tel ligand à chiralité à la fois centrale et axiale leur permet d'obtenir un bon excès énantiomérique de 84 %. Cependant, l'activité du catalyseur reste modeste car il est nécessaire de laisser la réaction 30 h pour obtenir un rendement de 62 % (Schéma 96).

Le groupe de Loh décrit l'utilisation de sels d'indium en présence de pyridine-bis(oxazolines) (PyBox).<sup>124</sup>

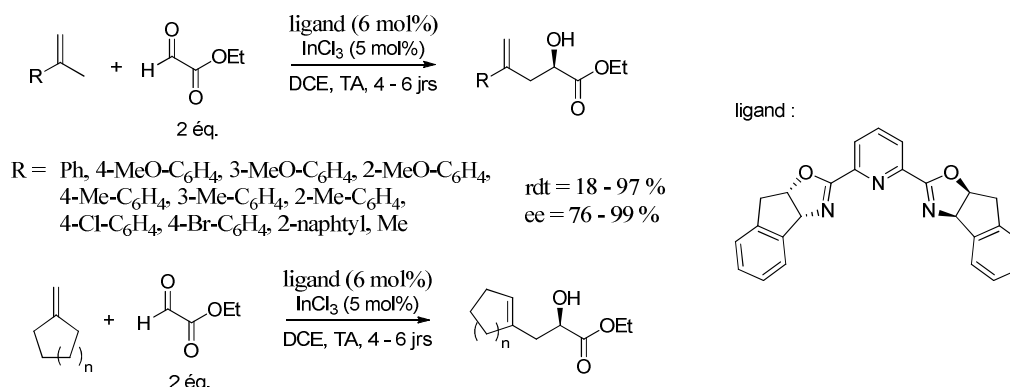


Schéma 97 – Utilisation de PyBOX en présence de sels d'indium (III)

Il est ainsi possible d'obtenir de bons rendements allant jusqu'à 97 % et de très bons excès énantiomériques (76 – 99 %). Cependant, 4 à 6 jours sont nécessaires pour obtenir de tels résultats et pour les substrats comportant des groupements à effets mésomères donneurs sur l'aldéhyde (4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), les rendements sont beaucoup moins bons (18 – 60 %, Schéma 97). L'étude de ce catalyseur a également été menée par la même équipe pour la réaction d'alcènes identiques mais en présence de trifluoropyruvate d'éthyle. Il

<sup>123</sup> T. Kato, K. Marubayashi, S. Takizawa, H. Sasai *Tetrahedron : Asymmetry* **2004**, *15*, 3693-3697

<sup>124</sup> J.-F. Zhao, H.-Y. Tsui, P.-J. Wu, J. Lu, T.-P. Loh *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16492-16493

est alors nécessaire d'introduire un taux de catalyseur un peu plus important (10 mol%), ainsi qu'un contre-ion différent du chlore sur l'indium, par ajout de AgSbF<sub>6</sub> à 20 mol% pour obtenir des alcools quaternaires homoallyliques avec des rendements allant de 56 à 96 % et de très bons excès énantiomériques (64 – 98 %). L'emploi d'un contre-ion encombrant tel que SbF<sub>6</sub><sup>-</sup> implique la formation d'une espèce ionique beaucoup plus dissociée, rendant ainsi le catalyseur plus actif et énantiosélectif, par une plus grande interaction de ce dernier avec les substrats. Par ailleurs, le même constat que précédemment est établi concernant l'effet de groupements à effets mésomères donneurs sur l'activité du catalyseur.<sup>125</sup> L'ajout d'un tel contre-ion dans le milieu permet également l'amélioration de l'activité du catalyseur pour la réaction en présence de glyoxylate d'éthyle avec des temps beaucoup plus courts qu'auparavant (15 – 20 h).<sup>126</sup> Plus récemment, les mêmes auteurs démontrent l'efficacité d'un tel système dans une version intramoléculaire de la réaction ène-carbonyle en proposant la synthèse stéréosélective de dérivés polycycliques comportant plusieurs centres asymétriques tels que les stéroïdes, et ce, avec des excès énantiomériques atteignant 93 %.<sup>127</sup>

- *Complexes de cobalt cationiques ligandés par des β-cétoïmines ou des salens chiraux*

Après avoir testé les complexes neutres de cobalt (II) et (III) et attesté de leur inactivité, le groupe de Yamada décrit en 2001 l'utilisation de sels d'hexafluoroantimonate de cobalt (III) dans la cycloaddition ène-carbonyle, en présence d'un ligand de type β-cétoimine chirale.<sup>128</sup> Ainsi, le complexe A (Schéma 98) permet d'obtenir de bons excès énantiomériques allant jusqu'à 94 %, bien que 48 h soient nécessaires pour réaliser la transformation à -20°C. L'utilisation de salens comme ligands de ce même sel de cobalt permet à la fois à la transformation d'être réalisée à température ambiante en conservant de très bonnes valeurs d'énantiosélectivité (jusqu'à 98 %, 96 % dans l'exemple rapporté ici) et en réduisant le temps de réaction à quelques heures pour obtenir des rendements presque quantitatifs.

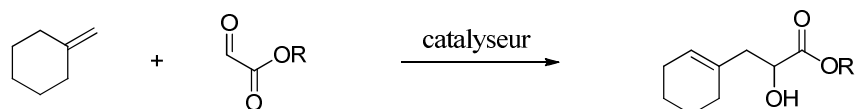
---

<sup>125</sup> J.-F. Zhao, T.-B. W. Tjan, B.-H. Tan, T.-P. Loh *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5714-5716

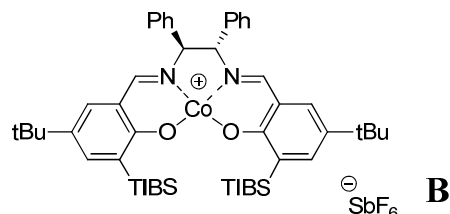
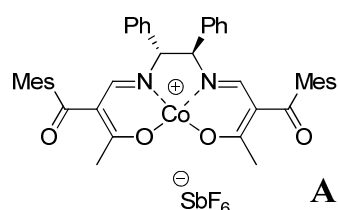
<sup>126</sup> J.-F. Zhao, T.-B. W. Tjan, B.-H. Tan, T.-P. Loh *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5649-5652

<sup>127</sup> J.-F. Zhao, B. Li, L.-J. S. Tan, Z.-L. Shen, T.-P. Loh *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10242-10244

<sup>128</sup> S. Kezuka, T. Ikeno, T. Yamada *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1937-1939



catalyseur :



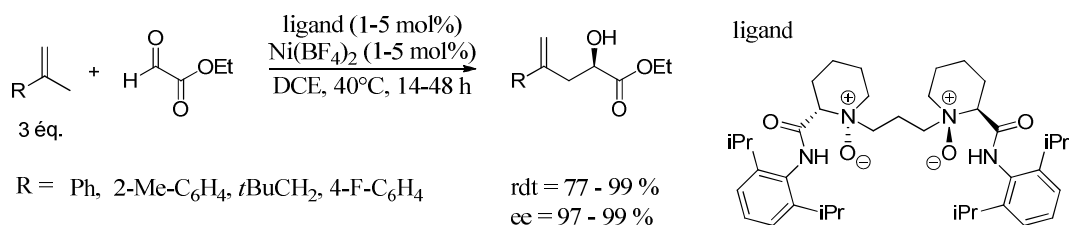
5 mol% cat.  
CHCl<sub>3</sub>  
-20°C, 48h rdt = 75 % (R = Ph)  
ee = 94 %

1 mol% cat.  
Toluène  
T.A., 24h rdt = 86 % (R = OEt)  
ee = 96 %

Schéma 98 – Utilisation de sels de cobalt pour la réaction ène-carbonyle

- Ligands *N,N'*-dioxydes chiraux

En 2008, l'équipe de Feng décrit l'utilisation de ligands dérivés d'acide (S)-pipercolique sous forme *N*-oxide, capables de former des complexes chiraux avec le tétrafluoroborate de nickel (II).<sup>129</sup>

Schéma 99 – Utilisation de ligands *N,N'*-dioxydes en présence de sels de nickel (II)

Le Schéma 99 ci-dessus montre l'efficacité de tels complexes d'un point de vue énantiosélectivité (ee jusqu'à 99 %). Bien que les résultats présentés ici ne concernent que l'étude du glyoxylate d'éthyle, d'autres aldéhydes activés ont été utilisés dans cette réaction, en présence de divers alcènes, et ce, toujours avec de très bons rendements supérieurs à 72 % et excès énantiomériques atteignant 99 %.

<sup>129</sup> K. Zheng, J. Shi, X. Liu, X. Feng *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15770-15771

Ainsi, de nombreux métaux tels que les lanthanides, le cuivre, ou d'autres métaux de transition peuvent être utilisés en présence d'une grande variété de ligands chiraux pour promouvoir cette réaction ène-carbonyle avec de bons à très bons rendements et excès énantiomériques.

#### d) Réactions intermoléculaires en conditions hétérogènes

##### i. Hétérogénéisation de ligands de type binol

- Insolubilisation par formation de complexes de titane copolymérisés

Les complexes de types binaphtholates de titane, largement étudiés en conditions homogènes, peuvent être modifiés pour être copolymérisés en polystyrènes (Schéma 100).

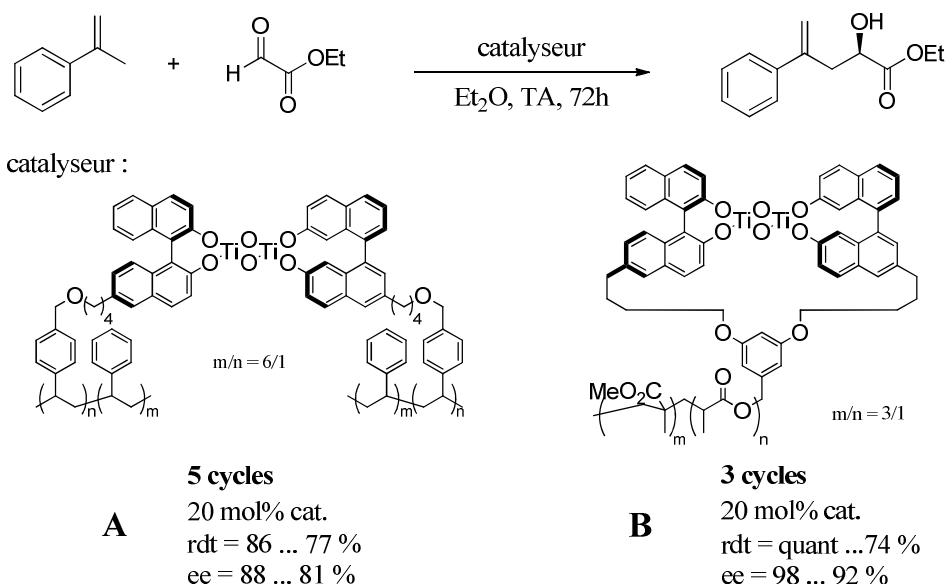


Schéma 100 – Recyclage de complexes de titane pour la réaction ène-carbonyle

Les travaux d'Ikegami montrent qu'il est possible de recycler de tels systèmes bimétalliques à travers cinq utilisations successives avec seulement une légère perte d'énantiosélectivité (de 88 à 81 % ee).<sup>130</sup> 20 mol% de catalyseur sont tout de même nécessaires à l'obtention de ces résultats. Parallèlement à cette étude, le groupe de Sasai publie les résultats concernant des complexes similaires hétérogénéisés par copolymérisation avec du méthacrylate de méthyle.<sup>131</sup>

<sup>130</sup> Y. M. A. Yamada, M. Ichinohe, H. Takahashi, S. Ikegami *Tetrahedron : Lett.* **2002**, 43, 3431-3434

<sup>131</sup> T. Sekiguti, Y. Iizuka, S. Takizawa, D. Jayaprakash, T. Arai, H. Sasai *Org. Lett.* **2003**, 5, 2647-2650

Les 3 cycles réalisés avec ce catalyseur insoluble permettent l'obtention de bons rendements (quantitatif pour la première utilisation), mais qui ont tendance à décroître au fil de la procédure (jusqu'à 74 %). Quant à l'énantiosélectivité, un très bon ee de 96 % est observé pour le premier cycle, stable durant les deux premières utilisations, malgré une légère baisse de celui-ci à partir du troisième cycle.

- *Hétérogénéisation par polymères de coordination ou catalyse biphasique*

L'hétérogénéisation de manière non-covalente de complexes de titane (IV) a été décrite par le groupe de Sasai en 2003 comme une méthode efficace en terme de conservation de l'énantiosélectivité.<sup>132</sup> La synthèse de dimères de binaphthols chiraux sous forme de ligands tétradentates est ainsi envisagée de manière à former des polymères de coordination lors de l'introduction du sel de titane selon une méthode d'auto-assemblage (A, Schéma 101).

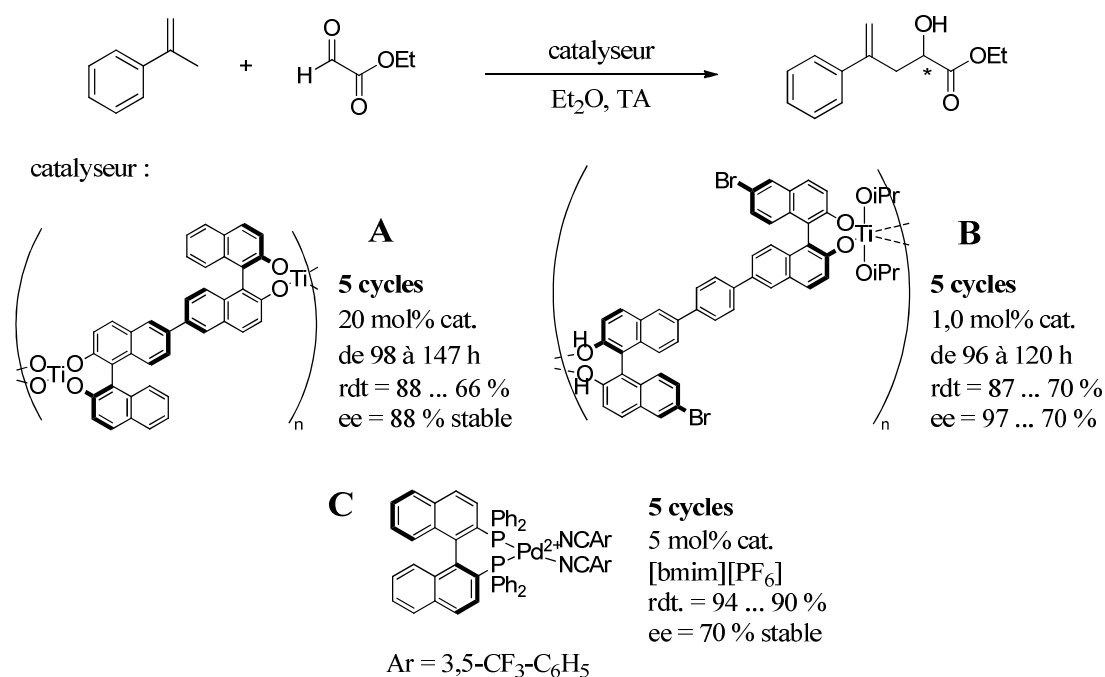


Schéma 101 – Utilisation de polymères de coordination pour la réaction ène-carbonyle

Le glyoxylate d'éthyle mis en présence d' $\alpha$ -méthylstyrène et de ce polymère à hauteur de 20 mol% permet l'obtention du cycloadduit avec un rendement de 88 % au premier cycle en 98 heures et avec un excès énantiomérique de 88 %. La réutilisation successive du catalyseur au

<sup>132</sup> S. Takizawa, H. Somei, D. Jayaprakash, H. Sasai *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5711-5714

cours de la procédure atteste de la bonne conservation de l'énantiosélectivité de ce catalyseur, bien que les rendements en produits isolés chutent jusqu'à une valeur de 66 % malgré l'augmentation du temps de réaction à 147 heures.

Un second exemple d'hétérogénéisation de complexes de binaphtholates de titane sous forme de polymère de coordination est proposé par le groupe de Ding en 2005.<sup>133</sup> Il s'agit d'une étude portant sur la recyclabilité de telles structures ainsi que des effets de la présence ou de la nature d'un bras espaceur entre les deux ligands. Les meilleurs résultats sont obtenus par le complexe présenté ci-dessus (**B**) où un très bon excès énantiomérique de 97 % est obtenu au premier cycle, accompagné d'un rendement de 87 % pour un temps de réaction néanmoins relativement long de 96 heures. Cependant, une perte d'activité, ainsi que d'énantiosélectivité est relevée lors de la réutilisation du catalyseur puisqu'en ayant augmenté le temps de réaction à 120 heures, le rendement baisse à 70 % et l'excès énantiomérique n'est plus que de 70 %. Les auteurs tentent d'expliquer ces chutes par la partielle décomposition du système d'assemblage, ainsi que par le relargage progressif du sel métallique dans la solution, en observant un léger changement de couleur du filtrat au fur et à mesure de la procédure de recyclage. Finalement, nous avons choisi de présenter les travaux de Shen portant sur l'emploi des liquides ioniques comme vecteur d'hétérogénéisation biphasique de catalyseur de type  $[\text{Pd}]^{\text{II}}$ -Binap (**C**). En effet, ce dernier est rendu soluble dans  $[\text{bmim}][\text{PF}_6]$  grâce aux interactions ioniques et les produits de la réaction sont récupérés par extraction de la phase étherée non-miscible avec la phase ionique.<sup>134</sup> Ainsi, les auteurs décrivent cinq utilisations du catalyseur avec une très bonne conservation à la fois de l'activité et de l'énantiosélectivité (ee = 70 % à chaque cycle). Cependant, en comparaison avec les conditions homogènes, les excès énantiomériques obtenus ici sont moindres.

## ii. *Recyclage de bisoxazolines et pyridine bisoxazolines*

- *Recyclage de bisoxazolines par liaisons covalentes*

Différents supports ont été envisagés pour permettre la récupération de bisoxazolines chirales par greffage covalent. Parmi eux, nous avons choisi de présenter les quatre exemples ci-dessous (Schéma 102) en donnant un aperçu sur les différentes méthodes de greffage et de

<sup>133</sup> X. Wang, X. Wang, H. Guo, Z. Wang, K. Ding *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4078-4088

<sup>134</sup> X. J. He, Z. L. Shen, W. M. Mo, B. X. Hu, N. Sun *Int. J. Mol. Sci.* **2007**, *8*, 553-563

récupération des catalyseurs. Le groupe de Cozzi décrit ainsi l'utilisation de polyéthylène glycols comme support pour l'hétérogénéisation permettant le recyclage de catalyseurs de type bisoxazoline-cuivre par précipitation. Trois utilisations successives du catalyseur **A** sont réalisées avec une bonne conservation des rendements isolés en alcool homoallylique, supérieurs à 91 %.<sup>29</sup> Cependant, une légère fragilité de l'énantiosélectivité est relevée puisque les ee passent de 95 à 88 % après seulement deux recyclages.

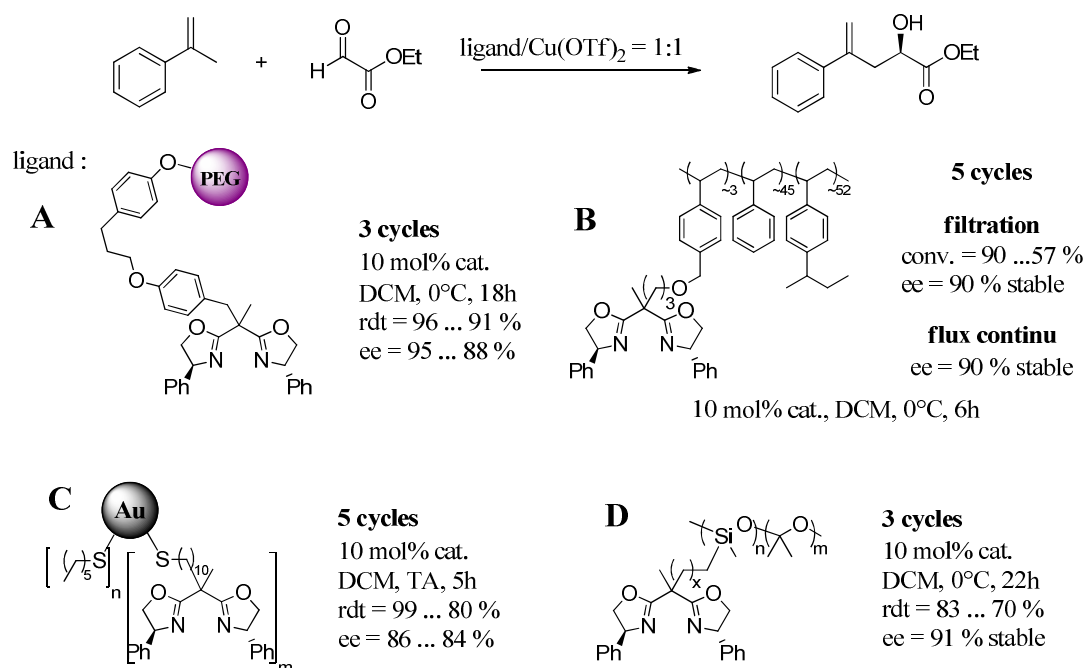


Schéma 102 – Recyclage de complexes bis(oxazolines)-cuivre (II)

Salvadori *et al.* proposent en 2004 l'étude de catalyseurs similaires immobilisés sur polystyrène (**B**).<sup>135</sup> Les auteurs décrivent alors deux types de procédures. Dans la première, il s'agit de récupérer le catalyseur par simple filtration. Malgré une conversion qui se voit diminuée à chaque nouveau cycle, aucune variation de l'énantiosélectivité n'est observée, avec des ee avoisinant les 90 % pour chaque utilisation du support chiral. Dans la seconde procédure, le matériau supportant le catalyseur est introduit dans une colonne HPLC de manière à pouvoir faire circuler une solution contenant les substrats de la réaction, selon une méthode en flux continu. L'avancement de la réaction est contrôlé par chromatographie en phase gazeuse et l'analyse de l'excès énantiomérique n'est faite que lorsqu'une conversion minimum de 80 % est atteinte. Grâce à cette technique, les auteurs réussissent à conserver la même valeur d'énantiosélectivité au fil du recyclage (88 % ee), bien qu'il faille très nettement

<sup>135</sup> A. Mandoli, S. Orlandi, D. Pini, P. Salvadori *Tetrahedron : Asym.* **2004**, *15*, 3233-3244



augmenter le temps de réaction entre chaque nouvelle charge de solution contenant les substrats pour obtenir une conversion satisfaisante.

Le groupe de Kanemasa propose en 2005 l'hétérogénéisation de bisoxazolines chirales par dérivation de celles-ci grâce à des chaînes thiodécanyles qui sont ensuite greffées sur nanoparticules d'or (**C**).<sup>136</sup> Les particules sont insolubilisées par addition d'hexane et la récupération de celles-ci se fait par simple filtration du milieu réactionnel. Les auteurs décrivent cinq cycles successifs avec rétention des ee allant jusqu'à 86 %. Les rendements ont une légère tendance à baisser, allant de 99 à 80 %, mais restent relativement bons, avec le maintien du temps de réaction à 5h. Le dernier exemple de cette partie concerne les supports de type silicone (**D**).<sup>137</sup> Le groupe de Pini décrit la synthèse ainsi que l'utilisation de bisoxazolines greffées sur de tels supports. Trois cycles sont réalisés avec un ee constant de 91 %. En maintenant le temps réactionnel à 22h, une légère baisse des rendements est observée, allant de 83 à 70 %.

L'hétérogénéisation de bisoxazolines chirales par greffage covalent semble donc efficace en terme de conservation des ee. Cependant, une légère baisse des rendements et de la conversion est observée dans chacun des cas.

- *Hétérogénéisation par interactions non-covalentes et catalyse biphasique*

Parmi les diverses méthodes décrites pour recycler des catalyseurs, nous avons choisi de traiter à part la partie concernant la récupération effectuée via un passage en milieu biphasique, ou grâce à des interactions non-covalentes. Quatre modes différents d'hétérogénéisation sont ainsi représentés ci-dessous, représentatifs d'avancées récentes quant à la récupération des espèces catalytiques mises en jeu dans la réaction ène-carbonyle.

Le groupe de Benaglia décrit ainsi des ligands *t*Bu-BOX perfluorés (**A**) solubles dans des solvants perfluorés, non miscibles avec des solvants organiques tels que le dichlorométhane.<sup>138</sup> Les produits de la réaction sont ainsi récupérés avec ce dernier solvant, par simple extraction liquide-liquide. Deux utilisations successives du catalyseur sont réalisées avec une bonne rétention des rendements (96 %) et de l'énantiosélectivité (ee autour

---

<sup>136</sup> F. Ono, S. Kanemasa, J. Tanaka *Tetrahedron : Lett.* **2005**, 46, 7623-7626

<sup>137</sup> A. Mandoli, M. Lessi, D. Pini, C. Evangelisti, P. Salvadori *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 375-379

<sup>138</sup> R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, G. Pozzi *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1191-1197

de 65 %). Sinou *et al.* présentent des ligands similaires (**B**) pouvant interagir avec des gels de silice de phase inverse à chaînes perfluorées.<sup>139</sup> Ainsi, la catalyse de la réaction se faisant de façon hétérogène dans le DCM, le catalyseur est directement récupéré par simple filtration. Cependant, les résultats obtenus en terme de rendements et d'ee décroissant à chaque cycle attestent de la faible stabilité du système à travers son recyclage. L'utilisation de silice classique non modifiée a également été envisagée par l'équipe de O'Leary espérant recycler un catalyseur de type [Cu]<sup>II</sup>-Ph-BOX (**C**) par interactions électrostatiques du métal avec le matériau.<sup>140</sup> Trois cycles catalytiques sont donc successivement engagés, révélant des rendements et des ee diminuant à chaque nouvelle utilisation du catalyseur.

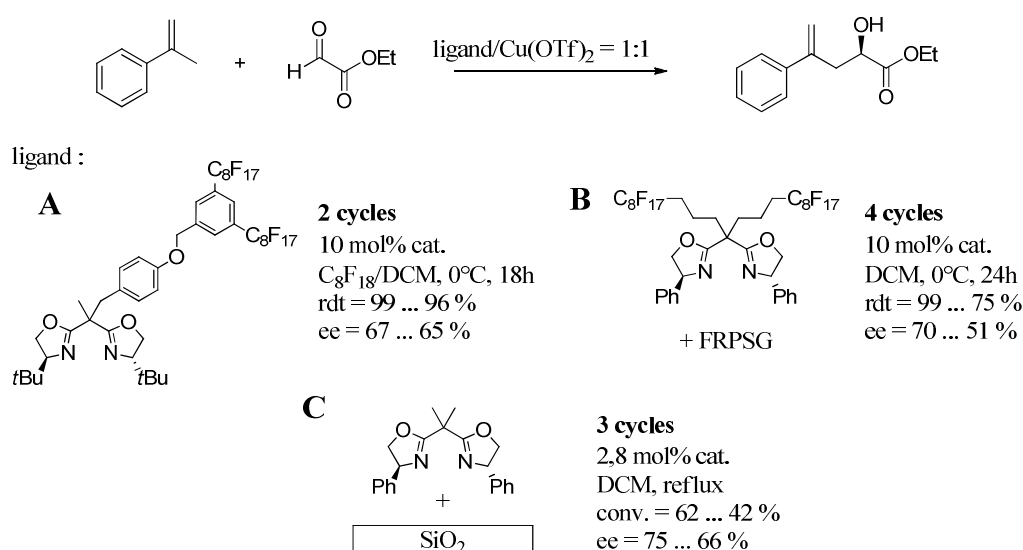


Schéma 103 – Recyclage de bis(oxazolines)-cuivre (II) grâce à des interactions non-covalentes

Seules quelques méthodes de recyclage permettent un bon maintien de l'énantiosélectivité et de l'activité du catalyseur. Dans la quasi-totalité des cas, le recyclage de l'espèce catalytique s'accompagne d'une baisse de rendement. Que ce soit par l'intermédiaire de liaisons covalentes, ou par interactions réversibles, l'hétérogénéisation d'espèces métalliques pour la catalyse de la réaction ène-carbonyle est un domaine largement exploré, tant par l'utilisation de ligands de type binaphthyles que de type bisoxazolines. Un maximum de cinq utilisations successives d'un même catalyseur avec rétention de l'activité et de l'énantiosélectivité a pu être réalisé à ce jour, il s'agit du système biphasique employant les liquides ioniques. Nous

<sup>139</sup> R. Kolodziuk, C. Goux-Henry, D. Sinou *Tetrahedron : Asymmetry* **2007**, *18*, 2782-2786

<sup>140</sup> C. McDonagh, P. O'Leary *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 979-982

avons voulu essayer d'augmenter le nombre de réutilisations du catalyseur grâce aux interactions de type CTC.

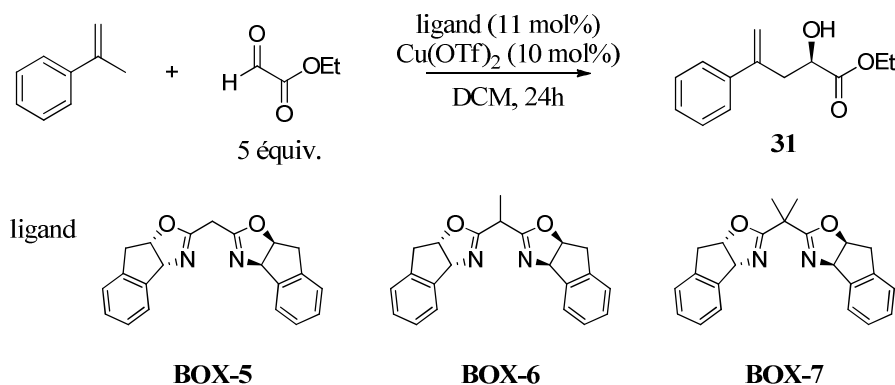
## **2. Recyclage de CTC pour la cycloaddition ène-carbonyle**

Nous avons entrepris d'étudier cette réaction en présence de deux aldéhydes différents, le glyoxylate d'éthyle et le trifluoropyruvate de méthyle, permettant la formation de carbones tertiaires et quaternaires. L'utilisation d'un partenaire synthétique tel que l' $\alpha$ -méthylstyrène représente un certain défi puisqu'il s'agit du compétiteur potentiel électroniquement riche des interactions CTC.

### *a) Cycloaddition ène-carbonyle entre l' $\alpha$ -méthylstyrène et le glyoxylate d'éthyle*

Bien que la réaction puisse être catalysée par de nombreuses espèces avec des ligands variés, aucun exemple n'est décrit concernant l'utilisation de la bisoxazoline **BOX-7**. La structure du ligand la plus proche de la nôtre est décrite plus haut, il s'agit de l'étude menée par Singh *et al.* (**BOX-5**).<sup>121</sup> Les auteurs obtiennent pour l'alcool homoallylique **31**, un excès énantiomérique de 71% avec un rendement de 64%, grâce à l'utilisation du sel de triflate de cuivre à 5 mol% dans le chloroforme à 0°C et en présence de tamis moléculaire. Pour cette même réaction, nous avons testé plusieurs catalyseurs dans le dichlorométhane. Les résultats sont décrits dans le Tableau 18.

Il est tout d'abord à noter qu'en l'absence de catalyseur, la réaction de l' $\alpha$ -méthylstyrène sur le glyoxylate d'éthyle peut avoir lieu mais très lentement (15% de conversion en 24h). En faisant varier la nature des substituants en position apicale de la bisoxazoline, on constate que ceux-ci influent peu sur le rendement de la réaction (de 73 à 93%). Cependant, on leur attribue un effet important sur l'énantiosélectivité : lorsqu'aucun substituant n'est présent, un excès énantiomérique de 40% est obtenu. L'introduction de deux méthyles permet d'augmenter cet excès à 68%.

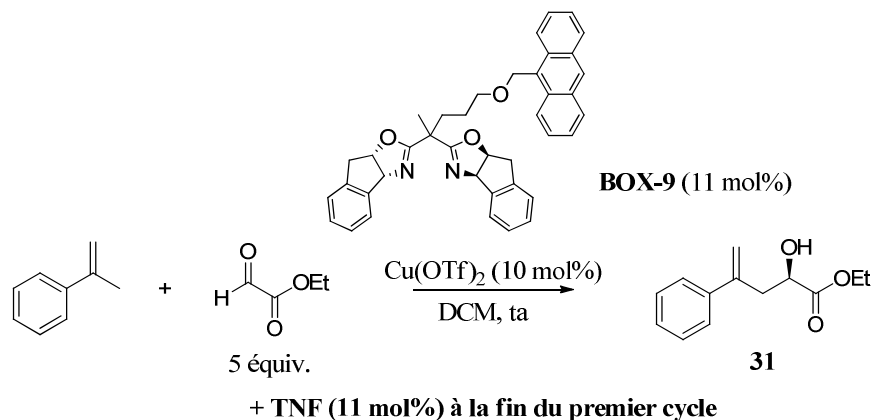


Ligand	T (°C)	rdt (%)	ee (%)
<b>BOX-5</b>	20	87	40
<b>BOX-6</b>	20	73	35
<b>BOX-7</b>	20	93	68
<b>BOX-7</b>	0	73	74

Tableau 18 – Utilisation de différentes sources de chiralité pour le réaction ène-carbonyle en présence de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$

Bien qu'en menant l'expérience à plus basse température (0°C), un excès énantiomérique de 74% soit observé, la procédure de recyclage pour cette réaction a été réalisée à 20°C. En effet nous n'avons observé que très peu de réaction racémique compétitive à cette température, ce qui influe peu sur l'énantiosélectivité du catalyseur. Les résultats pour les recyclage du complexe **BOX-9**- $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  sont présentés dans le Tableau 19.

Les réactions ont été menées en présence de 10 mol% du catalyseur  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-9** préformé *in situ* dans le dichlorométhane et à 20°C. Après avoir laissé agiter le mélange 10 minutes, 5 équivalents de glyoxylate d'éthyle (2,5 mmol) sont ajoutés. La réalisation d'un premier cycle faisant intervenir la **BOX-9** portant le groupement anthracène nous permet d'obtenir après purification, un rendement de 89% accompagné d'un excès énantiomérique de 67%. L'insertion du groupement antracényl ne joue donc pas de rôle néfaste sur l'énantiosélectivité du catalyseur en comparaison des résultats obtenus précédemment par l'emploi du ligand analogue **BOX-7** portant deux groupements méthyles. Par ajout *in situ* de la trinitrofluorénone à la fin de la première transformation, l'addition de pentane induit la précipitation du catalyseur sous forme de CTC, ce qui permet sa récupération par simple filtration, ainsi que sa réutilisation dans un second cycle réactionnel.



cycle	t (h)	rdt (%)	ee (%)
1	12	89	67
2	6	92	66
3	6	91	70
4	6	84	66
5	6	89	65
6	6	87	64
7	6	91	65
8 <sup>a</sup>	12	87	65
9 <sup>b</sup>	24	76	65
10	6	85	64

<sup>a</sup> réaction menée à -20°C ; <sup>b</sup> 2 équiv. de glyoxylate d'éthyle

**Tableau 19 – Recyclage de Cu(OTf)<sub>2</sub>-BOX-9 / TNF pour la réaction ène-carbonyle entre l' $\alpha$ -méthylstyrène et le glyoxylate d'éthyle**

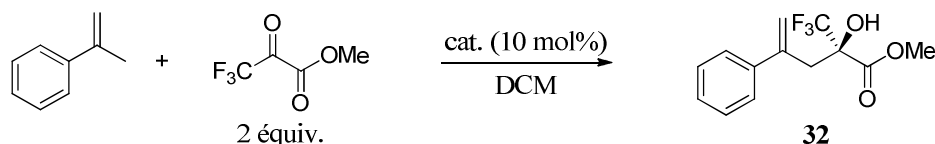
Grâce à cette procédure, le catalyseur a pu être engagé dans 10 cycles successifs de la réaction glyoxylate-ène avec une conservation à la fois des excès énantiomériques (ee = [64 – 70%]) et des rendements en produits isolés. Au huitième cycle, la température de travail a été abaissée à -20°C, ce qui, contrairement aux tests menés précédemment, n'a pas eu d'effets positifs sur l'excès énantiomérique. Au neuvième cycle, et par souci d'économie de substrat, seulement 2 équivalents de glyoxylate d'éthyle sont introduits, et aucune baisse n'est observée aux

niveaux de l'activité et de l'énantiosélectivité du catalyseur. Pour terminer, et de manière à faire un bilan de recyclabilité du catalyseur sous forme de CTC, un dernier cycle de transformation est réalisé, reprenant les mêmes conditions que celles décrites pour le premier cycle et on peut noter qu'un excès énantiomérique relativement similaire est obtenu (64%), ainsi qu'un bon rendement (85%).

Nous avons donc réussi à réaliser dix cycles successifs avec le même lot de catalyseur hétérogénéisable par l'intermédiaire d'interactions CTC. Nous n'avons observé aucune perte de rendements ou d'excès énantiomériques, ce qui représente une nette amélioration par rapport aux résultats observés dans la littérature. Parmi les méthodes de la bibliographie précédemment décrites, pour le greffage des ligands sur support de façon covalente, un temps relativement long est souvent nécessaire pour obtenir un bon rendement. Quant aux méthodes moins nombreuses de recyclage faisant intervenir des interactions non-covalentes, une baisse de l'activité et / ou de l'énantiosélectivité est notée dans chaque cas. Par ailleurs, les bons résultats obtenus par cette procédure montrent que l'utilisation d' $\alpha$ -méthylstyrène ne perturbe en rien la formation et le recyclage de notre CTC. L'ajout de **TNF** à la fin du premier cycle est cependant nécessaire pour récupérer l'espèce catalytique, comme dans le cas de la réaction de Diels-Alder présentée précédemment (Premier Chapitre).

#### b) *Formation d'un carbone asymétrique quaternaire*

De manière à varier le type de substrat pouvant être employé dans cette réaction, nous avons ensuite travaillé sur l'optimisation des conditions d'obtention d'alcools homoallyliques quaternaires à partir du trifluoropyruvate de méthyle. Ce substrat, peu décrit, est très réactif vis-à-vis de l' $\alpha$ -méthylstyrène puisqu'une conversion de 43% est observée en 24h (entrée 3, Tableau 20), dans le dichlorométhane à température ambiante en l'absence de tout catalyseur. Bien que cela en fasse un composé de choix dans notre étude, un problème se pose, celui de la compétition entre la réaction racémique s'effectuant seule et la transformation assurée par le catalyseur.

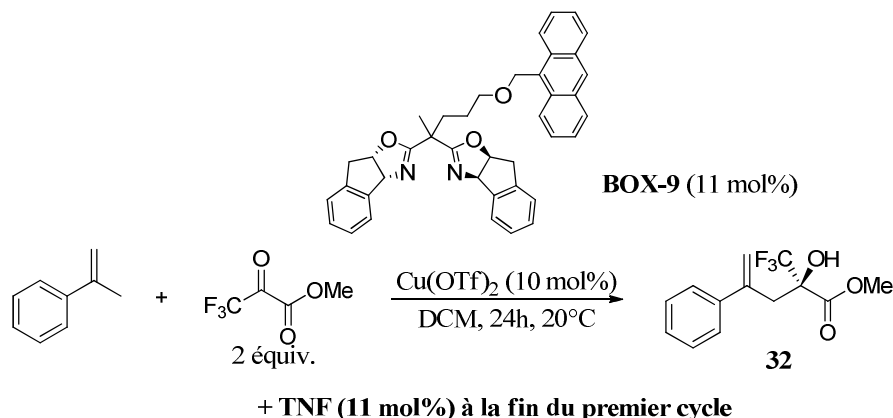


entrée	Cat.	T (°C)	t (h)	Conv. (%)	rdt (%)	ee (%)
1	-	20	1	9	-	-
2	-	20	2,5	42	-	-
3	-	20	6	43	-	-
4	-	-20	24	15	-	-
5	<b>BOX-7-Cu(OTf)<sub>2</sub></b>	20	12	> 95	88	78
6	<b>BOX-7-Cu(OTf)<sub>2</sub></b>	-20	24	> 95	82	83

Tableau 20 – Tests catalytiques sur la réaction pyruvate-ène

Lorsque les réactifs sont introduits en solution sans catalyseur à  $-20^{\circ}\text{C}$  (entrée 4), une conversion de 15% est observée. A basse température, il est donc possible d'inhiber la réaction racémique. Les tests catalytiques menés à la fois à température ambiante et à  $-20^{\circ}\text{C}$  donnent respectivement des excès énantiomériques de 78% (entrée 5) et 83% (entrée 6), ce qui montre que la catalyse homogène de la réaction pyruvate-ène par les sels de cuivre est beaucoup plus rapide que la réaction racémique. Il est cependant nécessaire de laisser la réaction 24h pour obtenir une conversion complète de l' $\alpha$ -méthylstyrène à  $-20^{\circ}\text{C}$ , contre 12h à température ambiante. Compte tenu de la cinétique de la réaction en présence du catalyseur à ces deux températures et du peu d'écart relevé entre les deux excès énantiomériques, la procédure de recyclage a été entreprise à température ambiante et les résultats sont présentés dans le Tableau 21.

L'excès énantiomérique de 85% relevé au premier cycle montre un effet positif de la présence du groupement anthracényle sur l'induction asymétrique du ligand (voir Tableau 20, entrée 5).



cycle	t (h)	rdt (%)	ee (%)
1	12	90	85
2	12	88	59
3	12	90	9
4 <sup>a</sup>	24	85	13

<sup>a</sup> réaction menée à -20°C

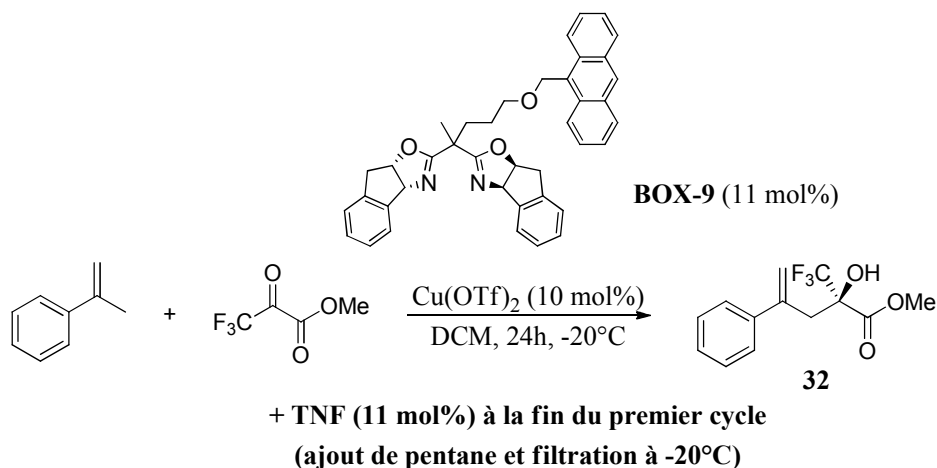
Tableau 21 – Recyclage du complexe Cu(OTf)<sub>2</sub>-BOX-9 / TNF pour la réaction pyruvate-ène dans le DCM à ta.

