



HAL
open science

Aspects non usuels de la chimie des azaphosphatranes et proazaphosphatranes : application en organocatalyse

Bastien Chatelet

► To cite this version:

Bastien Chatelet. Aspects non usuels de la chimie des azaphosphatranes et proazaphosphatranes : application en organocatalyse. Autre. Ecole normale supérieure de lyon - ENS LYON, 2013. Français. NNT : 2013ENSL0839 . tel-01070639

HAL Id: tel-01070639

<https://theses.hal.science/tel-01070639>

Submitted on 2 Oct 2014

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

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

N° d'ordre : 2013ENSL0839

THÈSE

en vue de l'obtention du grade de

Docteur de l'Université de Lyon, délivré par l'École Normale Supérieure de Lyon

Discipline : Chimie

Laboratoire de Chimie de l'ENS de Lyon

École Doctorale de chimie de Lyon

présentée et soutenue publiquement le 1^{er} octobre 2013

par Monsieur **Bastien CHATELET**

Aspects non usuels de la chimie des azaphosphatranes et proazaphosphatranes : application en organocatalyse

Directeur de thèse : Mme Véronique DUFAUD

Après l'avis de : M. Jean-Marc CAMPAGNE

M. Jean-Claude CHAMBRON

Devant la commission d'examen formée de :

Mme Isabelle BONNAMOUR, Maître de conférences à l'Université de Lyon

M. Jean-Marc CAMPAGNE, Professeur à l'ENSC Montpellier

M. Jean-Claude CHAMBRON, Directeur de recherche à l'Université de Bourgogne

Mme Véronique DUFAUD, Directrice de Recherche à CPE Lyon

M. Jean-Pierre DUTASTA, Directeur de recherche à l'ENS de Lyon

M. Alexandre MARTINEZ, Maître de conférences à l'ENS de Lyon

M. Matthieu SOLLOGOUB, Professeur à l'UPMC Paris VI

Membre

Rapporteur

Rapporteur

Directrice

Membre invité

Co-encadrant

Membre

Remerciements

Mes travaux de thèse se sont déroulés au laboratoire de chimie de l'ENS de Lyon et au laboratoire de chimie organométallique de surface à l'Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique (CPE) de Lyon.

Je tiens tout d'abord à remercier Véronique Dufaud de m'avoir encadré et soutenu pendant ces trois années. Je retiendrai les échanges scientifiques que nous avons pu avoir, les domaines de la chimie qu'elle m'a fait découvrir et qui ont contribué à rendre les travaux pluridisciplinaires. Je voudrais la remercier enfin pour ses qualités humaines : sa gentillesse, sa grande disponibilité, son écoute.

Tous mes remerciements vont ensuite à Alexandre Martinez tant travailler avec lui avec lui fut un réel plaisir. Je lui suis très reconnaissant en effet de m'avoir accordé sa confiance lorsque je me suis engagé vers des chemins risqués. Je lui suis reconnaissant de m'avoir fait partager ses connaissances et sa passion pour la chimie. Je le remercie enfin pour toutes les qualités humaines dont il a fait preuve au cours de ces trois ans : patience, compréhension, gentillesse et enfin sa motivation sans faille. Il a su en effet insuffler une énergie dans tous les différents projets abordés au cours de cette thèse.

Je remercie ensuite Jean-Pierre Dutasta pour m'avoir accueilli au sein de l'équipe Supramolécules, Matériaux et Stéréochimie du laboratoire de chimie de l'ENS de Lyon. Il a porté un grand intérêt à mes travaux tout au long de la thèse.

Je voudrais adresser mes remerciements à M. Jean-Claude Chambron, directeur de recherche à l'université de Bourgogne et M. Jean-Marc Campagne, professeur à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier pour avoir accepté d'être mes rapporteurs et pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail. Je remercie tous les autres membres du jury : M. Matthieu Sollogoub, professeur à l'université Pierre et Marie Curie, Mme Isabelle Bonnamour, Maître de conférences à l'université Claude Bernard de Lyon pour avoir examiné ce travail et pour leurs remarques pertinentes.

Je remercie les chimistes théoriciens : Vincent Robert de l'Université de Strasbourg, Paul Fleurat-Lessard de l'ENS de Lyon, Lorenzo Di Bari de l'Université de Pise pour leur aide à la compréhension des phénomènes.

Je remercie également les personnes qui ont collaboré : Heinz Gornitzka, Guillaume Pilet, Erwann Jeanneau pour la détermination des structures par rayons X, Kai Szeto pour son aide concernant les cinétiques avec les mélanges gazeux, Christine Lucas pour son aide en RMN. Enfin, je remercie Lionel Joucla avec qui j'ai travaillé un an et qui a apporté son expertise en catalyse et sa créativité qui ont contribué à l'aspect original de ce projet et Pascal Dimitrov Raytchev, dont j'ai continué le sujet et qui m'a aidé au début de la thèse.

Toute ma reconnaissance va ensuite aux différents membres du laboratoire de chimie de l'ENS qui ont fait de ces trois ans une expérience agréable, en particulier Jean-Christophe Mulatier, pour ses conseils expérimentaux avisés et sa bonne humeur permanente, Laure Guy, Christophe Bucher et Thierry Brotin pour les échanges scientifiques, Sandrine Denis-Quanquin

pour son aide en RMN. Je remercie enfin tous les étudiants avec qui j'ai eu plaisir d'échanger : Elina, Laure-Lise, Aline, Sara, Olivier, Bastien, Fayçal, Guillaume, Martin, Benjamin, Maxime, Simon, Jérémy, Quentin, Julien, Adrien, Jacek... J'ai également une pensée pour les étudiants de CPE (Teresa, Andreia...) et enfin pour ma famille qui m'a soutenu pendant cette aventure. J'ai une pensée particulière pour une personne que j'ai perdue et qui aurait été fière de moi à l'issue de ces trois années...

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	2
INTRODUCTION	6
CHAPITRE I : BIBLIOGRAPHIE	8
1. LA CHIMIE SUPRAMOLÉCULAIRE.....	9
1.1. Concepts généraux	9
1.2. La reconnaissance moléculaire	13
1.2.1. <i>Présentation</i>	13
1.2.2. <i>Notion de récepteurs et complémentarité</i>	16
1.3. La catalyse supramoléculaire.....	21
1.3.1. <i>Nano réacteurs</i>	23
1.3.1.1. <i>Systèmes covalents</i>	23
1.3.1.2. <i>Systèmes non covalents</i>	25
1.3.2. <i>Approche combinant site catalytique et site de reconnaissance</i>	29
1.3.2.1. <i>Site actif lié de manière covalente au récepteur</i>	29
1.3.2.2. <i>Site actif encapsulé</i>	33
2. LES SUPERBASES DE VERKADES ET LEURS ACIDES CONJUGUES	36
2.1. Les azaphosphatranes	36
2.1.1. <i>Les atranes et les azatranes</i>	36
2.1.2. <i>Les azaphosphatranes</i>	37
2.2. Les proazaphosphatranes	39
2.2.1. <i>Propriétés</i>	39
2.2.2. <i>Application des proazaphosphatranes en synthèse organique</i>	41
2.2.2.1. <i>Application en catalyse nucléophile</i>	41
2.2.2.2. <i>Application en catalyse basique</i>	44
2.2.2.2.1. <i>Déprotonation en a d'un groupement électroattracteur</i>	44
2.2.2.2.2. <i>Déprotonation de protons portés par des hétéroatomes</i>	45
2.2.2.2.3. <i>Réactions d'élimination</i>	46
2.3. Applications récentes	46
2.3.1. <i>Utilisation des proazaphosphatranes en tant que ligands pour des complexes organométalliques</i>	46
2.3.2. <i>Conséquences thermodynamiques et évaluation sur l'effet cinétique de transfert de proton d'un proazaphosphatranes supramoléculaire</i>	48
2.3.3. <i>Utilisation des azaphosphatranes en tant que catalyseurs par transfert de phase</i> ...	51
2.3.4. <i>Superbase de Verkade supportée sur silice mésoporeuse</i>	52
3. LES HEMICRYPTOPHANES.....	56
3.1. Présentation.....	56
3.2. Applications.....	57