Cependant, le catalyseur récupéré sous forme de CTC par précipitation suite à l'ajout de pentane est moins énantiosélectif qu'au premier cycle. Un rendement similaire est pourtant observé. La baisse d'excès énantiomérique peut donc être expliquée de deux façons différentes : soit l'espèce catalytique a été modifiée au cours de la première procédure (par un des substrats par exemple), soit la récupération de celle-ci ne s'est faite que partiellement, à cause d'un phénomène de relargage du CTC en solution. Finalement, la réaction racémique compétitive ayant lieu à cette température permet à la fois d'expliquer la conservation du rendement réactionnel et la baisse de l'excès énantiomérique au cours de la procédure. Un excès énantiomérique de 9% seulement est obtenu à la troisième utilisation, et bien que la température de la réaction ait été abaissée à -20°C au quatrième cycle, l'excès énantiomérique n'a pas dépassé 13%. L'inefficacité de notre système pour cette transformation nous a poussé à revoir les conditions de la procédure de recyclage utilisant le trifluoropyruvate de méthyle.

Toujours dans le dichlorométhane, en menant la réaction à -20°C et en maintenant le milieu réactionnel à cette température lors de l'ajout de pentane et pendant la filtration, on observe



un retour de la stabilité des excès énantiomériques et de l'activité au cours du recyclage. En effet, un ee de 88 % est observé au premier cycle, comparable aux conditions homogènes par l'utilisation de la **BOX-7**, et celui-ci ne varie que très peu en l'espace de sept cycles successifs (85 % de ee au dernier cycle, Tableau 22).



cycle	rdt (%)	ee (%)
1	88	88
2	80	89
3	85	89
4	89	88
5	83	89
6	74	86
7	69	85

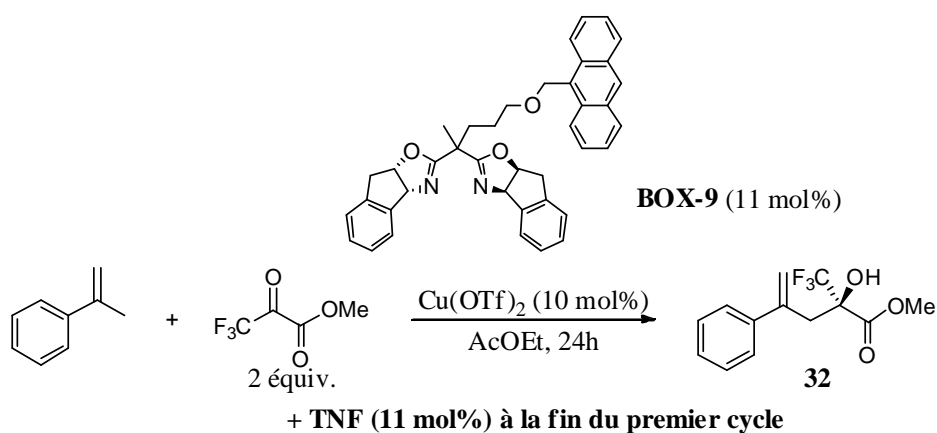
Tableau 22 – Procédure de recyclage dans AcOEt à -20°C

Cela implique que la baisse des ee observée à 20°C n'est pas due à une mauvaise stabilité de l'interaction CTC dans le dichlorométhane, mais sans doute à la solubilisation partielle du complexe à température ambiante, en présence de réactifs tels que le trifluoropyruvate de méthyle.

L'utilisation de l'acétate d'éthyle comme solvant de la réaction pyruvate-ène réalisée en présence du ligand **BOX-7** et à -20°C nous a permis d'obtenir une conversion totale en 24h et un excès énantiomérique de 83%, comparable à celui obtenu dans le dichlorométhane et dans

les mêmes conditions. L'emploi du ligand **BOX-9** en présence de triflate de cuivre (II) dans l'acétate d'éthyle pour le premier cycle d'une procédure de recyclage permet la réaction de cycloaddition en 24h avec l'obtention de l'alcool quaternaire homoallylique avec un rendement de 86% et un très bon excès énantiomérique de 95 %.

Ayant constaté qu'il est préférable de maintenir le système à basse température durant l'ensemble de la procédure, une deuxième tentative de recyclage a été menée à  $-20^{\circ}\text{C}$ . L'addition de **TNF**, celle de pentane ainsi que la filtration ont donc été faites à cette température pour éviter la perte du catalyseur dès le premier cycle (Tableau 23).



#### Ajout de pentane et filtration à $-20^{\circ}\text{C}$

cycle	rdt (%)	ee (%)
1	79	95
2	82	93
3	77	92
4	76	90
5	89	90
6	83	92
7	79	91

**Tableau 23 – Recyclage du complexe  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-9** / **TNF** pour la réaction pyruvate-ène dans AcOEt**

Un premier cycle est ainsi mené, reproduisant un excès énantiomérique de 95% avec un rendement de 79% sur l'alcool homoallylique. La suite de la procédure a donc été réalisée entièrement à -20°C, de la réaction jusqu'à la filtration et en passant par l'ajout de pentane. Sans le laisser remonter en température, le filtrat est concentré sous vide et purifié sur silice. Cette nouvelle méthode de travail nous a permis d'obtenir une relativement bonne stabilité des excès énantiomériques au cours de la procédure avec un minimum de 90% (quatrième et cinquième cycle). Les produits de la réaction sont isolés avec des rendements corrects et variant peu, allant de 76% à 89%.

La mise en place d'une procédure à -20°C nous a donc permis de surmonter la difficulté à recycler le catalyseur en présence de trifluoropyruvate de méthyle. De plus, l'utilisation de l'acétate d'éthyle comme solvant de réaction nous permet d'augmenter considérablement les excès énantiomériques jusqu'à une valeur de 95%.

### 3. Conclusion sur la réaction ène-carbonyle

Nous avons ainsi montré l'efficacité des CTC dans deux procédures de recyclage (Schéma 104).

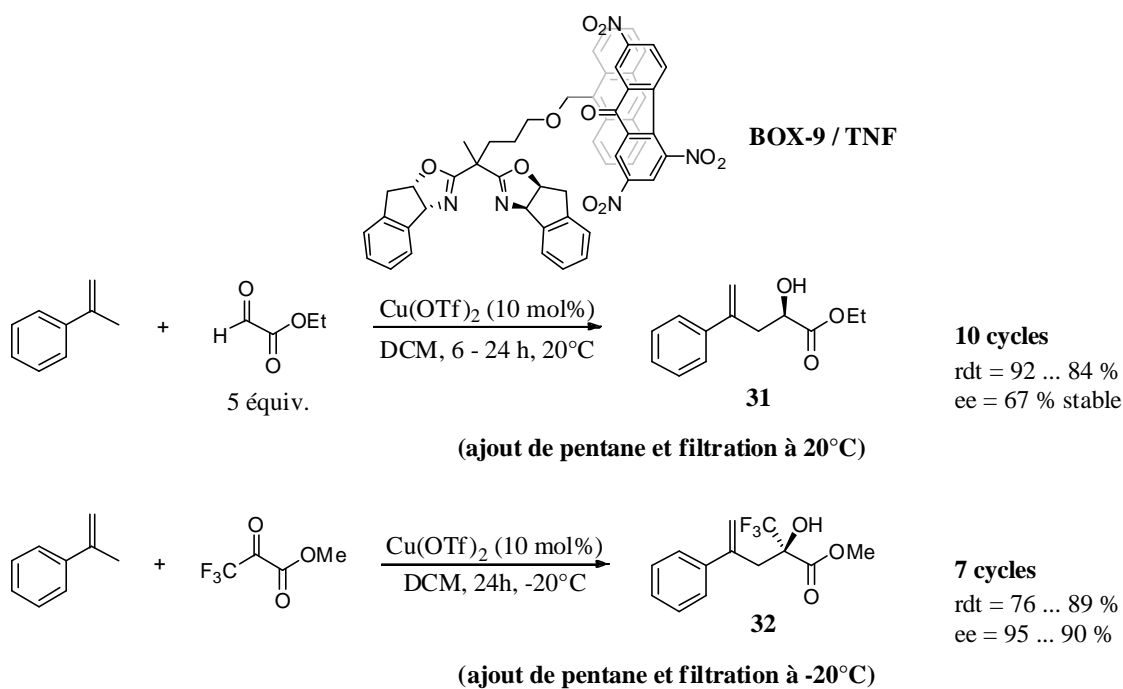


Schéma 104 – Résumé des principaux résultats obtenus sur le recyclage de CTC pour la ène-carbonyle

Tout en conservant les propriétés d'un catalyseur homogène (en termes de temps de réaction et d'excès énantiomériques), nous avons pu mettre en évidence la bonne stabilité de notre système de recyclage en réalisant dix cycles successifs sur la réaction ène-carbonyle avec le glyoxylate d'éthyle, et sept cycles avec le trifluoropyruvate de méthyle, toujours avec conservation de la conversion et des excès énantiomériques au cours de la procédure. Il est toutefois important de noter qu'aucun système, qu'il soit basé sur des interactions covalentes ou non covalentes, ne permettait, à ce jour, de réaliser autant de cycles successivement, sans perte d'activité ou d'énantiosélectivité.

## II. Cyclopropanation de composés diazo

Toujours dans un souci d'exemplification et de généralisation de notre méthode de recyclage, nous avons décidé de nous pencher sur la réaction de cyclopropanation de composés diazo en présence d'oléfines. Il s'agit ici d'une double formation de liaison C-C pouvant être réalisée en présence de sels de cuivre et de bis(oxazolines).

### 1. Généralités sur la cyclopropanation de composés diazo en présence d'oléfines

Il existe différentes voies d'accès aux cyclopropanes telles que la réaction de Simmons-Smith d'une oléfine en présence d'un amalgame de zinc et de cuivre suivant une insertion stéréospécifique de carbénoïde selon un réarrangement chelotropique.<sup>141</sup>

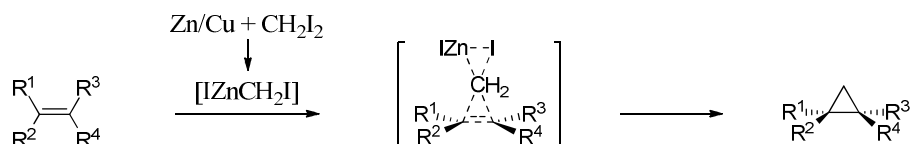
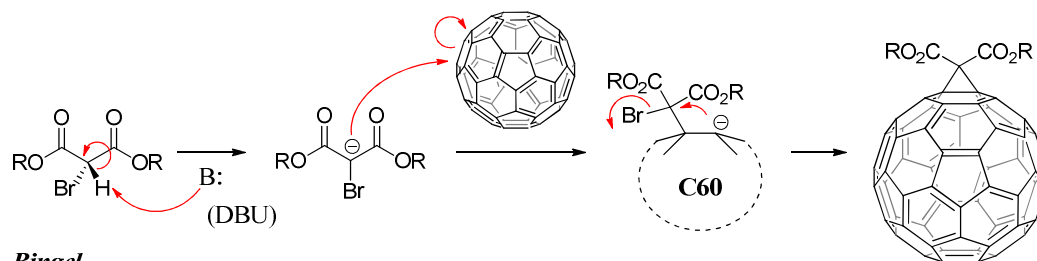
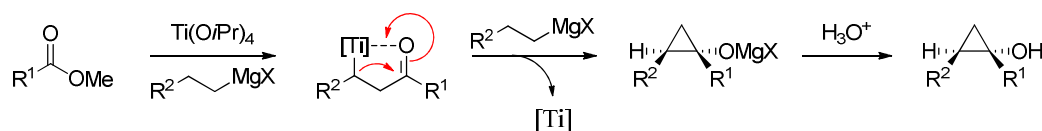
Sur des oléfines très riches en électrons telles que les fullerènes, Bingel décrit une réaction de déplacement nucléophile pouvant être opérée avec des réactifs dérivés de malonates en présence d'une base.<sup>142</sup> La réaction de Kulinkovich montre également son efficacité pour la cyclopropanation d'ester avec des magnésiens en présence d'isopropoxyde de titane.<sup>143</sup> Pour notre part, nous avons choisi de décrire plus en détails et d'étudier l'insertion de carbènes issus de composés diazo dans des doubles liaisons.

---

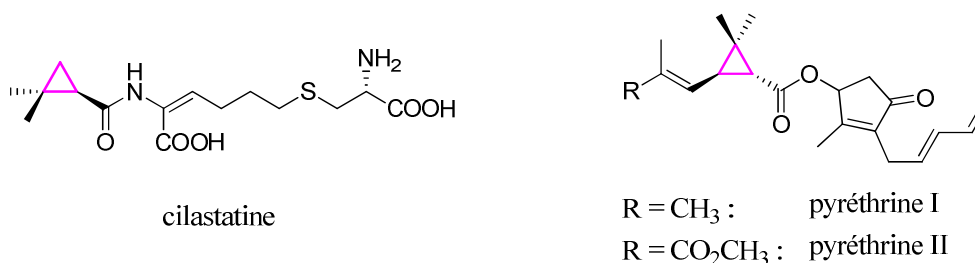
<sup>141</sup> H.E. Simmon, R.D. Smith *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323-5324

<sup>142</sup> C. Bingel *Chemische Berichte* **1993**, *126*, 1957-1959

<sup>143</sup> O. G. Kulinkovich, A. de Meijere *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2789-2834

**Simmons-Smith****Bingel****Kulinkovich****Schéma 105 – Différents exemples de cyclopropanation**

Les cyclopropanes sont des motifs pouvant parfois être rencontrés dans des molécules d'intérêt, comme par exemple la cilastatine, commercialisée par Merck, qui inhibe la déshydropeptidase rénale chez l'homme (Figure 19).<sup>144</sup>

**Figure 19 - Exemples de composés d'intérêts issus de cyclopropanation**

Les dérivés de pyréthrine contiennent également un motif cyclopropyle. Bien qu'instables à la lumière, se sont des molécules possédant d'intéressantes propriétés insecticides. Elles sont obtenues par extraction de certaines fleurs de chrysanthèmes, et peuvent s'avérer très toxiques par ingestion à haute dose.<sup>145</sup>

<sup>144</sup> T. Aratani *Pure & Appl. Chem.* **1985**, 57, 1839-1844

<sup>145</sup> R. Sobti, S. Dev *Tetrahedron* **1974**, 30, 2927-2929

a) *Mécanisme réactionnel*

En présence d'une espèce métallique comme les sels de rhodium ou de cuivre, les composés diazo se décomposent en carbénoïdes par dégagement de diazote gazeux, formant ainsi la double liaison carbène-métal. Cette espèce très réactive peut alors être engagée dans une réaction de dimérisation avec une nouvelle molécule diazotée ou réagir avec une oléfine pour cycliser et former le cyclopropane. Il est donc possible d'obtenir quatre composés différents après décomposition du diazo, deux produits de dimérisation *cis* et *trans* et deux issus de la cyclopropanation *syn* et *anti* (Schéma 106).

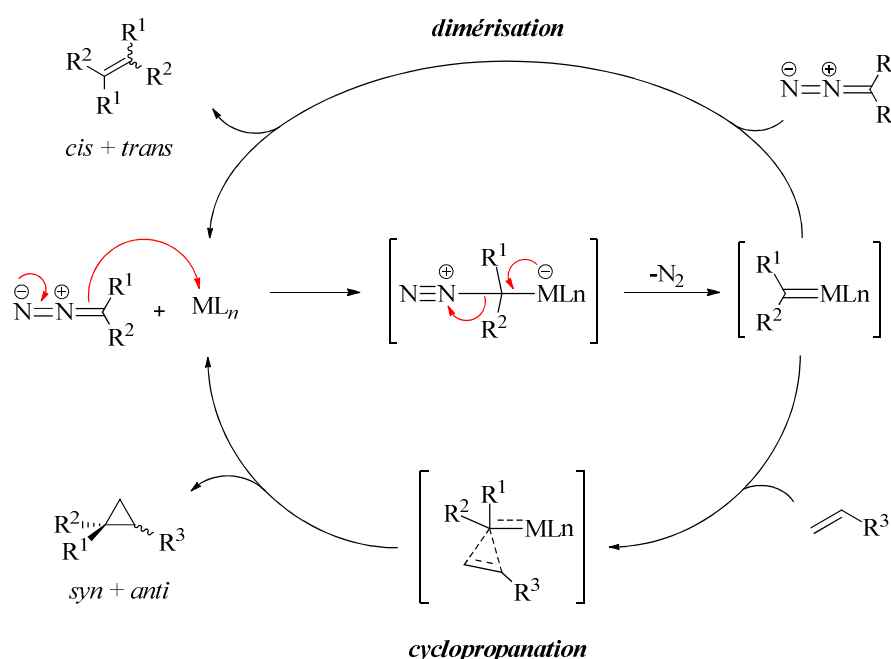


Schéma 106 – Cycle catalytique d'un sel métallique lors de la cyclopropanation

Nous discuterons plus loin des conditions réactionnelles permettant d'éviter la formation secondaire de ces produits de dimérisation, de manière à obtenir majoritairement les produits de cyclopropanation.

b) *Cyclopropanation en conditions homogènes*

Le développement des réactions de cyclopropanation s'est fait autant en version intermoléculaire qu'en version intramoléculaire. Dans cette partie concernant la décomposition d'espèces diazo, nous nous sommes intéressés à la version intermoléculaire asymétrique de la réaction. Le premier exemple de catalyse énantiosélective a été décrit par

Noyori.<sup>146</sup> Les auteurs utilisent des sels de cuivre (II) comme précurseurs catalytiques, en présence de ligands de type 1-phénéthylimine pour obtenir un ee de 6 % (Schéma 107).

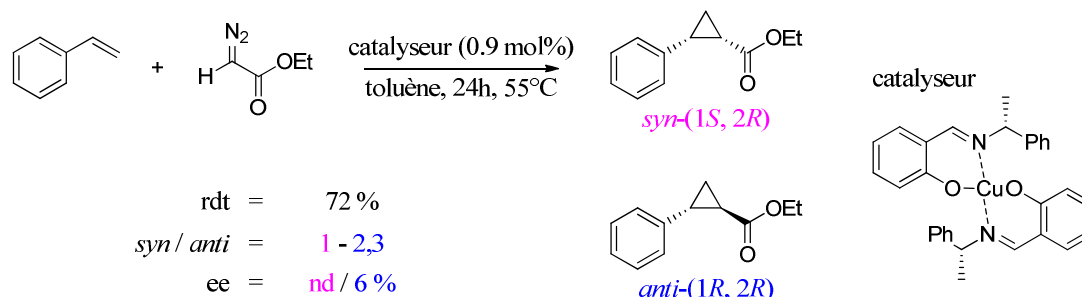


Schéma 107 – Utilisation de sels de cuivre (II) pour la cyclopropanation

Par ailleurs, une revue de 1998 reprenant l'ensemble des travaux réalisés sur la réaction de cyclopropanation indique que l'espèce carbénique de cuivre active ne peut être obtenue que si le cuivre est à son état d'oxydation (I). La réaction décrite par le groupe de Noyori étant complète à partir de précurseur métallique cuivre (II) implique que sa réduction s'est opérée *in situ*, en présence des réactifs. Il semblerait que la réduction du cuivre (II) en cuivre (I) soit assurée par le diazoacétate d'éthyle.<sup>147</sup> Par la suite, et dans la plupart des cas, les auteurs ont utilisé un réducteur, la phénylhydrazine, pour favoriser ce changement d'état.

Nous avons donc choisi de présenter les résultats de la littérature suivant la nature des sels métalliques employés (rhodium, ruthénium, cuivre, fer, cobalt, osmium...), en présence d'une variété de ligands structurellement différents.<sup>148</sup>

### i. Utilisation de sels de cuivre

- Avec des dérivés de 2,2'-bipyridine

Le groupe de Malkov décrit en 2003 des ligands de type 2,2'-bipyridines chiraux (**A**) de symétrie C<sub>2</sub> pour des applications dans la réaction de cyclopropanation (Schéma 108).<sup>149</sup> Bien que l'excès diastéréoisomérique ne soit que de 24 % en faveur du composé *anti*, de bons ee sont obtenus pour chacun des deux diastéréoisomères (76 % et 74 %). Les différents substituants du motif bipyridine testés par les auteurs montrent qu'il est nécessaire d'utiliser

<sup>146</sup> H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 5239-5244

<sup>147</sup> M. P. Doyle, M. N. Protopopova *Tetrahedron* **1998**, 54, 7919-7946

<sup>148</sup> H. Pellissier *Tetrahedron* **2008**, 64, 7041-7095

<sup>149</sup> A. V. Malkov, D. Pernaazza, M. Bell, M. Bella, A. Massa, F. Teplý, P. Meghani, P. Kočovský *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4727-4742

des groupements très encombrants tels que les *tert*-butyles pour induire un maximum d'énantiosélectivité. En 2005, Gao *et al.* décrivent la synthèse et l'utilisation de bipyridines substituées par des diéthoxy-binaphthalènes (**B**).<sup>150</sup> Réalisée à 0°C, la catalyse de la réaction en présence de tels ligands permet d'obtenir un modeste ee de 51 % sur le composé *anti*, et avec une diastéréosélectivité relativement moyenne de 28 %.

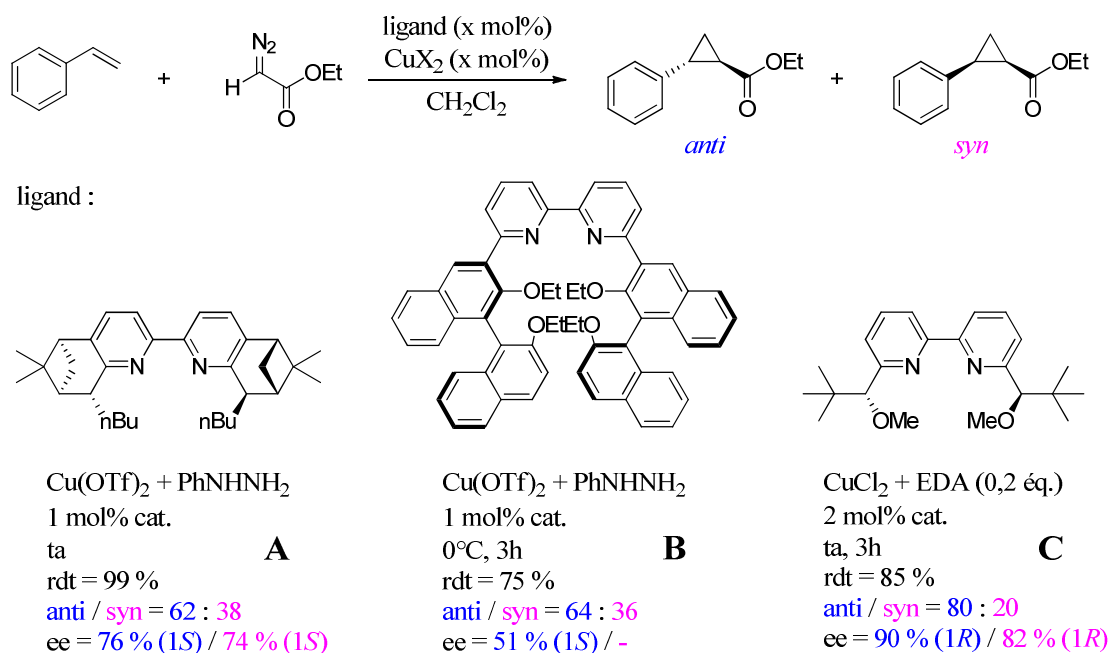


Schéma 108 – Utilisation de sels de cuivre (II) en présence de réducteur pour la cyclopropanation

Très récemment, l'équipe de Kwong montre l'efficacité de bipyridines portant des groupements méthoxy à chiralité centrale (**C**).<sup>151</sup> Grâce à ces ligands, les auteurs obtiennent une bonne diastéréosélectivité de 60 %, accompagnée de très bons ee de 90 % et 82 % respectivement pour chacun des composés *anti* et *syn*. Dans chaque exemple cité, les auteurs utilisent une source de cuivre (II). Il est toutefois nécessaire de noter que dans tous les cas, cette espèce métallique est réduite en cuivre (I), tantôt par l'addition de phénylhydrazine, tantôt par l'introduction préalable d'une quantité équivalente de diazoacétate d'éthyle (EDA).

<sup>150</sup> X. -L. Bai, C. -Q. Kang, X. -D. Liu, L. -X. Gao *Tetrahedron : Asymmetry* **2005**, 16, 727-731

<sup>151</sup> W. -S. Lee, C. -T. Yeung, K. -C. Sham, W. -T. Wong, H. -L. Kwong *Polyhedron* **2011**, 30, 178-186



- Avec des dérivés de bis(oxazolines)

Le groupe d'Evans montre l'efficacité des ligands bis(oxazolines) (**A**) en tant que vecteur d'énantiosélectivité dans la réaction de cyclopropanation (Schéma 109).<sup>152</sup> En effet, les auteurs relèvent un ed de 46 % et d'excellents ee supérieurs à 97 % pour chacun des diastéréoisomères, en utilisant une source de cuivre (I). Récemment, le groupe de García décrit une étude mécanistique sur la cyclopropanation faisant notamment intervenir le ligand **B**, sujet de notre étude, dans laquelle la source de cuivre introduite est au degré d'oxydation (II).<sup>153</sup> Sans utiliser de réducteur supplémentaire, la réaction fonctionne avec un rapport diastéréoisomérique certes modeste de 20 %, mais avec une bonne énantiosélectivité (ee supérieurs à 81 %).

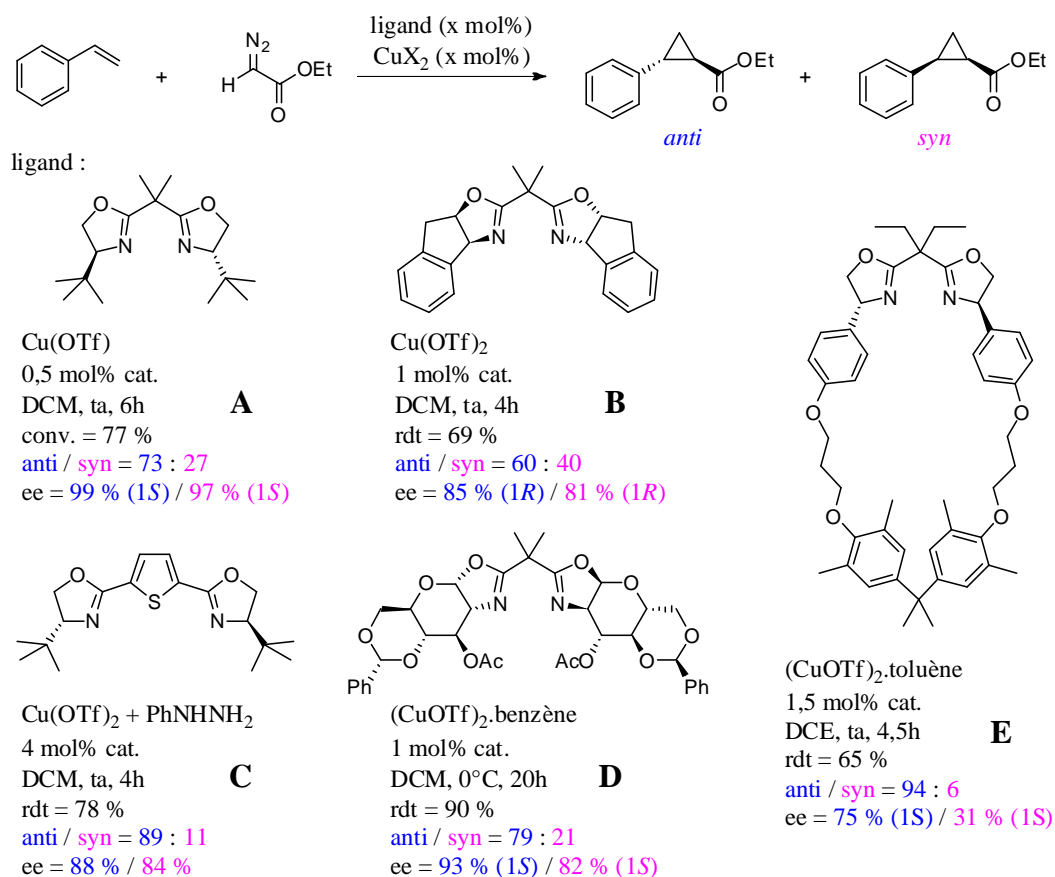


Schéma 109 – Utilisation de bis(oxazolines) pour la réaction de cyclopropanation

<sup>152</sup> D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726-728

<sup>153</sup> J. M. Fraile, J. I. García, A. Gissibl, J. A. Mayoral, E. Pires, O. Reiser, M. Roldán, I. Villalba *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8830-8839

L'équipe de Gao décrit en 2005 des ligands bisoxazolines à base de thiophène (**C**) pour promouvoir la réaction en présence de sels de cuivre (**I**).<sup>154</sup> De bons résultats sont obtenus, tant en diastéréosélectivité (ed = 78 %) qu'en énantiosélectivité (jusqu'à 88 % ee). De façon très originale, le groupe de Boysen a synthétisé et étudié le comportement de ligands bisoxazolines dérivés de glycosides (**D**) dans la catalyse énantiosélective de la formation de cyclopropanes.<sup>155</sup> Les produits de la réaction sont obtenus avec un ed de 58 % et avec de très bons ee allant jusqu'à 93 % pour l'isomère *anti* majoritaire. L'emploi de bisoxazolines macrocycliques (**E**) décrite par Žinić *et al.* permet d'augmenter le rapport diastéréoisomérique à son maximum (ed = 88 %), avec un ee de 75 % sur le composé *anti*.

- Avec d'autres ligands azotés tridentates

Très récemment, le groupe de Burzlaff a décrit une série de ligands à base de deux noyaux pyrazoles.<sup>156</sup> Le ligand tridentate **A** (Schéma 110) coordinant un sel de cuivre **I** permet de réaliser la transformation avec un modeste rendement (30 %) et diastéréosélectivité (ed = 22 %). Un ee de 69 % est cependant relevé pour le composé *anti*, alors qu'il n'est que de 11 % pour le produit *syn*.

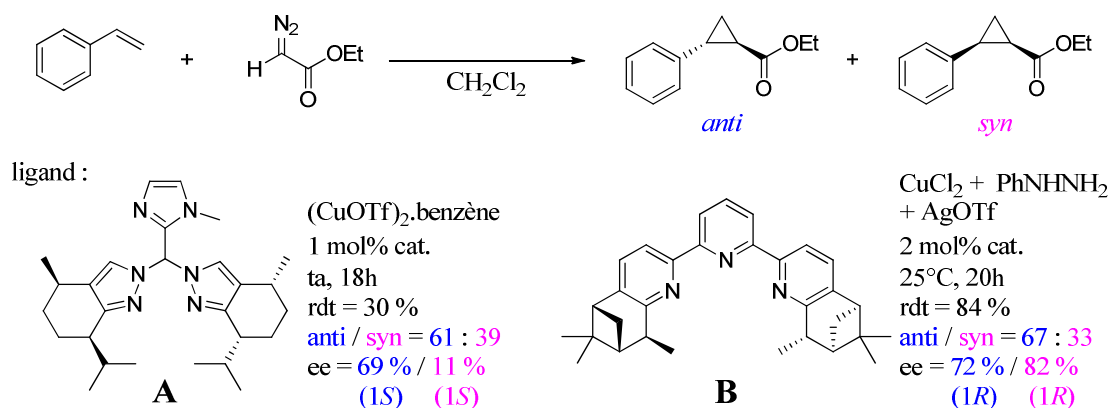


Schéma 110 – Utilisation de sels de cuivre en présence de ligands azotés

<sup>154</sup> M. Z. Gao, B. Wang, D. Kong, R. A. Zingaro, A. Clearfield, Z. L. Xu *Synthetic Comm.* **2005**, *35*, 2665-2673

<sup>155</sup> T. Minuth, M. Irmak, A. Groschner, T. Lehnert, M. M. K. Boysen *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 997-1008

<sup>156</sup> T. Godau, S. M. Bleifu, A. L. Muller, T. Roth, S. Hoffmann, F. W. Heinemann, N. Burzlaff *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 6547-6554

Le groupe de Kwong décrit en 2010 la synthèse et les applications de ligands terpyridines tridentates (**B**).<sup>157</sup> Par réduction du sel de cuivre (II) *in situ* grâce à la phénylhydrazine, les auteurs ont pu mettre en évidence de bonnes énantiosélectivités avec des ee allant jusqu'à 82 %, malgré un rendement modeste de 34 %. Cependant, ces ligands ont également été étudiés en présence de sels de rhodium et de ruthénium, qui font l'objet des deux paragraphes qui suivent.

## ii. Utilisation de sels de rhodium

Pour ce qui est de l'utilisation de sels de rhodium dans la catalyse de la réaction de cyclopropanation [2+1], des ligands bidentates variés ont pu être mis en évidence. Nous présentons dans cette partie, une série de trois exemples récents de l'emploi de sels bimétalliques de rhodium (II), suivie par une seconde approche concernant des complexes monométalliques.

### • Espèces bimétalliques

Le groupe de Corey décrit en 2004 l'application de complexes de rhodium portant trois ligands asymétriques dérivés de la (1*R*,2*S*)-diphényléthylènediamine (**A**).<sup>158</sup> Ces derniers permettent de promouvoir la réaction avec un rendement modeste de 34 %, pour une majorité de composé *syn* (Schéma 111). D'excellents ee sont également obtenus pour chacun des diastéréoisomères (respectivement 94 % et 99 % pour les produits *anti* et *syn*). L'étude de catalyseurs portant des dérivés succinimides d'acides aminés comme ligands a été envisagée par Davies *et al.*, sur des substrats de type trifluorodiazopropionates.<sup>159</sup> Ainsi, les auteurs montrent l'importance du choix de solvant en augmentant les ee jusqu'à 98 % par l'utilisation de trifluorotoluène (TFT). Après optimisation sur sa structure, le complexe **B** aura permis l'obtention d'un très bon rendement de 94 % en faveur du composé *anti*.

---

<sup>157</sup> C. -T. Yeung, W. -S. Lee, C. -S. Tsang, S. -M. Yiu, W. -T. Wong, W. -Y. Wong, H. -L. Kwong *Polyhedron* **2010**, *29*, 1497-1507

<sup>158</sup> Y. Lou, M. Horikawa, R. A. Kloster, N. A. Hawryluk, E. J. Corey *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8916-8918

<sup>159</sup> J. R. Denton, D. Sukumaran, H. M. Davies *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2625-2628

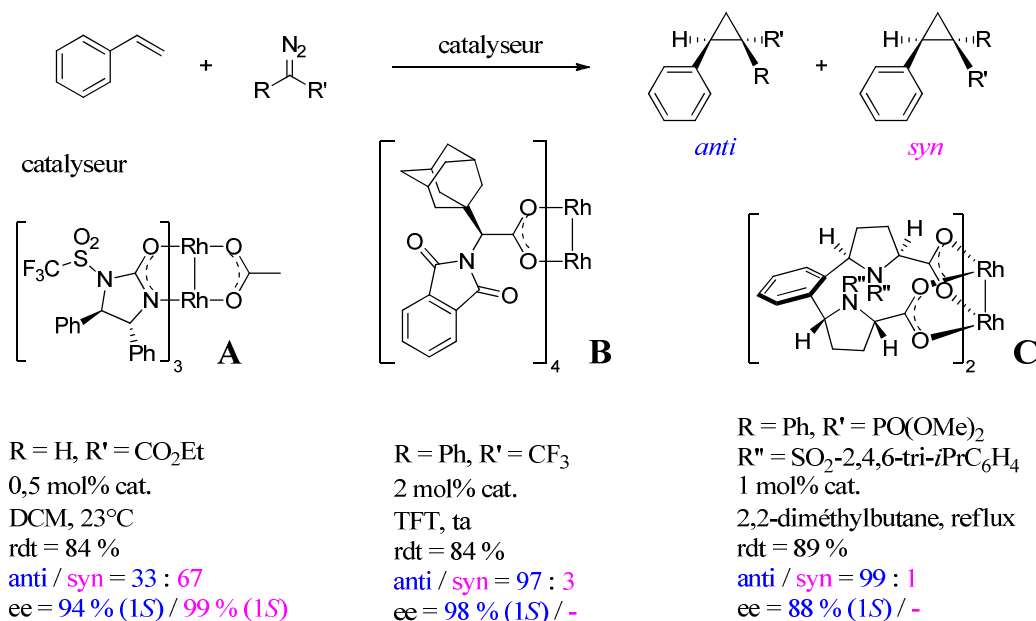


Schéma 111 – Utilisation de sels de rhodium bimétalliques pour la cyclopropanation

Le même groupe propose également l'étude de ligands tétradentates issus de dimères de prolines (C).<sup>160</sup> Des oléfines gem disubstituées phosphorées sont engagées dans la cyclopropanation avec d'excellents ee allant jusqu'à 98 % en faveur du composé *anti*, accompagnés de bons ee pouvant atteindre 88 % pour l'exemple cité.

- *Espèces monométalliques*

Bien que plus rarement décrits, les complexes monométalliques de rhodium ont été testés par différentes équipes. Le groupe de Tilley utilise ainsi des ligands bisoxazolines complexés avec du rhodium (I) (A) pour promouvoir la réaction entre le styrène et le diazoacétate d'éthyle avec une diastéréosélectivité relativement modeste de 26 % en faveur du composé *anti* et un ee maximum de 74 % sur ce même produit (Schéma 112).<sup>161</sup> Lorsque le diazomalonnate de méthyle est utilisé dans la réaction, il n'est possible de former que deux énantiomères. L'équipe d'Hayashi décrit cette réaction énantiosélective en présence d'un des rares exemples de complexe de rhodium ligandé par un diène chiral (B).<sup>162</sup> Bien qu'il soit

<sup>160</sup> H. M. L. Davies, G. H. Lee *Org. Lett.* **2004**, 6, 2117-2120

<sup>161</sup> J. R. Krumper, M. Gerisch, J. M. Suh, R. G. Bergman, T. D. Tilley *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9705-9710

<sup>162</sup> T. Nishimura, Y. Maeda, T. Hayashi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7324-7327

alors nécessaire de réaliser la réaction à 60°C pour obtenir un rendement de 86 %, un très bon excès énantiomérique de 89 % est obtenu pour le cyclopropane final.

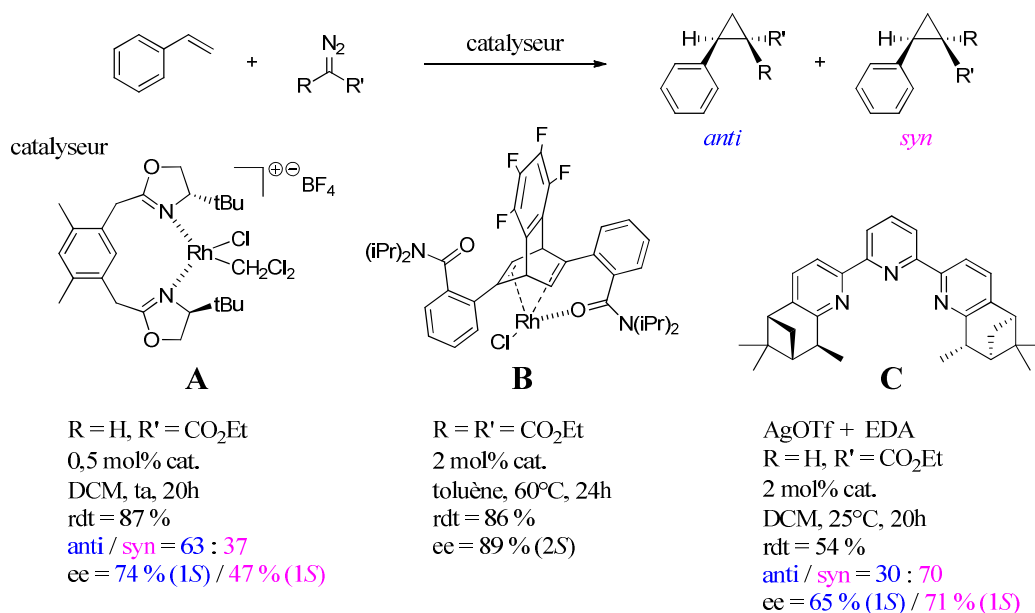


Schéma 112 – Utilisation de sels de rhodium monométalliques pour la cyclopropanation

Finalement, les terpyridines ont également été étudiées comme ligands du rhodium (III) (C).<sup>151</sup> Dans ce cas, la diastéréosélectivité est inversée avec un ed de 40 % en faveur du composé *syn*. Par ailleurs, en comparaison des complexes précédemment décrits, l'énantiosélectivité du système est moindre, avec un ee maximum de 71 % pour le composé *syn*.

Il existe donc de nombreux système catalytiques à base de rhodium, efficaces en termes d'énantio- et de diastéréosélectivité, que ce soit par l'utilisation d'espèces mono- ou bimétalliques.

### iii. Utilisation de sels de ruthénium

Les quatre exemples décrits dans ce paragraphe traitent de complexes de ruthénium (II). Les bis(oxazolines) peuvent être de bons ligands pour de tels sels métalliques, comme montré dans le Schéma 113. Le groupe de Nishiyama propose l'emploi d'un complexe de ruthénium (II) rendu monomérique par la coordination d'une molécule d'eau (A).<sup>163</sup> Un faible taux

<sup>163</sup> J. -I. Ito, S. Ujiie, H. Nishiyama *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4986-4990

catalytique de 0,5 mol% est suffisant aux auteurs pour obtenir d'excellents résultats en terme d'activité, de diastéréosélectivité (ed = 86 %) et d'énantiosélectivité (ee = 98 % pour le composé *anti* majoritaire).

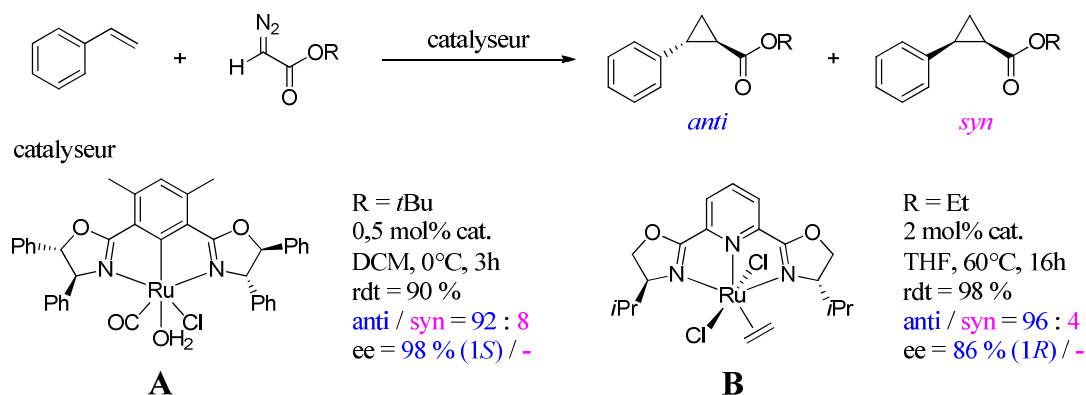


Schéma 113 – Utilisation de complexes de ruthénium en présence de bis(oxazolines)

En 2003, Deshpande *et al.* avaient déjà utilisé le ligand de Nishiyama (**B**) de type PyBOX pour réaliser la cyclopropanation avec un très bon ed de 92 % et un bon ee de 86 %.<sup>164</sup>

Le groupe de Scialdone montre l'intérêt des complexes ruthénium (II)-salens (**A**) comme catalyseurs efficaces de l'addition [2+1] de composé diazo sur des oléfines (Schéma 114).<sup>165</sup>

En effet, d'excellents rendements (99 %) et stéréosélectivités (ed = 92 %, ee atteignant 99 %) sont observés grâce à ce type de complexes, en seulement une heure.