4. Objectifs	60
CHAPITRE II : LES PROAZAPHOSPHATRANES	61
1. INTRODUCTION	62
2. SYNTHÈSE DE NOUVEAUX LIGANDS HEMICRYPTOPHANE..	65
2.1. Synthèse de ligands pour les azaphosphatranes.....	65
2.2. Synthèse de ligands pour la complexation de métaux	70
3. ETUDE DES PROPRIETES DES PROAZAPHOSPHATRANES SUPRAMOLECULAIRES	74
3.1. Synthèse des azaphosphatranes supramoléculaires.....	74
3.2. Synthèse des azaphosphatranes modèles.....	76
3.3. Obtention des proazaphosphatranes.....	78
3.4. Etudes structurales	80
3.5. Conséquences thermodynamiques de l'encapsulation.....	81
3.6. Conséquences cinétiques de l'encapsulation	82
4. CATALYSE SUPRAMOLÉCULAIRE	86
4.1. Présentation de la réaction de Diels-Alder basico-catalysée.....	87
4.2. Application d'une superbase en catalyse supramoléculaire.....	92
4.2.1. Mise au point des conditions pour la réaction de silylation des alcools	93
4.2.2. Mise au point des conditions catalytiques pour les réactions de Diels-Alder.....	96
4.2.3. Résultats catalytiques sur l'anthrone.....	96
4.2.4. Etude cinétique comparative du catalyseur supramoléculaire et de son modèle.....	97
4.2.5. Résultats catalytiques sur la 3-hydroxy-2-pyrone	98
5. VERS LA CATALYSE ASYMÉTRIQUE	100
5.1. Introduction	100
5.2. Dedoublement d'un mélange racémique d'azaphosphatranes supramoléculaires	104
5.3. Introduction de centres stereogenes supplémentaires sur les hemicryptophanes	106
5.3.1. <i>Hémicryptophanes possédant des centres asymétriques sur les positions benzyliques</i>	106
5.3.1.1. <i>Synthèses.....</i>	106
5.3.1.2. <i>Etudes de complexation</i>	109
5.3.1.3. <i>Synthèses d'azaphosphatranes supramoléculaires énantio-purs</i>	110
5.3.2. <i>Hémicryptophanes possédant des centres asymétriques sur les méthylènes cycliques en position β du phosphore</i>	111
5.3.2.1. <i>Synthèse de ligand tren portant des groupements chiraux..</i>	111
5.3.2.2. <i>Synthèse des hémicryptophanes</i>	112
6. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	120

Liste des abréviations

Alk = alkyle
Ar = aryle
ADN = acide désoxyribonucléique
ATG = analyse thermogravimétrique
BET = Brunauer, Emmett, Teller
BINAP = 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
BJH = Barrett, Joyner, Holenda
Bn = benzyle
Bu = butyle ; *i*-Bu = isobutyle ; *t*-Bu = tertibutyle
BPT = bipyramide à base trigonale
CP = cross-polarization = polarisation croisée
CTV = cyclotrivéatrylène
Cy = cyclohexyle
d = doublet
DBA = dibenzylidène acétone
DBM = 2,4-dibromomésitylène
DBU = diazabicycloundécène
DHP = dihydropyranne
DMAN = 1,8-bis(diméthylamino) naphtalène
DMF = diméthylformamide
DMSO = diméthylsulfoxyde
DVDS = tétraméthyl divinyl disiloxane
DRX = diffraction des rayons X
 δ = déplacement chimique
e. d. = excès diastéréoisomérique
Et = éthyle
ESI = ElectroSpray Ionisation (ionisation par électronébuliseur)
HMDS = hexaméthyle disilazane
IR = infrarouge
J = constante de couplage en Hz
LDA = lithium diisopropylamidure
m = multiplet
MAS = magic angle spinning = rotation à l'angle magique

MBH = Morita-Baylis-Hillman
Me = méthyle
MeProAzaP = N,N',N''-triméthyle proazaphosphatrane
MET = microscopie électronique à transmission
NMM = N-méthyle maléimide
OTf = triflate
Ph = phényle
ppm = parties par million
p-Tol = para-toluène
Pr = propyle ; *i*Pr = isopropyle
ProAzaP = proazaphosphatrane
*t*BuProAzaP = N,N',N''-triisobutyle pro-azaphosphatrane
RMN = résonance magnétique nucléaire
SBA = Santa Barbara Amorphous
t = triplet
t. a. = température ambiante
TBD = 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène
TF = transformée de Fourier
THF = tétrahydrofurane
THP = tétrahydropyranne
TMS = triméthylsilyle
tren = tris(2-aminoéthyle)amine

Introduction

Au commencement de cette thèse, l'effet du confinement spatial d'un proazaphosphatrane au sein de structures de type hémicryptophane avait démontré des conséquences remarquables sur les propriétés acido-basiques où un gain de basicité fut observé pour la superbasesupramoléculaire alors que la vitesse de transfert de proton de l'azaphosphatrane encapsulé était fortement diminuée par rapport à son analogue (Figure 0.1). Il apparaissait alors clairement que la cavité avait un rôle crucial sur le plan thermodynamique et cinétique et qu'il y avait possibilité de moduler la taille et la forme de la cavité afin de modifier simultanément ces propriétés.

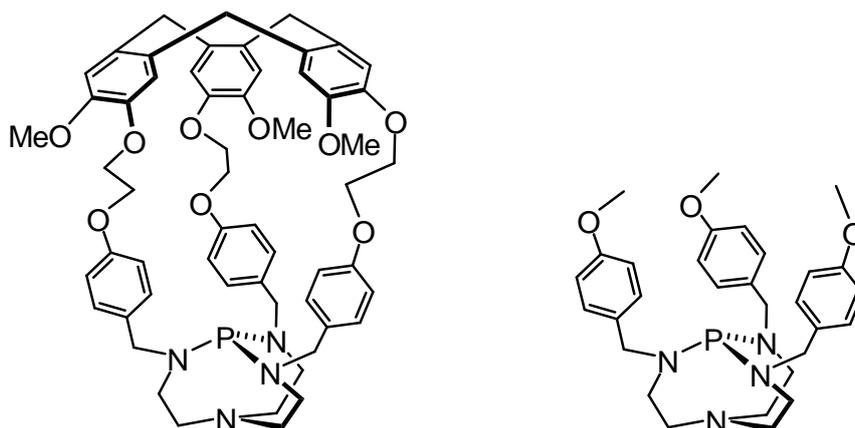


Figure 0.1 : Structures du proazaphosphatrane supramoléculaire et de son analogue moléculaire

L'étude du confinement d'azidophosphatranes aux propriétés stéréoélectroniques différentes greffés au sein des pores de silice mésoporeuse de type SBA-15 sur l'activité catalytique de réactions de Diels-Alder basico-catalysée avait été entreprise et avait montré une modification de l'activité catalytique par rapport aux précurseurs moléculaires ainsi que les bénéfices liés à l'utilisation d'un support solide (recyclabilité, facilité de purification...).

Parallèlement, les azaphosphatranes, sels lipophiles peu utilisés en synthèse organique furent valorisés. La seule véritable utilisation qui a été faite auparavant a été rapportée par Verkade en 2006 et relate l'utilisation de sels de nitrates moléculaires et supportés sur résine de Merrifield d'azaphosphatranes en tant que catalyseurs de la réaction de Strecker et de ses variantes thio- et aza- de la réaction de Michael.¹ Les sels de chlorure d'azaphosphatranes ont donc été testés dans des réactions de catalyse par transfert de phase notamment pour les alkylations d'indanones et de dérivés d'acides aminés, la dichloropropanation du styrène ainsi que l'époxydation de chalcone. Il

¹ Fetterly, B. M.; Jana, N. K.; Verkade, J. G. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 440-456

nous apparut donc important de valoriser ce type de composés pour d'autres types de réactions. Cette thèse avait donc pour objectif de synthétiser de nouveaux prozaphosphatranes encapsulés dans des structures de type hémicryptophane afin d'évaluer leurs propriétés physico-chimiques et de les utiliser en tant que catalyseurs supramoléculaires avec une ouverture sur la catalyse asymétrique et également de valoriser l'utilisation des azaphosphatranes en tant qu'organocatalyseurs ainsi que le confinement de ces espèces dans des silices mésoporeuses et structurées.