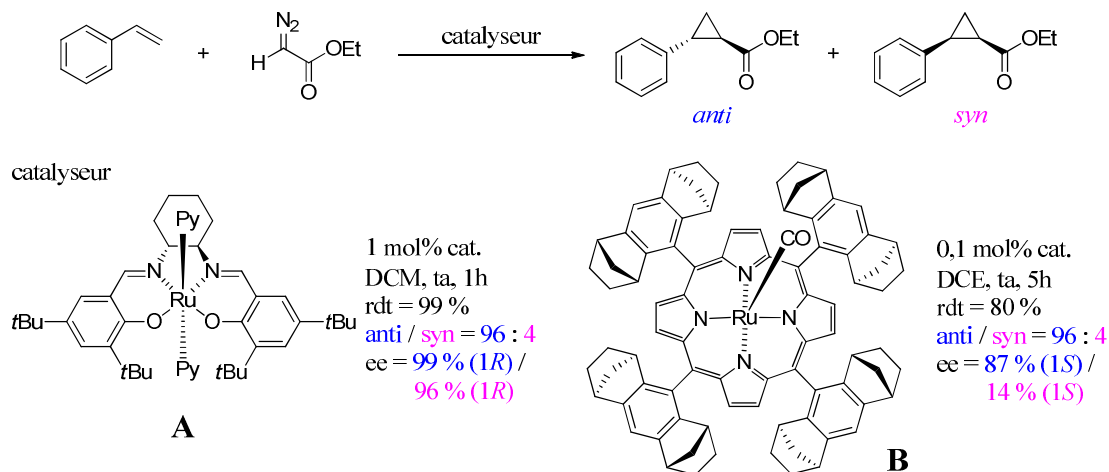


Schéma 114 – Utilisation de complexes de cuivre en présence de salens ou de porphyrines

<sup>164</sup> J. H. Simpson, J. Godfrey, R. Fox, A. Kotnis, D. Kacsur, J. Hamm, M. Totelben, V. Rosso, R. Mueller, E. Delaney, R. P. Deshpande *Tetrahedron : Asymmetry* **2003**, *14*, 3569-3574

<sup>165</sup> J. A. Miller, E. J. Hennessy, W. J. Marshall, M. A. Scialdone, SB. T. Nguyen *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7884-7886

De façon originale, le groupe de Berkessel attache des groupements octahydro-anthracènes sur des porphyrines de façon à former un complexe chiral avec du ruthénium-carbonyle (**B**).<sup>166</sup> Les auteurs décrivent la réaction de cyclopropanation avec une très bonne diastéréosélectivité de 92 % et un bon excès énantiomérique de 87 % sur le composé majoritaire *anti*. L'excès énantiomérique du produit *syn* reste cependant très faible (14 %).

Nous avons pu noter au cours de nos recherches bibliographiques que d'autres sels métalliques moins décrits peuvent être engagés dans la catalyse asymétrique de la cycloaddition [2+1]. Il s'agit principalement de sels de cobalt (II) ou (III) en présence de porphyrines<sup>167</sup> ou de salens<sup>168</sup> chiraux, de fer III ligandé par des porphyrines asymétriques<sup>169</sup>, ou encore de palladium.<sup>170</sup>

Il existe donc une multitude de sels métalliques pouvant être employés pour la catalyse de la réaction de cyclopropanation d'oléfines par décomposition de composés diazo. Une large variété de ligands différents par leurs structures et leurs symétries ont pu être mis en évidence au cours des dernières années, étudiés principalement avec le styrène en présence de diazoacétate d'éthyle, réaction test, mais dont les produits peuvent être obtenus avec des diastéréosélectivités totales et d'excellents excès énantiomériques.

### c) *Recyclage de catalyseurs pour la réaction de cyclopropanation*

Quelques groupes de recherche se sont également attelés au recyclage des complexes précédemment décrits. Nous présenterons ici quelques exemples de recyclage de catalyseurs formés à partir de sels de cuivre, de rhodium et de ruthénium, constituant l'essentiel des travaux pour la réaction de cyclopropanation au cours de la dernière décennie.

---

<sup>166</sup> A. Berkessel, P. Kaiser, *J. Lex Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4746-4756

<sup>167</sup> S. Zhu, X. Xu, J. A. Perman, X. P. Zhang *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12796-12799

<sup>168</sup> T. Uchida, T. Katsuki *Synthesis* **2006**, *10*, 1715-1723

<sup>169</sup> T. -S. Lai, F. -Y. Chan, P. -K. So, D. -L. Ma, K. -Y. Wong, C. -M. Che *Dalton Trans.* **2006**, 4845-4851

<sup>170</sup> Y. Zhang, J. Wang *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1015-1026

### i. Recyclage de complexes de cuivre

- De façon covalente

Dans le Schéma 115, nous présentons trois exemples d'hétérogénéisation de complexes de cuivre coordonnés par des dérivés oxazolines. Gawalt *et al.* proposent l'immobilisation de *t*Bu-BOX par l'intermédiaire de thioalcanes auto-assemblés en monocouches sur des particules d'or (A).<sup>171</sup> Cinq cycles successifs sont réalisés grâce à ce catalyseur et les auteurs notent une bonne conservation des rendements et des diastéréosélectivités, mais avec cependant une légère baisse des ee qui passent de 92 % pour le premier cycle à 80 % au dernier.

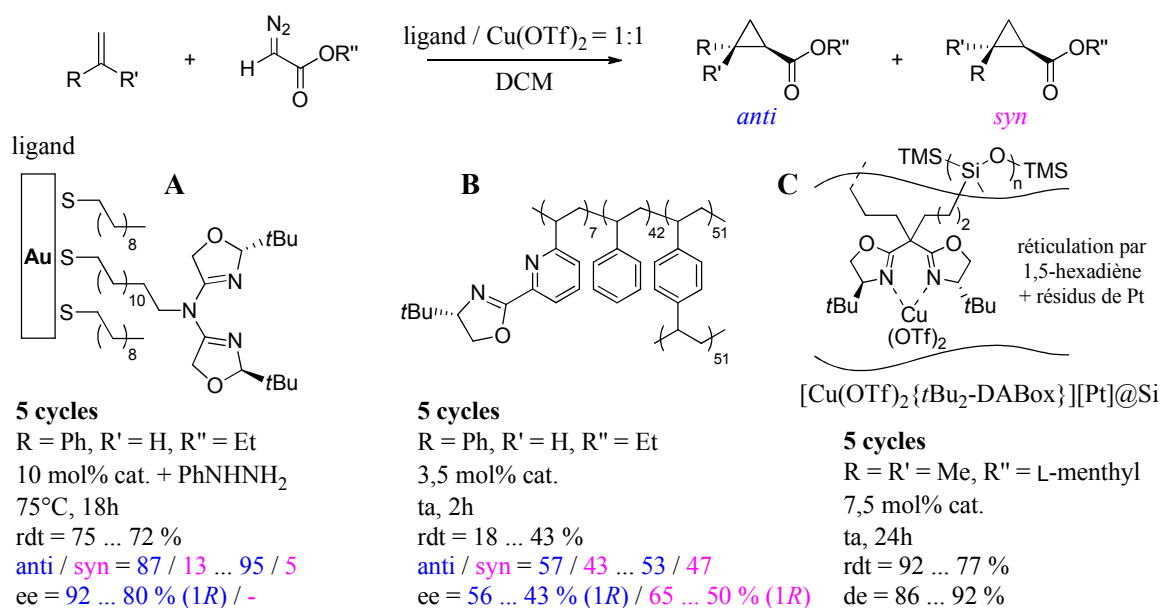


Schéma 115 – Recyclage de complexes de cuivre

C'est à du styrène polymérisé *in situ* en présence de pyridines-mono(oxazolines) que le groupe de Martinez-Merino s'intéresse.<sup>172</sup> Par coordination de triflate de cuivre (II) avec le ligand **B**, les auteurs montrent qu'il est possible de recycler le catalyseur par simple filtration du milieu réactionnel, en gardant une diastéréosélectivité constante, contrairement à l'énantiosélectivité qui a plutôt tendance à diminuer au cours de la procédure. Les auteurs proposent également l'étude de ce complexe insoluble dans une procédure de flux continu, par encapsulation dans un mini-réacteur. Grâce à cette méthode, une série successive d'introduction des substrats a été entreprise, fournissant les produits de cyclopropanation avec

<sup>171</sup> C. C. Paluti, E. S. Gawalt *Journal of Catalysis* **2009**, 267, 105-113

<sup>172</sup> C. Aranda, A. Cornejo, J. M. Fraile, E. García-Verdugo, M. J. Gil, S. V. Luis, J. A. Mayoral, V. Martinez-Merino, Z. Ochoa *Green Chem.* **2011**, 13, 983-990



des *ee* constants et similaires à ceux observés dans les conditions précédemment décrites. Seul le rendement en produit final a tendance à diminuer au cours de la procédure, ce qui a été attribué au relargage partiel du cuivre en solution. En 2011, l'équipe de Nagashima montre l'intérêt des supports silylés dans l'hétérogénéisation de bisoxazolines, ainsi que leur réutilisation.<sup>173</sup> La construction de la matrice contenant le ligand asymétrique par hydrosilylation se fait par catalyse au platine et celle-ci est directement utilisée, en présence des résidus métalliques et après coordination aux sels de cuivre (**C**). Le recyclage de ce matériau permet d'observer une bonne conservation de la diastéréosélectivité (utilisation du diazoacétate de L-menthyle) et des rendements au cours de cinq cycles successifs.

- *De façon non-covalente*

De façon originale, le groupe de Garcíá décrit en 2008 des motifs aza-bisoxazolines sous formes dimériques, polymérisés grâce à la complexation des atomes de cuivre (**A**).<sup>174</sup> Ces polymères de coordination ont pu être utilisés au cours de six cycles successifs (Schéma 116) avec une perte de l'activité catalytique, une légère baisse des *ee* et de la diastéréosélectivité au cours de la procédure. Le polymère utilisé se trouve être soluble en présence du composé diazo, mais devient insoluble dans le DCM une fois celui-ci consommé. Cela peut expliquer la baisse progressive des valeurs obtenues, par un partiel relargage de l'espèce catalytique en solution. Fraile et Mayoral décrivent très récemment l'utilisation de supports solides anioniques de tungstophosphates pour le greffage électrostatique d'espèces chargées positivement, comme les complexes de cuivre I (**B**).<sup>175</sup> Grâce à cette méthode, six cycles successifs ont pu être mis en œuvre avec une bonne conservation des rendements, mais en observant toutefois une diminution des valeurs de stéréosélectivités, au niveau des *ed* et des *ee* qui passent de 95 % à 83 % pour le composé *anti* majoritaire. La baisse des valeurs observées a été attribuée ici à la partielle désactivation du catalyseur au cours du recyclage, probablement due à l'absorption des produits secondaires tels que le fumarate et le maléate issus de la dimérisation du composé diazo.

---

<sup>173</sup> Y. Motoyama, T. Nishikata, H. Nagashima *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 78-82

<sup>174</sup> J. I. Garcíá, B. López-Sánchez, J. A. Mayoral *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4995-4998

<sup>175</sup> M. R. Torviso, M. N. Blanco, C. V. Cáceres, J. M. Fraile, J. A. Mayoral *Journal of Catalysis* **2010**, *275*, 70-77

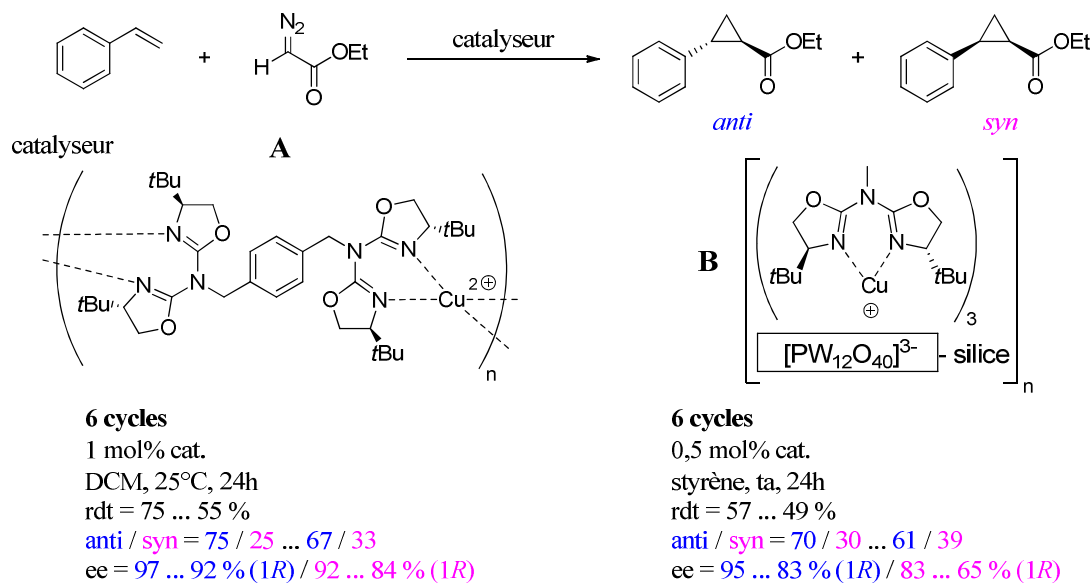


Schéma 116 – Recyclage de complexes de cuivre grâce à des interactions non covalentes

### ii. Recyclage de complexes de rhodium

En 2004, le groupe de Davies propose l'immobilisation de complexes de rhodium (II) bimétallique par interaction avec une résine de Wang modifiée par des groupements pyridinyles (**A**).<sup>176</sup> Par coordination du complexe via un des deux atomes de rhodium sur ceux-ci, les auteurs réussissent à recycler quatorze fois le catalyseur avec une excellente conservation des valeurs de stéréosélectivité (ee stable de 85 %). Dans le cas présent, la récupération du complexe immobilisé se fait par simple filtration du milieu réactionnel (Schéma 117). Biffis *et al.* décrivent plus tard une procédure de recyclage de dérivés tétraprolinates de dirhodium (**B**) basée sur la solubilité de groupements perfluorés dans différents solvants.<sup>177</sup> La méthode consiste en la réalisation de la transformation dans un solvant perfluoré (le perfluorométhylcyclohexane) solubilisant le complexe, puis en l'extraction des produits de la solution par un lavage de la phase fluorée par un solvant apolaire tel que le pentane, non solubilisant de l'espèce catalytique. De cette manière, les auteurs réussissent à réaliser trois cycles consécutifs avec un maintien de la diastéréosélectivité autour d'une valeur de 96 %. Une certaine baisse des rendements est toutefois notée, bien que les excès énantiomériques restent relativement stables avec un maximum de 74 % pour le composé *anti*.

<sup>176</sup> H. M. L. Davies, A. M. Walji, T. Nagashima *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4271-4280

<sup>177</sup> A. Biffis, M. Braga, S. Cadamuro, C. Tubaro, M. Basato *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1841-1844

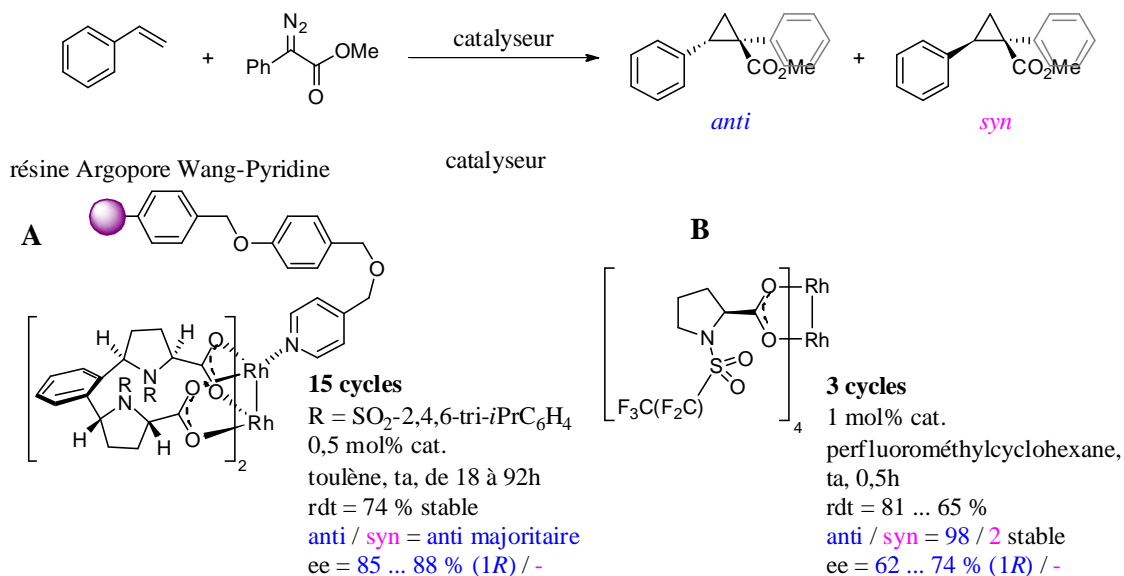


Schéma 117 – Recyclage de complexes de rhodium

### iii. Recyclage de complexes de ruthénium

Les deux exemples qui suivent traitent de l'immobilisation par liaisons covalentes de complexes de ruthénium sur des supports de type styrènes copolymérisés. Le greffage covalent de phényloxazolines est ainsi décrit par le groupe d'Isawa (A, Schéma 118).<sup>178</sup> L'espèce chirale de ruthénium (II) est donc engagée dans onze cycles successifs de la réaction de cyclopropanation avec des rendements (90 %), une diastéréosélectivité (ed = 52 %) et une énantiosélectivité (ee = 96 %) constants tout au long de la procédure de recyclage.

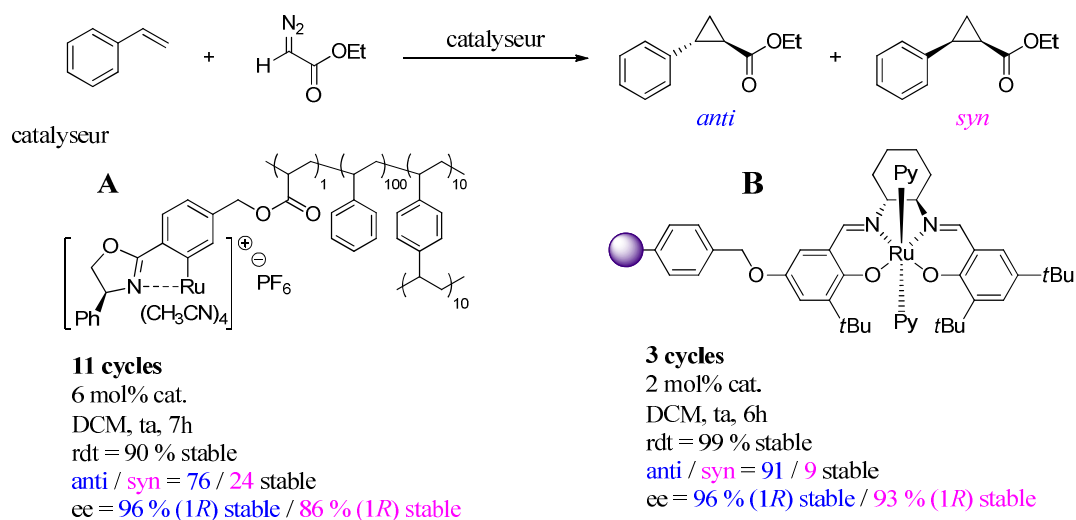


Schéma 118 – Recyclage de complexes de ruthénium

<sup>178</sup> A. -M. Abu-Elfotouh, P. Phomkeona, K. Shibatomi, S. Isawa *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8439-8443

En 2009, l'équipe de Jones hétérogénéise de façon covalente des complexes de ruthénium (II)-salens (**B**).<sup>179</sup> Grâce à cette matrice chirale, les auteurs mettent en évidence un système catalytique très stable, tant du point de vue de l'activité avec des rendements constants (99 %) que de la stéréodiscrimination (ed stables de 82 % et ee stables de 96 % et 91 % respectivement pour les composés *anti* et *syn*).

Pour conclure sur le recyclage de catalyseurs pour la réaction de cyclopropanation, il existe différentes voies d'hétérogénéisation des complexes de cuivre, de rhodium et de ruthénium plus ou moins efficaces. Il est possible de réaliser quinze cycles successifs de la réaction sans perte d'activité et d'énantiosélectivité grâce aux résines de polyéthylène glycols à groupements pyridinyles permettant la coordination de sels de rhodium. Les sels de ruthénium sont facilement réutilisables dix fois par greffage de phényloxazolines sur du polystyrène. Quant aux complexes de cuivre, un maximum de six cycles a pu être mis en évidence grâce à des méthodes de recyclage basées sur des interactions non covalentes. Les interactions électrostatiques avec des tungstophosphates ou encore la formation de polymères de coordination permettent l'obtention d'ee semblables aux conditions homogènes. Cependant, les rendements ont une légère tendance à diminuer au cours des différentes procédures. Nous avons donc décidé de réaliser la transformation en présence de notre complexe Cu(OTf)<sub>2</sub>-**BOX-9** / **TNF** de manière à essayer de reproduire les résultats de catalyses homogènes sur plusieurs cycles successifs.

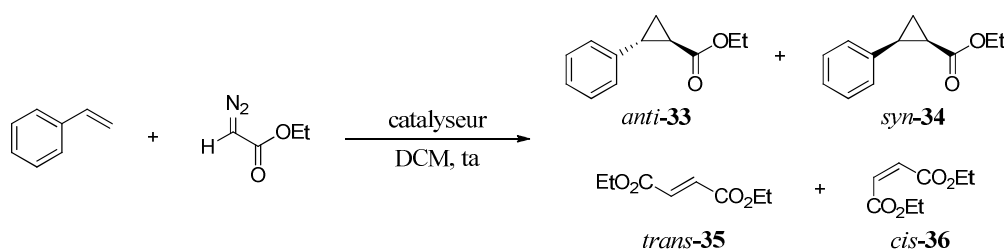
## **2. Procédure de recyclage de CTC pour la réaction de cyclopropanation**

D'après la procédure décrite par Garcia *et al.*,<sup>153</sup> il n'est pas nécessaire d'utiliser une source de cuivre (I) pour réaliser la transformation. En effet, il semblerait que le diazoacétate d'éthyle suffisse à la réduction du cuivre (II) en cuivre (I), comme vu précédemment. Nous avons donc réalisé des tests préliminaires permettant d'optimiser les conditions réactionnelles (Tableau 24).

La réaction a tout d'abord été réalisée en présence d'acétate de rhodium de manière à obtenir les adduits de cyclopropanation de façon racémique. La réaction en présence de sels de

<sup>179</sup> C. S. Gill, K. Venkatasubbaiah, C. W. Jones *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1344-1354

rhodium est réalisée avec un taux catalytique de 2 mol%, en procédant à l'addition lente de la solution contenant le diazoacétate d'éthyle (10 h) au milieu réactionnel contenant le catalyseur et le styrène dans le dichlorométhane. Nous n'avons pas relevé la présence des produits de dimérisation (fumarate d'éthyle, **35** et maléate d'éthyle, **36**) dans le brut réactionnel final et les produits de cyclopropanation ont été obtenus avec un rendement de 86 % et un ee de 20 % en faveur du composé *anti*.



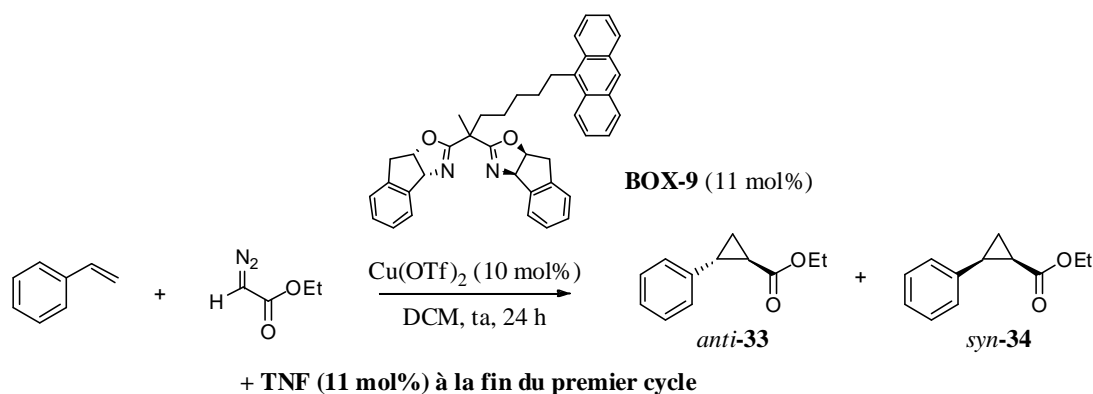
Catalyseur (mol%)	conv. (%)	rdt (%)	ratio <i>anti/syn/trans/cis</i> ( <b>33/34/35/36</b> )	ee <sub>33</sub> / ee <sub>34</sub> (%)
Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub> ( <b>2</b> )	>95	86	60/40/-/-	-
<b>BOX-7</b> -Cu(OTf) <sub>2</sub> ( <b>10</b> )	>95	88	33/22/26/19	87 / 87

Tableau 24 – Tests catalytiques

Lorsque la réaction a lieu en présence d'un complexe **BOX-7**-Cu(OTf)<sub>2</sub>, et lors d'une addition rapide du composé diazo (10 min), les deux produits de dimérisation sont obtenus à 45 %, en mélange avec les produits de cyclopropanation (55 %). Un rapport diastéréoisomérique de 60/40 en faveur du composé *anti* est observé, correspondant aux résultats décrits dans la littérature.

Une addition lente du composé diazo a donc été envisagée de manière à limiter au maximum la formation des produits de dimérisation. En effet les composés diazo, très réactifs, vont préférentiellement s'orienter vers la consommation de leur excès. Il est donc nécessaire de diminuer le plus possible leur concentration en présence du catalyseur de manière à ce que l'alcène puisse entrer en réaction avec l'espèce carbénique formée *in situ*.

La procédure de recyclage a donc été engagée en présence de Cu(OTf)<sub>2</sub>-**BOX-9** (Tableau 25), dans le dichlorométhane à température ambiante.



cycle	rdt (%)	anti/syn (33/34)	ee <sub>33</sub> (%)	ee <sub>34</sub> (%)
1	82	60 / 40	72	69
2	96	60 / 40	83	79
3	88	60 / 40	84	83
4	84	60 / 40	86	78
5	78	60 / 40	83	81
6	41	60 / 40	67	69

Tableau 25 – Recyclage de Cu(OTf)<sub>2</sub>-BOX-9 / TNF dans la réaction de cyclopropanation

La réalisation d'un premier cycle montre une baisse de l'énantiosélectivité en comparaison des résultats obtenus en conditions homogènes avec le ligand **BOX-7**. En effet, les ee ne sont que de 72 % et 69 % respectivement pour les composés *anti-33* et *syn-34* avec le ligand **BOX-9**, contre 87 % pour chacun des diastéréoisomères avec le ligand **BOX-7**. A partir du second cycle et jusqu'au cinquième cycle, un retour de l'énantiosélectivité est observé au dessus de 83 % pour *anti-33* et 78 % pour *syn-34*. Les faibles valeurs de ee obtenues au premier cycle peuvent donc être attribuées à la structure du ligand portant un groupement anthracène et au fait que le cuivre (II) doit se réduire *in situ* en cuivre (I) pour former l'espèce active. Le même temps de réaction est appliqué durant toute la procédure et une bonne conservation des rendements au dessus de 78 % est relevée jusqu'au cinquième cycle. Un rendement de 41 % est cependant observé au sixième cycle, ce qui peut être attribué à une perte d'activité du catalyseur. Celui-ci est accompagné d'une baisse de l'énantiosélectivité avec des valeurs n'atteignant plus que 69 % pour le composé *syn-34*.

Nous avons donc montré l'efficacité de notre procédure de recyclage à travers la réaction de cyclopropanation. Après un premier cycle de mise en place de l'espèce catalytique, quatre cycles stables ont pu être réalisés sans perte d'activité et d'énantiosélectivité, et comparables aux conditions homogènes de catalyse décrites dans la littérature. Il est également important de noter qu'aucun agent réducteur (hormis les substrats de la réaction) n'a été introduit pour former l'espèce active à partir du cuivre (II). La réalisation d'un sixième cycle montre toutefois la limite de recyclage du catalyseur, avec des valeurs de rendements et d'énantiosélectivité diminuées.

Des analyses de RPE sur un brut réactionnel issu d'une première utilisation du complexe  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-9** nous ont toutefois permis de détecter la présence de résidus de cuivre (II), ce qui signifie que la réduction de l'espèce métallique n'est pas complète en 24 heures avec un équivalent de composé diazo. Il est donc possible que la réduction complète du cuivre (II) en cuivre (I) se fasse au fil des différentes utilisations du complexe.

Parmi les différentes réactions pouvant être promues par des sels de cuivre en présence de bis(oxazolines), nous avons montré l'efficacité d'un système de recyclage basé sur la formation de complexes à transfert de charge. Les réactions de Diels-Alder, ène-carbonyle et de cyclopropanation ont ainsi pu être mises en évidence dans des procédures de recyclage stables en présence de triflate de cuivre avec dix utilisations successives dans la réaction ène-carbonyle et cinq utilisations pour la cyclopropanation.

### III. Procédure de recyclage multi-réactions

Ayant ainsi pu attester de la grande efficacité de notre méthode sur différentes réactions en employant la même source de sels métalliques, nous avons envisagé d'étudier la recyclabilité de notre complexe à travers une procédure multi-réactions.

A notre connaissance, deux exemples de procédures multi-réactions ont été décrits jusqu'à présent. L'équipe de Schulz décrit en 2009 l'utilisation de (*poly*)salen-thiophènes de chrome pour promouvoir à la suite les réactions d'addition de diméthylzinc (**eq. 1**), d'hétéro-Diels-Alder (**eq. 2**), de Henry (**eq. 3**) et d'ouverture d'époxydes (**eq. 4**).<sup>180</sup>

---

<sup>180</sup> A. Zulauf, M. Mellah, E. Schulz *Chem. Comm.* **2009**, 6574-6576

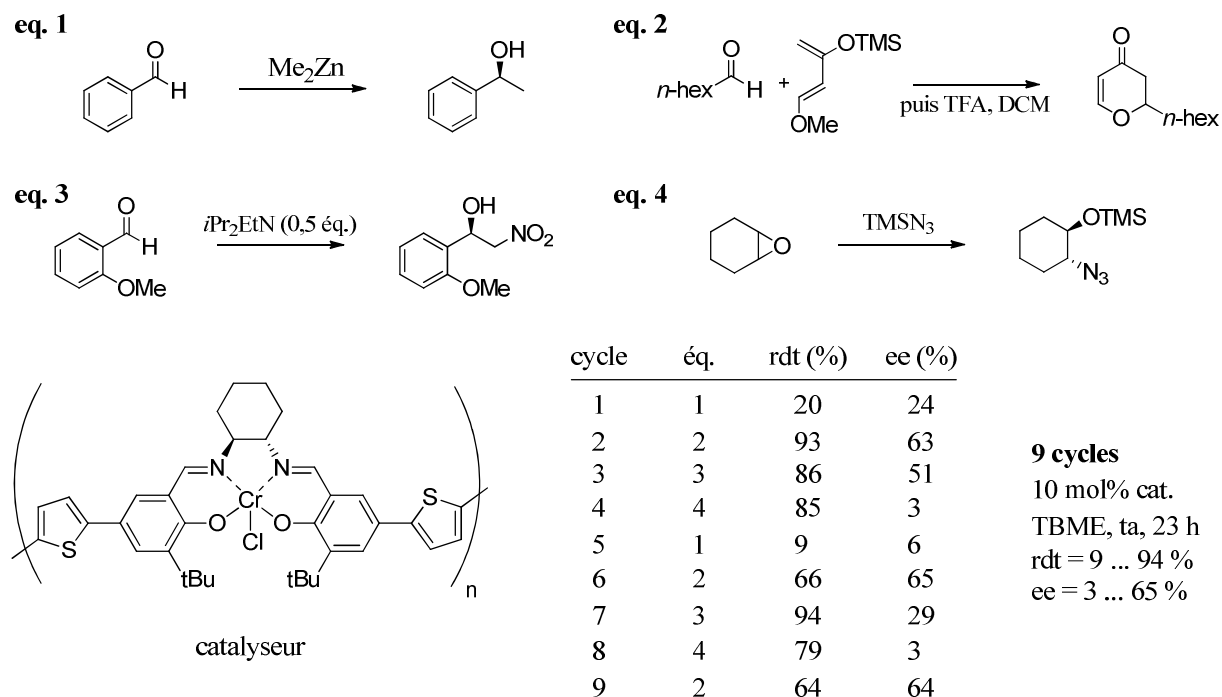


Schéma 119 – Procédure de recyclage multi-réactions de complexes de chrome

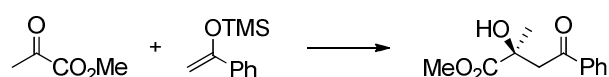
Dans cette procédure, neuf cycles ont été illustrés à travers les quatre réaction différentes. Pour la réaction d'addition de diméthylzinc sur le benzaldéhyde, un modeste ee de 24 % est relevé au premier cycle, avec un rendement de 20 % en produit isolé. En réitérant la réaction au cinquième cycle, les auteurs notent une baisse conséquente de ces deux valeurs (ee = 9 % et rdt = 6 %). Un deuxième cycle a été entrepris sur la réaction d'hétéro-Diels-Alder pour obtenir un rendement de 93 % accompagné d'un ee de 63 %. Cette même réaction a été étudiée aux cycles six et neuf, donnant lieu à des rendements décroissants mais à des ee stables supérieurs à 64 %. Au troisième cycle, c'est la réaction de nitroaldolisation qui est engagée, fournissant un rendement de 86 % et un ee de 51 %. Egalement engagée au septième cycle, une conservation du rendement est observée, bien que l'énantiosélectivité ne soit que de 26 %. L'ouverture d'époxyde a également été étudiée aux quatrième et huitième cycles, donnant des rendements supérieurs à 79 %, avec cependant des mauvais ee de seulement 3 %. Toutefois, il est important de préciser que dans chaque cas, les valeurs d'ee obtenues grâce au complexe sous forme polymérisée sont inférieures à celles obtenues en conditions homogènes de catalyse par des monomères. Ces valeurs restent cependant identiques à celles obtenues grâce à des lots neufs de catalyseurs polymérisés.



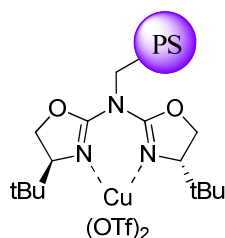
Finalement, cet exemple de procédure de recyclage multi-réaction s'avère relativement fragile vis-à-vis de l'activité et de l'énantiosélectivité de l'espèce catalytique. Les rendements ainsi que les ee ont tendance à baisser au fur et à mesure des réutilisations lorsqu'on compare les réalisations de deux réactions identiques.

Le groupe de Mayoral décrit en 2006 l'hétérogénéisation d'aza-bis(oxazolines) sur des résines de Merrifield pour le recyclage de complexes de cuivre dans des réactions de Mukaiyama aldol et de cyclopropanation (Schéma 120).<sup>181</sup>

eq. 1



eq. 2



catalyseur

cycle	éq.	rdt (%)	ee (%)
1	1	44	84
2	1	25	85
3	2	99	95 / 91

**3 cycles**

10 mol% cat.  
THF, ta, 24 - 48 h  
rdt = 25 ... 99 %  
ee = 84 ... 95 %

Schéma 120 – Procédure de recyclage multi-réactions de complexes de cuivre

Les auteurs décrivent ainsi trois cycles successifs d'une procédure multi-réactions en réalisant au premier et deuxième cycle, deux réactions de Mukaiyama aldol. Une bonne conservation des ee est observée mais avec toutefois une baisse du rendement de 44 % à 25 %. Un troisième cycle est alors engagé sur une réaction de cyclopropanation et de très bons rendements et ee sont obtenus à l'issue de cette dernière utilisation du catalyseur. Seulement trois cycles sont décrits dans cet article, avec une légère fragilité au niveau de la conservation des rendements.

Nous avons envisagé d'engager le complexe Cu(OTf)<sub>2</sub>-**BOX-9** dans une procédure de recyclage multi-réactions en réalisant les réactions précédemment étudiées (Schéma 121).

<sup>181</sup> J. M. Fraile, I. Pérez, J. A. Mayoral, O. Reiser *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1680-1688

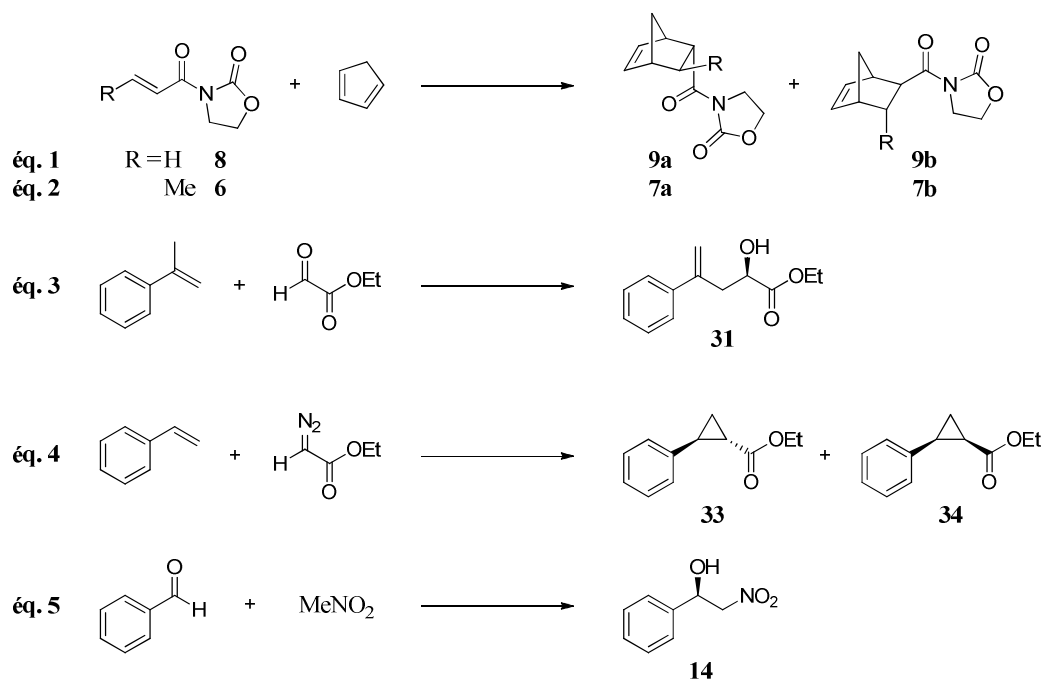


Schéma 121 – Différentes réactions pour la procédure de recyclage multi-substrats

Toutes les expériences de la procédure ont été faites dans le dichlorométhane (Tableau 26). Une première réaction de Diels-Alder est réalisée sur le substrat **8** (éq. 1) de manière à obtenir les cycloadduits **9a** et **9b** avec une excellente diastéréosélectivité pour le composé *endo*-**9a**. Ce dernier est obtenu avec un bon ee de 84 % et un rendement de 89 %. Après récupération du catalyseur par précipitation, un deuxième cycle de cette même réaction est engagé pour donner les mêmes résultats en termes de rendements (91 %), de diastéréosélectivité et d'énantiosélectivité (ee = 87 %). Au troisième cycle, c'est la *N*-acyloxazolidinone **7** qui est engagée dans la réaction de Diels-Alder (éq. 2). Les produits **8a** et **8b** sont ainsi obtenus avec un rendement de 45 %. Cette baisse de rendement peut être due à la partielle rétention des produits de la réaction précédente sur le sel métallique. Un ee de 64 % en faveur du composé *endo*-**8a** est relevé, correspondant à ce qui avait été observé dans des conditions homogènes de catalyse. Un retour du rendement à 87 % est noté au quatrième cycle de la cycloaddition avec le substrat **7**. Les rapports diastéro- et énantiomériques sont conservés entre le cycle 3 et le cycle 4. Ayant pu attester de la bonne conservation des caractéristiques du catalyseur durant les quatre premiers cycles, nous avons poursuivi par trois utilisations de l'espèce catalytique dans la réaction ène-carbonyl entre l' $\alpha$ -méthylstyrène et le glyoxylate d'éthyle (éq. 3). Au cinquième cycle, l'alcool homoallylique est isolé avec un bon rendement de 87 % et un ee de 68 %, analogue à celui observé auparavant. La même réaction a été le sujet d'étude des cycles 6 et 7. Une conservation du rendement au dessus de 89 % et de l'ee

(supérieur à 63 %) est observée au cours de ces deux cycles additionnels, montrant l'efficacité de notre procédure.

cycle	éq.	t(h)	T (°C)	rd <sup>a</sup>	rdt (%)	ee (%)
1	<b>1</b>	1	-40	> 95 / 5 <sup>b</sup>	89	84 <sup>c</sup>
2	<b>1</b>	1	-50	> 95 / 5 <sup>b</sup>	91	87 <sup>c</sup>
3	<b>2</b>	3	ta	82 / 18 <sup>b</sup>	45	78 <sup>c</sup>
4	<b>2</b>	3	ta	85 / 15 <sup>b</sup>	87	76 <sup>c</sup>
5	<b>3</b>	12	ta	-	87	68
6	<b>3</b>	12	ta	-	89	69
7	<b>3</b>	12	ta	-	91	63
8	<b>4</b>	24	ta	60 / 40 <sup>d</sup>	80	84 / 83
9	<b>4</b>	24	ta	64 / 36 <sup>d</sup>	61	86 / 86

<sup>a</sup> rapport diastéréoisomérique, <sup>b</sup> produit *endo* majoritaire, <sup>c</sup> ee du composé *endo*, <sup>d</sup> composé *anti* majoritaire

Tableau 26 – Procédure de recyclage multi-réactions – cycles 1 à 9

Deux cycles supplémentaires sont ensuite réalisés sur la réaction de cyclopropanation entre le diazoacétate d'éthyle et le styrène (éq. 4). A la suite du cycle 8, les cyclopropanes sont isolés avec un bon rendement de 80 % et un rapport diastéréoisomérique de 60 / 40 en faveur du composé *anti*. Des ee supérieurs à 83 % sont obtenus pour chacun des deux diastéréoisomères, analogues à ceux observés en conditions homogènes. Au neuvième cycle, une nouvelle cyclopropanation est engagée, donnant un rendement légèrement diminué (61 %), un rapport diastéréoisomérique similaire et des ee de 86 % pour chacun des composés *syn-34* et *anti-33*.

Ayant réalisé avec succès le recyclage de notre CTC, nous avons tenté de catalyser la réaction de Diels-Alder (éq. 1) dans les mêmes conditions que précédemment (Tableau 27). En une heure, aucun cycloadduit n'est observé. Nous avons montré par ailleurs que les composés diazo réduisent le cuivre (II) en cuivre (I), espèce active pour la formation de carbènes dans une réaction de cyclopropanation, mais inactive dans la catalyse de la réaction de Diels-Alder. Après deux cycles de cyclopropanation, il est donc possible que la totalité du cuivre (II) aie

été réduite. En effet, la réalisation d'un onzième cycle sur la même réaction faite en 18 heures montre une conversion complète des substrats de départ, mais avec un ee nul. C'est la réaction racémique non catalysée qui prédomine dans ce cas là. Cependant, et pour montrer que notre système était toujours actif et énantiosélectif, nous avons entrepris un douzième cycle sur la réaction de Henry (éq. 5) entre le benzaldéhyde et le nitrométhane, en présence d'une quantité catalytique de base (la triéthylamine). En effet, nous avons pu voir précédemment que cette réaction pouvait être promue par des sels de cuivre (II) ou de cuivre (I). Après 20 heures le  $\beta$ -nitroalcool **14** est isolé avec un modeste rendement de 12 %, mais avec un ee de 61 %. Cela signifie que l'espèce recyclée est toujours énantiosélective.

cycle	éq.	t(h)	T (°C)	rd <sup>a</sup>	rdt (%)	ee (%)
10	<b>1</b>	1	-40	nd	-	-
11	<b>1</b>	18	-40	> 95 / 5 <sup>b</sup>	78	0
12 <sup>c</sup>	<b>5</b>	20	ta	-	12	61

<sup>a</sup> rapport diastéréoisomérique, <sup>b</sup> produit *endo* majoritaire, <sup>c</sup> addition de triéthylamine (10 mol%)

Tableau 27 – Procédure de recyclage multi-réactions – cycles 10 à 12

Cette procédure de recyclage multi-réactions nous a permis de montrer la grande stabilité de notre système catalytique à travers son recyclage, et mettant en jeu différents substrats introduits successivement. Trois réactions ont ainsi pu être illustrées, fournissant des résultats analogues à ceux relevés en conditions homogènes de catalyse (Figure 20). Aucune baisse des énantiosélectivités n'a été observée au cours des réutilisations et nous avons constaté une bonne conservation des rendements réactionnels.

Ces résultats nous ont permis de faire un grand pas dans le recyclage d'une espèce catalytique possédant les avantages d'un catalyseur homogène, au niveau du temps de réaction et de l'énantiosélectivité, tout en pouvant être recyclé par précipitation et filtration.



Figure 20 – Recyclage multi-réactions





**Quatrième chapitre      Vers d'autres supports –  
Synthèse et applications de nouveaux ligands**





Dans ce chapitre, toujours consacré aux bis(oxazolines) chirales, nous traiterons de l'étude de différents groupements pouvant être introduits sur le ligand, mais également des modes d'hétérogénéisation envisageables pour la poursuite du travail concernant le recyclage de telles structures. Ainsi, dans un premier temps nous parlerons de la synthèse et des applications d'un ligand portant un groupement **TNF**, en catalyse homogène puis hétérogène. Une deuxième partie sera consacrée à l'étude de nouveaux supports de catalyse hétérogène avec l'introduction du charbon actif et du fullerène. Finalement, nous exposerons les perspectives de ce travail grâce à un nouveau ligand portant un groupement pyrényle et permettant des interactions  $\pi$ .

## I. Synthèse et applications d'une bis(oxazoline) portant un groupement trinitrofluorénone : **BOX-10**

Ayant montré l'efficacité du système  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-9** / **TNF**, nous avons voulu développer un système nouveau dans lequel le ligand porterait le groupement **TNF** pauvre en électrons et pouvant être hétérogénéisé par précipitation après formation du CTC, grâce à l'ajout d'anthracène. La synthèse du ligand **BOX-10** a donc été envisagée (Figure 21).

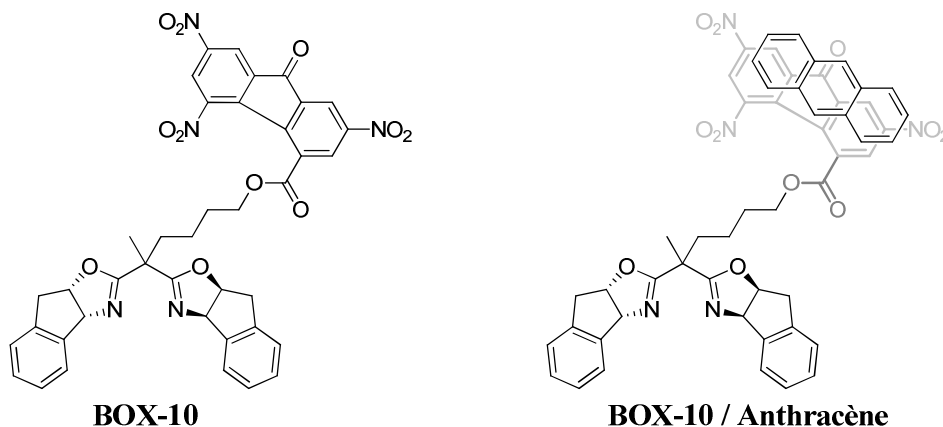


Figure 21 – Structure de **BOX-10** et du CTC correspondant

L'un des objectifs de la synthèse de ce nouveau ligand est de voir s'il est possible de récupérer le système catalytique en présence de polystyrène non modifié (riche en électrons), directement par interactions de type CTC. Cela serait très avantageux car il s'agit d'un matériau disponible dans le commerce à moindre coût, qu'il n'est pas nécessaire de modifier

de part sa composition en groupements aromatiques, et différentes tailles de billes peuvent être testées, avec des porosités variables.

## 1. Synthèse du ligand BOX-10

Le ligand **BOX-10** peut être synthétisé en trois étapes à partir des synthons précédemment décrits, le ligand **BOX-6** et l'acide **29**.

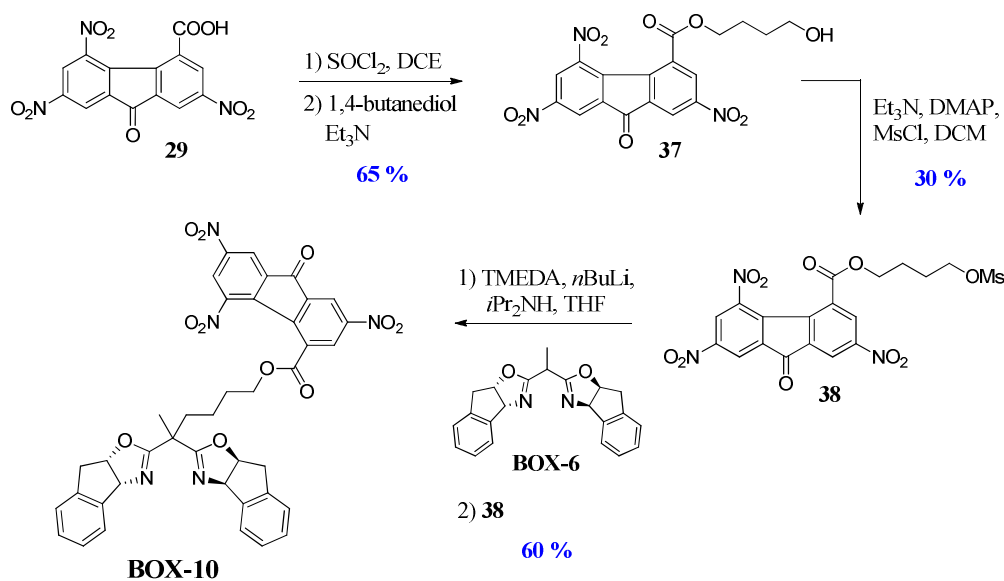


Schéma 122 – Synthèse de BOX-10

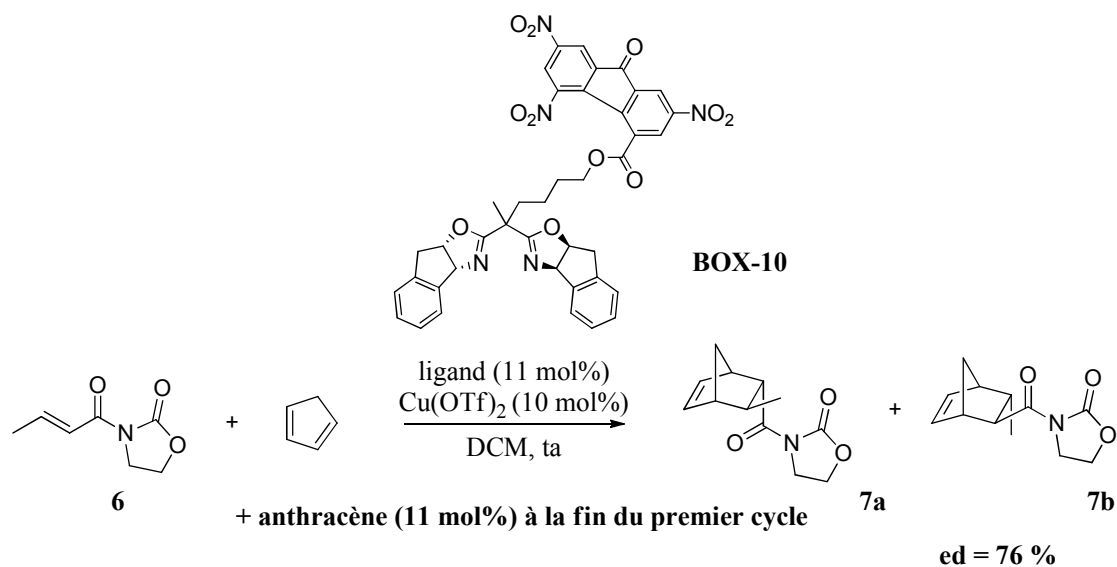
L'alcool **37** est synthétisé à partir de l'acide **29**. Ce dernier est transformé *in situ* en chlorure d'acide qui subit ensuite l'attaque nucléophile de l'alcoolate issu de la déprotonation du 1,4-butanediol par la triéthylamine. L'alcool **37** est ainsi obtenu avec un rendement de 65 %. La méthyloxylation de celui-ci est faite comme précédemment, dans le cas de l'anthracène, par déprotonation de la fonction alcool puis addition du chlorure de méthyle, pour conduire au composé **38** avec un rendement modeste de 30 %. Nous avons ensuite utilisé la **BOX-6** préalablement préparée et nous l'avons engagée en présence de LDA formée *in situ*. Le composé **38** est ensuite ajouté dans le dichlorométhane de manière à réaliser la substitution nucléophile du groupement méthyloxy par la **BOX-6**. Le ligand **BOX-10** est isolé avec un bon rendement de 60 %.

## 2. Applications à la réaction de Diels-Alder

De manière à valoriser l'intérêt de la synthèse d'un tel ligand, nous avons décidé de l'étudier dans la catalyse de la réaction de Diels-Alder entre une *N*-acyloxazolidinone et le cyclopentadiène.

### a) Recyclage après introduction d'anthracène

Le complexe est formé *in situ*, par addition du ligand en solution dans le dichlorométhane sur une suspension de triflate de cuivre dans le même solvant. Après une heure d'agitation à température ambiante, les substrats de la réaction sont introduits successivement. Les résultats sont présentés dans le Tableau 28.



cycle	t(h)	conv. (%)	rdt (%)	ee (%)
1	6	> 95	92	78
2	3	> 95	90	78
3	1,5	> 95	90	81
4	2	> 95	91	80
5	2	> 95	89	79
6	2	> 95	90	79

Tableau 28 – Recyclage de Cu(OTf)<sub>2</sub>-BOX-10 / anthracène pour la réaction de Diels-Alder

Un premier cycle de cycloaddition est réalisé entre la *N*-acyloxazolidinone **6** et le cyclopentadiène, pour fournir, en présence de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-10**, les produits **7a** et **7b** avec un bon rendement de 92 % en 6 heures. L'ed de la réaction est de 76 % en faveur du produit *endo*-**7a**. Ces résultats montrent que la modification du ligand par l'introduction du groupement **TNF** ne perturbe en rien l'énantiosélectivité et la diastéréosélectivité de la réaction, avec des valeurs comparables à celles obtenues dans des conditions homogènes de catalyse en présence du ligand **BOX-7**. A la fin du premier cycle, l'antracène est introduit pour former le CTC en solution. Après une heure d'agitation, le pentane est ajouté de manière à précipiter le complexe. Après filtration, celui-ci est engagé dans une nouvelle transformation de Diels-Alder avec les mêmes substrats. Cinq cycles supplémentaires sont ainsi réalisés. Nous avons pu constater une grande stabilité des valeurs d'énantiosélectivité, de diastéréosélectivité et de conversion au cours de la procédure. Il s'agit donc une nouvelle fois d'une méthode très efficace de recyclage du catalyseur pour la réaction de Diels-Alder, permettant d'allier les avantages de la catalyse homogène ainsi que la récupération de l'espèce catalytique.

Cependant, nous avons pu constater la présence d'antracène dans le brut réactionnel du premier cycle de catalyse. Or, avec une conversion totale de la *N*-acyloxazolidinone de départ et les rapports d'intégration du spectre  $^1\text{H}$  RMN correspondant à l'antracène, nous avons pu déterminer que la totalité de l'antracène ayant été introduits à la fin de la premier utilisation du catalyseur est présente dans le filtrat du brut réactionnel (Figure 22). Toutefois, il a été possible de réaliser six transformations successives par récupération de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-10** par addition de pentane, sans perte d'activité ou d'énantiosélectivité.

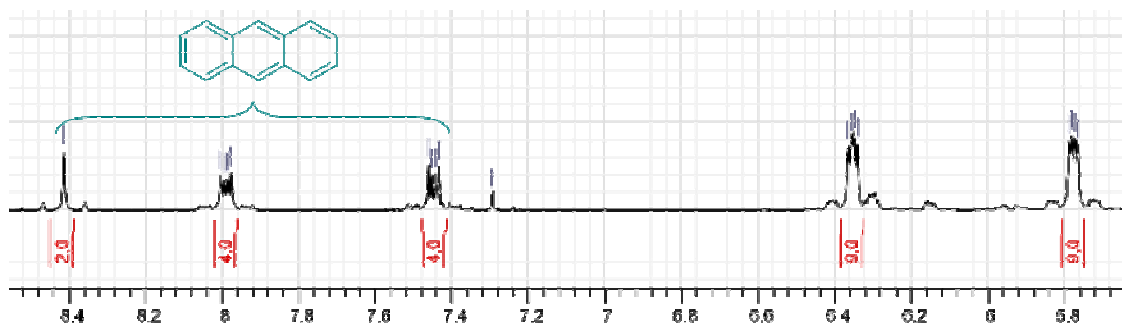


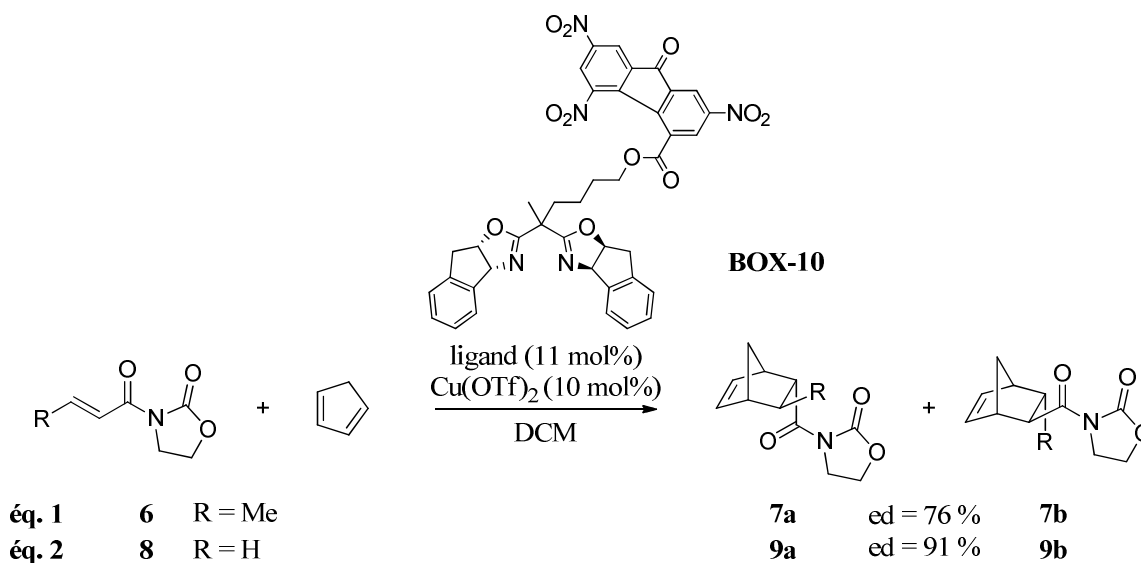
Figure 22 –  $^1\text{H}$  RMN – Rapports d'intégration anthracène / **7a+7b**

Nous avons donc supposé que la formation du CTC en solution ne se faisait pas comme dans le cas du ligand **BOX-9** avec la **TNF**. Sans avoir pu le vérifier expérimentalement, nous avons supposé qu'un repliement du ligand sur lui-même inhibant le caractère électroattracteur du groupement **TNF** était à l'origine de ce relargage d'antracène en solution.

De manière à prouver la non-assistance de l'antracène d'une quelconque manière, nous avons étudié la recyclabilité du complexe de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-10** sans ajout d'antracène, par simple addition de pentane à la fin de chaque cycle.

### b) *Recyclage direct par précipitation*

Comme précédemment, un premier cycle est réalisé entre le cyclopentadiène et le substrat **6** (éq. 1) après formation du complexe  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-10** *in situ*, dans le dichlorométhane à température ambiante pendant une heure. Après 3 heures de réaction, le pentane est ajouté et on note la précipitation instantanée d'un solide rouge. Le surnageant devient incolore. Après filtration et concentration du filtrat, le spectre  $^1\text{H}$  RMN ne révèle que la présence des cycloadduits en présence d'un reste de substrat, avec une conversion de 77 %. L'ed reste le même que précédemment, tout comme l'ee de 73 %. Le solide rouge ( $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-10**) est alors réengagé dans une nouvelle transformation de Diels-Alder entre le diénoophile **6** et le cyclopentadiène. Treize nouveaux cycles sont ainsi réalisés. On peut noter une parfaite stabilité des rendements supérieurs à 87 % à température ambiante, ainsi qu'une excellente conservation des ee allant jusqu'à 79 %, tout au long de la procédure de recyclage. Une amélioration des ee peut être observée aux cycles 12 et 14, avec l'abaissement de la température à respectivement  $-10^\circ\text{C}$  et  $-30^\circ\text{C}$ . Dans les deux cas, une baisse de la conversion est observée, accompagnée d'une hausse de l'énantiosélectivité pouvant alors atteindre 87 % (cycle 14,  $-30^\circ\text{C}$ ).



cycle	éq.	t(h)	T (°C)	conv. (%)	rdt (%)	ee (%)
1	1	1,5	ta	77	72	73
2	1	2,5	ta	> 95	89	76
3	1	2	ta	> 95	90	79
4	1	2	ta	> 95	87	79
5	1	2	ta	> 95	91	77
6	1	2	ta	> 95	89	78
7	1	1,5	ta	> 95	87	77
8	1	1,5	ta	> 95	90	78
9	1	1,5	ta	> 95	90	79
10	1	1,5	ta	> 95	91	79
11	1	1,5	ta	> 95	89	79
12	1	18	-10	88	83	84
13	1	1,5	ta	> 95	92	79
14	1	44	-30	48	40	87
15	2	3	-50	93	84	87
16	2	1,5	-50	> 95	88	87
17	2	1,5	-50	> 95	86	89
18	2	1,5	-50	> 95	87	88
19	2	1,5	-50	> 95	92	88
20	2	1,5	-50	> 95	90	85

Tableau 29 – Recyclage de Cu(OTf)<sub>2</sub>-BOX-10 par simple ajout de pentane et filtration

Dans le cadre d'une procédure de recyclage multi-subsstrats de notre espèce hétérogénéisable, nous avons poursuivi au cycle 15 avec l'introduction de la *N*-acyloxazolidinone **8** (éq. 2), de manière à valoriser la versatilité du catalyseur. Malgré ce changement de substrat, une très

bonne conversion est notée à la suite du quinzième cycle (93 %), ainsi qu'un très bon ee de 87 %, montrant une fois de plus l'analogie de notre catalyseur avec les conditions homogènes de catalyse par  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-7** et  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-9**. Nous avons donc réalisé cinq nouveaux cycles supplémentaires avec le substrat **8** à  $-50^\circ\text{C}$ . Aucune baisse des rendements n'est observée avec des valeurs dépassant 86 %, de même que l'énantiosélectivité avec des ee allant jusqu'à 89 %. La diastéréosélectivité de la réaction reste également constante avec des valeurs avoisinant 91 %.

Nous avons également réalisé la même procédure de recyclage sans addition d'anthracène au cours de six cycles successifs seulement avec le substrat **8**. Une stabilité des rendements au dessus de 85 %, des ee allant jusqu'à 90 % et de la diastéréosélectivité supérieure à 90 % est observée sur les produits **9a** et **9b**, pour des temps de réaction de 1,5 heure à  $-50^\circ\text{C}$  dans le dichlorométhane.

Vingt utilisations du catalyseur ont ainsi été réalisées avec succès, sans perte d'activité et d'énantiosélectivité au cours de la procédure. Il s'agit ici du meilleur exemple de recyclage de la réaction de Diels-Alder, qui plus est, par une approche multi-substrats. Nous avons donc réussi, grâce à la réutilisation du catalyseur et bien qu'un taux catalytique de 10 mol% soit nécessaire à l'accomplissement de chaque cycle, à abaisser la quantité de catalyseur nécessaire à transformer une certaine masse de produit. Avec vingt cycles successifs réalisés sans perte ni d'activité ni d'énantiosélectivité, la quantité de catalyseur correspond finalement à 0,5 mol%. Nous notons par ailleurs que l'addition d'anthracène n'est pas nécessaire à la formation d'un CTC. Nous supposons donc que la fonction **TNF** présente sur le ligand suffit à induire la précipitation par addition de pentane.

Par ailleurs, nous avons testé le recyclage de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-10** en présence de polystyrène non modifié (dans un rapport 1 / 8), matériau polyaromatique pouvant potentiellement interagir avec les groupements **TNF**. Les expériences ont été menées par introduction du complexe  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-10** sur une suspension de polystyrène 200 mesh dans le DCM. Une première utilisation des billes obtenues a été réalisée et des valeurs de rendements et d'ee similaires à celles observées en conditions homogènes ont pu être relevées sur les cycloadduits **7a** et **7b**. Les billes ont été récupérées par simple filtration et réengagées dans un second cycle. Cependant, aucune activité n'est observée. La réutilisation du matériau n'a donc pas permis l'obtention de résultats satisfaisants. Il n'y a donc pas d'interactions entre le ligand



**BOX-10** et le polystyrène. C'est pourquoi nous avons développé la synthèse d'une silice modifiée par des groupements anthracényles.

### 3. Essais d'hétérogénéisation sur support de type silice

#### a) Synthèse du support silylé S-4

De manière à éviter l'étape de précipitation du catalyseur par addition de pentane, nous avons essayé de mettre en place un support silylé capable de former des interactions de type CTC avec le ligand **BOX-10**.

La synthèse du support silylé comportant le groupement anthracène est décrite par le Schéma 123.

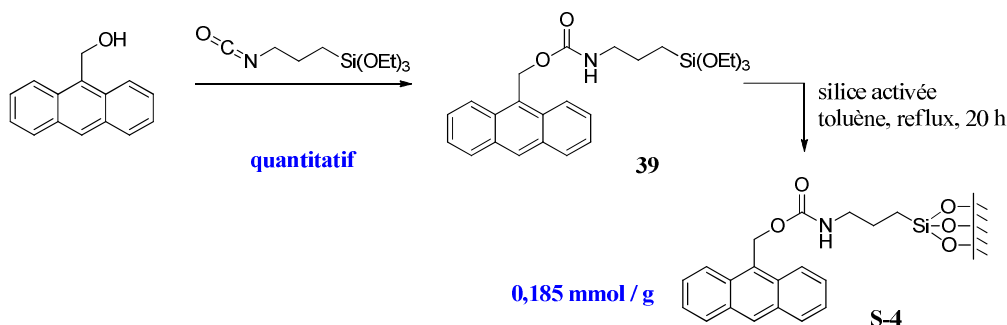


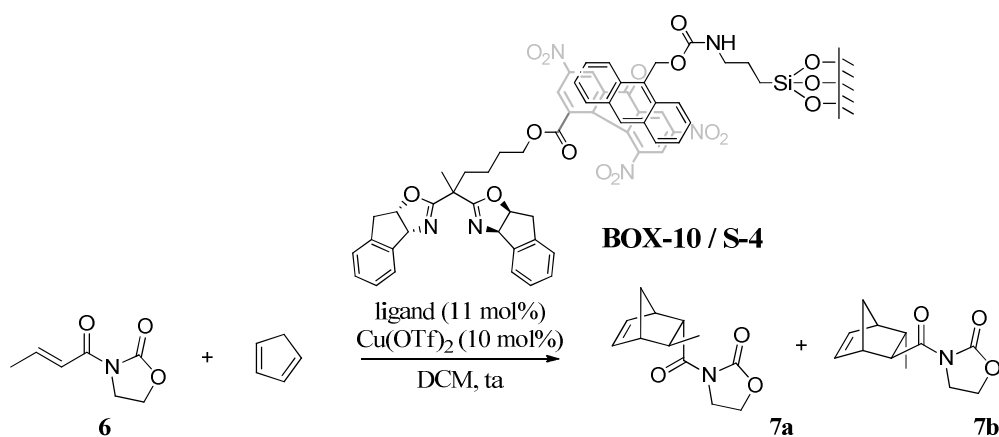
Schéma 123 – Synthèse du support S-5

La première étape consiste à greffer un groupement triéthoxysilane par l'intermédiaire d'un bras espaceur. Cela est fait grâce à l'introduction du groupement carbamate sur le 9-anthracène méthanol par le composé isocyanate. Le triéthoxysilane **39** est ainsi formé avec un rendement quantitatif.<sup>7b</sup> La silice 200 mesh commerciale est activée dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 37 % à reflux pendant 3 heures puis filtrée et séchée sous le vide de la rampe. A une suspension de silice activée dans le toluène, le triéthoxysilane **39** est ajouté de manière à former le support silylé **S-4** comportant le groupement anthracène avec un taux de greffage de 0,185 mmol / g, déterminé grâce à l'analyse élémentaire (pourcentage de carbone).

#### b) Application à la réaction de Diels-Alder

Le complexe  $\text{Cu}(\text{OTf})_2\text{-BOX-10}$  préalablement préparé selon les conditions décrites plus haut, est ajouté à une suspension de support **S-4** dans le dichlorométhane et le mélange est laissé

sous agitation à température ambiante pendant 3 heures. La *N*-acyloxazolidinone **6** est ensuite introduite, suivie par le cyclopentadiène. La réaction est laissée 18 heures à température ambiante. Une conversion de 29 % est alors obtenue, accompagnée d'un rendement de 25 % et d'un ee de 25 % sur le produit *endo*-**7a**. En comparaison des conditions homogènes, nous observons une baisse conséquente de l'activité catalytique mais également de l'énantiosélectivité. Les deux cycles suivant ont été engagés après filtration directe du milieu réactionnel, sur le solide récupéré. Cela ne nous a pas permis de noter d'amélioration concernant les résultats obtenus au premier cycle, avec une baisse de l'énantiosélectivité à une valeur de 15 %. L'introduction du support joue donc un rôle néfaste sur l'action du catalyseur dans la réaction. En effet, une perte de l'activité catalytique induit une compétition avec la réaction racémique du cyclopentadiène avec le diénophile **6** (conversion de 53 % en 96 heures dans le dichlorométhane à température ambiante), provoquant la perte d'énantiosélectivité. Cette perte d'activité peut être due à la présence sur la surface du support silylé, de groupements hydroxyles libres. Ceux-ci peuvent donc entrer en interaction avec le sel de cuivre par coordination ou substitution de ligand, rendant l'espèce catalytique beaucoup moins active.



cycle	t(h)	conv. (%)	rdt (%)	ee (%)
1	18	29	25	25
2	18	31	26	31
3	18	34	21	15

Tableau 30 – Recyclage de Cu(OTf)<sub>2</sub>-BOX-10 / S-4 pour la réaction de Diels-Alder

Nous avons donc envisagé de passiver la surface du support de manière à limiter ces interactions.

c) *Passivation de la surface du support silylé – Synthèse et application du support S-5*

La passivation d'un lot de matériau précédemment synthétisé avec un taux de greffage relatif à l'anthracène de 0,281 mmol / g est faite grâce au triméthoxysilyl-imidazole (TMS-Im).<sup>28</sup>

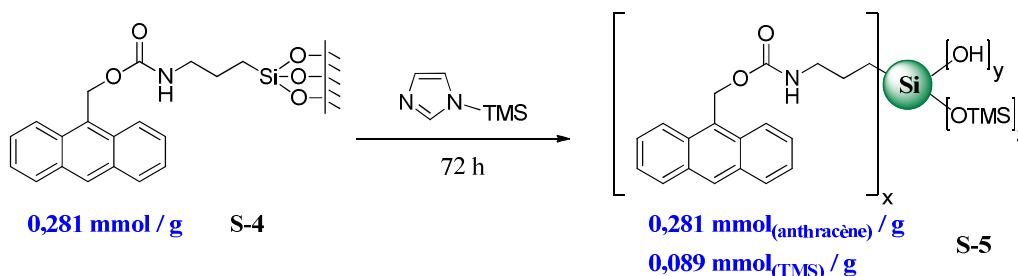
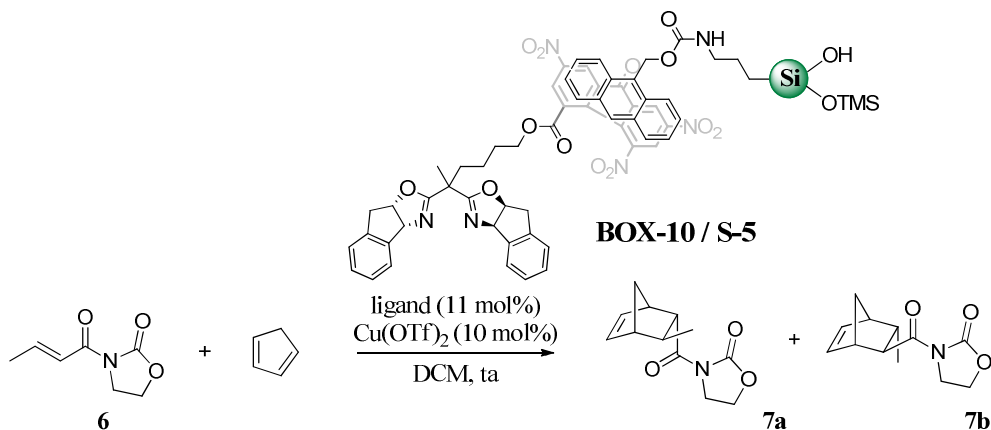


Schéma 124 – Passivation du support S-4

Le TMS-Im permet de protéger les fonctions hydroxyles libres par un triméthoxysilane en conditions douces, sans avoir besoin d'ajouter de base. La réaction est faite sans solvant. Après 72 heures d'agitation, la silice résultante est lavée avec du dichlorométhane plusieurs fois puis séchée sous le vide de la rampe. Il ressort de l'analyse élémentaire que le taux de triméthoxysilyle introduit n'est que de 0,089 mmol / g sur le support **S-5**.

Nous avons tout de même voulu tester l'effet d'un tel support sur le recyclage de l'espèce catalytique  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-10**. Les résultats sont présentés dans le Tableau 31.

Le catalyseur préparé comme précédemment est engagé dans un premier cycle de la réaction de cycloaddition. Au bout de 18 heures à température ambiante, seule une conversion de 15 % est observée, ce qui ne nous a pas permis de déterminer l'énantiosélectivité de cette première utilisation. Après récupération du support par simple filtration, celui-ci est mis en présence des substrats de la réaction, sans succès, puisqu'après 18 heures, aucune conversion n'est observée.



cycle	t(h)	conv. (%)	rdt (%)	ee (%)
1	18	15	-	nd
2	18	< 5	-	nd
Addition de pentane dans le filtrat du <b>cycle 1</b> et récupération du précipité – engagement dans le <b>cycle 2'</b>				
2'	2	< 5	-	nd
Addition de pentane, récupération du précipité et addition de Cu(OTf) <sub>2</sub> (6,7 mol%) – engagement dans le <b>cycle 3'</b>				
3'	3	75	61	64
4'	3	85	73	75
5'	3	> 95	85	78

Tableau 31 – Tentative de recyclage de Cu(OTf)<sub>2</sub>-BOX-10 / S-5 – récupération du ligand BOX-10

Du pentane est ajouté au filtrat coloré non purifié du premier cycle, ce qui conduit à la précipitation d'un solide rouge. Celui-ci est alors mis en solution dans du dichlorométhane et le diénophile **6** et du cyclopentadiène sont ajoutés (cycle 2'). Une fois de plus, aucune conversion n'a pu être observée, ce qui implique que le solide rouge récupéré n'est pas le complexe Cu(OTf)<sub>2</sub>-BOX-10. A l'issue du cycle 2', ce solide rouge est encore obtenu par ajout de pentane. Celui-ci a alors été remis en solution dans le dichlorométhane, en présence de triflate de cuivre (II) (6,7 mol%). Après une heure d'agitation à température ambiante, nous avons engagé un nouveau cycle de cycloaddition. En laissant agiter le mélange 3 heures, nous avons obtenu une conversion de 75 %. Cela signifie donc que la catalyse a fonctionné dans des conditions homogènes, et un ee de 64 % est relevé pour le composé *endo*-**7a**. Un retour à

la fois de l'activité et de l'énantiosélectivité nous permet de conclure quant à la récupération du ligand **BOX-10** après le premier cycle. Celui-ci n'a donc aucune interaction de type CTC avec le support **S-5** et est entièrement relargué en solution. Cependant, une activité n'étant observée qu'après réintroduction de triflate de cuivre (II) nous laisse penser que le sel métallique initialement coordonné au ligand est resté sur le support. Deux cycles supplémentaires (4' et 5') sont réalisés et on note un retour de l'énantiosélectivité à des valeurs supérieures à 75 % (comparables aux conditions homogènes). Une conversion totale est également retrouvée au dernier cycle, en 3 heures.

Le sel de cuivre ne se trouvant plus coordonné au ligand à la fin du premier cycle implique son absorption sur le matériau (silice modifiée). En effet, il est possible que de l'imidazole résultant de la protection des groupements hydroxyles soit présent sur la silice et provoque la décoordination du cuivre (II) du ligand. La présence de groupements hydroxyles libres non protégés par le TMS peuvent également être la cause de la perte du sel métallique sur le ligand.

Pour conclure, nous avons synthétisé un ligand **BOX-10** efficace en terme d'activité et d'énantiosélectivité après formation d'un complexe avec le cuivre. Six utilisations successives du catalyseur  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-10** ont pu être entreprises sur chacun des substrats **6** et **8**, avec des valeurs constantes de rendements et d'excès énantiomériques. Une procédure multi-substrat a également été mise en place, montrant une excellente recyclabilité de l'espèce catalytique à travers vingt utilisations successives, sans perte d'activité ou d'énantiosélectivité. L'utilisation d'un support (**S-4** ou **S-5**) dans le but d'éviter l'étape de précipitation par ajout de pentane ne permet pas de reproduire les résultats obtenus dans des conditions homogènes de catalyse, avec une rétention du sel métallique sur le matériau et un relargage du ligand dans le milieu réactionnel. Par ailleurs, nous envisageons d'approfondir l'étude sur la structure de **BOX-10** pour prouver ou révoquer l'hypothèse d'un possible repliement du ligand sur lui-même. Nous avons planifié des expériences mettant en jeu la **TNF** et un ligand non modifié tel que **BOX-7**. Cela permettrait de mettre en évidence la possible interaction entre la **TNF** et les groupements aromatiques du ligand dérivé de l'indanol. Dans le cas où une interaction CTC aurait lieu, un changement de couleur de la solution serait observable et le catalyseur pourrait être précipité par addition de pentane. Un autre moyen de mettre en évidence le repliement sur **BOX-10** serait de modifier un ligand dérivé du valinol par un groupement **TNF**. Celui-ci ne portant aucun groupement aromatique, aucune interaction CTC

intramoléculaire ne serait possible. Nous pourrions ainsi attribuer le phénomène de précipitation soit à la formation d'un CTC intramoléculaire, soit à l'insolubilisation du catalyseur due à la présence de la TNF.

## II. Applications du ligand BOX-9 à d'autres supports

Dans cette partie, nous allons présenter les différents moyens de recycler notre ligand **BOX-9** en exploitant la structure du groupement anthracène. Dans un premier temps, nous décrirons l'utilisation du groupement anthracényle comme accroche non-covalente du ligand sur du charbon actif, ainsi que son recyclage dans les réactions de nitroaldolisation et ène-carbonylé. Couramment employé dans des étapes de purification, le charbon actif permet souvent la rétention des composés aromatiques riches en électrons. Dans un second temps, le groupement anthracényle a été greffé de façon covalente sur une structure carbonée entièrement aromatique de type fullerène **C60**.

Des support carbonés de type charbon actif et fullerène sont ainsi utilisés pour permettre l'hétérogénéisation de l'espèce catalytique.

### 1. Interactions avec le charbon actif

L'intérêt du groupement pyrényle a été montré par l'équipe de Gastaldi comme pouvant interagir avec les feuillets polyaromatiques du charbon actif.<sup>182</sup> L'étude des réactions d'allylation et de couplage de Stille est effectuée avec un dérivé stannylé comportant un groupement pyrényle. Les auteurs se servent alors de ce groupement pour retirer un maximum de composés stannylés du brut réactionnel, par simple filtration du mélange sur charbon actif (Schéma 125).



Schéma 125 – Interaction du groupement pyrényle avec le charbon actif

<sup>182</sup> a S. Gastaldi, D. Stien *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4309-4311 ;<sup>b</sup> D. Stien, S. Gastaldi *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4464-4470 ;<sup>c</sup> A. R. Brown, S. L. Irving, R. Ramage *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7129-7132

Quelques ppm de composés stannylés sont retrouvés en solution après filtration. De plus des tests ont été menés pour essayer de récupérer ces composés par extraction du charbon actif et les meilleures conditions n'ont permises qu'un recouvrement de 20 % de l'espèce stannylée. Cela montre donc le grand potentiel du groupement pyrène à interagir avec le charbon actif. Le groupement anthracényle présent sur notre catalyseur étant, tout comme le pyrène, un groupement aromatique riche en électrons, nous avons voulu exploiter son potentiel en le mettant en présence de charbon actif et en essayant de le recycler.

a) *Par suspension du matériau dans le milieu réactionnel*

Une solution du complexe  $\text{Cu}(\text{X})_2\text{-BOX-9}$  préalablement préparé dans le dichlorométhane ou l'éthanol selon la réaction prévue est ajoutée sur du charbon actif (**S-6**) de manière à rendre le complexe hétérogène. Comparée à la quantité de catalyseur, la masse de charbon introduite correspond à 500 mg/mmol. Le mélange hétérogène est agité sous argon pendant 3 heures à température ambiante.

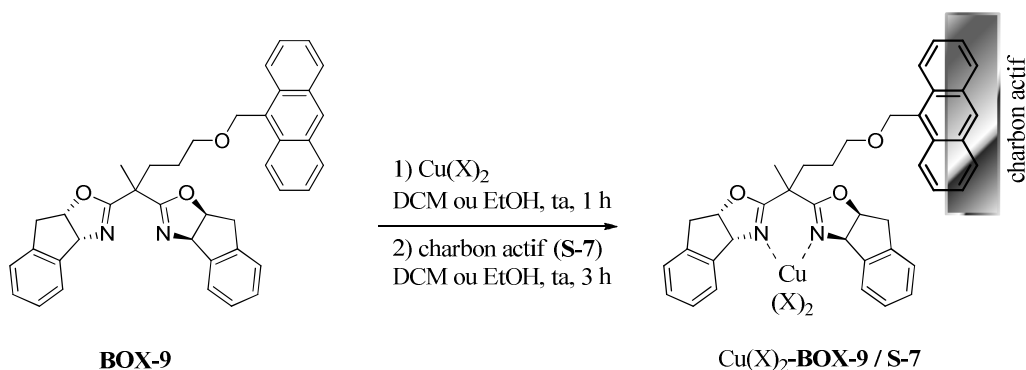


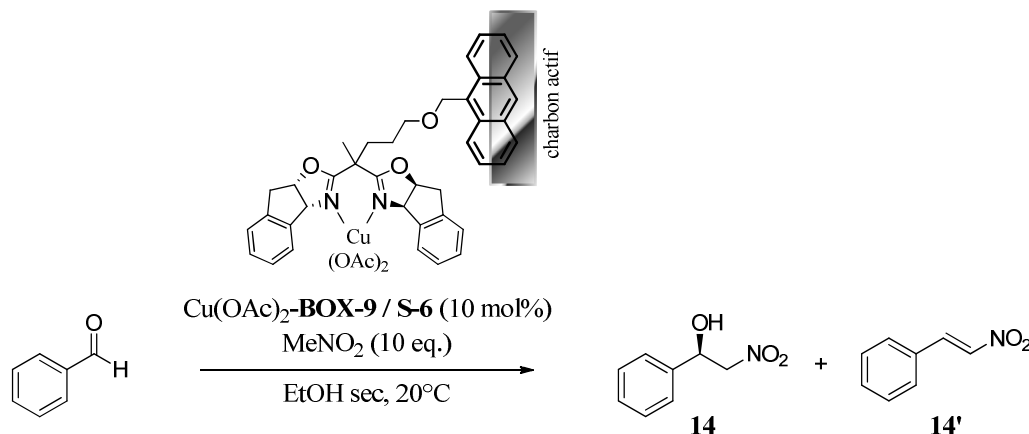
Schéma 126 – Formation du complexe  $\text{Cu}(\text{OTf})_2\text{-BOX-9}$  et hétérogénéisation sur S-6

Le surnageant initialement vert est devenu incolore, ce qui traduit le passage du complexe  $\text{Cu}(\text{X})_2\text{-BOX-9}$  de la phase liquide vers la phase solide, formant ainsi le complexe  $\text{Cu}(\text{X})_2\text{-BOX-9 / S-6}$ . Dans le cas de la nitroaldolisation, de l'acétate de cuivre monohydraté est utilisé, alors que du triflate de cuivre est employé dans le cas de la réaction ène-carbonyle.

i. *Application à la réaction de nitroaldolisation*

Des tests « blancs » ont tout d'abord été menés sur le charbon actif. Du charbon actif « Norit SA II » commercialisé par Acros est séché une nuit à l'étuve (110°C) de manière à éliminer

les traces d'eau pouvant être présentes. L'introduction des substrats (benzaldéhyde et nitrométhane) en solution sur du charbon actif non chargé en catalyseur ne donne aucun résultat en terme de conversion. Cela signifie que le matériau ne risque pas d'induire de compétition de réaction racémique avec la réaction catalysée. Bien que le ligand, censé interagir avec le matériau soit hétérogénéisé, un ajout de pentane (EtOH/pentane = 2 : 1) est fait à la fin de chaque cycle pour aider à la récupération de l'espèce catalytique. Les résultats sont présentés dans le Tableau 32.



cycle	t(h)	conv (%)	Rat. 14/14'	rdt (%)	ee (%)
1	24	> 95		68	69
2	24	96		63	50
3	24	47		30	61
4	24	55		33	59
5	24	39		26	60
6	24	52		28	41
7	120	75		56	40

Tableau 32 – Recyclage de  $\text{Cu(OAc)}_2\text{-BOX-9 / S-6}$  pour la réaction de nitroaldolisation

Nous avons engagé notre complexe  $\text{Cu(OAc)}_2\text{-BOX-9 / S-6}$  dans un premier cycle de la réaction de Henry avec le benzaldéhyde en présence de nitrométhane. Après 24 heures de réaction, une conversion totale est observée, avec un ee de 69 %. Cette valeur d'énantiosélectivité reste plus faible que celle observée dans des conditions homogènes de catalyse. La présence du matériau peut en effet gêner l'approche des substrats sur le complexe, diminuant ainsi la stéréosélectivité de l'addition du nitrométhane sur le benzaldéhyde. La présence du produit d'élimination **14'** est probablement due à la faible acidité du charbon actif. La récupération du matériau se fait par centrifugation et filtration du mélange après ajout de

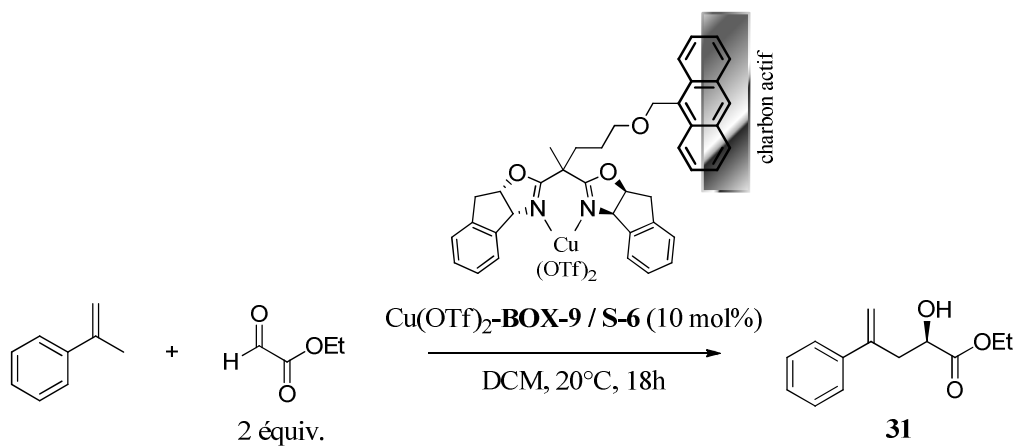


pentane. De cette façon, six nouveaux cycles ont été entrepris. Nous avons pu noter une fluctuation des ee entre 40 % et 61 % avec une tendance générale à diminuer au cours du recyclage. Quant aux rendements en produits isolés, nous pouvons noter une baisse constante au cours du temps, ce qui implique soit une passivation du catalyseur, soit un relargage progressif de celui-ci en solution.