Ce manuscrit décrit donc les travaux effectués en vue de remplir ces objectifs au cours de mes trois années de thèse passées au laboratoire de chimie de l'ENS de Lyon. Il est composé de trois chapitres, dont le premier est constitué de rappels bibliographiques sur la chimie supramoléculaire ainsi que sur la catalyse supramoléculaire (organocatalyse et catalyse organométallique) ainsi qu'une présentation des hémicryptophanes.

Le second chapitre traite des propriétés physico-chimiques des superbases supramoléculaires encapsulées dans des structures de type hémicryptophane et de leur utilisation en tant que catalyseurs supramoléculaires ainsi qu'une ouverture vers la catalyse asymétrique.

Le dernier chapitre traite de l'utilisation originale des azaphosphatranes en tant qu'organocatalyseurs pour la synthèse de carbonates cycliques à partir d'époxydes. Il est suivi d'une conclusion générale des travaux effectués et présente les perspectives prometteuses qu'offrent ces composés.

Chapitre I :

Bibliographie

1. La chimie supramoléculaire

1.1 Concepts généraux

La chimie supramoléculaire a été définie par Jean-Marie Lehn comme « la chimie au-delà de la molécule ». ² A l'inverse du domaine de la chimie moléculaire qui étudie les molécules dont les atomes sont liés de manière covalente, la chimie supramoléculaire étudie les supramolécules, structures complexes organisées composées d'entités créées par plusieurs molécules au sein desquelles existent des interactions intermoléculaires. L'expansion rapide du domaine de la chimie supramoléculaire au cours des 15 dernières années a résulté en l'apparition d'une importante diversité de systèmes chimiques, qui peuvent prétendre être supramoléculaires. C'est pourquoi les chercheurs dans le domaine de la photochimie supramoléculaire ont choisi d'adopter une définition radicalement différente. Pour ceux-ci, une molécule composée de plusieurs unités aux propriétés spécifiques liées de manière covalente les unes aux autres peut être considérée comme supramoléculaire. De manière similaire, beaucoup de travail récent s'est focalisé sur les processus synthétiques d'auto-assemblage de grandes molécules. Ces systèmes s'auto-assemblent en utilisant une gamme large d'interactions, certaines d'entre elles sont clairement non covalentes (par exemple liaisons hydrogène) tandis que d'autres possèdent un caractère covalent (interactions métal-ligands). Il apparaît alors une évolution du concept de chimie supramoléculaire qui va du simple principe de chimie hôte-invité à une gamme plus étendue de concepts. Il n'est donc pas étonnant si une grande part de l'inspiration et des origines de la chimie supramoléculaire provient de l'observation de la chimie des systèmes biologiques. La nature a en effet créé des édifices moléculaires très complexes permettant aux êtres vivants d'évoluer dans leurs propres environnements, de se nourrir, de respirer, de se reproduire et de répondre à des stimuli externes. Tous ces complexes moléculaires possèdent des propriétés supramoléculaires telles que la reconnaissance supramoléculaire, l'auto-assemblage, l'auto-organisation et la complémentarité cinétique et thermodynamique. La grande majorité des propriétés de ces édifices supramoléculaires reposent sur des interactions supramoléculaires faibles ³ comme la coordination, les liaisons hydrogène, les interactions π - π . Les systèmes biologiques sont par conséquent des systèmes supramoléculaires par excellence. Voici un récapitulatif des interactions supramoléculaires :

- Interactions ion-ion : interactions coulombienne entre charges positives et charges négatives que l'on trouve dans les solides ioniques tels que le chlorure de sodium. Elles sont de l'ordre de 100 à 350 kJ.mol⁻¹. ⁴
- Interactions ion-dipôle : alignement de dipôles dans la direction d'une charge négative ou dans la direction opposée à une charge positive. Il s'agit par exemple de l'interaction d'un cation tel que Na⁺ avec une molécule d'eau. Elles sont de l'ordre de 50 à 200 kJ.mol⁻¹. ^{3,5}

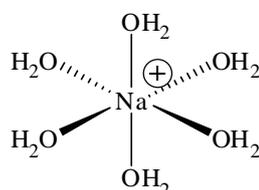


Figure 1.1 : Exemple d'interaction ion-dipôle entre un cation Na⁺ et des molécules d'eau

² Lehn, J.-M. *Pure and applied Chemistry* **1978**, *50*, 871-892.