Indépendamment de cette procédure de recyclage, nous avons voulu tester ce phénomène de relargage dans la solution. Pour cela, après la formation du complexe supporté  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -**BOX-9** / **S-6**, le surnageant est prélevé et engagé dans une réaction de nitroaldolisation. L'obtention d'une conversion de 73 % accompagnée d'un ee de 74 % pour le composé **14** traduit un relargage non négligeable de l'espèce catalytique en solution dans l'éthanol.

### ii. Application à la réaction ène-carbonyle

De manière à tester notre catalyseur supporté dans d'autres conditions et en utilisant une source de triflate de cuivre (II) comme sel métallique, nous avons étudié la réaction ène-carbonyle entre l' $\alpha$ -méthylstyrène et le glyoxylate d'éthyle.



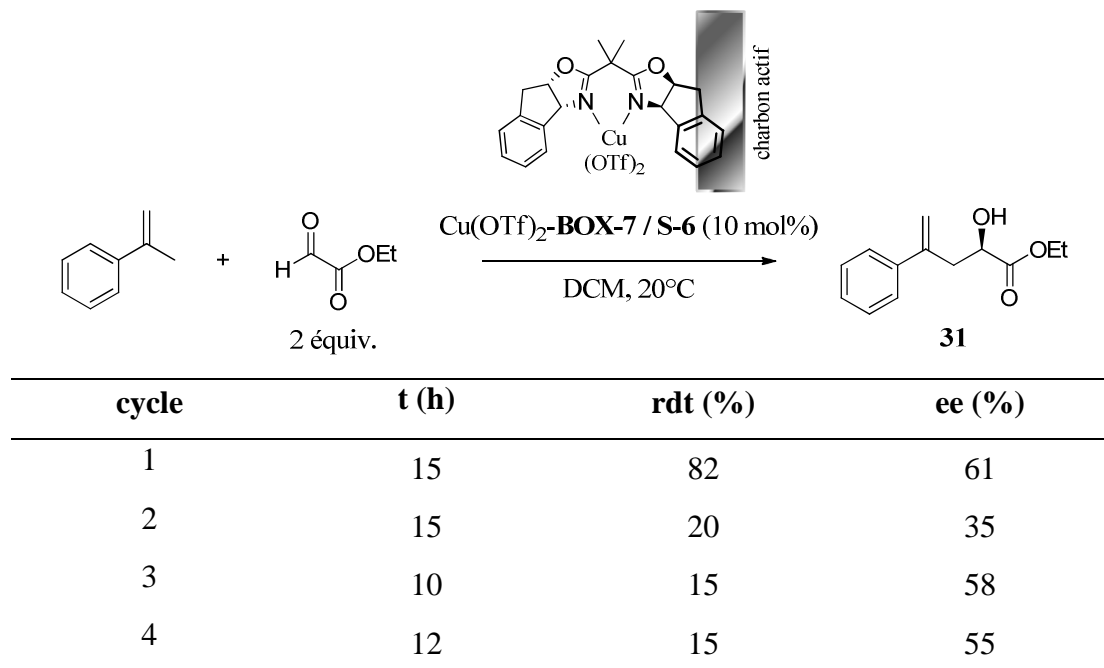
cycle	rdt (%)	ee (%)
1	85	70
2	91	67
3	89	70
4	84	62
5	86	57
6	80	55
7	76	52

Tableau 33 – Recyclage de Cu(OTf)<sub>2</sub>-BOX-9 / S-6 pour la réaction ène-carbonyle

Préparé de la même façon que pour la réaction de nitroaldolisation mais avec du triflate de cuivre (II) et dans le dichlorométhane, le complexe Cu(OTf)<sub>2</sub>-**BOX-9** / **S-6** est engagé dans un premier cycle de la réaction ène-carbonyle pour donner après 18 heures d'agitation à température ambiante, l'alcool homoallylique **31** avec un bon rendement de 85 % et un ee de 70 %, correspondant parfaitement aux résultats décrits en catalyse homogène. La récupération du catalyseur se fait comme précédemment, par filtration directe, mais sans ajout de pentane. Celui-ci est ensuite réengagé après avoir été séché sous le vide de la rampe. Six nouveaux cycles sont entrepris. On note une relativement bonne rétention des rendements au dessus de 76 % au cours des différentes utilisations, avec une excellente conservation des ee supérieurs à 67 % pour les trois premiers cycles. A partir du quatrième cycle, l'énantiosélectivité baisse au dessous de 62 % pour finalement arriver à 52 % au bout du septième cycle. Cette baisse peut une fois de plus être attribuée au relargage partiel de l'espèce catalytique dans la solution. Il s'agit tout de même d'un bon système de recyclage puisqu'aucune addition de pentane n'a été faite durant la procédure.

Forts de ces résultats et de manière à ne pas remettre en question l'importance du groupement anthracène dans les interactions avec le charbon actif, nous avons essayé de recycler un lot de catalyseur ne portant pas ce groupement (Cu(OTf)<sub>2</sub>-**BOX-7**) en présence de **S-6**. Ainsi, formé dans le dichlorométhane, le complexe Cu(OTf)<sub>2</sub>-**BOX-7** est mis en présence de charbon actif **S-6** et les substrats de la réaction sont introduits successivement après 3 heures d'agitation à température ambiante. Les résultats sont présentés dans le Tableau 34.

Un premier cycle donne en 15 heures un rendement conforme aux conditions homogène. Cependant, l'ee n'est que de 61 % pour le composé **31**. Le matériau récupéré par simple filtration sans ajout d'un solvant additionnel est engagé dans trois nouveaux cycles. On note dès la deuxième utilisation, une baisse conséquente du rendement à 20 % et de l'énantiosélectivité (35 %). Bien que les cycles suivants montrent une amélioration de l'énantiosélectivité avec des valeurs atteignant 58 %, nous avons pu conclure quant aux interactions entre un ligand ne portant pas d'entité anthracényle et le charbon actif. En effet, la conservation à la fois de l'activité et de l'énantiosélectivité n'est relevée que dans le cas de l'utilisation du complexe Cu(OTf)<sub>2</sub>-**BOX-9**.

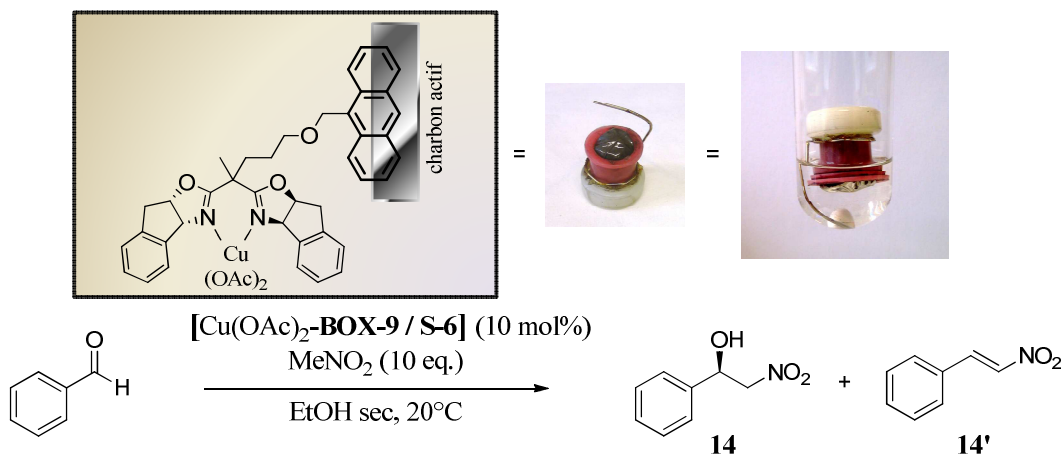
Tableau 34 – Recyclage de  $\text{Cu(OTf)}_2\text{-BOX-7 / S-6}$  pour la réaction ène-carbonyle

La perte conséquente d'activité concernant le complexe  $\text{Cu(OTf)}_2\text{-BOX-7}$  prouve qu'aucune interaction n'a lieu entre le ligand et le support carboné. La partielle rétention d'énantiosélectivité observée dans le cas de  $\text{Cu(OTf)}_2\text{-BOX-7}$  est probablement due à un phénomène d'absorption d'une partie du catalyseur dans le matériau.

L'utilisation du complexe supporté  $\text{Cu(OTf)}_2\text{-BOX-9 / S-6}$  apparaît donc comme une méthode efficace de recyclage de la réaction ène-carbonyle dans le dichlorométhane, avec une excellente conservation de l'activité et une relativement bonne rétention de l'énantiosélectivité, avec des valeurs similaires à celles observées en conditions homogènes. Il est donc possible de réutiliser notre catalyseur grâce à des interactions  $\pi$ , cependant, cette procédure d'hétérogénéisation apparaît légèrement moins efficace que celle utilisant la **TNF** comme partenaire d'interaction avec le groupement anthracényle puisque 10 cycles complètement stables en rendement et ee pour la même réaction avaient pu être réalisés. Un relargage non négligeable de l'espèce catalytique est cependant observé pour la réaction de nitroaldolisation ayant lieu dans l'éthanol. Le recyclage du catalyseur sous forme de CTC dépend donc de la nature du solvant dans lequel sont réalisées les expériences.

b) *Par emprisonnement du complexe supporté dans une membrane – catalyse en « sachet de thé »*

Nous avons voulu améliorer la procédure de recyclage pour la réaction de Henry entre le benzaldéhyde et le nitrométhane en s'inspirant de la méthode décrite par l'équipe de Bellemin-Laponaz qui ont emprisonné du catalyseur à l'intérieur d'une membrane de cellulose.<sup>93</sup> Pour cela, le complexe supporté Cu(OAc)<sub>2</sub>-**BOX-9 / S-6** est enfermé dans un tube de dialyse benzoylé (membrane de cellulose en tube commercialisée par Sigma-Aldrich). Il est important de noter que de manière à faire entrer en contact le maximum de catalyseur avec la solution, il est nécessaire de diluer cinq fois plus le milieu que dans les conditions précédemment décrites. Les résultats sont présentés dans le Tableau 35.



cycle	t(h)	conv (%)	Rat. 14/14'	rdt (%)	ee (%)
1	48	83	73 / 27	53	31
2	96	88	91 / 9	73	55
3	120	87	93 / 7	76	62
4	120	90	91 / 9	75	57
5	120	47	88 / 12	36	51
6	120	70	90 / 10	60	51
7	120	68	88 / 12	54	47
8	120	72	> 90 / 10	60	46

Tableau 35 – Recyclage de Cu(OAc)<sub>2</sub>-**BOX-9 / S-6** en « sachet de thé » pour la nitroaldolisation

La réalisation d'un premier cycle en 48 heures nous permet d'obtenir une bonne conversion de 83 %, compte tenu de la présence de la membrane. La présence du produit d'élimination à hauteur de 27 % conduit à l'obtention d'un rendement médiocre de 53 %. Un modeste ee de

31 % est relevé. Le surnageant est directement prélevé sans aucun traitement après le temps indiqué et le support est directement réengagé sans séchage dans un second cycle. Sept utilisations supplémentaires sont ainsi réalisées avec une relativement bonne conservation des rendements réactionnels allant jusqu'à 76 %. Une stabilisation du taux de crotonisation se fait à partir du second cycle avec la présence du produit **14'** à des valeurs comprises entre 7 % et 12 %. Les ee relevés lors des ces différents cycles successifs sont également relativement stables en comparaison de l'utilisation du support **S-7** non emprisonné, bien que les valeurs soient faibles par rapport aux conditions homogènes.

Finalement, deux nouvelles méthodes de recyclage de notre catalyseur Cu(X)<sub>2</sub>-**BOX-9** ont pu être développées. Bien que la stabilité du système soit quelque peu fragile pour la réaction de Henry, il s'avère être plutôt efficace dans la réaction ène-carbonyle. Nous sommes parvenus grâce à cette technique, à accomplir le challenge que nous nous étions fixé concernant le recyclage sans addition de pentane, en conservant une bonne activité et une bonne énantiosélectivité pour la formation d'alcools homoallyliques.

## 2. Greffage sur fullerène

### a) *Greffage du ligand BOX-9 sur le fullerène – Obtention du ligand BOX-11*

Compte tenu des résultats précédents recueillis avec une structure de support amorphe, nous avons voulu voir l'effet de support à structures bien définies que sont les fullerènes pour le recyclage de catalyseurs comportant un groupement anthracène dans le but d'améliorer la stabilité du catalyseur.

Des tests sur l'anthracène-méthanol nous ont permis de montrer, à la fois par analyse des spectres <sup>1</sup>H RMN et de masse haute résolution qu'il y a un greffage covalent entre l'anthracène et le fullerène,<sup>183</sup> comme montré dans le Schéma 127. Pour faciliter l'interprétation des analyses RMN, nous avons choisi de travailler sur l'anthracène-méthanol. Un suivi de la réaction visant à former le composée **40** a été réalisé (Figure 23) dans le solvant

---

<sup>183</sup> a M. Tsuda, T. Ishida, T. Nogami, S. Kurono, M. Ohashi *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1296-1298 ; b Y. Murata, N. Kato, K. Fujiwara, K. Komatsu *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3483-3488 ; c J. B. Briggs, G. P. Miller *C. R. Chimie* **2009**, 9, 916-927

deutéé le mieux approprié du point de vue de la solubilité du fullerène, le benzène (1,7 mg/mL).

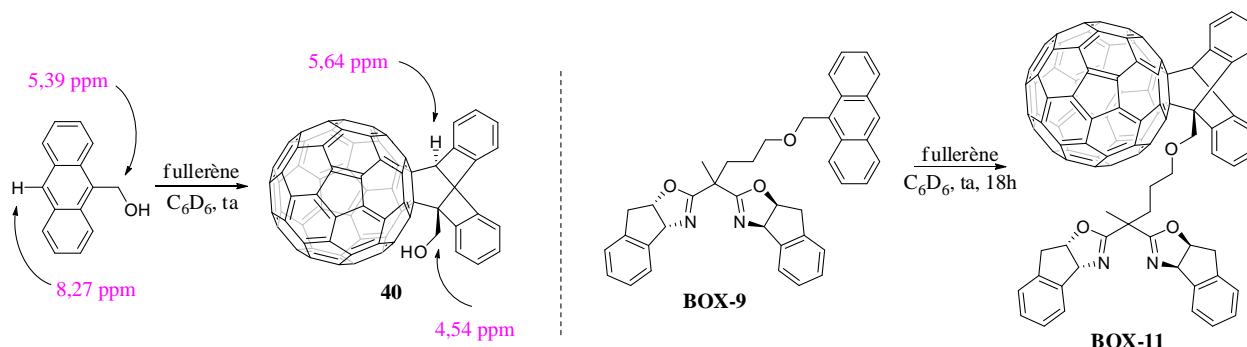


Schéma 127 – Formation de BOX-11 et du fullerène modifié 40

C'est une réaction de Diels-Alder qui a en fait lieu entre le fullerène et l'anthracène, jouant respectivement les rôles de diénophile et de diène. La désaromatisation du cycle central de l'anthracène (sur l'anthracène-méthanol) provoque un changement conséquent du déplacement chimique du proton indiqué dans le Schéma 127, de 8,27 ppm à 5,64 ppm.

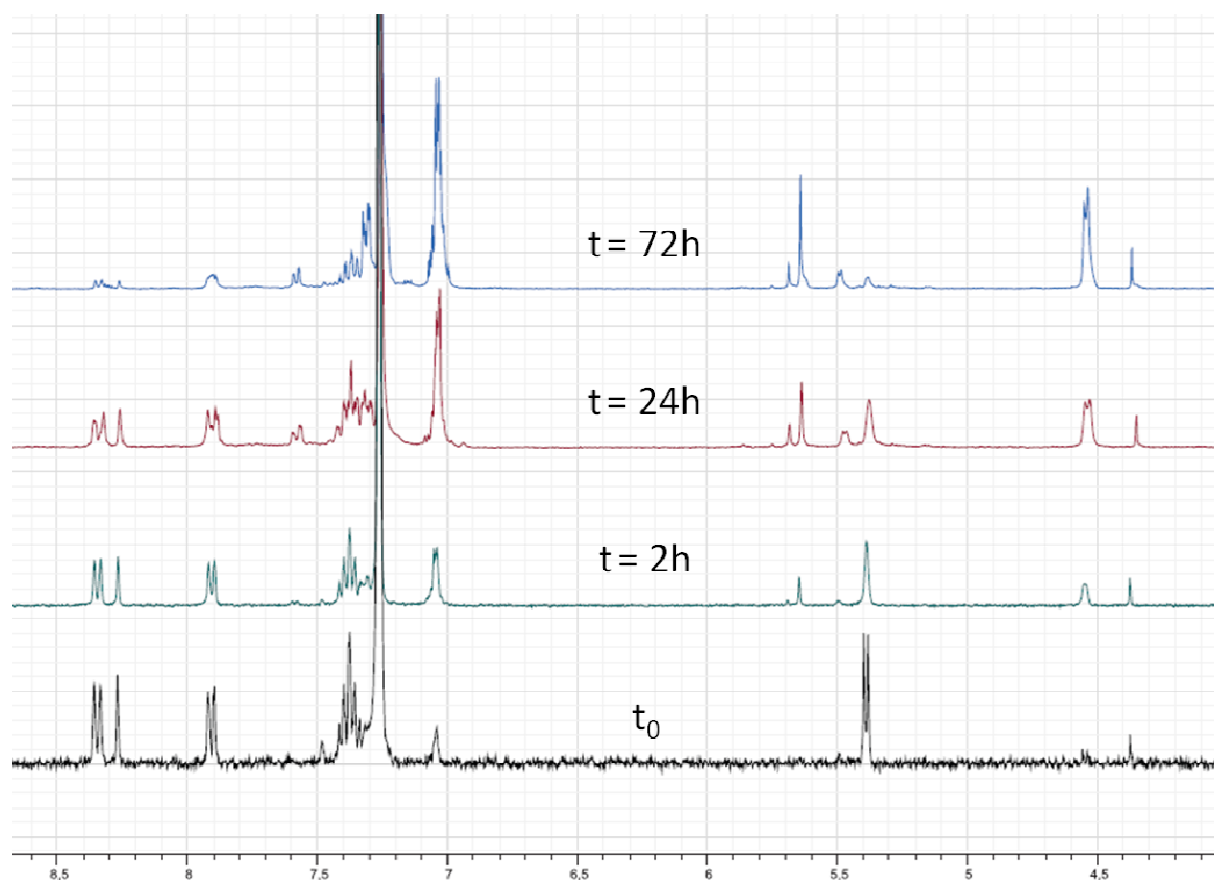


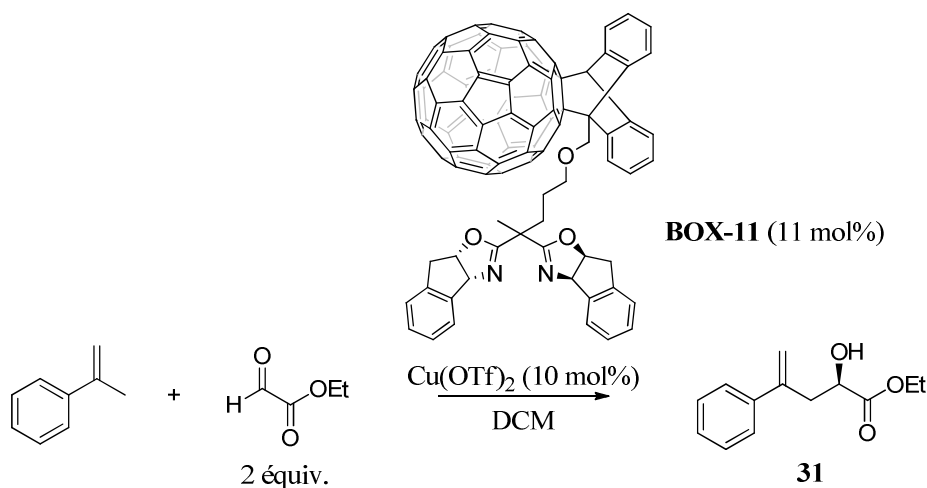
Figure 23 – Suivi de la réaction entre l'anthracène-méthanol et le fullerène

Une conversion de 89 % en cycloadduit **40** est obtenue en 72 h de réaction dans le benzène à température ambiante.

Pour le ligand **BOX-11**, la réaction de Diels-Alder est entièrement terminée au bout de 18 h dans les mêmes conditions. Nous avons obtenu des analyses de spectrométrie de masse confirmant la composition de ce nouveau ligand. Bien que les analyses RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  aient été réalisées, celles-ci restent relativement compliquées et ne sont pas présentées ici. Des optimisations sur la synthèse et la caractérisation de ce composé sont actuellement en cours.

### b) Application du ligand **BOX-11** à la réaction ène-carbonyle

Ayant en notre possession un nouveau ligand peu soluble dans le dichlorométhane (0,26 mg/mL) du fait de la présence du fullerène, nous avons entrepris des tests de recyclage d'un complexe  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-11** dans la formation d'alcools homoallyliques entre l' $\alpha$ -méthylstyrène et le glyoxylate d'éthyle. Les résultats sont présentés dans le Tableau 36.



cycle	t(h)	rdt (%)	ee (%)
1	4	89	66
2	15	89	66
3	15	91	66
4	12	85	63
5	12	84	67
6	10	84	65
7	10	87	68

Tableau 36 – Recyclage de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-11** pour la réaction ène-carbonyle

La **BOX-11** est formée *in situ*, par addition du ligand **BOX-9** en solution dans le dichlorométhane sur une quantité équivalente de fullerène. Après 18 heures de réaction, le triflate de cuivre (II) est ajouté et la solution violette est agitée 1 heure à température ambiante. A ce mélange hétérogène et légèrement coloré sont ajoutés successivement l'alcène et le glyoxylate d'éthyle. Après 4 heures de réaction, le produit **31** a pu être isolé avec un très bon rendement de 89 % et un ee de 66 %, relativement comparable à celui obtenu en conditions homogènes. Bien que le fullerène ne soit que très peu soluble dans le dichlorométhane, du pentane (solubilité du **C60** de 0,005 mg/mL)<sup>184</sup> est ajouté pour aider à la récupération de l'espèce catalytique. Le solide noir ainsi récupéré par simple filtration est engagé successivement dans six nouveaux cycles. Au cours de la procédure de recyclage, les rendements ne varient pas avec des valeurs comprises entre 84 % et 91% et les ee atteignant 67 % restent extrêmement stables.

Il s'agit ici d'une procédure de recyclage complètement inédite basée sur le greffage covalent d'une espèce catalytique sur du fullerène. De plus, nous avons pu montrer la facilité et la grande efficacité de ce nouveau système à travers la réaction ène-carbonyle, en obtenant des résultats similaires à ceux obtenus dans les conditions décrites plus haut, sans perte d'activité ni d'énantiosélectivité au cours du recyclage.

### III. Vers des systèmes recyclables basés sur des interactions $\pi$

Dans le but d'utiliser des structures polyaromatiques comme support dans le recyclage d'espèces catalytiques, nous avons décidé de synthétiser un nouveau ligand portant un groupement pouvant former des interactions  $\pi$  de manière efficace, sans que des liaisons covalentes puissent se faire avec le support. Pour cela, nous avons réalisé l'accroche sur le ligand bis(oxazoline) d'une entité pyrényle, très riche en électrons.

#### 1. Synthèse du ligand BOX-13

La synthèse de ce nouveau ligand est faite à partir du 1-pyrènebutanol commercial (Schéma 128).

---

<sup>184</sup> R. S. Ruoff, D. S. Tse, R. Malhotra, D. C. Lorents *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 3379-3383



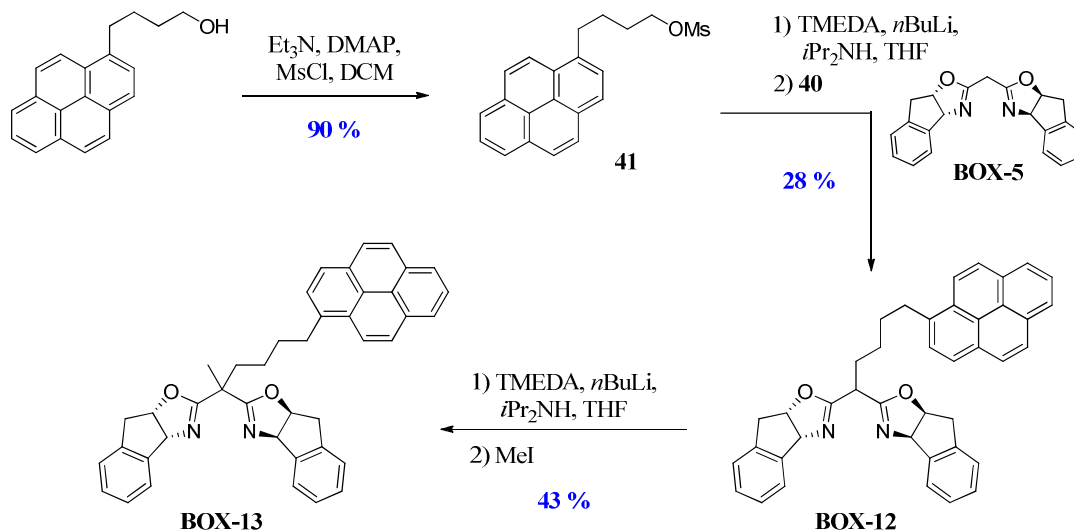


Schéma 128 – Synthèse du ligand BOX-13

L'addition de chlorure de mésyle sur le pyrènebutanol en conditions basiques permet l'obtention du dérivé mésylé **41** avec un très bon rendement de 90 %. Après avoir déprotoné la **BOX-5** commerciale grâce au LDA préformé *in situ*, le composé **41** est ajouté pour subir la substitution nucléophile et conduire au ligand **BOX-12** avec un rendement modeste mais non optimisé de 28 %. La **BOX-13** est ensuite obtenue par méthylation de la position 1 de la bis(oxazoline), après déprotonation de celle-ci grâce au LDA, avec un rendement moyen de 43 %.

## 2. Perspectives sur l'utilisation de ce nouveau ligand BOX-13

Nous envisageons donc d'étudier notre nouveau ligand **BOX-13** dans une procédure de recyclage mettant en jeu le charbon actif **S-6** ou encore du graphite (Figure 24).

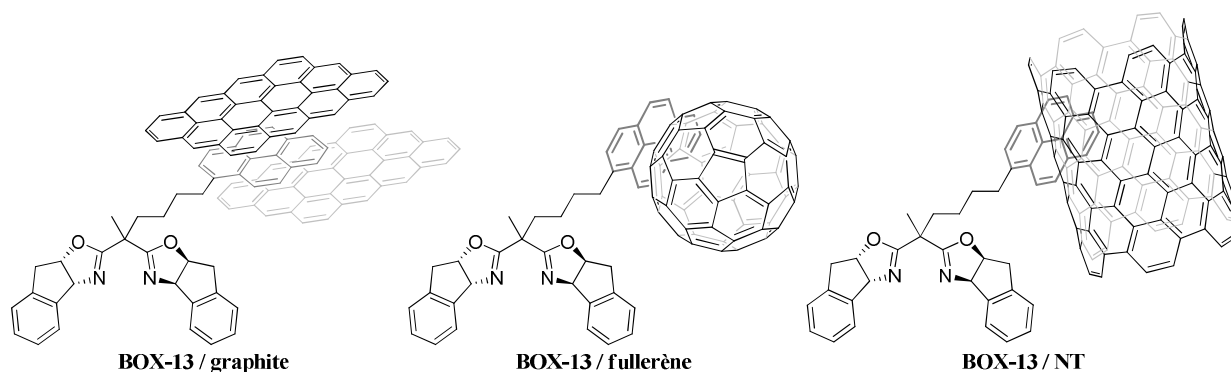


Figure 24 – Différents supports envisageables pour les applications du ligand BOX-13

De la même façon que précédemment, le fullerène peut être envisagé comme support pouvant interagir de manière non covalente, grâce à des interactions  $\pi$ .

Ce type d'interactions peut également être appliqué sur des structures telles que les nanotubes de carbone.<sup>185</sup>

Nous espérons ainsi mettre en place un nouveau système de recyclage des bis(oxazolines) grâce à des interactions non covalentes réversibles.

---

<sup>185</sup> G. Liu, B. Wu, J. Zhang, X. Wang, M. Shao, J. Wang *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 2383-2390



## **Conclusion générale**



Au cours de cette thèse, nous avons réussi à mettre en place différentes méthodes d'hétérogénéisation. La première, initiée par Guillaume Chollet, consiste en la précipitation d'un catalyseur sous forme de CTC, homogène en solution. Ceci a pu être développé avec succès grâce à un ligand portant un groupement anthracène (**BOX-9**) en présence de **TNF**. Nous avons pu illustrer une autre procédure de recyclage par précipitation grâce à un ligand portant un groupement **TNF** (**BOX-10**). Une seconde méthode par interactions non-covalentes a également été entreprise sur différents supports, de type polystyrène (**S-1**) ou silylés (**S-4**), mais aussi de façon originale sur du charbon actif (**S-6**). Finalement, une dernière méthode d'hétérogénéisation par liaisons covalentes s'est avérée très efficace en terme de recyclage de l'espèce catalytique, grâce au greffage sur fullerène **C60** (**BOX-11**).

Grâce aux recherches effectuées par Guillaume Chollet pendant sa thèse, le ligand **BOX-9** complexé avec du triflate de cuivre (II) avait pu être appliqué avec succès dans une procédure de recyclage en présence de **TNF** dans la réaction de Diels-Alder (Schéma 129, éq. 1 et 2).

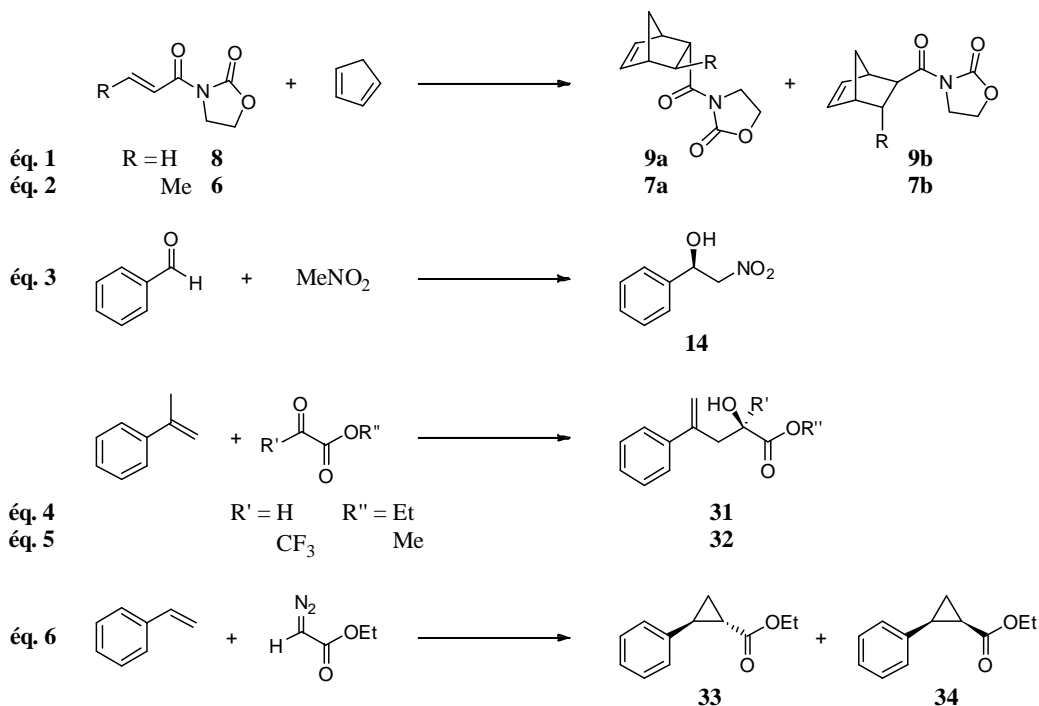
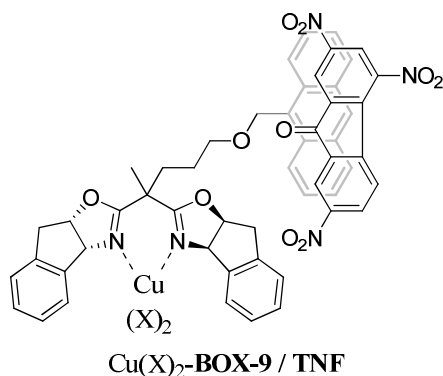


Schéma 129 – Différentes transformations ayant été entreprises pour le développement de procédures de recyclage

Douze cycles successifs avaient été réalisés sans perte d'activité et d'énantiosélectivité au cours de la procédure (Figure 25).

Ce même ligand complexé à de l'acétate de cuivre (II) a également permis d'obtenir des résultats satisfaisants dans la réaction de Henry, compte tenu des conditions moins propices à la stabilité des CTC et en comparaison des résultats observés jusqu'à présent dans la bibliographie. Sept cycles ont été réalisés grâce à la formation d'un CTC homogène avec la **TNF** mais avec toutefois une baisse des rendements au cours de la procédure, bien que les ee soient stables pendant les quatre premières utilisations. Nous avons également pu mettre en place une procédure de recyclage multi-substrats grâce au complexe  $\text{Cu}(\text{OAc})_2\text{-BOX-9} / \text{TNF}$  au cours de laquelle des résultats similaires à la procédure mono-substrat ont pu être obtenus.



**Diels-Alder**

(*éq. 1 & 2*)

12 cycles, DCM

ta, de 3 à 20 h

conv. = jusqu'à 100 % stable

ee = jusqu'à 94 % stable

**Nitroaldolisation**

(*éq. 3*)

7 cycles, EtOH

ta, de 24 à 120 h

rdt = 89 ... 59 %

ee = 90 ... 82 %

**Ene-carbonyle**

(*éq. 4 & 5*)

10 cycles, DCM

ta, de 6 à 24 h

rdt = jusqu'à 92 % stable

ee = jusqu'à 70 % stable

**Cyclopropanation**

(*éq. 6*)

6 cycles, DCM

ta, 24h

rdt = 96 ... 41 %

ed = 20 % stable

ee<sub>anti</sub> = 86 ... 67 %

ee<sub>syn</sub> = 83 ... 69 %

Figure 25 – Recyclage du CTC formé à partir du ligand BOX-9 dans différentes réactions

Le recyclage de l'espèce  $\text{Cu}(\text{OTf})_2\text{-BOX-9} / \text{TNF}$  a aussi été appliqué avec succès à la réaction ène-carbonyle et à la cyclopropanation avec la réalisation de respectivement dix cycles et six cycles avec une très bonne conservation de l'activité et de l'énantiosélectivité.

Finalement, nous avons pu mettre en évidence l'excellent potentiel de recyclage du complexe  $\text{Cu}(\text{OTf})_2\text{-BOX-9} / \text{TNF}$  à travers une procédure multi-réactions dans laquelle ont été réalisées successivement les réactions de Diels-Alder, ène-carbonyle et de cyclopropanation, avec des résultats analogues à ceux observés en conditions homogènes.

Une autre procédure de précipitation a pu être mise en œuvre grâce à la synthèse puis l'utilisation de **BOX-10** en présence de triflate de cuivre (II), en profitant de la différence de solubilité du complexe entre le DCM et le pentane. Cela s'est avéré très fructueux puisque vingt cycles ont pu être entrepris selon une procédure multi-substrats pour la réaction de

Diels-Alder (Figure 26). Une parfaite rétention des rendements ainsi que de l'énantiosélectivité a pu être notée, avec des valeurs entièrement comparables à celles observées en conditions homogènes.

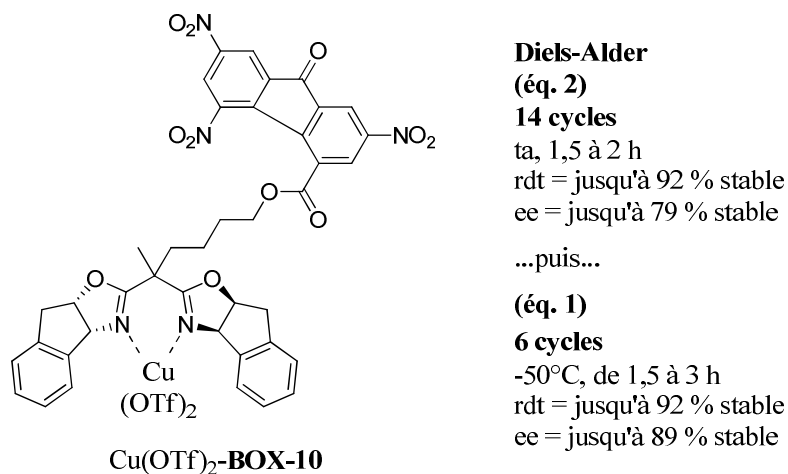


Figure 26 – Recyclage de Cu(OTf)<sub>2</sub>-BOX-10 pour la réaction de Diels-Alder

Nous avons ainsi pu illustrer avec succès l'efficacité d'une méthode de recyclage basée sur des interactions non-covalentes à travers quatre réactions distinctes, grâce au ligand **BOX-9** par formation d'un CTC en présence de **TNF**. L'emploi de Cu(OTf)<sub>2</sub>-**BOX-10** s'est également avéré très efficace dans le recyclage la réaction de Diels-Alder, dans des conditions homogènes et par insolubilisation du complexe dans le pentane. Dans chacun des cas, il s'agit de la méthode pour laquelle un nombre maximum d'utilisation d'un même lot de catalyseur a pu être décrit avec la meilleure conservation des rendements et ee, et avec des valeurs complètement analogues à celles décrites en présence de ligands **BOX-7** non modifiés.

La synthèse d'un support de type polystyrène **S-1** n'avait cependant pas permis l'amélioration du recyclage en évitant l'étape de précipitation par ajout de pentane dans la réaction de Diels-Alder (Figure 27).

La synthèse d'un support silylé **S-3** nous a permis le recyclage de l'espèce catalytique Cu(OAc)<sub>2</sub>-**BOX-9** pour la réaction de nitroaldolisation. L'ajout de pentane a ainsi pu être évité, en conservant des résultats relativement comparables à ceux observés en conditions homogènes d'utilisation de Cu(OAc)<sub>2</sub>-**BOX-9** / **TNF**.



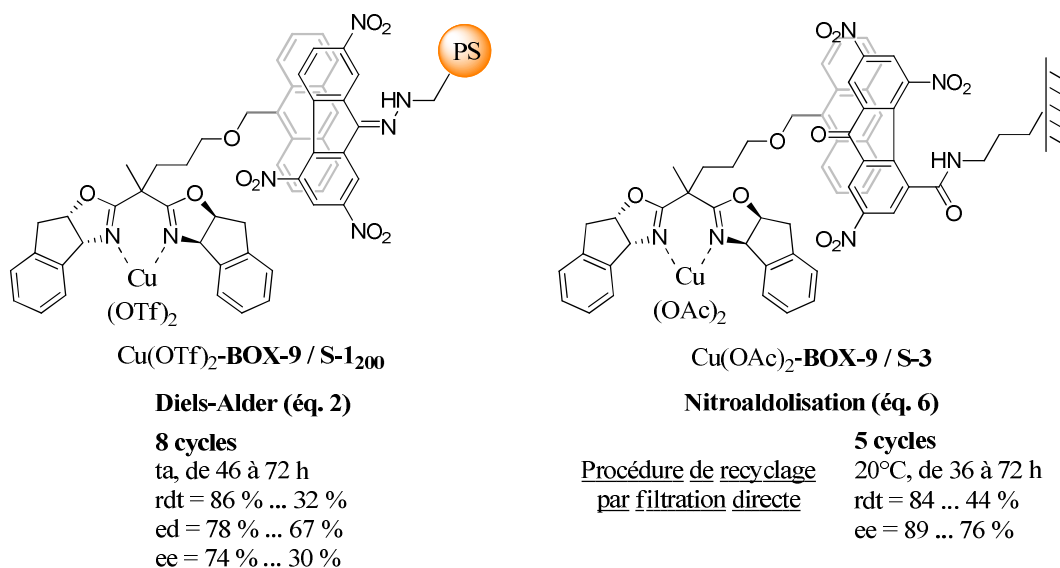


Figure 27 – Hétérogénéisation de Cu(X)<sub>2</sub>-BOX-9 sur supports

La synthèse d'un support silylé **S-4** ou **S-5** comportant des groupements anthracyles n'a cependant pas permis d'améliorer la procédure de recyclage de l'espèce Cu(OTf)<sub>2</sub>-**BOX-10** en évitant l'ajout de pentane, le matériau inhibant toute activité catalytique et le catalyseur se voyant relargué en solution.

La présence d'un groupement anthracényle sur **BOX-9** s'est par ailleurs avérée très intéressante en terme de recyclabilité d'un complexe de cuivre (II) en présence de charbon actif **S-6** (Figure 28), grâce à des interactions très originales. Six cycles ont été réalisés pour la réaction de Henry, dont six en laissant un temps de réaction constant de 24 heures mais avec cependant une légère baisse des rendements et des ee. Sept cycles sur la réaction ène-carbonyle ont toutefois été illustrés avec une complète rétention des valeurs de rendements et d'énantiosélectivité par simple filtration du milieu réactionnel.

Le catalyseur hétérogénéisé sur du charbon actif et enfermé dans une membrane cellulosique nous a permis son recyclage par simple prélèvement du surnageant. Huit cycles ont ainsi pu être menés avec toutefois des rendements et des ee en baisse au cours de la procédure. A notre connaissance, il s'agit là de la seule procédure d'hétérogénéisation d'un complexe chiral sur du charbon actif, appliqué au recyclage de catalyseur dans des transformations stéréosélectives.

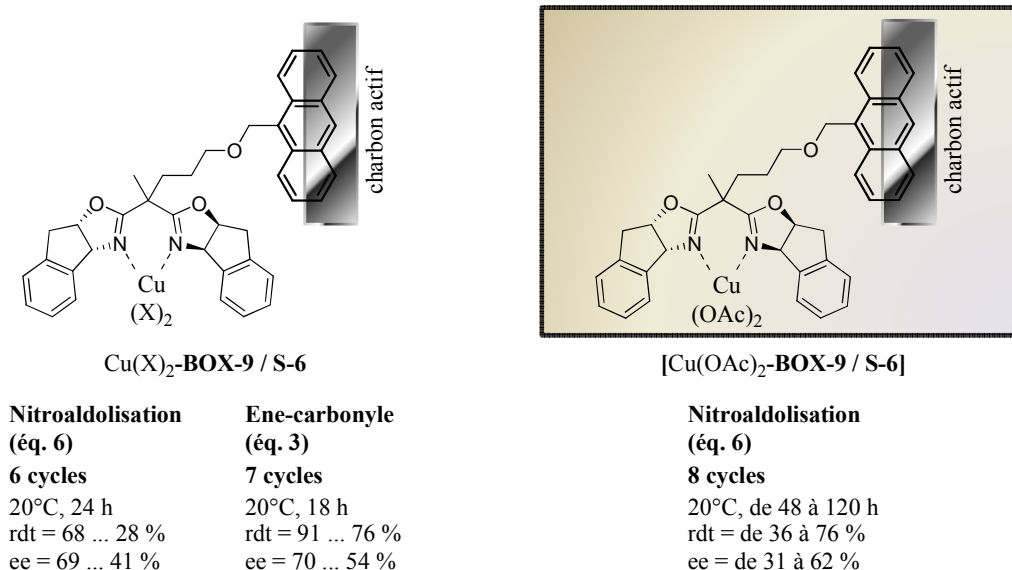


Figure 28 – Hétérogénéisation de Cu(X)<sub>2</sub>-BOX-9 sur charbon actif S-6

Une approche tout à fait différente a été abordée grâce à l'introduction de fullerène **C60**. En présence de **BOX-9** une réaction de Diels-Alder permet son greffage de façon covalente.

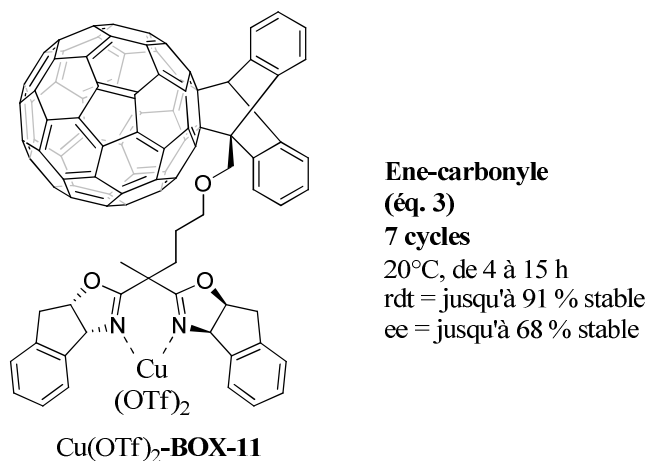
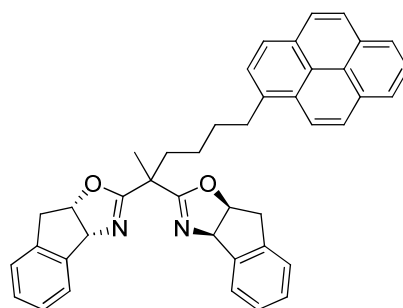


Figure 29 – Hétérogénéisation de Cu(OTf)<sub>2</sub>-BOX-9 sur fullerène par liaisons covalentes

Se présentant comme une molécule très peu soluble dans le dichlorométhane, elle constitue un excellent et très original support pour notre catalyseur asymétrique. Son utilisation dans une procédure de recyclage sur la réaction ène-carbonyle a donné des résultats très satisfaisants en terme de stabilité des rendements et de l'énantiosélectivité, parfaitement analogues aux valeurs relevées en conditions homogènes (Figure 29). Il nous reste cependant des expériences à mener sur ce nouveau ligand **BOX-11** et quelques analyses à compléter pour déterminer au mieux sa structure.

Nous avons donc accompli une grande partie du challenge que nous nous étions fixé concernant le recyclage d'une même espèce catalytique sous forme de CTC à travers diverses réactions, en conservant des paramètres de réaction analogues à des conditions de catalyse homogène. De nouveaux supports ont pu également montrer leur utilité pour éviter l'étape de précipitation par ajout de pentane. De façon originale, un nouveau ligand de type bis(oxazolines) a pu être appliqué avec succès dans une procédure de recyclage de la réaction de Diels-Alder, en réalisant un nombre record de vingt cycles successifs. Nous avons également mis en place de nouveaux modes d'hétérogénéisation grâce à l'introduction de matériaux tels que le charbon actif formant des interactions non covalentes ou de fullerène **C60** permettant le greffage covalent de groupement anthracényle, et s'avérant très efficaces dans le recyclage de bis(oxazolines)-cuivre (II).



**BOX-13**

Figure 30 – Structure du ligand BOX-13

La suite de ce travail concernant le recyclage de ligands bis(oxazolines) consiste en l'application du ligand **BOX-13** (Figure 30). Ce dernier, comportant un groupement pyrène pourrait en effet donner lieu à des interactions intéressantes avec des supports tels que le charbon actif, le graphite, le fullerène ou encore les nanotubes de carbone.





## **Partie Expérimentale**



## I. General remarks

### Apparatus

**<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra** were recorded on a Brücker AM 360, AM 300 and DPX 250 spectrometers at 360, 300 and 250 MHz for <sup>1</sup>H and at 90, 75 and 62.5 MHz for <sup>13</sup>C in CDCl<sub>3</sub> unless otherwise indicated. Chemical shifts for <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C were referenced internally according to the residual solvent resonances and reported in ppm relative to CDCl<sub>3</sub> (7.26 ppm for <sup>1</sup>H and 77.0 ppm for <sup>13</sup>C). All coupling constants (*J* values) are given in hertz (Hz).

NMR multiplicities were abbreviated as follows:

s: singlet	dd: doublet of doublet
br s: broad signal	dt: doublet of triplet
d: doublet	td: triplet of doublet
t: triplet	ddd: doublet of doublet of doublet
q: quartet	m: multiplet

**<sup>19</sup>F NMR spectra** were recorded on a Brücker DPX 250 at 236 MHz in CDCl<sub>3</sub>. Chemical shifts were determined relative to CFCl<sub>3</sub> (internal standard).

**Melting points** were measured on a Kofler bank.

**Infrared spectra** were recorded on a Perkin-Elmer 1000 FT-IR spectrometer in CHCl<sub>3</sub> using disks of KBr or NaCl; absorptions were reported in cm<sup>-1</sup>.

**Mass spectra** were measured at 70eV (EI) with a Trace DSQ Thermo Electron spectrometer.

**High resolution mass spectra** were measured with a Perkin-Elmer FINNIGAN MAT 95 S spectrometer.

**Optical rotations** were measured by using a PERKIN ELMER 241 polarimeter at room temperature in cell of 1dm at the sodium D radiation ( $\lambda = 589$  nm) and are reported as follows:  $[\alpha]_D^{25}$  (*c* in g/100 mL, solvent).

**HPLC** analyses were performed on a Thermo Separation Product Pump P100 with an UV detector and a chiral stationary-phase column (Chiralpak IA, IB, OD-H, OJ-H or Whelk).

Copper triflate complexes were prepared and stored in a **Jacomex glove-box**. The levels of oxygen and water are kept below 5 ppm.

### Chromatography

**Analytical thin-layer chromatographies (TLC)** were performed using plates of silica gel Merck Si 60 F<sub>254</sub>. The revelations were made by ultraviolet radiation.

**Preparative thin-layers plates** were prepared in the laboratory using silica gel 60 PF<sub>254</sub>.

**Column chromatographies** were performed with silica gel Merck Kieselgel 60.

### Reagents and solvents

For the reactions in the glove-box, all solvents and liquid substrates were degassed by freeze prior to use. In the glove-box, they were dried over molecular sieves 4Å.

Molecular sieves 4Å used in the reactions were dried for one night at 800°C then placed in a Schlenk tube under argon. Moreover, for experiment in glove-box, molecular sieves 4Å were warmed under vacuum at 200°C three times for 10 minutes, then after cooling down under vacuum the material was stored in the glove-box.



Dichloromethane, dichloroethane, hexane and toluene were distilled from  $\text{CaH}_2$ . THF was distilled from sodium/benzophenone.

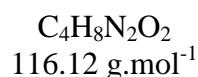
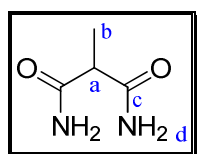
### *Reaction conditions*

All catalytic experiments were carried out under argon atmosphere using standard Schlenk or glove-box techniques. Glassware used was always stored in an oven at  $100^\circ\text{C}$  for 30 minutes. Triethoxysilane **39** were prepared as previously described.<sup>7b</sup>



## II. Synthesis of the ligands

### 1. BOX-6 synthesis



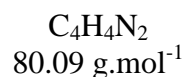
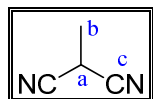
#### 2-Methylmalonodiamide (**10**)

$\text{NH}_3$  as gas was bubbled in a flask containing methanol (100 mL) at  $0^\circ\text{C}$  and a catalytic amount of  $\text{NaOCH}_3$  (20 mg), during 1h. To this solution was then added dropwise diethyl methylmalonate (20 mL, 117 mmol) at the same temperature. The reaction mixture was then allowed to stand in the fridge ( $4^\circ\text{C}$ ) for 5 days. The colorless solid was collected by filtration and dried in vacuum, giving 13,7 g (quantitative yield) of 2-methylmalonodiamide.

**mp** : 211-212  $^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 250 MHz)  $\delta(\text{ppm})$  1.16 (d,  $3\text{H}_b$ ,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 3.07 (q,  $1\text{H}_a$ ,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 7.03 (m,  $2\text{H}_d$ ), 7.27 (m,  $2\text{H}_d$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 62.5 MHz)  $\delta(\text{ppm})$  15.4 ( $\text{C}_b\text{H}_3$ ), 47.1 ( $\text{C}_a\text{H}$ ), 172.9 ( $\text{C}_q$ )



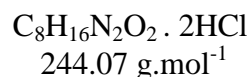
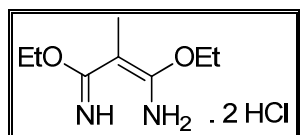
#### 2-Methylmalononitrile (**11**)

In a 250 mL flask, 2-methylmalonodiamide **10** (3.17 g, 27.3 mmol),  $\text{P}_2\text{O}_5$  (7.5 g, 52.9 mmol), and sand (5 g) were mixed magnetically for 10 min. The substrate was reduced to a powder by rolling it over and over. The product was recovered by strongly heating the mixture (around  $200^\circ\text{C}$ ) under vacuum over a 1h period (without stirring to avoid projections) and it was trapped through a bulb-to-bulb apparatus into a liquid nitrogen cooled receiver. Clogging of the receiver adapter was prevented by warming with a heat gun. The reaction mixture turned orange during the distillation and swelled greatly. The distillation was concluded when the still-pot was nearly filled with a thick, orange mass. The product was dissolved with ether. After concentration, 1.6 g of a clear and colorless oil that crystallized immediately was obtained (20 mmol, 73% yield)

**mp** : 33-34 $^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$  1.80 (d,  $3\text{H}_b$ ,  $J = 7 \text{ Hz}$ ), 3.81 (q,  $1\text{H}_a$ ,  $J = 7 \text{ Hz}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 62.5 MHz)  $\delta(\text{ppm})$  16.4 ( $\text{C}_b\text{H}_3$ ), 32.6 ( $\text{C}_a\text{H}$ ), 168.6 ( $\text{C}_q$ )

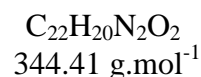
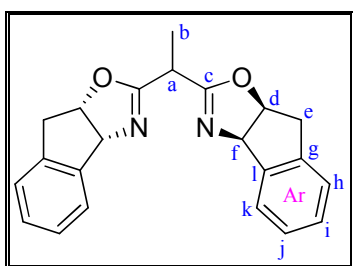


**(E)-ethyl 3-amino-3-ethoxy-2-methylacrylimidate dihydrochloride (12)**

In a two necked round bottom flask, 10 g of NaCl were suspended in a 37% solution of HCl in water.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrated was then added dropwise on the previous suspension to generate HCl. The gas was transferred to a solution of 2-methylmalononitrile (1.58 g, 19.7 mmol) in a 1:1 mixture of ethanol and ether. After 1h, the solution was put in a freezer ( $-18^\circ\text{C}$ ) for 2 days. The mixture was then filtered to afford the desired product as a white powder with a quantitative yield (4.75 g; 19.3 mmol). The crude product was then engaged in the next step of the synthesis without further purification.

**mp** :  $171^\circ\text{C}$

**MS** (ESI+) : 174.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )



**(3aR,3a'R,8aS,8a'S)-2,2'-(ethane-1,1-diyl)bis(8,8a-dihydro-3aH-indeno[1,2-d]oxazole) (BOX-6)**

(1R,2S)-aminoindanol (609 mg, 4.08 mmol) was added, as solid, to a suspension of methylimidate **12** (500 mg, 2.04 mmol) in 40 mL of methylene chloride. The mixture was heated to reflux for 18h. The resulting yellow solution was washed with water and the aqueous layer was extracted with methylene chloride (3x20 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$  and then concentrated to give 643 mg of crude product.

For the next synthetic step, the crude mixture could be directly used without further purification.

For analysis, the product was recrystallized in *i*PrOH to give white needles (323 mg, 46% yield).

**mp** :  $157^\circ\text{C}$

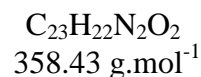
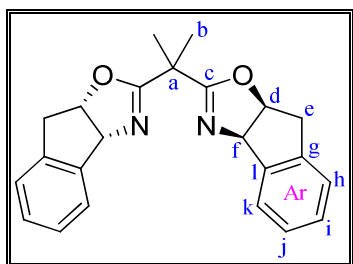
**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 1.40 (d,  $3\text{H}_b$ ,  $J = 7.1$  Hz), 3.06 (dd,  $2\text{H}_e$ ,  $J_1 = 17.9$  Hz and  $J_2 = 9.1$  Hz), 3.31-3.38 (m,  $2\text{H}_c$ ), 3.46 (q,  $1\text{H}_a$ ,  $J = 7.1$  Hz), 5.29-5.31 (m,  $2\text{H}_d$ ), 5.54 (d,  $2\text{H}_f$ ,  $J = 7.7$  Hz), 7.26-7.28 (m,  $6\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.48-7.50 (m,  $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 14.7 ( $\text{C}_b\text{H}_3$ ), 34.1 ( $\text{C}_a\text{H}$ ), 39.6 ( $\text{C}_e\text{H}_2$ ), 76.5 ( $\text{C}_d\text{H}$ ), 83.3 ( $\text{C}_f\text{H}$ ), 125.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 139.6 ( $\text{C}_q\text{Ar}$ ), 141.7 ( $\text{C}_q\text{Ar}$ ), 165.9 ( $\text{C}_c$ )

**LRMS** (ESI+) : 344,2 ( $\text{M}^+$ )

**$[\alpha]_D$**  +245.5 ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

## 2. BOX-7 synthesis



### (3a*R*,3a'*R*,8a*S*,8a'*S*)-2,2'-(propane-2,2-diyl)bis(8,8a-dihydro-3a*H*-indeno[1,2-*d*]oxazole) (BOX-7)

To a solution of **BOX-5** (371 mg, 1.12 mmol) in THF (30 mL) was added drop wise MeLi (1.54 mL, 2.46 mmol, 1.6M in Et<sub>2</sub>O) at -55°C. The solution was then stirred during 1h before the introduction at the same temperature of iodomethane (140 μL, 2.24 mmol). The mixture was heated to reflux for 16h. Solvents were removed in vacuum and brine (10 mL) was added. Products were extracted with AcOEt (3 x 20 mL). Combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated to give the pure desired product as a yellow solid without further purification with a quantitative yield (401 mg).

**mp** : 157 °C

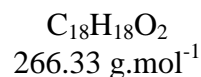
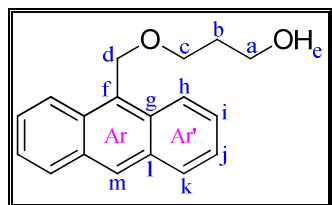
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 1.44 (s, 6H<sub>b</sub>), 2.97 (dd, 2H<sub>e</sub>,  $J_1 = 17.8$  Hz and  $J_2 = 1.8$  Hz), 3.32 (dd, 2H<sub>e</sub>,  $J_1 = 17.8$  Hz and  $J_2 = 7.2$  Hz), 5.27 (ddd, 2H<sub>d</sub>,  $J_1 = 7.9$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz and  $J_3 = 1.8$  Hz), 5.54 (d, 2H<sub>f</sub>,  $J = 7.9$  Hz), 7.23-7.30 (m, 6H<sub>Ar</sub>), 7.50-7.53 (m, 2H<sub>Ar</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 24.5 (C<sub>b</sub>H<sub>3</sub>), 39.1 (C<sub>q</sub><sub>a</sub>), 40.3 (C<sub>e</sub>H<sub>2</sub>), 77.0 (C<sub>d</sub>H), 83.8 (C<sub>f</sub>H), 125.7 (CH<sub>Ar</sub>), 126.3 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (CH<sub>Ar</sub>), 128.9 (CH<sub>Ar</sub>), 140.3 (C<sub>q</sub><sub>Ar</sub>), 142.4 (C<sub>q</sub><sub>Ar</sub>), 169.8 (C<sub>q</sub><sub>c</sub>).

**LRMS (ESI+)** : 344,2 (M+.)

**[α]<sub>D</sub>** +204.0 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)

## 3. BOX-9 synthesis



### 3-(anthracen-9-ylmethoxy)propan-1-ol (**1**)

Freshly distilled 1,3-propanediol (480 μL, 6.6 mmol) was added on a suspension of NaH (264 mg, 6.6 mmol, 60% in mineral oil) in dry THF (20 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 3 h at room temperature. Then, tetrabutylammonium iodide (369 mg, 0.99 mmol) and a solution of 9-chloromethylantracene (1.5 g, 13 mmol) in THF (15 mL) were added at 0 °C. The mixture was stirred overnight at room temperature. The resulting suspension was treated with a saturated NH<sub>4</sub>Cl solution and extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL). The combined organic phases

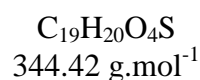
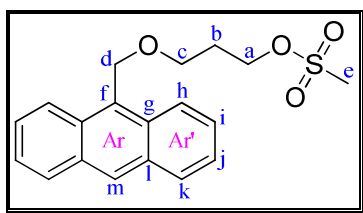
were washed with water,  $\text{NaCl}_{\text{sat}}$ , and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt : 1/1), giving the expected alcohol (1.46 g, 83%) as a yellow oil.

Rf = 0.36 (cyhex/EA = 1:1)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 1.85-1.93 (m,  $2\text{H}_b$ ), 2.30 (bs,  $1\text{H}_e$ ), 3.75 (t,  $2\text{H}_c$ ,  $J = 5.6$  Hz), 3.87 (t,  $2\text{H}_a$ ,  $J = 5.6$  Hz), 5.53 (s,  $2\text{H}_d$ ), 7.47-7.61 (m,  $4\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.04 (d,  $2\text{H}_h$ ,  $J = 7.8$  Hz), 8.39 (d,  $2\text{H}_k$ ,  $J = 8.8$  Hz), 8.47 (s,  $1\text{H}_m$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 32.6 ( $\text{C}_b\text{H}_2$ ), 62.1 ( $\text{C}_a\text{H}_2$ ), 66.3 ( $\text{C}_c\text{H}_2$ ), 69.7 ( $\text{C}_d\text{H}_2$ ), 124.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $\text{C}_q\text{Ar}$ ), 129.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.0 ( $\text{C}_q\text{Ar}$ ), 131.5 ( $\text{C}_q\text{r}$ ).

HRMS (ESI+): calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}^+$ : 289.1199, found: 289.1202.



### 3-(anthracen-9-ylmethoxy)propyl methanesulfonate (**2**)

A flask was charged with 3-(anthracen-9-ylmethoxy)propan-1-ol **1** (1.59 g, 5.98 mmol), dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (48 mL),  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.23 mL, 8.97 mmol), and DMAP (37 mg, 0.3 mmol). After cooling in an ice bath, mesyl chloride (1.23 mL, 10.7 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. The resulting suspension was washed with cooled water and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30 mL). The combined organic phases were washed with HCl 0.1 N,  $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$ ,  $\text{NaCl}_{\text{sat}}$ , dried over  $\text{MgSO}_4$ , and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (cyhex/EAt : 1/1), giving product **3** as a yellow solid (1.68 g, 82% yield).

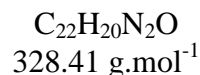
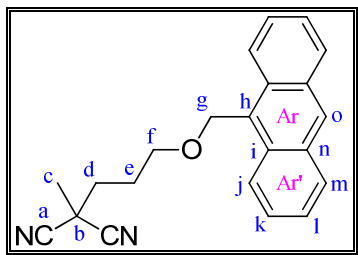
Rf = 0.59 (cyhex/EA = 1:1)

mp : 78 °C.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 2.00-2.07 (m,  $2\text{H}_b$ ), 2.76 (s,  $3\text{H}_c$ ), 3.78 (t,  $2\text{H}_c$ ,  $J = 5.8$  Hz), 4.28 (t,  $2\text{H}_a$ ,  $J = 6.3$  Hz), 5.52 (s,  $2\text{H}_d$ ), 7.48-7.60 (m,  $4\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.03 (d,  $2\text{H}_h$ ,  $J = 8.3$  Hz), 8.40 (d,  $2\text{H}_k$ ,  $J = 8.8$  Hz), 8.48 (s,  $1\text{H}_m$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 29.7 ( $\text{C}_b\text{H}_2$ ), 36.8 ( $\text{C}_e\text{H}_3$ ), 65.1 ( $\text{C}_a\text{H}_2$ ), 65.6 ( $\text{C}_c\text{H}_2$ ), 67.5 ( $\text{C}_d\text{H}_2$ ), 124.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $\text{C}_q\text{Ar}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.0 ( $\text{C}_q\text{Ar}$ ), 131.5 ( $\text{C}_q\text{m}$ ).

HRMS (ESI+): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{NaS}^+$ : 367.0975, found: 367.0983.



### 2-(3-(anthracen-9-ylmethoxy)propyl)-2-methylmalononitrile (**13**)

In a dried schlenk tube, TMEDA (164  $\mu\text{L}$ , 1.10 mmol) and diisopropylamine (154  $\mu\text{L}$ , 1.10 mmol) were mixed in 4 mL THF and the solution was cooled to  $-20^\circ\text{C}$ . The lithium

diisopropylamide solution was then obtained by a slow addition of *n*BuLi (688  $\mu$ L, 1.6 M in hexane, 1.10 mmol) during 30 min at  $-20^{\circ}\text{C}$ . The uncoloured solution was then allowed to stir at RT. After 1h, the solution of LDA was transferred in a second schlenk containing **11** (80 mg, 1.00 mmol) in 13 mL THF and the mixture was stirred at RT during 2h. **2** (363 mg, 1.10 mmol) in 4 mL THF was then added to the previous solution and the mixture was heated at  $60^{\circ}\text{C}$  and stirred during 24h. Water was added to the solution and the aqueous layer was extracted with diethylether (3 x 30 mL). The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  and then concentrated. The crude product was purified on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate = 4:1) to afford the pure product as a yellow oil (259 mg, 79% yield).

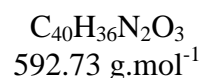
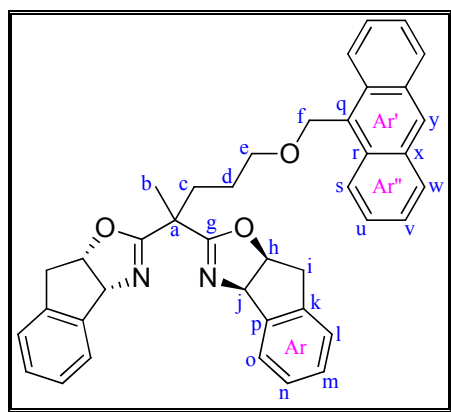
Rf = 0.38 (cyhex/EA = 4:1)

mp :  $67-69^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 1.69-1.71 (m,  $3\text{H}_c$ ), 1.94-1.97 (m,  $2\text{H}_d+2\text{H}_e$ ), 3.71-3.76 (m,  $2\text{H}_f$ ), 5.52 (s,  $2\text{H}_g$ ), 7.94-7.62 (m,  $4\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.05 (d,  $2\text{H}_j$ ,  $J = 8.5$  Hz), 8.39 (d,  $2\text{H}_m$ ,  $J = 8.5$  Hz), 8.50 (s,  $1\text{H}_o$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 24.7 ( $\text{C}_c\text{H}_3$ ), 26.1 ( $\text{C}_d\text{H}_2$ ), 31.5 ( $\text{C}_q\text{H}$ ), 36.3 ( $\text{C}_e\text{H}_2$ ), 65.0 ( $\text{C}_f\text{H}_2$ ), 68.2 ( $\text{C}_j\text{H}_2$ ), 116.1 ( $\text{C}_{q_a}$ ), 124.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{q_h}$ ), 128.6 ( $\text{C}_o\text{H}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.0 ( $\text{C}_{q_{\text{Ar}}}$ ), 131.4 ( $\text{C}_{q_{\text{Ar}}}$ ),

HRMS (ESI+): calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ : 351.1473, found: 351.1472.



**(3aR,3a'R,8aS,8a'S)-2,2'-(5-(anthracen-9-ylmethoxy)pentane-2,2-diyl)bis(8,8a-dihydro-3aH-indeno[1,2-d]oxazole) (BOX-9)**

Starting from **BOX-6** and **2** (method A)

In a dried schlenk tube, TMEDA (174  $\mu$ L, 1.17 mmol) and diisopropylamine (253  $\mu$ L, 1.80 mmol) were mixed in 5 mL THF and the solution was cooled to  $-20^{\circ}\text{C}$ . The lithium diisopropylamide solution was then obtained by a slow addition of *n*BuLi (2.26 mL, 1.6 M in hexane, 3.61 mmol) during 30 min at  $-20^{\circ}\text{C}$ . The uncoloured solution was then allowed to stir at RT. After 1h, the solution of LDA was transferred in a second schlenk containing **BOX-6** (565 mg, 1.64 mmol) in 15 mL THF and the mixture was stirred at RT during 2h. **2** (1.08 g, 3.28 mmol) in 10 mL THF was then added to the previous solution and the mixture was heated at  $60^{\circ}\text{C}$  and stirred during 24h. Water was added to the solution and the aqueous layer was extracted with diethylether (3 x 30 mL). The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  and then concentrated. The crude product was purified on silica gel (cyhex/EA = 1:1) to afford the pure product as a yellow solid (479 mg, 51% yield).

Starting from **13** and (**1R,2S**)-aminoindanol (method B)

In a dried schlenk tube, Zn(OTf)<sub>2</sub> (111 mg, 0.31 mmol) was added to a solution containing **13** (100 mg, 0.31 mmol) in toluene (4 mL). After 10 min stirring at room temperature, (1*R*,2*S*)-aminoindanol (91 mg, 0.61 mmol) was added and the solution was heated to reflux during 65h. The mixture was then allowed to stir at room temperature for 2h and water was added. Aqueous layer was extracted with DCM (2 x 10 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated to give a green-brown oil. The crude product was purified on silica gel (cyhex/EA = 1:1) to afford the pure product as a yellow solid (91 mg, 50% yield).

R<sub>f</sub> = 0.12 (cyhex/EA = 1:1)

mp : 61 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 1.38 (s, 3H<sub>b</sub>), 1.41-1.45 (m, 2H<sub>c</sub>), 1.88-2.01 (m, 2H<sub>d</sub>), 2.90 (d, 2H<sub>i</sub>, *J* = 18.6 Hz), 3.18-3.33 (m, 2H<sub>i</sub>), 3.52 (t, 2H<sub>e</sub>, *J* = 6.3 Hz), 5.14-5.25 (m, 2H<sub>h</sub>), 5.29 (s, 2H<sub>f</sub>), 5.50 (dd, 2H<sub>j</sub>, *J* = 8.3 Hz and *J* = 3.9 Hz), 7.13-7.25 (m, 6H<sub>Ar</sub>), 7.46-7.51 (m, 6H<sub>Ar</sub>), 7.99 (d, 2H<sub>Ar</sub>, *J* = 9.3 Hz), 8.29 (d, 2H<sub>Ar</sub>, *J* = 9.3 Hz), 8.44 (s, 1H<sub>y</sub>),

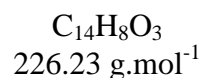
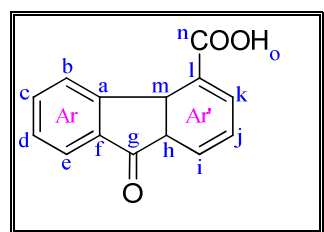
<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 20.7, 24.3, 32.7, 39.6, 64.6, 70.5, 76.4, 83.1, 124.5, 124.9, 125.0, 125.5, 125.6, 126.0, 127.3, 128.3, 128.9, 130.9, 131.4, 139.5, 139.6, 141.8, 168.4.

HRMS (EI): calcd for C<sub>40</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>: 592.2720, found: 592.2721.

[α]<sub>D</sub> +199 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

IR (KBr): 2935.5, 1646.3, 1090.6, 997.0.

#### 4. BOX-10 synthesis



#### 9-oxo-9,9a-dihydro-4aH-fluorene-4-carboxylic acid (**28**)

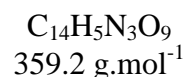
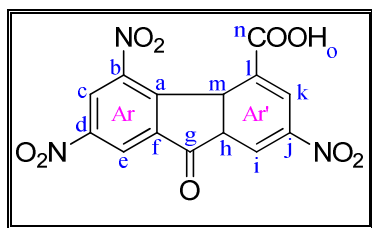
Diphenic acid (30 g, 123.8 mmol) and polyphosphoric acid (370 g) were mixed under mechanic stirring. The mixture was heated at 150°C for 2h and then quenched in 1L of cold water. The yellow-green solid was filtered and washed with water and then dissolved in a 10% solution of NaOH in water. The mixture was filtered on active carbon. The resulting yellow solution was treated with a 37% aq. HCl solution to precipitate a yellow solid. After filtration, the product was washed with water and finally with pentane to give 20 g of a yellow solid (72% yield).

mp : 228 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ(ppm) 7.37-7.48 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.57-7.64 (m, 2H<sub>Ar'</sub>), 7.75 (dd, 1H<sub>b</sub>, *J* = 7.1 Hz and 1.1 Hz), 7.93 (dd, 1H<sub>c</sub>, *J* = 7.9 Hz and 1.1 Hz), 8.24 (d, 1H<sub>i</sub>, *J* = 7.7 Hz)

<sup>13</sup>C NMR (250 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ(ppm) 124.2 (C<sub>j</sub>), 126.2 (C<sub>d</sub>), 126.9 (C<sub>b</sub>), 128.8 (C<sub>l</sub>), 129.7 (C<sub>e</sub>), 130.4 (C<sub>c</sub>), 134.1 (C<sub>k</sub>), 135.0 (C<sub>i</sub>), 135.8 (C<sub>h</sub>), 136.5 (C<sub>f</sub>), 142.7 (C<sub>a</sub>), 143.1 (C<sub>m</sub>), 168.5 (C<sub>n</sub>), 192.6 (C<sub>g</sub>).





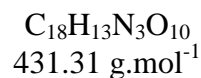
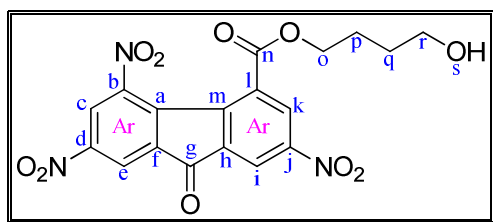
### 2,5,7-trinitro-9-oxo-9H-fluorene-4-carboxylic acid (**29**)

To a mixture of concentrated sulfuric acid (30 mL) and nitric acid (aq. 70%, 30 mL) at 85°C, was added a solution of 9-oxo-9,9a-dihydro-4aH-fluorene-4-carboxylic acid **28** (10 g, 45.4 mmol) in sulphuric acid (30 mL) during 2h with a temperature rising from 85°C to 130°C. The mixture was stirred at 130°C during 2h and then allowed to stir at RT. After 1h, water was added and the mixture was filtered and the yellow precipitate was washed with water and pentane (5 x 200 mL) and then dried on vacuum to afford the a yellow solid (9.5 g, 58%).

**mp** : 259 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ(ppm) 8.57 (d, 1H<sub>Ar'</sub>, *J* = 2.3 Hz), 8.66-8.67 (m, H<sub>e</sub>+H<sub>Ar'</sub>), 8.88 (d, 1H<sub>c</sub>, *J* = 1.8 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (62.5 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ(ppm) 121.3 (C<sub>c</sub>H), 122.4 (C<sub>k</sub>H), 126.0 (C<sub>i</sub>H), 130.4 (C<sub>e</sub>H), 132.8 (C<sub>q</sub>l), 138.5 (CH<sub>Ar</sub>), 139.3 (CH<sub>Ar</sub>), 139.4 (CH<sub>Ar</sub>), 143.1 (CH<sub>Ar</sub>), 146.4 (C<sub>q</sub>j), 149.5 (C<sub>q</sub>d), 149.8 (C<sub>q</sub>b), 166.3 (C<sub>q</sub>n), 185.6 (C<sub>q</sub>g).



### 4-hydroxybutyl 2,5,7-trinitro-9-oxo-9H-fluorene-4-carboxylate (**37**)

To a solution of 2,5,7-trinitro-9-oxo-9H-fluorene-4-carboxylic acid **29** (2.68 g, 7.47 mmol) in dichloroethane (15 mL) was added thionyle chloride (8.13 mL, 112.00 mmol) with two drops of DMF and the mixture was heated to reflux during 16 h. Then solvent was removed in vacuum. In a second shlenk, 1,4-butanediol (3.32 mL, 37.33 mmol) mixed with triethylamine (2.18 mL, 15.68 mmol) in DCE (33 mL) and the solution was added dropwise to the first shlenk at 0°C. Then, the dark solution was stirred at room temperature for 18 h. A solution of HCl (10 mL, 1.0 M) was added and aqueous layer was extracted with DCM (2 x 15 mL). Then, combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated to give 3.66 g of the crude product. **37** was purified by chromatography on silica gel (DCM / AcOEt = 9 : 1). 2.09 g of a yellow solid was obtained (65 % yield).

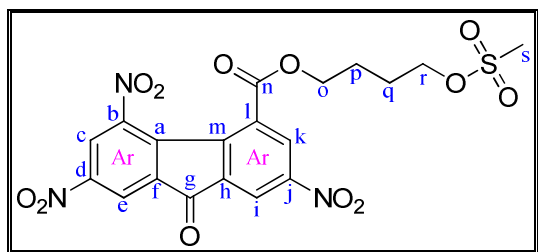
**mp** : 175 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 1.62 (bs, 1H<sub>s</sub>), 1.75-1.80 (m, 2H<sub>q</sub>), 1.94-1.99 (m, 2H<sub>p</sub>), 3.78 (t, 2H<sub>r</sub>, *J* = 6.0 Hz), 4.45 (t, 2H<sub>o</sub>, *J* = 6.8 Hz), 8.77 (d, 1H<sub>Ar</sub>, *J* = 2.3 Hz), 8.84 (d, 1H<sub>Ar</sub>, *J* = 1.9 Hz), 8.87 (d, 1H<sub>Ar</sub>, *J* = 2.3 Hz), 8.96 (d, 1H<sub>c</sub>, *J* = 2.3 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 25.0 (C<sub>p</sub>), 28.8 (C<sub>q</sub>), 62.2 (C<sub>r</sub>), 67.4 (C<sub>o</sub>), 121.8 (CH<sub>Ar</sub>), 122.5 (CH<sub>Ar</sub>), 125.3 (CH<sub>Ar</sub>), 130.5 (CH<sub>Ar</sub>), 132.5 (C<sub>q</sub>Ar), 137.8 (C<sub>q</sub>Ar), 138.9 (C<sub>q</sub>Ar), 139.8 (C<sub>q</sub>Ar), 143.6 (C<sub>q</sub>Ar), 146.7 (C<sub>q</sub>Ar), 149.4 (C<sub>q</sub>Ar), 149.7 (C<sub>q</sub>Ar), 164.5 (C<sub>q</sub>n), 185.0 (C<sub>q</sub>g).

**LRMS (ESI-)** 431.0 (M-H<sup>+</sup>)

**IR (KBr)** : 3300, 3091, 2874, 1738, 1617, 1594, 1542, 1466, 1342, 1232, 1159, 1089, 1050.



$C_{19}H_{15}N_3O_{12}S$   
509.40  $g \cdot mol^{-1}$

#### 4-(methylsulfonyloxy)butyl 2,5,7-trinitro-9-oxo-9H-fluorene-4-carboxylate

To a solution of **37** (500 mg, 1.88 mmol) in DCM (15 mL), were added successively  $Et_3N$  (392  $\mu L$ , 2.82 mmol) and DMAP (11 mg, 0.09 mmol) at  $0^\circ C$ . After 10 min stirring at this temperature,  $MsCl$  (262  $\mu L$ , 3.38 mmol) was added at  $0^\circ C$  and the solution was allowed to stir at room temperature for 12 h. A 0.1 M solution of  $HCl$  in water (10 mL) was then added and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 20 mL). Combined organic layers were successively washed with a saturated solution of  $NaHCO_3$  and brine, dried over  $MgSO_4$  and concentrated to give the crude product. Product **38** was purified on silica gel (DCM/EA = 95 : 5). 284 mg of the pure product was obtained as a yellow solid (30 % yield).

$R_f$  = 0.19 (DCM/EA = 95 : 5).

**mp** :  $198^\circ C$

$^1H$  NMR (360 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 2.01 (m,  $2H_p+2H_q$ ), 3.06 (s,  $3H_s$ ), 4.35 (t,  $2H_r$ ,  $J = 5.7$  Hz), 4.47 (t,  $2H_o$ ,  $J = 5.7$  Hz), 8.78 (m,  $1H_{Ar}$ ), 8.87 (m,  $2H_{Ar}$ ), 8.97 (m,  $1H_c$ )

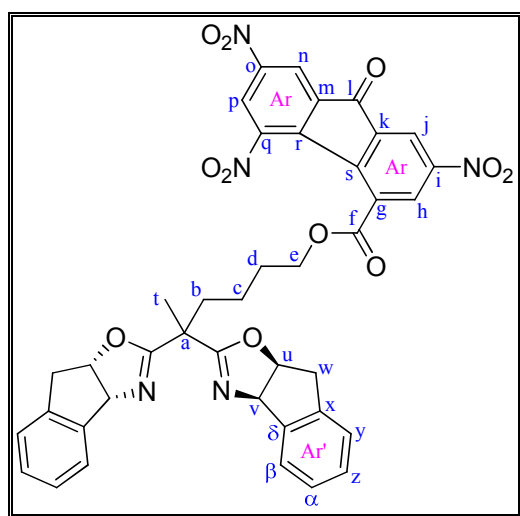
$^{13}C$  NMR (90 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 24.7 ( $C_q$ ), 25.8 ( $C_p$ ), 37.4 ( $C_s$ ), 66.6 ( $C_o$ ), 69.0 ( $C_r$ ), 121.8 ( $CH_{Ar}$ ), 122.5 ( $CH_{Ar}$ ), 125.3 ( $CH_{Ar}$ ), 130.5 ( $CH_{Ar}$ ), 132.3 ( $C_{qAr}$ ), 137.9 ( $C_{qAr}$ ), 138.9 ( $C_{qAr}$ ), 139.8 ( $C_{qAr}$ ), 143.6 ( $C_{qAr}$ ), 146.6 ( $C_{qAr}$ ), 149.4 ( $C_{qAr}$ ), 150.0 ( $C_{qAr}$ ), 164.5 ( $C_{q_n}$ ), 185.0 ( $C_{q_g}$ )

**LRMS (ESI+)** 532.16 ( $M+Na^+$ )

**HRMS (ESI+)** calcd for  $C_{19}H_{15}N_3O_{12}NaS^+$  : 532.0274, found : 532.0254

**IR (KBr)** : 1717, 1542, 1341

**Anal. calcd for**  $C_{19}H_{15}N_3O_{12}S$  : C 44.80 %, H 2.97 %, N 8.25 %, found C 44.57 %, H 3.11 %, N 7.86 %



$C_{40}H_{31}N_5O_{11}$   
757.70  $g \cdot mol^{-1}$

### 5,5-bis((3*aR*,8*aS*)-8,8*a*-dihydro-3*aH*-indeno[1,2-*d*]oxazol-2-yl)hexyl 2,5,7-trinitro-9-oxo-9*H*-fluorene-4-carboxylate (**BOX-10**)

In a dried schlenk tube, TMEDA (174  $\mu$ L, 1.17 mmol) and diisopropylamine (90  $\mu$ L, 0.64 mmol) were mixed in 2 mL THF and the solution was cooled to  $-20^{\circ}\text{C}$ . The lithium diisopropylamide solution was then obtained by a slow addition of *n*BuLi (804  $\mu$ L, 1.6 M in hexane, 1.29 mmol) during 30 min at  $-20^{\circ}\text{C}$ . The uncoloured solution was then allowed to stir at RT. After 1h, the solution of LDA was transferred in a second schlenk containing **BOX-6** (200 mg, 0.59 mmol) in 10 mL THF and the mixture was stirred at RT during 2h. **38** (420 mg, 0.83 mmol) in 4 mL THF was then added to the previous solution and the mixture was stirred during 24h. Water was added to the solution and the aqueous layer was extracted with EA (10 x 15 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , dried over  $\text{MgSO}_4$  and then concentrated. The crude product was purified on silica gel (cyhex/EA = 1:1) to afford the pure product as a red-brown solid (267 mg, 60% yield).

**mp** :  $103\text{-}106^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.29 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz), 1.94-2.06 (m, 4H), 3.28-3.33 (m, 2H), 3.38-3.51 (m, 4H), 4.39 (t, 2H,  $J = 5.6$  Hz), 5.45 (td, 2H,  $J_1 = 7.8$  Hz,  $J_2 = 2.0$  Hz), 5.57 (d, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 7.30-7.41 (m, 6H), 7.55-7.58 (m, 2H), 8.02 (dd, 2H,  $J_1 = 7.5$  Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz), 8.60 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 8.73 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz).