³ *Acc. Chem. Res.* **2013**, volume *46*, issue 4.

⁴ J. W. Steed, J.L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Second Edition ; Wiley VCH Weinheim, **2009**

⁵ Anslyn, E.V. ; Dougherty, D. A., *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, **2006**.

- Interactions de type dipôle-dipôle qui résulte de l'alignement d'un dipôle avec un autre. Typiquement, elles sont de l'ordre de 5 à 50 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Les composés carbonylés forment des dipôles qui s'alignent de manière opposée à l'état solide. Ce type d'interaction varie typiquement de 5 à 50 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.³

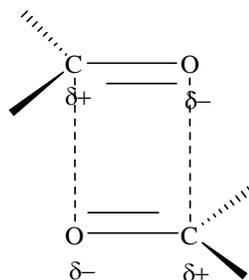


Figure 1.2 : Interactions de type dipôle-dipôle dans les carbonyles

- Liaisons hydrogènes : cas particulier d'une interaction dipôle-dipôle entre un atome électronégatif et un atome d'hydrogène déjà lié à un atome électronégatif. C'est une des interactions-clés en chimie supramoléculaire. Un exemple classique est la formation de dimères d'acides carboxyliques en solution. Ce type de liaison est responsable de la structure en double hélice de l'ADN, de la forme de nombreuses protéines et de la reconnaissance des substrats par de nombreuses enzymes. Les liaisons hydrogène couvrent une large gamme de longueur et leurs géométries peuvent être variables. La gamme d'énergie varie donc de 4 à 120 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.³
- Interactions π -cation : interaction non covalente entre un cation et une face d'un noyau aromatique. L'attraction provient de l'interaction entre le moment quadripolaire du benzène avec le cation. L'interaction d'un cation K^+ avec une molécule de benzène est de l'ordre de 80 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.^{3,4,6}
- Interactions π -anion : interactions non covalentes entre un anion et une face d'un noyau appauvri en électrons. Elles sont de l'ordre de 5 à 120 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.^{5,7}
- Interactions de type π - π : interactions de type électrostatique faible entre noyaux aromatiques, fréquemment lorsque l'un est riche en électrons et l'autre pauvre en électrons. Elles sont de l'ordre de 0 à 50 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.^{4,5,8}

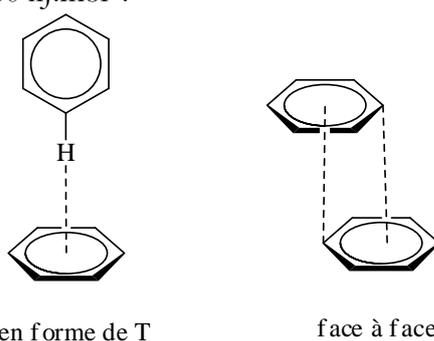


Figure 1.3 : Différents types d'interactions π - π

⁶ Salonen, L. M.; Ellermann M.; Diederich F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2011**, *50*, 4808-4842.

⁷ Quiñonero, D.; Garau, C.; Rotger, C.; Frontera, A.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyà, P. M., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2002**, *41*, 3389-3392.

⁸ Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5525-5534.