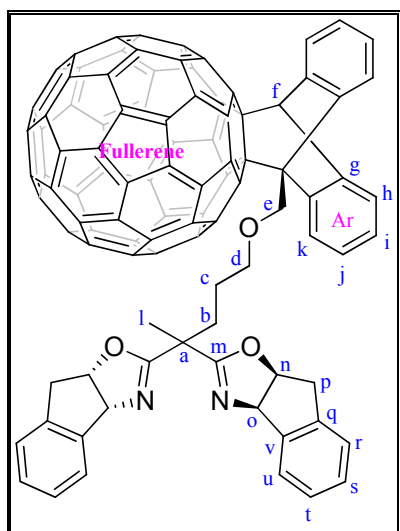
$^{13}\text{C NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 15.3, 24.7, 25.7, 37.4, 39.4, 47.2, 66.0, 69.2, 76.6, 84.2, 121.1, 125.2, 125.4, 125.6, 127.6, 128.1, 128.7, 129.6, 130.0, 130.9, 137.1, 137.3, 139.2, 139.4, 141.0, 145.1, 146.2, 148.7, 164.9, 166.0, 187.0.

**HRMS (ESI+)** calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{ClN}_6\text{O}_{12}^+$  : 829.2236 ( $\text{M}+\text{NH}_4\text{Cl}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ),  
found : 829.1782 (100 %)

calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_{11}^+$  : 758.2098 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ),  
found : 758.2195 (11 %)

$[\alpha]_{\text{D}}^{33} +102$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

## 5. **BOX-11** and compound 40 synthesis

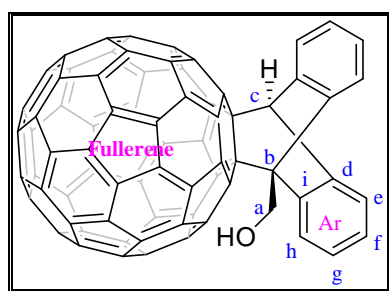
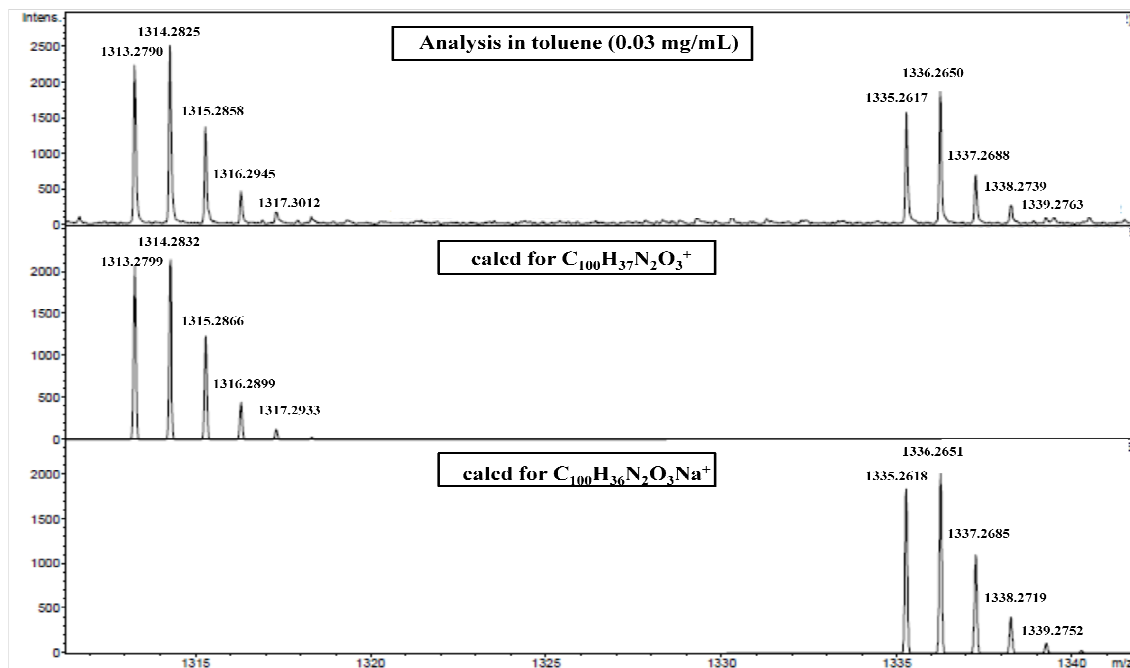


$\text{C}_{100}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$   
 $1313.37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**(3a*R*,3a'*R*,8a*S*,8a'*S*)-2,2'-(5-((9,10-dihydro-9,10-[1,2]fullerenoanthracen-9-yl)methoxy)pentane-2,2-diyl)bis(8,8a-dihydro-3a*H*-indeno[1,2-*d*]oxazole) (BOX-11)**

To a solution containing **BOX-9** (30 mg, 0.05 mmol) in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> (1 mL) was added fullerene (36 mg, 0.05 mmol). The black mixture was then stirred at room temperature for 24 h. Solvents are then removed in vacuum to furnish a black powder.

**HRMS (EI):** calcd for <sup>12</sup>C<sub>100</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 1313.2799, found: 1313.2799.  
 calcd for <sup>12</sup>C<sub>99</sub><sup>13</sup>CH<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 1314.2832, found: 1314.2825.  
 calcd for <sup>12</sup>C<sub>100</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup>: 1335.2618, found: 1335.2617.  
 calcd for <sup>12</sup>C<sub>99</sub><sup>13</sup>CH<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup>: 1336.2651, found: 1336.2650.

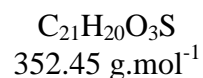
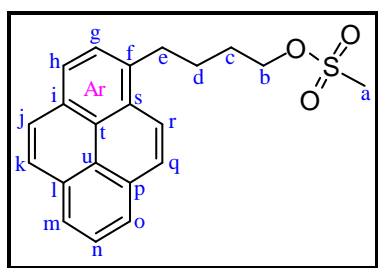
I<sup>-1</sup>**(9,10-dihydro-9,10-[1,2]fullerenoanthracen-9-yl)methanol (40)**

To a solution containing anthracenemethanol (21 mg, 0.1 mmol) in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> (1 mL) was added fullerene (72 mg, 0.1 mmol). The black mixture was then stirred at room temperature until complete conversion of the anthracenemethanol (120 h, followed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy).

**<sup>1</sup>H NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 4.53-4.55 (m, 2H<sub>a</sub>), 5.64 (s, 1H<sub>c</sub>), 7.00-7.07 (m, 5H<sub>Ar</sub>), 7.30-7.39 (m, 3H<sub>Ar</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 59.9 (C<sub>a</sub>), 79.6 (C<sub>c</sub>), 122.0 (CH<sub>Ar</sub>), 123.2 (CH<sub>Ar</sub>), 127.2 (CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (CH<sub>Ar</sub>) + Fullerene

## 6. BOX-13 synthesis



### 4-(pyren-1-yl)butyl methanesulfonate (**41**)

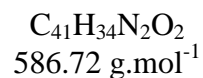
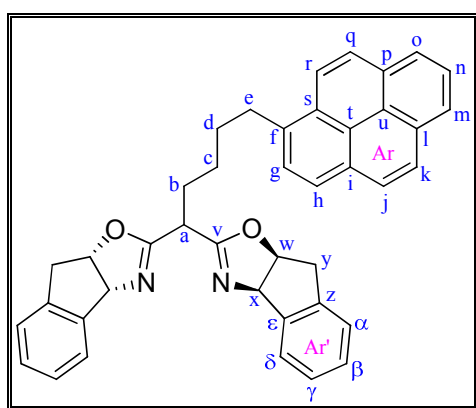
To a solution of 4-(pyren-1-yl)butan-1-ol (506 mg, 1.84 mmol) in DCM (10 mL), were added  $\text{Et}_3\text{N}$  (380  $\mu\text{L}$ , 2.77 mmol) and DMAP (11 mg, 0.09 mmol). After 10 minutes stirring, the yellow solution was cooled to  $0^\circ\text{C}$  and methanesulfonyl chloride (381  $\mu\text{L}$ , 3.32 mmol) was introduced dropwise. Then, the solution was allowed to stir at room temperature for 1h and washed with HCl (10 mL, 0.1 N). The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 10 mL) and combined organic layer were dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated to give a yellowish oil. Pure product **40** was obtained after purification on silica ( $\text{SiO}_2$ , 40 g ; eluant : *cy-hex*/EA = 4 : 1 ;  $R_f = 0.26$ ) as a colorless oil,  $m = 587 \text{ mg}$ , 90 % yield.

$R_f = 0.23$  (*cyhex*/EA = 7:3)

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 1.78-1.99 (m,  $2\text{H}_c+2\text{H}_d$ ), 2.90 (s,  $3\text{H}_a$ ), 3.32 (t,  $2\text{H}_e$ ,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 4.20 (t,  $2\text{H}_b$ ,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ ), 7.80 (d,  $1\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ), 7.95-8.00 (m,  $3\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.06-8.22 (m,  $5\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 27.5 ( $\text{C}_d\text{H}_2$ ), 29.0 ( $\text{C}_c\text{H}_2$ ), 32.7 ( $\text{C}_e\text{H}_2$ ), 37.2 ( $\text{C}_a\text{H}_3$ ), 69.9 ( $\text{C}_b\text{H}_2$ ), 123.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.1 ( $\text{C}_q\text{Ar}$ ), 125.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $\text{C}_q\text{Ar}$ ), 127.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $\text{C}_q\text{Ar}$ ), 130.0 ( $\text{C}_q\text{Ar}$ ), 130.9 ( $\text{C}_q\text{Ar}$ ), 131.4 ( $\text{C}_q\text{Ar}$ ), 135.8 ( $\text{C}_q\text{Ar}$ )

**HRMS (EI)**: calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NaO}_3\text{S}^+$ : 375.1025, found: 375.1020.



### (3aR,3a'R,8aS,8a'S)-2,2'-(5-(pyren-1-yl)pentane-1,1-diyl)bis(8,8a-dihydro-3aH-indeno[1,2-d]oxazole) (**BOX-12**)

In a dried schlenk tube, TMEDA (114  $\mu\text{L}$ , 0.76 mmol) and diisopropylamine (159  $\mu\text{L}$ , 1.14 mmol) were mixed in 3 mL THF and the solution was cooled to  $-20^\circ\text{C}$ . The lithium diisopropylamide solution was then obtained by a slow addition of *n*BuLi (605  $\mu\text{L}$ , 1.6 M in

hexane, 1.51 mmol) during 30 min at  $-20^{\circ}\text{C}$ . The uncoloured solution was then allowed to stir at RT. After 1h, the solution of LDA was transferred in a second schlenk containing **BOX-5** (250 mg, 0.76 mmol) in 8 mL THF and the mixture was stirred at RT during 2h. **41** (293 mg, 0.83 mmol) in 4 mL THF was then added to the previous solution and the mixture was heated to  $55^{\circ}\text{C}$  and stirred during 24h. Water was added to the solution and the aqueous layer was extracted with EA (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , dried over  $\text{MgSO}_4$  and then concentrated. The crude product was purified on silica gel (cyhex/EA = 1:1) to afford the pure product as a yellow solid (124 mg, 28% yield).

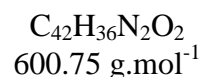
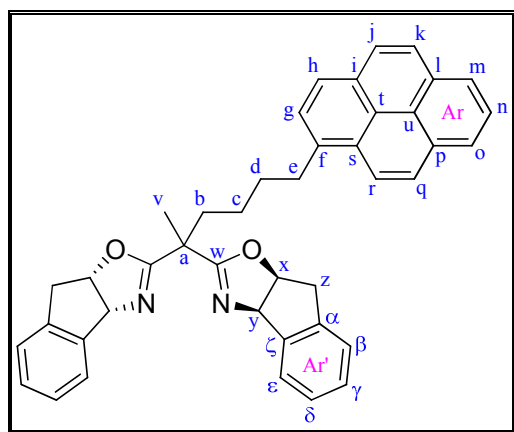
Rf = 0.15 (cyhex/EA = 1:1)

$^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 1.38-1.45 (m,  $2\text{H}_b$ ), 1.66-1.71 (m,  $1\text{H}_a$ ), 1.75-1.84 (m,  $2\text{H}_c$ ), 2.12-2.19 (m,  $2\text{H}_d$ ), 2.84 (dd,  $2\text{H}_y$ ,  $J_1 = 17.6$  Hz and  $J_2 = 5.4$  Hz), 3.17-3.30 (m,  $2\text{H}_y+2\text{H}_e$ ), 5.27-5.36 (m,  $2\text{H}_w$ ), 5.54-5.58 (m,  $2\text{H}_x$ ), 7.17-7.28 (m,  $6\text{H}_{\text{Ar}'}$ ), 7.48-7.51 (m,  $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.78 (d,  $1\text{H}_g$ ,  $J = 7.9$  Hz), 7.98-8.20 (m,  $8\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 23.0 ( $\text{C}_b$ ), 30.2 ( $\text{C}_c$ ), 31.4 ( $\text{C}_d$ ), 33.3 ( $\text{C}_e$ ), 35.2 ( $\text{C}_a$ ), 39.4 ( $\text{C}_y$ ), 71.8 ( $\text{C}_w$ ), 84.7 ( $\text{C}_x$ ), 123.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}'}$ ), 125.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}+\text{Cq}_{\text{Ar}}}$ ), 125.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}'}$ ), 125.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}+\text{Cq}_{\text{Ar}}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}'}$ ), 128.6 ( $\text{Cq}_{\text{Ar}}$ ), 129.7 ( $\text{Cq}_{\text{Ar}}$ ), 130.9 ( $\text{Cq}_{\text{Ar}}$ ), 131.4 ( $\text{Cq}_{\text{Ar}}$ ), 136.9 ( $\text{Cq}_{\text{Ar}}$ ), 139.6 ( $\text{C}_e$ ), 141.9 ( $\text{Cq}_{\text{Ar}}$ ), 141.2 ( $\text{C}_z$ ), 166.9 ( $\text{C}_v$ ).

**HRMS (EI)**: calcd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2^+$ : 587.2693, found: 587.2681.

$[\alpha]_D^{20} +99.4$  (c 1.20,  $\text{CHCl}_3$ )



**(3aR,3a'R,8aS,8a'S)-2,2'-(6-(pyren-1-yl)hexane-2,2-diyl)bis(8,8a-dihydro-3aH-indeno[1,2-d]oxazole) (BOX-13)**

In a dried schlenk tube, TMEDA (86  $\mu\text{L}$ , 0.59 mmol) and diisopropylamine (81  $\mu\text{L}$ , 0.59 mmol) were mixed in 1.5 mL THF and the solution was cooled to  $-20^{\circ}\text{C}$ . The lithium diisopropylamide solution was then obtained by a slow addition of *n*BuLi (513  $\mu\text{L}$ , 1.6 M in hexane, 0.77 mmol) during 30 min at  $-20^{\circ}\text{C}$ . The uncoloured solution was then allowed to stir at RT. After 1h, the solution of LDA was transferred in a second schlenk containing **BOX-12** (250 mg, 0.76 mmol) in 8 mL THF and the mixture was stirred at RT during 2h. MeLi (36  $\mu\text{L}$ , 0.59 mmol) was then added drop wise to the previous solution and the mixture was heated to  $55^{\circ}\text{C}$  and stirred during 24h. Water was added to the solution and the aqueous layer was extracted with EA (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , dried over  $\text{MgSO}_4$  and then concentrated. The crude product was purified on silica gel (cyhex/EA = 1:1) to afford the pure product as a yellow powder (100 mg, 43% yield).

Rf = 0.34 (cyhex/EA = 1:1)

**$^1\text{H}$  NMR** (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 1.29-1.32 (m,  $2\text{H}_d$ ), 1.69-1.76 (m,  $2\text{H}_c$ ), 1.98-2.03 (m,  $2\text{H}_b$ ), 3.00 (dd,  $2\text{H}_z$ ,  $J_1 = 178$  Hz and  $J_2 = 6.0$  Hz), 3.08-3.23 (m,  $2\text{H}_z$ ), 5.20-5.30 (m,  $2\text{H}_y$ ), 5.56 (t,  $2\text{H}_x$ ,  $J = 7.9$  Hz), 7.23-7.34 (m,  $4\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.50-7.58 (m,  $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.75 (d,  $1\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.0$  Hz), 7.80-8.20 (m,  $10\text{H}_{\text{Ar}}$ )

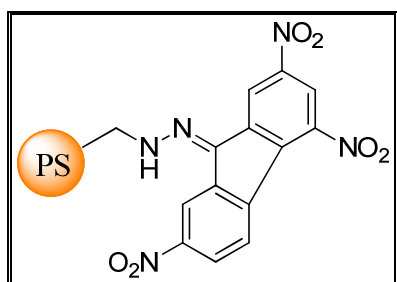
**$^{13}\text{C}$  NMR** (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 20.8 ( $\text{C}_v\text{H}_3$ ), 24.0 ( $\text{C}_b\text{H}_2$ ), 31.7 ( $\text{C}_c\text{H}_2$ ), 33.3 ( $\text{C}_d\text{H}_2$ ), 35.9 ( $\text{C}_e\text{H}_2$ ), 39.6 ( $\text{C}_z\text{H}_2$ ), 42.1 ( $\text{C}_{q_a}$ ), 76.3 ( $\text{C}_y\text{H}$ ), 83.0 ( $\text{C}_x\text{H}$ ), 123.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}+\text{C}_{q_{\text{Ar}}}$ ), 125.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}+\text{C}_{q_{\text{Ar}}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{C}_{q_{\text{Ar}}}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{q_{\text{Ar}}}$ ), 129.7 ( $\text{C}_{q_{\text{Ar}}}$ ), 130.9 ( $\text{C}_{q_{\text{Ar}}}$ ), 131.4 ( $\text{C}_{q_{\text{Ar}}}$ ), 136.9 ( $\text{C}_{q_{\text{Ar}}}$ ), 139.6 ( $\text{C}_\alpha$ ), 141.9 ( $\text{C}_{q_{\text{Ar}}}$ ), 142.1 ( $\text{C}_\zeta$ ), 168.6 ( $\text{C}_w$ ).

**HRMS (EI)**: calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2^+$ : 601.2850, found: 601.2842.

**$[\alpha]_D^{20}$**  +99.4 ( $c$  1.20,  $\text{CHCl}_3$ )

### III. Synthesis of the support framework

#### 1. S-1 support synthesis



0.15 mmol.g<sup>-1</sup>

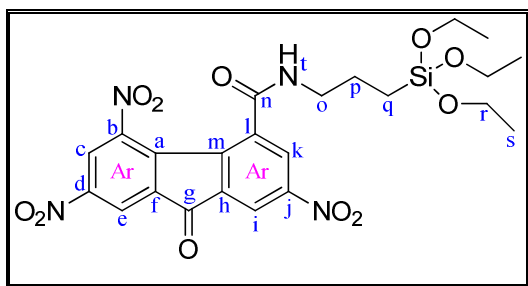
#### **Grafted trinitrofluorenone on activated 200-400 mesh Merrifield resin (S-1)**

To a suspension of 200-400 mesh Merrifield resin (2.00g, 4.00 mmol (Cl)) in EtOH (12 mL), was added hydrazine monohydrate (2.10 mL, 42.0 mmol). The mixture was heated to 60°C during 12 h. Solvent was removed in vacuum and balls were washed twice with toluene. The resulting solid was then suspended in toluene (45 mL) and acetic acid (5 mL) was added, followed by **TNF** (791 mg, 1.41 mmol) and the mixture was mechanically stirred at RT during 120 h. After this time the suspension was filtered and washed successively with : toluene, and pentane and dried in vacuum.

**Microanalysis** : C 75.57 %, H 6.83 %, N 4.68 %, Cl 1.95 %

**Grafting calculation** : 0.15 mmol(TNF).g<sup>-1</sup>

#### 2. S-3 support synthesis



C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>Si  
562.56 g.mol<sup>-1</sup>

#### **2,5,7-trinitro-9-oxo-N-(3-(triethoxysilyl)propyl)-9H-fluorene-4-carboxamide (30)**

To a suspension of **8** (100 mg, 0.28 mmol) in DCM (5 mL) was added dicyclohexylcarbodiimide (57 mg, 0.28 mmol) to give an orange homogeneous solution. After 10 min stirring at RT, 3-(triethoxysilyl)propan-1-amine was added dropwise until the stoichiometry shown by the persistent red color of the solution. After 30 min stirring, the mixture was filtered through a small amount of silica (500 mg) and the filtrate was



concentrated and dried in vacuum to remove solvents. Then Et<sub>2</sub>O (8 mL) was added to the red solid and the solution was filtered through a microfiltration. The desired product **9** was obtained pure by precipitation thanks to the addition of pentane (40 mL) to the red filtrate. After drying in vacuum a 69 % yield was obtained (98 mg, 0.17 mmol).

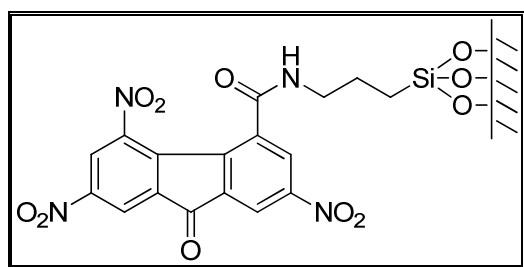
**mp** : 198 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ(ppm) 0.85 (t, 2H<sub>q</sub>, *J* = 7.6 Hz), 1.26 (t, 9H<sub>s</sub>, *J* = 7.0 Hz), 1.88-1.94 (m, 2H<sub>p</sub>), 3.48-3.55 (m, 2H<sub>o</sub>), 3.9 (q, 6H<sub>r</sub>, *J* = 7.0 Hz), 7.40-7.45 (m, 1H<sub>t</sub>), 8.66-8.67 (m, 1H<sub>Ar</sub>), 8.71-8.72 (m, 1H<sub>Ar</sub>), 8.79-8.8 (m, 1H<sub>e</sub>), 8.9-8.92 (m, 1H<sub>c</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) δ(ppm) 8.2 (C<sub>q</sub>), 18.6 (C<sub>s</sub>), 22.7 (C<sub>p</sub>), 42.9 (C<sub>o</sub>), 59.0 (C<sub>r</sub>), 121.0 (CH<sub>Ar</sub>), 122.3 (CH<sub>Ar</sub>), 125.5 (CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (CH<sub>Ar</sub>), 137.2 (Cq<sub>Ar</sub>), 138.3 (Cq<sub>Ar</sub>), 139.1 (Cq<sub>Ar</sub>), 140.3 (Cq<sub>Ar</sub>), 143.9 (Cq<sub>Ar</sub>), 147.5 (Cq<sub>Ar</sub>), 149.4 (Cq<sub>Ar</sub>), 149.6 (Cq<sub>Ar</sub>), 165.3 (Cq<sub>n</sub>), 185.8 (Cq<sub>g</sub>).

**LRMS (CI)**: calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>11</sub><sup>+</sup> 580.2, found 580.2

**HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>Na<sup>+</sup> 585.1265, found 585.1252.



0.187 mmol.g<sup>-1</sup>

### Grafted trinitrofluorenone on activated Silica (**S-3**)

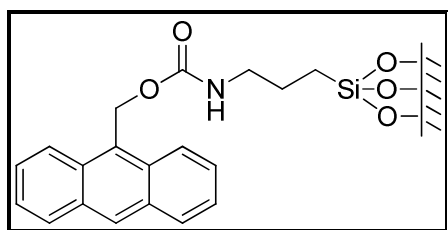
Activation of silica : Silica (13 g, 200 mesh) was vigorously stirred in the presence of a 32 % solution of HCl in water and heated to reflux during 4 h. After filtration and washing with water, silica was dried at 80°C in vacuum during 10 h.

To a suspension of activated silica (3 g) in toluene (35 mL), was added **14** (791 mg, 1.41 mmol) and the mixture was stirred at RT during 36 h. After this time the suspension was filtered was washed successively with : toluene, AcOEt, DCM and pentane. Then the silica was dried in vacuum at 80°C during 8 h.

**Microanalysis** : C 6.23 %, H 1.21 %, N 1.05 %

**Grafting calculation** : 0.187 mmol.g<sup>-1</sup>

### 3. **S-4** and **S-5** support synthesis



0.281 mmol.g<sup>-1</sup>

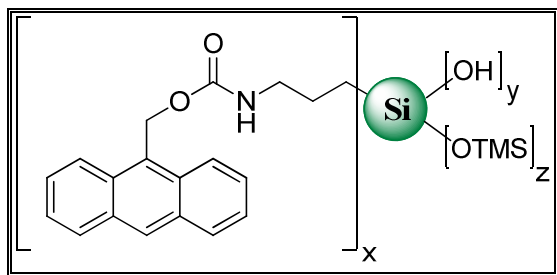
### Grafted anthracenyle moiety on activated Silica (**S-4**)

To a suspension of activated silica (4 g) in toluene (30 mL), was added **39** (683 mg, 1.50 mmol) and the mixture was heated to reflux and stirred during 18 h. After this time the

suspension was filtered was washed successively with : toluene, AcOEt, DCM and pentane. Then the silica was dried in vacuum to obtain 4.573 g of a yellow silica.

**Microanalysis :** C 7.485 %, H 1.065 %, N 0.360 %

**Grafting calculation :** 0.281 mmol(anthracene).g<sup>-1</sup>



0.281 mmol(anthracene).g<sup>-1</sup>  
0.089 mmol(TMS).g<sup>-1</sup>

### **Grafted anthracenyle moiety on activated Silica (S-5)**

To **S-4** (1.048 g) was added the trimethylsilylimidazole (5 mL, 34.1 mmol) and the mixture was stirred at RT during 72 h. After this time the suspension was filtered was washed successively with : toluene, AcOEt, DCM and pentane. Then the silica was dried in vacuum to obtain 970 mg of a yellow silica.

**Microanalysis :** C 10.93 %, H 1.785 %, N 0.330 %

**Grafting calculation :** 0.089 mmol(TMS).g<sup>-1</sup>

## IV. General procedures for catalytic reactions

### 1. Diels-Alder reactions

Substrates **6** and **8** were prepared according to the literature.<sup>9</sup>

a) *Homogeneous catalysis and recovery of the catalyst Cu(OTf)<sub>2</sub>-BOX-9 / TNF by precipitation*

Ligand **BOX-9** (33 mg, 0.055 mmol) dissolved in DCM (1 mL) was added to Cu(OTf)<sub>2</sub> (18 mg, 0.05 mmol) and the blue-green solution was stirred for 1 h at RT. Then, *N*-acyloxazolidinone (71 mg for **8** or 78 mg for **6**, 0.5 mmol) was added to the previous solution and the homogeneous mixture was then stirred for 10 additional minutes at -40°C for **8** or room temperature for **6**. Cyclopentadiene (260 µL, 3.5 mmol) was then introduced drop wise and the solution was stirred during 1 h at the same temperature. Then, trinitrofluorenone (**TNF**) (16 mg, 0.05 mmol) was added to the green mixture to form the CTC in solution. After 30 min stirring, the catalyst was precipitated as an insoluble CTC by addition of pentane (10 mL). The catalyst, recovered by filtration and drying, was reused in a renewed catalytic run after solubilisation in DCM (1 mL). The products containing solution was evaporated in vacuum, the residue was purified by preparative thin layer chromatography (toluene : ethyl acetate = 4 : 1) and analyzed by HPLC for the determination of the ee.

b) *Homogeneous catalysis and recovery of the catalyst Cu(OTf)<sub>2</sub>-BOX-10 by precipitation, with addition of anthracene*

Ligand **BOX-10** (42 mg, 0.055 mmol) dissolved in DCM (1 mL) was added to Cu(OTf)<sub>2</sub> (18 mg, 0.05 mmol) and the blue-green solution was stirred for 1 h at RT. Then, *N*-acyloxazolidinone **6** (78 mg, 0.5 mmol) was added to the previous solution and the homogeneous mixture was then stirred for 10 additional minutes at room temperature. Cyclopentadiene (260 µL, 3.5 mmol) was then introduced drop wise and the solution was stirred during the indicated time at the same temperature. Then, anthracene (9 mg, 0.05 mmol) was added to the green mixture. After 30 min stirring, the catalyst was precipitated as by addition of pentane (10 mL). The catalyst, recovered by filtration and drying, was reused in a renewed catalytic run after solubilisation in DCM (1 mL). The products containing solution was evaporated in vacuum, the residue was purified by preparative thin layer chromatography (toluene : ethyl acetate = 4 : 1) and analyzed by HPLC for the determination of the ee.

c) *Homogeneous catalysis and recovery of the catalyst Cu(OTf)<sub>2</sub>-BOX-10 by precipitation, without addition of anthracene*

Ligand **BOX-10** (42 mg, 0.055 mmol) dissolved in DCM (1 mL) was added to Cu(OTf)<sub>2</sub> (18 mg, 0.05 mmol) and the blue-green solution was stirred for 1 h at RT. Then, *N*-acyloxazolidinone (71 mg for **8** or 78 mg for **6**, 0.5 mmol) was added to the previous solution

and the homogeneous mixture was then stirred for 10 additional minutes at  $-40^{\circ}\text{C}$  for **8** or room temperature for **6**. Cyclopentadiene (260  $\mu\text{L}$ , 3.5 mmol) was then introduced drop wise and the solution was stirred during 1 h at the same temperature. The catalyst was precipitated by addition of pentane (10 mL) and recovered by filtration and dried. It was then reused in a renewed catalytic run after solubilisation in DCM (1 mL). The products containing solution was evaporated in vacuum, the residue was purified by preparative thin layer chromatography (toluene : ethyl acetate = 4 : 1) and analyzed by HPLC for the determination of the ee.

d) *Heterogeneous catalysis with support S-1or S-2*

Ligand **BOX-9** (33 mg, 0.055 mmol) dissolved in DCM (1 mL) was added to  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (18 mg, 0.05 mmol) and the blue-green solution was stirred for 1 h at RT. It was then directly introduced in a shlenk containing the resin **S-1** or **S-2** (333 mg, 0.15 mmol(TNF)/g, 0.05 mmol). Then, *N*-acyloxazolidinone **6** (78 mg, 0.5 mmol) was added to the previous suspension and the homogeneous mixture was then stirred for 10 additional minutes room temperature. Cyclopentadiene (260  $\mu\text{L}$ , 3.5 mmol) was then introduced drop wise and the solution was stirred during 1 h at the same temperature. The solid suspension, recovered by filtration and drying, was reused in a renewed catalytic run after addition of DCM (1 mL). The products containing solution was evaporated in vacuum, the residue was purified by preparative thin layer chromatography (toluene : ethyl acetate = 4 : 1) and analyzed by HPLC for the determination of the ee.

e) *Heterogeneous catalysis with 200-400 mesh Merrifield resin*

Ligand **BOX-9** (33 mg, 0.055 mmol) dissolved in DCM (1 mL) was added to  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (18 mg, 0.05 mmol) and the blue-green solution was stirred for 1 h at RT. It was then directly introduced in a shlenk containing Merrifield resin (333 mg, 2.0 mmol(Cl)/g). Then, *N*-acyloxazolidinone **6** (78 mg, 0.5 mmol) was added to the previous suspension and the heterogeneous mixture was then stirred for 10 additional minutes room temperature. Cyclopentadiene (260  $\mu\text{L}$ , 3.5 mmol) was then introduced drop wise and the solution was stirred during 1 h at the same temperature. The solid suspension, recovered by filtration and drying, was reused in a renewed catalytic run after addition of DCM (1 mL). The products containing solution was evaporated in vacuum, the residue was purified by preparative thin layer chromatography (toluene : ethyl acetate = 4 : 1) and analyzed by HPLC for the determination of the ee.

f) *Heterogeneous catalysis with support S-4 or S-5*

Ligand **BOX-10** (25 mg, 0.033 mmol) dissolved in DCM (0.8 mL) was added to  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (11 mg, 0.03 mmol) and the blue-green solution was stirred for 1 h at RT. It was then directly introduced in a shlenk containing the silica support **S-3** or **S-4** (235 mg, 0.281 mmol(anthracene)/g, 0.066 mmol). Then, *N*-acyloxazolidinone **6** (47 mg, 0.3 mmol) was added to the previous suspension and the heterogeneous mixture was then stirred for 10 additional minutes room temperature. Cyclopentadiene (156  $\mu\text{L}$ , 3.5 mmol) was then introduced drop wise and the solution was stirred during 1 h at the same temperature. The solid suspension, recovered by filtration and drying, was reused in a renewed catalytic run

after addition of DCM (0.8 mL). The products containing solution was evaporated in vacuum, the residue was purified by preparative thin layer chromatography (toluene : ethyl acetate = 4 : 1) and analyzed by HPLC for the determination of the ee.

g) *Heterogeneous catalysis with BOX-10 on polystyrene*

Ligand **BOX-10** (25 mg, 0.033 mmol) dissolved in DCM (0.8 mL) was added to Cu(OTf)<sub>2</sub> (11 mg, 0.03 mmol) and the blue-green solution was stirred for 1 h at RT. It was then directly introduced in a shlenk containing 200 mesh polystyrene (200 mg). Then, *N*-acyloxazolidinone **6** (47 mg, 0.3 mmol) was added to the previous suspension and the heterogeneous mixture was then stirred for 10 additional minutes room temperature. Cyclopentadiene (156  $\mu$ L, 3.5 mmol) was then introduced drop wise and the solution was stirred during 1 h at the same temperature. The solid suspension, recovered by filtration and drying, was reused in a renewed catalytic run after addition of DCM (0.8 mL). The products containing solution was evaporated in vacuum, the residue was purified by preparative thin layer chromatography (toluene : ethyl acetate = 4 : 1) and analyzed by HPLC for the determination of the ee.

## 2. Nitroaldolisations

a) *Homogeneous catalysis*

Ligand **BOX-9** (33 mg, 0.055 mmol) dissolved in EtOH (1 mL) was added to Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (10 mg, 0.05 mmol) and the blue-green solution was stirred for 1 h at RT. Then, nitroalkane (5.0 mmol) was added drop wise to the previous solution and the homogeneous mixture was then stirred for 10 additional minutes. The aldehyde (0.5 mmol) was then introduced and the solution was stirred at RT during 24 h. Solvent was then removed in vacuum and the residue was purified by preparative thin layer chromatography (pent : Et<sub>2</sub>O = 4:1) and analyzed by HPLC for the determination of the ee.

b) *Homogeneous catalysis and recovery of the catalyst by CTC formation and precipitation*

Ligand **BOX-9** (33 mg, 0.055 mmol) dissolved in EtOH (1 mL) was added to Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (18 mg, 0.05 mmol) and the blue-green solution was stirred for 1 h at RT. Then, nitroalkane (5.0 mmol) was added drop wise to the previous solution and the homogeneous mixture was then stirred for 10 additional minutes. The aldehyde (0.5 mmol) was then introduced and the solution was stirred at RT during 24 h. Then, trinitrofluorenone (**TNF**) (16 mg, 0.05 mmol) was added to the green mixture to form the CTC in solution. After 30 min stirring, the catalyst was precipitated as an insoluble CTC by addition of pentane (8 mL). The catalyst, recovered by filtration and drying, was reused in a renewed catalytic run after solubilisation in EtOH (1 mL). The products containing solution was then evaporated in vacuum, the residue was purified by preparative thin layer chromatography (pent : Et<sub>2</sub>O = 4:1) and analyzed by HPLC for the determination of the ee.

c) *Heterogeneous catalysis with support S-3, use of pentane*

Ligand **BOX-9** (33 mg, 0.055 mmol), dissolved in EtOH (1 mL) was added to Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (10 mg, 0.05 mmol) and the blue-green solution was stirred for 1 h at RT. It was then directly introduced in a shlenk containing silica **10** (320 mg, 0.191 mmol (TNF)/g, 0.06 mmol). After 1h additional stirring, nitromethane (270 μL, 5.0 mmol) was introduced drop wise, followed by the addition of benzaldehyde (51 μL, 0.5 mmol) and the mixture was stirred for the appropriate time at 20°C. After addition of pentane, the suspension was filtered and the supported catalyst dried to be reengaged in a subsequent transformation. The products containing solution was then evaporated in vacuum, the residue was purified by preparative thin layer chromatography (pent : Et<sub>2</sub>O = 4:1) and analyzed by HPLC for the determination of the ee.

d) *Heterogeneous catalysis with support S-3, without the use of pentane*

Ligand **BOX-9** (33 mg, 0.055 mmol), dissolved in EtOH (1 mL) was added to Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (10 mg, 0.05 mmol) and the blue-green solution was stirred for 1 h at RT. It was then directly introduced in a shlenk containing silica **10** (640 mg, 0.191 mmol (TNF)/g, 0.12 mmol). After 1h additional stirring, nitromethane (270 μL, 5.0 mmol) was introduced drop wise, followed by the addition of benzaldehyde (51 μL, 0.5 mmol) and the mixture was stirred for the appropriate time at 20°C. The suspension was then directly filtered and the supported catalyst dried to be reengaged in the following transformation. The products containing solution was then evaporated in vacuum, the residue was purified by preparative thin layer chromatography (pent : Et<sub>2</sub>O = 4:1) and analyzed by HPLC for the determination of the ee.

e) *Heterogeneous catalysis – Immobilization on charcoal S-6*

Ligand **BOX-9** (33 mg, 0.055 mmol), dissolved in EtOH (2 mL) was added to Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (10 mg, 0.05 mmol) and the blue-green solution was stirred for 1 h at RT. It was then directly introduced in a tube containing charcoal **S-6** (180 mg, NORIT SA II). After 1h additional stirring, nitromethane (270 μL, 5.0 mmol) was introduced drop wise, followed by the addition of benzaldehyde (51 μL, 0.5 mmol) and the mixture was stirred for the appropriate time at 20°C. The suspension was then directly filtered and the supported catalyst dried to be reengaged in the following transformation. The products containing solution was then evaporated in vacuum, the residue was purified by preparative thin layer chromatography (pent : Et<sub>2</sub>O = 4:1) and analyzed by HPLC for the determination of the ee.

f) *Heterogeneous catalysis on charcoal S-6 – Immobilization in tea-bags*

Ligand **BOX-9** (33 mg, 0.055 mmol), dissolved in EtOH (2 mL) was added to Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (10 mg, 0.05 mmol) and the blue-green solution was stirred for 1 h at RT. It was then directly introduced in a flask containing charcoal **S-6** (180 mg, NORIT SA II). Solvent were removed in vacuum and the resulting powder was enclosed in a cellulosic membrane (1 cm<sup>3</sup>). EtOH (10 mL) was added and after 1h additional stirring, nitromethane

(270  $\mu\text{L}$ , 5.0 mmol) was introduced drop wise, followed by the addition of benzaldehyde (51  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol) and the mixture was stirred for the appropriate time at 20°C. The supernatant was then directly removed *via* a pipette and the supported catalyst was reengaged in the following transformation. The products containing solution was then evaporated in vacuum, the residue was purified by preparative thin layer chromatography (pent : Et<sub>2</sub>O = 4:1) and analyzed by HPLC for the determination of the ee.

### 3. Carbonyl-ene reactions

#### a) *Glyoxylate ene reaction – homogeneous recycling procedure*

Ligand **BOX-9** (33 mg, 0.055 mmol) dissolved in DCM (1 mL) was added to Cu(OTf)<sub>2</sub> (18 mg, 0.05 mmol) and the blue-green solution was stirred for 1 h at RT. Then,  $\alpha$ -methylstyrene (65  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol) was added to the previous solution and the homogeneous mixture was then stirred for 10 additional minutes at 20 °C. Ethyl glyoxylate (510  $\mu\text{L}$ , 2.5 mmol) was then introduced drop wise and the solution was stirred during 12 h. Then, trinitrofluorenone (**TNF**) (16 mg, 0.05 mmol) was added to the green mixture to form the CTC in solution. After 30 min stirring, the catalyst was precipitated as an insoluble CTC by addition of pentane (10 mL). The catalyst, recovered by filtration and drying, was reused in a renewed catalytic run after solubilisation in DCM (1 mL). The products containing solution was evaporated in vacuum, the residue was purified by preparative thin layer chromatography (pent : Et<sub>2</sub>O = 4:1) and analyzed by HPLC for the determination of the ee.

#### b) *Pyruvate ene reaction – homogeneous recycling procedure*

Ligand **BOX-9** (33 mg, 0.055 mmol) dissolved in AcOEt (1 mL) was added to Cu(OTf)<sub>2</sub> (18 mg, 0.05 mmol) and the blue-green solution was stirred for 1 h at RT. Then,  $\alpha$ -methylstyrene (65  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol) was added to the previous solution and the homogeneous mixture was then stirred for 10 additional minutes at -20 °C. Trifluoromethylpyruvate (80  $\mu\text{L}$ , 0.6 mmol) was then introduced drop wise and the solution was stirred during 24 h at the same temperature. Then, trinitrofluorenone (**TNF**) (16 mg, 0.05 mmol) was added to the green mixture to form the CTC in solution. After 30 min stirring, the catalyst was precipitated as an insoluble CTC by addition of pentane (10 mL) at -20°C. The catalyst, recovered by filtration and drying, was reused in a renewed catalytic run after solubilisation in AcOEt (1 mL). The products containing solution was evaporated in vacuum, the residue was purified by preparative thin layer chromatography (pent : Et<sub>2</sub>O = 17:3) and analyzed by HPLC for the determination of the ee.

#### c) *Heterogeneous catalysis – Immobilization on charcoal S-6*

Ligand **BOX-9** (33 mg, 0.055 mmol) dissolved in DCM (2 mL) was added to Cu(OTf)<sub>2</sub> (18 mg, 0.05 mmol) and the blue-green solution was stirred for 1 h at RT. It was then directly introduced in a tube containing charcoal **S-6** (180 mg, NORIT SA II). After 1h additional stirring,  $\alpha$ -methylstyrene (65  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol) was added to the previous suspension and the homogeneous mixture was then stirred for 10 additional minutes at 20 °C. Ethyl glyoxylate

(510  $\mu\text{L}$ , 2.5 mmol) was then introduced drop wise and the mixture was stirred during 12 h. The suspension was then directly filtered and the supported catalyst dried to be reengaged in the following transformation, after addition of DCM (2 mL). The products containing solution was evaporated in vacuum, the residue was purified by preparative thin layer chromatography (pent :  $\text{Et}_2\text{O}$  = 4:1) and analyzed by HPLC for the determination of the ee.

#### d) *Heterogeneous catalysis – Use of BOX-11*

Catalytic runs were performed by using an *in situ* formed **BOX-11** : Ligand **BOX-9** (30 mg, 0.05 mmol) dissolved in toluene (2 mL) was added to  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (18 mg, 0.05 mmol) and the blue-green solution was stirred for 1 h at RT. It was then directly introduced in a flask containing fullerene (36 mg, 0.05 mmol). The violet solution was then stirred at room temperature for 48 h to form the **BOX-11**. Solvents were removed in vacuum and DCM (2 mL) was added. Then,  $\alpha$ -methylstyrene (65  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol) was added to the previous suspension and the heterogeneous mixture was then stirred for 10 additional minutes at 20 °C. Ethyl glyoxylate (510  $\mu\text{L}$ , 2.5 mmol) was then introduced drop wise and the solution was stirred during 12 h. The suspension was then directly filtered and the  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**BOX-11** catalyst dried to be reengaged in the following transformation, after addition of DCM (2 mL). The products containing solution was evaporated in vacuum, the residue was purified by preparative thin layer chromatography (pent :  $\text{Et}_2\text{O}$  = 4:1) and analyzed by HPLC for the determination of the ee.

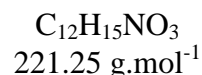
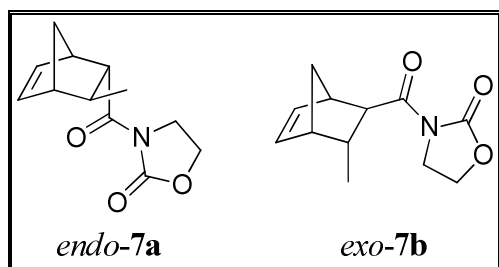
#### 4. Cyclopropanation – homogeneous recycling procedure

Ligand **BOX-9** (33 mg, 0.055 mmol) dissolved in DCM (1 mL) was added to  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (18 mg, 0.05 mmol) and the blue-green solution was stirred for 1 h at RT. Styrene (57  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol) was added at 20 °C, followed by a slow addition (10 h) of ethyl diazoacetate (60  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol) in freshly distilled dichloromethane (4.5 mL) by using a syringe pump. The solution was then stirred at 20 °C for 12 h. Then, trinitrofluorenone (**TNF**) (16 mg, 0.05 mmol) was added to the green mixture to form the CTC in solution. After 30 min stirring, the catalyst was precipitated as an insoluble CTC by addition of pentane (15 mL). The catalyst, recovered by filtration and drying, was reused in a renewed catalytic run after solubilisation in DCM (1 mL). The products containing solution was evaporated in vacuum, the residue was purified by preparative thin layer chromatography (cyhex : EA = 19 : 1) and analyzed by GC for the determination of the ee.



## V. Product characterization

### 1. Diels-Alder reaction products



#### 3-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-methylbicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carbonyl)oxazolidin-2-one (**7a**)

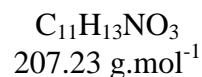
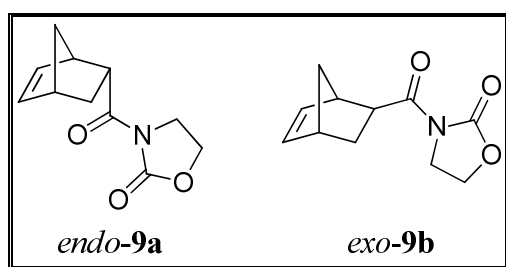
Thanks to a double elution (Tol/AcOEt = 4 : 1), *exo* (**7a**, R<sub>f</sub> = 0.56) and *endo* (**7b**, R<sub>f</sub> = 0.56) products were separated for <sup>1</sup>H NMR analysis.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ(ppm) *exo* 0.88 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 1.23 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz), 1.40 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 1.68 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.76 (bs, 1H), 2.89-2.92 (m, 1H), 4.02-4.08 (m, 2H), 4.42 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 6.18 (dd, 1H, *J* = 5.8 Hz, *J* = 2.5 Hz), 6.34 (dd, 1H, *J* = 5.8 Hz, *J* = 2.9 Hz). *endo* 1.15 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.47-1.50 (m, 1H), 1.72 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 2.10-2.14 (m, 1H), 2.55 (bs, 1H), 3.30 (bs, 1H), 3.55-3.57 (m, 1H), 3.91-4.08 (m, 2H), 4.42 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 5.81 (dd, 1H, *J* = 5.8 Hz, *J* = 2.9 Hz), 6.39 (dd, 1H, *J* = 5.8 Hz, *J* = 3.2 Hz)

<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) *exo* 19.1, 37.7, 43.3, 46.9, 47.8, 50.9, 53.6, 62.0, 135.7, 137.1, 148.8, 175.8. *endo* 20.6, 36.7, 43.3, 47.4, 47.7, 49.8, 51.6, 62.1, 131.2, 139.9, 153.6, 174.6

HRMS (ESI pos) : calcd for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> : 244.0944, found : 244.0941

HPLC : Whelk (hex/EtOH = 99 : 1, 0.8 mL.min<sup>-1</sup>, 205 nm) t<sub>(2S)</sub> = 35.88 min, t<sub>(2R)</sub> (major) = 38.50 min



#### 3-((1*R*,2*R*,4*R*)-bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carbonyl)oxazolidin-2-one (**9a**)

(Inseparable mixture of **9a** and **9b**, with a >95/5 proportion of **9a**)

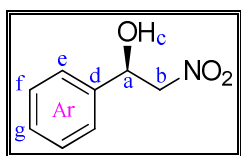
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ(ppm) 1.38-1.50 (m, 3H), 1.89-1.99 (m, 1H), 2.93 (bs, 1H), 3.30 (bs, 1H), 3.92-4.06 (m, 3H), 4.39 (t, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.86 (dd, *J* = 5.5 Hz, *J* = 3.3 Hz), 6.24 (dd, 1H, *J* = 5.5 Hz, *J* = 2.6 Hz)

<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 29.5, 42.9, 42.9, 43.2, 46.4, 50.2, 61.9, 131.6, 138.0, 153.4, 174.7

**HRMS (ESI pos) :** calcd for  $C_{11}H_{13}NO_3Na^+$  : 230.0788, found : 230.0790

**HPLC :** OD-H (hex/iPrOH = 98 : 2, 0.8 mL.min<sup>-1</sup>, 205 nm)  $t_{(2S)}$  = 65.70 min,  $t_{(2R)}$  (major) = 72.87 min

## 2. Nitroaldolisation products



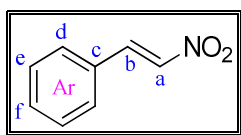
$C_8H_9NO_3$   
167.16 g.mol<sup>-1</sup>

### (R)-(-)-2-nitro-1-phenylethanol (14)

**<sup>1</sup>H NMR :** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$ (ppm) 2.99 (br. s, 1H<sub>c</sub>), 4.53 (dd, 2H<sub>b</sub>,  $J_1 = 13.3$  Hz and  $J_2 = 3.5$  Hz), 4.64 (dd, 1H<sub>a</sub>,  $J_1 = 13.3$  Hz and  $J_2 = 9.3$  Hz), 7.38-7.45 (m, 5H<sub>Ar</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR :** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$ (ppm) 71.1 (C<sub>b</sub>H<sub>2</sub>), 81.3 (C<sub>a</sub>H), 126.1 (C<sub>g</sub>H), 129.0 (C<sub>e</sub>H), 129.1 (C<sub>f</sub>H), 138.3 (C<sub>q</sub>d).

**HPLC :** IB (hex/iPrOH = 9 : 1, 1.0 mL.min<sup>-1</sup>, 210 nm)  $t_R$  (major) = 10.13 min,  $t_S = 11.73$  min  
 $[\alpha]_D^{20}$  -48.3 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>) for 90% ee. Lit<sup>44</sup> :  $[\alpha]_D^{25}$  +33.02 (c 3.71, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), (91% ee, (S)-isomer) Lit<sup>55</sup> :  $[\alpha]_D^{20}$  -30.8 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>), (62% ee, (R)-isomer)



$C_8H_7NO_2$   
149.15 g.mol<sup>-1</sup>

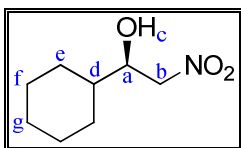
### (E)-(2-nitrovinyl)benzene (14')

**mp :** 55-58°C

**<sup>1</sup>H NMR :** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ (ppm) 7.44-7.63 (m, 6H), 8.01 (d, 1H,  $J = 13.7$  Hz).

**<sup>13</sup>C NMR :** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ (ppm) 129.3, 129.5, 130.2, 132.2, 132.3, 137.3, 139.2.

**LRMS (CI)** 167.0 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)



$C_8H_{15}NO_3$   
173.21 g.mol<sup>-1</sup>

### (R)-(-)-1-cyclohexyl-2-nitroethanol (19)

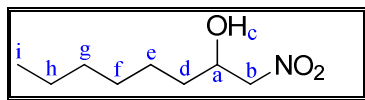
**<sup>1</sup>H NMR :** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$ (ppm) 1.07-1.31 (m, 5H<sub>f,g</sub>), 1.42-1.55 (m, 1H<sub>d</sub>), 1.65-1.88 (m, 5H<sub>e,f</sub>), 2.72 (br s, 1H<sub>c</sub>), 4.07-4.14 (m, 1H<sub>a</sub>), 4.42 (dd, 1H<sub>b</sub>,  $J_1 = 12.5$  Hz,  $J_2 = 8.3$  Hz), 4.50 (dd, 1H<sub>b</sub>,  $J_1 = 12.5$  Hz,  $J_2 = 3.5$  Hz)

**<sup>13</sup>C NMR :** (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz)  $\delta$ (ppm) 25.8 (C<sub>g</sub>H<sub>2</sub>), 25.9 (C<sub>g</sub>H<sub>2</sub>), 26.1 (C<sub>f</sub>H<sub>2</sub>), 28.0 (C<sub>f</sub>H<sub>2</sub>), 28.8 (C<sub>e</sub>H<sub>2</sub>), 41.5 (C<sub>d</sub>H), 72.9 (C<sub>a</sub>H<sub>2</sub>), 79.4 (C<sub>b</sub>H)

**LRMS (ESI+)** : 173.17 (M<sup>+</sup>)

**HPLC** : IB (hex/EtOH = 98 : 2, 0.8 mL.min<sup>-1</sup>, 210 nm) t<sub>R</sub> (major) = 22.07 min, t<sub>S</sub> = 23.45 min

[α]<sub>D</sub> -16.5 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>) for 90% ee. Lit.<sup>95</sup> [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 15.8 (c 0.99, CHCl<sub>3</sub>), (79 % ee, (R)-isomer), Lit.<sup>186</sup> [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 15.87 (c 5.01, CHCl<sub>3</sub>), (86 % ee, (S)-isomer)



C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>  
175.25 g.mol<sup>-1</sup>

**(R)-(-)-1-nitrooctan-2-ol (18)**

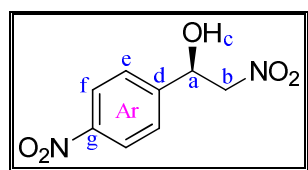
**<sup>1</sup>H NMR** : (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ(ppm) 0.89-0.94 (m, 3H<sub>i</sub>), 1.25-1.62 (m, 10H<sub>d,e,f,g,h</sub>), 2.56 (br s, 1H<sub>c</sub>), 4.33-4.49 (m, 3H<sub>a,b</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** : (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ(ppm) 14.1 (C<sub>i</sub>H<sub>3</sub>), 22.6 (C<sub>h</sub>H<sub>2</sub>), 25.3 (C<sub>g</sub>H<sub>2</sub>), 29.1 (C<sub>f</sub>H<sub>2</sub>), 31.7 (C<sub>e</sub>H<sub>2</sub>), 33.9 (C<sub>d</sub>H<sub>2</sub>), 68.9 (C<sub>b</sub>H<sub>2</sub>), 80.9 (C<sub>a</sub>H)

**LRMS (ESI-)** : 174.19 [M-H<sup>+</sup>]

**HPLC** : IB (hex/iPrOH = 98 : 2, 0.8 mL.min<sup>-1</sup>, 210 nm) t<sub>R</sub> (major) = 18.27 min, t<sub>S</sub> = 19.45 min

[α]<sub>D</sub> -12.1 (c 1.01, CHCl<sub>3</sub>) for 91% ee. Lit. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -6.8 (c 1.02, CHCl<sub>3</sub>), (59 % ee, (R)-isomer), lit.<sup>95</sup> [α]<sub>D</sub> +12.0 (c 1.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), (96 % ee, (S)-isomer)



C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>  
212.19 g.mol<sup>-1</sup>

**(R)-(-)-2-nitro-1-(4-nitrophenyl)ethanol (15)**

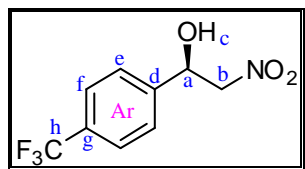
**<sup>1</sup>H NMR** : (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ(ppm) 4.03 (br. s, 1H<sub>c</sub>), 4.59 (d, 2H<sub>b</sub>, J = 6.3 Hz), 5.57-5.61 (m, 1H<sub>a</sub>), 7.60 (d, 2H<sub>e</sub>, J = 8.7 Hz), 8.15 (d, 2H<sub>f</sub>, J = 8.7 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR** : (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ(ppm) 70.0 (C<sub>b</sub>H<sub>2</sub>), 80.8 (C<sub>a</sub>H), 124.1 (C<sub>f</sub>H), 127.1 (C<sub>g</sub>H), 145.8 (C<sub>q,d</sub>), 147.9 (C<sub>q,g</sub>).

**LRMS (ESI-)** : 211.16 (M-H<sup>+</sup>)

**HPLC** : IB (hex/iPrOH = 8 : 2, 1.0 mL.min<sup>-1</sup>, 210 nm) t<sub>R1</sub> (major) = 10.62 min, t<sub>R2</sub> = 12.17 min

[α]<sub>D</sub> -15.9 (c = 0.995, CHCl<sub>3</sub>) for 74% ee. Lit. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 3.7 (c 1.01, CHCl<sub>3</sub>), (15 % ee, (R)-isomer)



C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>  
235.19 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>186</sup> M. Gruber-Khadjawi, T. Purkarthofer, W. Skranc, H. Griengl *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1445-1450

**(R)-(-)-2-nitro-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethanol (16)**

$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$ (ppm) 3.20 (br s,  $1\text{H}_c$ ), 4.55 (dd,  $1\text{H}_b$ ,  $J_1 = 13.5$  Hz,  $J_2 = 3.8$  Hz), 4.63 (dd,  $1\text{H}_b$ ,  $J_1 = 13.5$  Hz,  $J_2 = 8.5$  Hz), 5.57 (dd,  $1\text{H}_a$ ,  $J_1 = 8.5$  Hz,  $J_2 = 3.8$  Hz), 7.58 (d,  $2\text{H}_e$ ,  $J = 8.3$  Hz), 7.70 (d,  $2\text{H}_f$ ,  $J = 8.3$  Hz)

$^{13}\text{C NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz)  $\delta$ (ppm) 70.3 ( $\text{C}_b\text{H}_2$ ), 80.9 ( $\text{C}_a\text{H}$ ), 121.6 ( $\text{C}_{q_d}$ ), 126.0 ( $\text{C}_f\text{H}$ ), 126.4 ( $\text{C}_e\text{H}$ ), 131.0 (q,  $\text{C}_h\text{F}_3$ ,  $^1J = 32.9$  Hz), 141.9 ( $\text{C}_{q_g}$ )

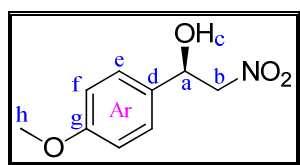
$^{19}\text{F NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$ (ppm) -62.7 ( $\text{C}_h\text{F}_3$ )

**LRMS (ESI-)** : 234.17 ( $\text{M-H}^+$ )

**HRMS (ESI-)** : cald for  $\text{M-H}^+$  : 234.0378, found : 234.0384

**HPLC** : OD-H (hex/iPrOH = 9 : 1,  $1.0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , 210 nm)  $t_{R1}$  (major) = 10.10 min,  $t_{R2}$  = 12.98 min

$[\alpha]_D -33.9$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ) for 82% ee.  $[\alpha]_D^{23} -49.2$  ( $c$  1.25,  $\text{CHCl}_3$ ), (86 % ee, (R)-isomer).



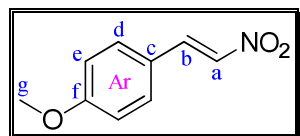
$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_4$   
197.19  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**(R)-1-(2-methoxyphenyl)-2-nitroethanol (20)**

$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$ (ppm) 2.79 (br s,  $1\text{H}_c$ ), 3.84 (s,  $3\text{H}_h$ ), 4.51 (dd,  $1\text{H}_b$ ,  $J_1 = 13.3$  Hz and  $J_2 = 3.3$  Hz), 4.64 (dd,  $1\text{H}_b$ ,  $J_1 = 13.3$  Hz and  $J_2 = 9.2$  Hz), 5.45 (dd,  $1\text{H}_a$ ,  $J_1 = 9.2$  Hz and  $J_2 = 3.3$  Hz), 6.95 (d,  $2\text{H}_e$ ,  $J = 8.8$  Hz), 7.35 (d,  $2\text{H}_f$ ,  $J = 8.8$  Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ (ppm) 55.4 ( $\text{C}_h\text{H}_3$ ), 70.7 ( $\text{C}_a\text{H}$ ), 81.3 ( $\text{C}_b\text{H}_2$ ), 114.5 ( $\text{C}_f\text{H}$ ), 127.3 ( $\text{C}_e\text{H}$ ), 130.2 ( $\text{C}_{q_d}$ ), 160.1 ( $\text{C}_{q_g}$ ).

**LRMS (CI)** 215.1 [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ]



$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3$   
179.17  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

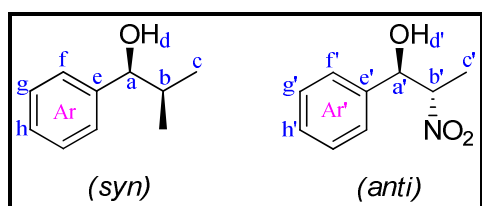
**(E)-1-methoxy-4-(2-nitrovinyl)benzene (20')**

**mp** : 84-87°C

$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$ (ppm) 3.89 (s,  $3\text{H}_g$ ), 6.98 (d,  $2\text{H}_d$ ,  $J = 8.7$  Hz), 7.53 (d,  $2\text{H}_e$ ,  $J = 8.7$  Hz), 7.54 (d,  $2\text{H}_b$ ,  $J = 13.7$  Hz), 8.00 (d,  $2\text{H}_a$ ,  $J = 13.7$  Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$ (ppm) 55.7 ( $\text{C}_g\text{H}_3$ ), 115.1 ( $\text{C}_d\text{H}$ ), 122.7 ( $\text{C}_{q_c}$ ), 131.4 ( $\text{C}_e\text{H}$ ), 135.3 ( $\text{C}_a\text{H}$ ), 139.2 ( $\text{C}_b\text{H}$ ), 163.2 ( $\text{C}_{q_f}$ ).

**LRMS (CI)** 197.1 [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ]



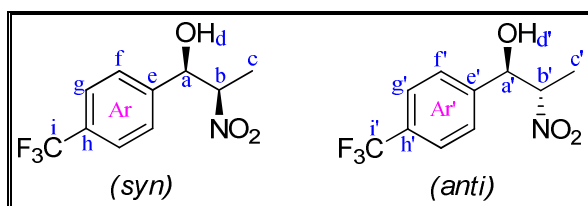
$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$   
181.19  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**2-nitro-1-phenylpropan-1-ol (21a+21b)**

$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta(\text{ppm})$  syn 1.33 (d,  $3\text{H}_c$ ,  $J = 6.8$  Hz), 4.78 (dq,  $1\text{H}_b$ ,  $J_1 = 9.0$  Hz and  $J_2 = 6.8$  Hz), 5.02 (d,  $1\text{H}_a$ ,  $J = 9.0$  Hz), 7.35-7.43 (m,  $5\text{H}_{\text{Ar}}$ ). anti 1.51 (d,  $3\text{H}_{c'}$ ,  $J = 6.8$  Hz), 4.71 (dq,  $1\text{H}_{b'}$ ,  $J_1 = 6.8$  Hz and  $J_2 = 3.6$  Hz), 5.39 (d,  $1\text{H}_{a'}$ ,  $J = 3.6$  Hz), 7.35-7.43 (m,  $5\text{H}_{\text{Ar}'}$ )

$^{13}\text{C NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta(\text{ppm})$  syn 16.4 ( $\text{CH}_3$ ), 76.3 ( $\text{CH-NO}_2$ ), 88.4 ( $\text{CH-OH}$ ), 126.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 138.3 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ). anti 12.1 ( $\text{CH}_3$ ), 74.0 ( $\text{CH-NO}_2$ ), 87.5 ( $\text{CH-OH}$ ), 126.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 138.5 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ).

**HPLC** : OD-H (hex/iPrOH = 9 : 1,  $0.8 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , 210 nm) syn  $t_{\text{R1}}$  (major) = 10.30 min,  $t_{\text{R2}}$  = 14.53 min. anti  $t_{\text{R1}}$  (major) = 11.22 min,  $t_{\text{R2}}$  = 13.57 min.



$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3$   
249.19  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**2-nitro-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-ol (23a+23b)**

$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta(\text{ppm})$  syn 1.37 (d,  $3\text{H}_c$ ,  $J = 6.8$  Hz), 2.89 (bs,  $1\text{H}_d$ ), 4.70-4.74 (m,  $1\text{H}_b$ ), 5.13 (d,  $1\text{H}_a$ ,  $J = 8.8$  Hz), 7.52-7.55 (m,  $2\text{H}_f$ ), 7.67-7.70 (m,  $2\text{H}_g$ ). anti 1.50 (d,  $3\text{H}_{c'}$ ,  $J = 6.8$  Hz), 2.95 (bs,  $1\text{H}_{d'}$ ), 4.76-4.81 (m,  $1\text{H}_{b'}$ ), 5.51 (d,  $1\text{H}_{a'}$ ,  $J = 2.4$  Hz), 7.52-7.55 (m,  $2\text{H}_{f'}$ ), 7.67-7.70 (m,  $2\text{H}_{g'}$ ).

$^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  NMR : ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta(\text{ppm})$  syn 16.3 ( $\text{C}_c\text{H}_3$ ), 75.6 ( $\text{C}_b\text{H}$ ), 88.1 ( $\text{C}_a\text{H}$ ), 125.8 (q,  $\text{C}_g\text{H}$ ,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.6$  Hz), 127.4 ( $\text{C}_f\text{H}$ ), 142.3 ( $\text{C}_{\text{q}_e}$ ). anti 12.0 ( $\text{C}_{c'}\text{H}_3$ ), 73.3 ( $\text{C}_{b'}\text{H}$ ), 87.1 ( $\text{C}_{a'}\text{H}$ ), 126.0 (q,  $\text{C}_{g'}\text{H}$ ,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.6$  Hz), 126.5 ( $\text{C}_{f'}\text{H}$ ), 142.4 ( $\text{C}_{\text{q}_{e'}}$ ).

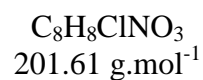
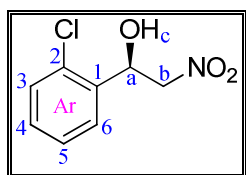
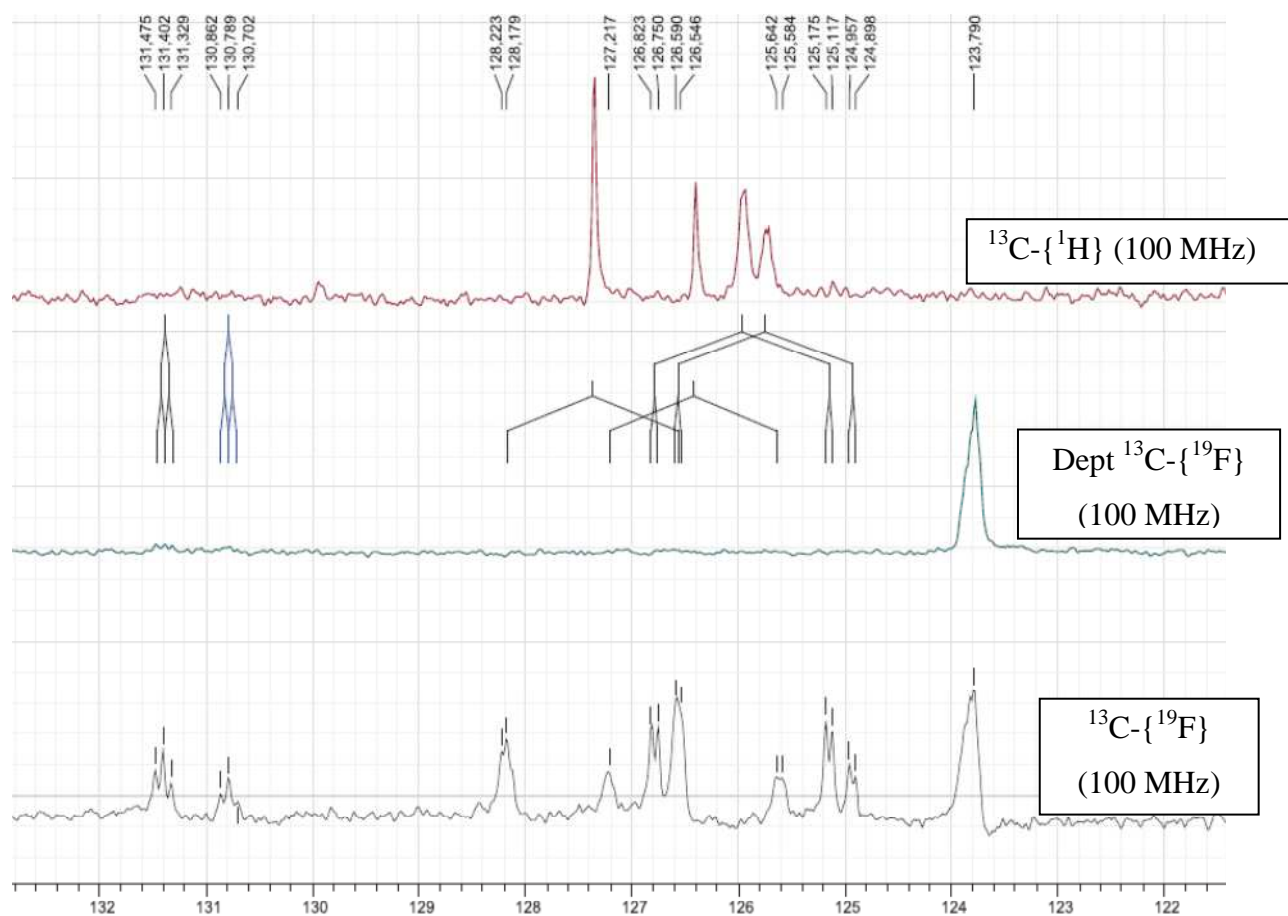
$^{19}\text{F NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta(\text{ppm})$  syn -62.8 anti -62.7.

$^{13}\text{C}\{-^{19}\text{F}\}$  NMR : ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta(\text{ppm})$  syn 123.8 ( $\text{C}_i\text{F}_3$ ), 126.0 (dd,  $\text{C}_g\text{H}$ ,  $^1J_{\text{C-H}} = 165.3$  Hz and  $^2J_{\text{C-H}} = 6.1$  Hz), 127.4 (d,  $\text{C}_f\text{H}$ ,  $^1J_{\text{C-H}} = 161.9$  Hz), 131.4 (t,  $\text{C}_{\text{q}_h}$ ,  $^2J_{\text{C-H}} = 7.4$  Hz). anti 123.8 ( $\text{C}_{i'}\text{F}_3$ ), 125.8 (dd,  $\text{C}_{g'}\text{H}$ ,  $^1J_{\text{C-H}} = 165.3$  Hz and  $^2J_{\text{C-H}} = 6.1$  Hz), 126.4 (d,  $\text{C}_{f'}\text{H}$ ,  $^1J_{\text{C-H}} = 158.8$  Hz), 130.8 (t,  $\text{C}_{\text{q}_{h'}}$ ,  $^2J_{\text{C-H}} = 7.4$  Hz).

**LRMS (ESI-)** : 248.18 [ $\text{M-H}^+$ ]

**HRMS (ESI-)** : calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_3^-$  : 248,0533 found : 248.0540

**HPLC** : IA (hex/iPrOH = 9 : 1,  $0.8 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , 210 nm) syn  $t_{\text{R1}}$  (major) = 8.95 min,  $t_{\text{R2}}$  = 9.78 min. anti  $t_{\text{R1}}$  (major) = 12.02 min,  $t_{\text{R2}}$  = 15.48 min.



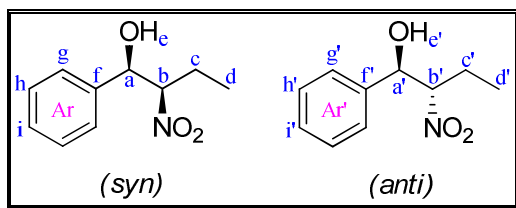
### 1-(2-chlorophenyl)-2-nitroethanol (**17**)

$^1\text{H}$  NMR : ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$ (ppm) 3.13 (br s,  $1\text{H}_c$ ), 4.47 (dd,  $1\text{H}_b$ ,  $J_1 = 13.5$  Hz and  $J_2 = 9.4$  Hz), 4.69 (dd,  $1\text{H}_b$ ,  $J_1 = 13.5$  Hz and  $J_2 = 2.4$  Hz), 5.87 (d,  $1\text{H}_a$ ,  $J = 9.4$  Hz), 7.29-7.42 (m,  $4\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 67.9 ( $\text{C}_a\text{H}$ ), 79.4 ( $\text{C}_b\text{H}_2$ ), 127.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.5 ( $\text{C}_q\text{Ar}$ ), 135.7 ( $\text{C}_q\text{Ar}$ ).

HPLC : OJ-H (hex/iPrOH = 97 : 3,  $0.8 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , 215 nm)  $t_{\text{R}1} = 54.68$  min,  $t_{\text{R}2} = 64.24$  min



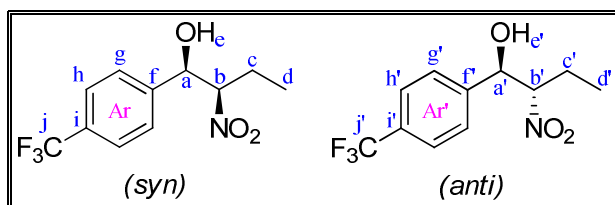
$C_{10}H_{13}NO_3$   
195.22  $g \cdot mol^{-1}$

### 2-nitro-1-phenylbutan-1-ol (**22a+22b**)

$^1H$  NMR : ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$ (ppm) **syn** 0.94 (t,  $3H_d$ ,  $J = 7.5$  Hz), 1.35-1.46 (m,  $1H_c$ ), 1.80-1.96 (m,  $1H_c$ ), 4.56-4.66 (m,  $1H_b$ ), 5.16 (d,  $1H_a$ ,  $J = 4.8$  Hz), 7.33-7.45 (m,  $5H_{Ar}$ ) **anti** 0.88 (t,  $3H_{d'}$ ,  $J = 7.5$  Hz), 1.80-1.96 (m,  $1H_{c'}$ ), 2.11-2.20 (m,  $1H_{c'}$ ), 4.56-4.66 (m,  $1H_{b'}$ ), 5.02 (d,  $1H_{a'}$ ,  $J = 9.3$  Hz), 7.33-7.45 (m,  $5H_{Ar}$ )

$^{13}C$  NMR : ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$ (ppm) **syn** 13.6 ( $C_dH_3$ ), 24.5 ( $C_cH_2$ ), 77.4 ( $C_aH$ ), 97.9 ( $C_bH$ ), 129.4 ( $C_iH$ ), 131.9 ( $C_gH$ ), 132.3 ( $C_hH$ ), 141.8 ( $C_{qf}$ ) **anti** 13.2 ( $C_{d'}H_3$ ), 27.1 ( $C_{c'}H_2$ ), 78.7 ( $C_{a'}H$ ), 98.4 ( $C_{b'}H$ ), 130.1 ( $C_{i'}H$ ), 131.9 ( $C_{g'}H$ ), 132.2 ( $C_{h'}H$ ), 141.8 ( $C_{qf'}$ )

LRMS (ESI-) : 194.18 [ $M-H^+$ ]



$C_{11}H_{12}F_3NO_3$   
263.21  $g \cdot mol^{-1}$

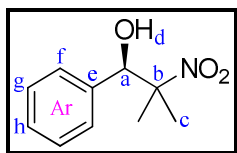
### 2-nitro-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)butan-1-ol (**24a+24b**)

$^1H$  NMR : ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$ (ppm) **syn** 0.93 (t,  $3H_d$ ,  $J = 7.3$  Hz), 1.78-1.96 (m,  $2H_c$ ), 3.45 (br s,  $1H_c$ ), 4.55-4.65 (m,  $1H_b$ ), 5.25 (d,  $1H_a$ ,  $J = 4.7$  Hz), 7.51 (d,  $2H_g$ ,  $J = 7.4$  Hz), 7.63 (d,  $2H_g$ ,  $J = 7.4$  Hz) **anti** 0.87 (t,  $3H_{d'}$ ,  $J = 7.3$  Hz), 2.05-2.25 (m,  $2H_{c'}$ ), 3.45 (br s,  $1H_{c'}$ ), 4.55-4.65 (m,  $1H_{b'}$ ), 5.10 (d,  $1H_{a'}$ ,  $J = 8.7$  Hz), 7.51 (d,  $2H_{g'}$ ,  $J = 7.4$  Hz), 7.66 (d,  $2H_{g'}$ ,  $J = 7.4$  Hz)

$^{13}C$ - $\{^1H\}$  NMR : ( $CDCl_3$ , 90 MHz)  $\delta$ (ppm) **syn** 10.9 ( $C_dH_3$ ), 23.9 ( $C_cH_2$ ), 74.8 ( $C_aH$ ), 95.3 ( $C_bH$ ), 124.0 (q,  $C_jF_3$ ,  $^1J_{C-F} = 272.1$  Hz), 125.9 (q,  $C_hH$ ,  $^3J_{C-F} = 3.4$  Hz), 127.6 ( $C_gH$ ), 131.0 (q,  $C_iH$ ,  $^2J_{C-F} = 32.7$  Hz), 143.4 ( $C_{qf}$ ) **anti** 10.4 ( $C_{d'}H_3$ ), 21.7 ( $C_{c'}H_2$ ), 73.7 ( $C_{a'}H$ ), 94.7 ( $C_{b'}H$ ), 123.6 (q,  $C_{j'}F_3$ ,  $^1J_{C-F} = 272.1$  Hz), 125.7 (q,  $C_{h'}H$ ,  $^3J_{C-F} = 3.4$  Hz), 126.9 ( $C_{g'}H$ ), 135.7 (q,  $C_{i'}H$ ,  $^2J_{C-F} = 32.5$  Hz), 143.3 ( $C_{qf'}$ ).

$^{19}F$  NMR : ( $CDCl_3$ , 250 MHz)  $\delta$ (ppm) **syn** -62.8 **anti** -62.7.

HRMS (ESI-) : cald for  $C_{11}H_{11}F_3NO_3^-$  : 262,0697 found : 262.0679



$C_{10}H_{13}NO_3$   
195.22  $g \cdot mol^{-1}$

### 2-methyl-2-nitro-1-phenylpropan-1-ol (**25**)

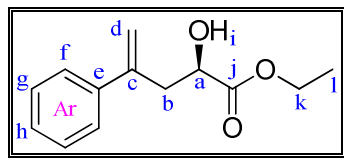
Rf = 0.46 (pent/ $Et_2O$  = 7 : 3)

$^1H$  NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.47 (s,  $3H_c$ ), 1.60 (s,  $3H_c$ ), 2.68 (br s,  $1H_d$ ), 5.33 (s,  $1H_a$ ), 7.30-7.41 (m,  $5H_{Ar}$ ).

$^{13}C$  NMR (62.5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 19.0 ( $C_cH_3$ ), 24.5 ( $C_cH_3$ ), 78.1 ( $C_aH$ ), 92.2 ( $C_{qb}$ ), 127.6 ( $CH_{Ar}$ ), 128.3 ( $CH_{Ar}$ ), 128.8 ( $CH_{Ar}$ ), 138.2 ( $C_{qh}$ )

**HPLC** : IB (hex/iPrOH = 9 : 1, 1.0 mL.min<sup>-1</sup>, 210 nm)  $t_1 = 7.70$  min,  $t_2$  (major) = 9.32 min

### 3. Carbonyl-ene reaction products



$C_{13}H_{16}O_3$   
220.26 g.mol<sup>-1</sup>

#### (R)-(-)-ethyl 2-hydroxy-4-phenylpent-4-enoate (**31**)

**Rf** = 0.4 (pent/Et<sub>2</sub>O = 4 : 1)

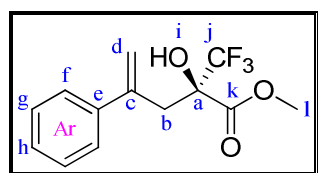
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 1.25 (t, 3H<sub>i</sub>,  $J = 7.1$  Hz), 2.70 (br s, 1H<sub>i</sub>), 2.86 (dd, 1H<sub>b</sub>,  $J = 14.7$  Hz and  $J = 7.5$  Hz), 3.09 (dd, 1H<sub>b</sub>,  $J = 14.7$  Hz and  $J = 4.4$  Hz), 4.02-4.17 (m, 2H<sub>k</sub>), 4.28 (dd, 1H<sub>a</sub>,  $J = 7.5$  Hz and  $J = 4.4$  Hz), 5.23 (s, 1H<sub>d</sub>), 5.42 (s, 1H<sub>d</sub>), 7.28-7.45 (m, 5H<sub>Ar</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 14.1 (C<sub>l</sub>H<sub>3</sub>), 40.5 (C<sub>b</sub>H<sub>2</sub>), 61.6 (C<sub>k</sub>H<sub>2</sub>), 69.1 (C<sub>a</sub>H), 116.2 (C<sub>d</sub>H<sub>2</sub>), 126.4 (C<sub>f</sub>H), 127.7 (C<sub>h</sub>H), 128.4 (C<sub>g</sub>H), 140.3 (C<sub>q</sub>e), 143.6 (C<sub>q</sub>c), 174.4 (C<sub>q</sub>j)

**HRMS (ESI+)** : calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> : 243.0992, found : 243.0984

**HPLC** : OJ-H (hex/iPrOH = 9 : 1, 0.5 mL.min<sup>-1</sup>, 254 nm)  $t_S = 23.83$  min,  $t_R$  (major) = 33.92 min

$[\alpha]_D^{20}$  -16.4 (*c* 1.02, CHCl<sub>3</sub>) for 70% ee. Lit.<sup>187</sup>  $[\alpha]_D^{20}$  +21.8 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>), (95 % ee, (*S*)-isomer)



$C_{13}H_{13}F_3O_3$   
274.24 g.mol<sup>-1</sup>

#### (R)-(+)-ethyl 2-hydroxy-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)pent-4-enoate (**32**)

**Rf** = 0.45 (pent/Et<sub>2</sub>O = 17 : 3)

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 3.05 (d, 1H<sub>b</sub>,  $J = 13.9$  Hz), 3.33 (d, 1H<sub>b</sub>,  $J = 13.9$  Hz), 3.42 (s, 3H<sub>i</sub>), 3.76 (br s, 1H<sub>i</sub>), 5.30 (s, 1H<sub>d</sub>), 5.42 (s, 1H<sub>d</sub>), 7.28-7.35 (m, 5H<sub>Ar</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 37.3 (C<sub>b</sub>H<sub>2</sub>), 53.5 (C<sub>l</sub>H<sub>3</sub>), 77.1 (q, C<sub>q</sub>a,  $^2J = 29.3$  Hz), 119.7 (C<sub>d</sub>H<sub>2</sub>), 123.3 (q, C<sub>j</sub>F<sub>3</sub>,  $^1J = 284.1$  Hz) 126.9 (C<sub>f</sub>H), 127.8 (C<sub>h</sub>H), 128.2 (C<sub>g</sub>H), 140.8 (C<sub>q</sub>e), 141.0 (C<sub>q</sub>c), 169.4 (C<sub>q</sub>k)

**<sup>19</sup>F NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) - 78.3

**HRMS (ESI+)** : calcd for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> : 297.0709, found : 297.0705

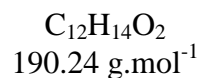
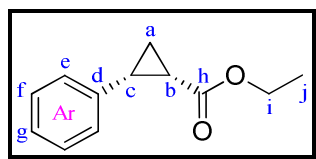
**HPLC** : OJ-H (hex/iPrOH = 9 : 1, 0.5 mL.min<sup>-1</sup>, 254 nm)  $t_S = 20.88$  min,  $t_R$  (major) = 23.42 min

$[\alpha]_D^{21}$  +26.5 (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>) for 95% ee. Lit.<sup>125</sup>  $[\alpha]_D^{23}$  = +32.0 (*c* 1.71, CHCl<sub>3</sub>), (95 % ee, (*R*)-isomer)

<sup>187</sup> Xisheng W. ; Xingwang W. ; Hongchao G. ; Zheng W. ; Kuiling D. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4078-4088



#### 4. Cyclopropanation products



##### (1S,2R)-ethyl 2-phenylcyclopropanecarboxylate (**32**)

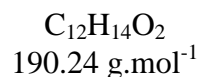
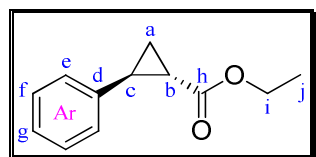
R<sub>f</sub> = 0.25 (c-hex/AcOEt = 19 : 1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ(ppm) 1.00 (t, 3H<sub>j</sub>, J = 7.1 Hz), 1.28-1.40 (m, 1H<sub>a</sub>), 1.71-1.78 (m, 1H<sub>a</sub>), 2.07-2.16 (m, 1H<sub>b</sub>), 2.62 (q, 1H<sub>c</sub>, J = 8.4 Hz), 3.90 (q, 2H<sub>i</sub>, J = 7.1 Hz), 7.22-7.31 (m, 5H<sub>Ar</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) δ(ppm) 11.1 (C<sub>a</sub>H<sub>2</sub>), 14.1 (C<sub>j</sub>H<sub>3</sub>), 21.8 (C<sub>b</sub>H), 25.5 (C<sub>c</sub>H), 60.2 (C<sub>i</sub>H<sub>2</sub>), 126.7 (C<sub>e</sub>H), 128.0 (C<sub>g</sub>H), 129.3 (C<sub>f</sub>H), 136.6 (C<sub>q</sub>d), 171.0 (C<sub>q</sub>h).

GC : Injector temperature: 230°C ; detector temperature: 230°C ; oven temperature program : 125°C isotherm ; t<sub>(1S, 2R)</sub> (major) = 25.03 min, t<sub>(1R, 2S)</sub> = 25.88 min

Absolute configuration was attributed according to the literature.<sup>153</sup>



##### (1S,2S)-ethyl 2-phenylcyclopropanecarboxylate (**33**)

R<sub>f</sub> = 0.30 (c-hex/AcOEt = 19 : 1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ(ppm) 1.31 (t, 3H<sub>j</sub>, J = 7.1 Hz), 1.30-1.38 (m, 1H<sub>a</sub>), 1.59-1.67 (m, 1H<sub>a</sub>), 1.90-1.97 (m, 1H<sub>b</sub>), 2.51-2.59 (m, 1H<sub>c</sub>), 4.20 (q, 2H<sub>i</sub>, J = 7.1 Hz), 7.12-7.35 (m, 5H<sub>Ar</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) δ(ppm) 14.3 (C<sub>j</sub>H<sub>3</sub>), 17.1 (C<sub>a</sub>H<sub>2</sub>), 24.2 (C<sub>b</sub>H), 26.2 (C<sub>c</sub>H), 60.7 (C<sub>i</sub>H<sub>2</sub>), 126.2 (C<sub>e</sub>H), 126.5 (C<sub>g</sub>H), 128.5 (C<sub>f</sub>H), 140.1 (C<sub>q</sub>d), 173.5 (C<sub>q</sub>h).

GC : Injector temperature: 230°C ; detector temperature: 230°C ; oven temperature program : 125°C isotherm ; t<sub>(1R, 2R)</sub> = 29.96 min, t<sub>(1S, 2S)</sub> (major) = 30.46 min

Absolute configuration were attributed according to the literature.<sup>153</sup>