- Interactions de Van der Waals : interactions faibles non directionnelles qui résultent de la polarisation d'un noyau électronique à l'approche de noyaux adjacents et qui a pour conséquence une attraction électrostatique faible. Leur énergie est inférieure à $5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.
- Effet hydrophobe : est lié à l'exclusion dans les solvants polaires (en général, l'eau) de larges particules faiblement solvatées et qui conduit à la formation d'agrégats moléculaires.⁴

On voit alors que toutes les forces qui interviennent sont plus faibles que les liaisons covalentes de telle sorte que les espèces supramoléculaires sont en général thermodynamiquement moins stables, cinétiquement plus labiles et dynamiquement plus flexibles que les molécules. La chimie supramoléculaire s'occupe donc de liaisons molles et représente une chimie « douce ».⁹ Elle constitue un domaine scientifique interdisciplinaire aux frontières de la physique et de la biologie, qui s'intéresse à des édifices plus complexes que les molécules elles-mêmes. La chimie supramoléculaire laisse donc une grande place à l'imagination du chimiste pour la création d'édifices supramoléculaires toujours plus complexes.

Si l'on regarde les objets supramoléculaires, on peut alors diviser la chimie supramoléculaire en deux parties :

- L'étude des supermolécules, qui sont des espèces oligomoléculaires discrètes bien définies, qui résultent de l'association moléculaire de quelques composants (un récepteur et son ou ses substrat(s)) fondé sur les principes de la reconnaissance moléculaire comme les enzymes. On peut alors distinguer deux types de comportement : les composés dits « hôtes » ou « récepteurs » qui possèdent des sites de coordination convergents et les composés dits « invités » dont les sites de coordination vont diverger. C'est d'ailleurs Emil Fischer et Paul Ehrlich qui sont les premiers à avoir étudié le mode de fonctionnement des enzymes. Ehrlich avait alors stipulé que celles-ci n'agissent que si elles se fixent à d'autres molécules (« Corpora non agunt nisi fixata »¹⁰).

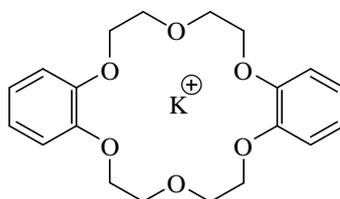


Figure 1.4 : Exemple de supermolécule : éther couronne de Pedersen (1967)

- L'étude des assemblages supramoléculaires qui sont des entités polymoléculaires résultant de l'association spontanée de plusieurs composants complémentaires et possédant un ordre microscopique. Un exemple a été rapporté en 2007 par l'équipe de Raymond où des ammoniums ont pu être encapsulés par des assemblages tétrahédriques d'ions gallium reliés grâce à des ligands catéchol.¹¹

⁹ Lehn, J. M., La chimie supramoléculaire Concepts et perspectives, De Boeck.

¹⁰ Ehrlich, P., Studies on Immunity; Wiley New York, 1906.

¹¹ Pluth, M.D.; Bergman, R.G. and Raymond K.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 11459-11467.

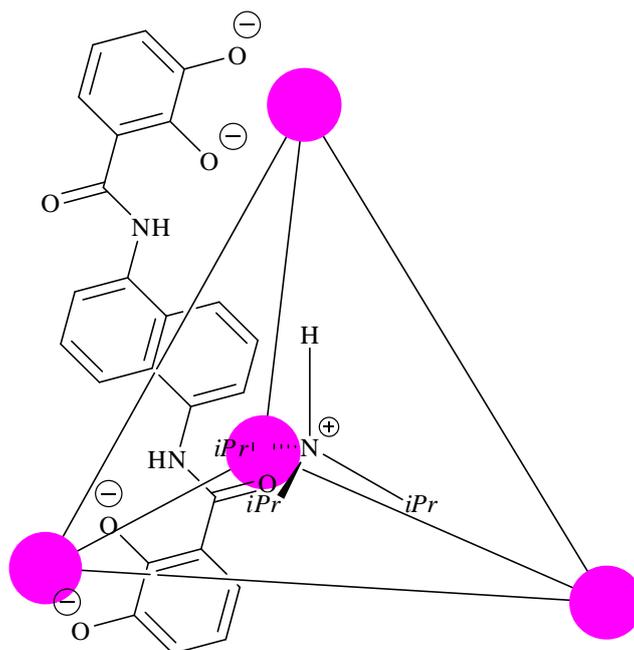


Figure 1.5 : Exemple d'assemblage supramoléculaire encapsulant un ammonium. Les points rose représentent les cations Ga^{3+}

Le processus d'auto-assemblage permet d'accéder à des structures beaucoup plus complexes comme par exemple la structure en double hélice de l'ADN. C'est un exemple où c'est l'information portée par la séquence des nucléobases qui gouverne la structure en double brin de l'ADN. C'est la complémentarité des deux brins qui s'assemblent par des liaisons hydrogène qui est responsable de la stabilité de l'édifice. Ces liaisons réversibles permettent au système d'être dynamique avec notamment la possibilité de traduction génétique. C'est également cette réversibilité qui permet également d'atteindre la structure la plus stable thermodynamiquement. Ainsi, si des erreurs ont pu être « commises » lors de l'auto-assemblage, elles peuvent être réparées. Les processus sont donc capables de s'autoréparer. Si l'on change les briques élémentaires, l'on peut donc avoir accès à d'immenses quantités d'architectures. C'est ainsi que l'on peut avoir accès à des structures ordonnées en trois dimensions sur des échelles de taille pouvant aller jusqu'à plusieurs millimètres. La formation de telles structures repose sur l'utilisation de briques élémentaires, appelées tectons et qui possèdent des fonctions chimiques complémentaires. Ce domaine de recherche s'est illustré à l'état solide avec l'ingénierie cristalline et la synthèse de cristaux fonctionnels. Ainsi, certains assemblages supramoléculaires permettent de créer des réseaux cristallins (nommés clathrates) pouvant encapsuler différents substrats. C'est ainsi que le méthane forme des clathrates avec l'eau à l'état solide, de formule $\text{CH}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Or, ces composés correspondent à une forme compressée du gaz (le volume est en effet 184 fois plus faible que le volume de gaz correspondant). Ceci pourrait avoir une application pour le stockage de gaz.

Il serait impossible de faire ici une liste exhaustive de toutes les structures supramoléculaires connues tant il en existe. Le domaine de la chimie supramoléculaire évolue ainsi que ses concepts au fur et à mesure de la création de nouvelles structures. Dans la suite de ce manuscrit, on se limitera à l'étude des supermolécules avec notamment les phénomènes de reconnaissance moléculaire ainsi qu'à la catalyse supramoléculaire.

1.2 La reconnaissance moléculaire

1.2.1 Présentation

Les systèmes biologiques ont fourni une grande part d'inspiration au développement de la chimie supramoléculaire. De nombreux systèmes supramoléculaires synthétiques ont été conçus en effet pour mimer la structure ou le fonctionnement de processus biologiques complexes. Donald Cram avait déclaré qu'il était difficile pour des scientifiques familiers avec la chimie des systèmes biologiques d'éviter d'être inspiré par ceux-ci et que de nombreux chimistes organiciens admirant la structure cristalline des systèmes enzymatiques devaient rêver de penser et synthétiser des composés organiques plus simples qui imitent l'activité de ces enzymes.¹² Le début de la chimie supramoléculaire, bien avant la conception de récepteurs sophistiqués tels que les carcérands, les cryptands et les systèmes qui s'auto-assemblent remonte au principe de la clé et de la serrure pour modéliser la catalyse enzymatique. Ce principe de sélection par la forme donne la première idée de ce qu'est un récepteur. Les premiers récepteurs furent synthétisés au début de l'ère de la chimie moderne. Le développement de la chimie supramoléculaire débuta par la synthèse de macrocycles au milieu des années 60, particulièrement par la synthèse de ligands macrocycliques pour les cations métalliques. Les éthers couronne ont été découverts en 1967 par un chimiste américain, Charles Pedersen¹³ travaillant chez Dupont de Nemours. La synthèse du premier composé de ce type se fit de manière accidentelle. Alors qu'il tentait de synthétiser le diol linéaire à partir du schéma réactionnel de la figure 1.6, le catéchol de départ dont l'une des fonctions hydroxy était protégée par une fonction THP était contaminé par une faible quantité de catéchol non protégé. Les produits de la réaction étaient alors un mélange du produit désiré et une faible quantité d'éther couronne.

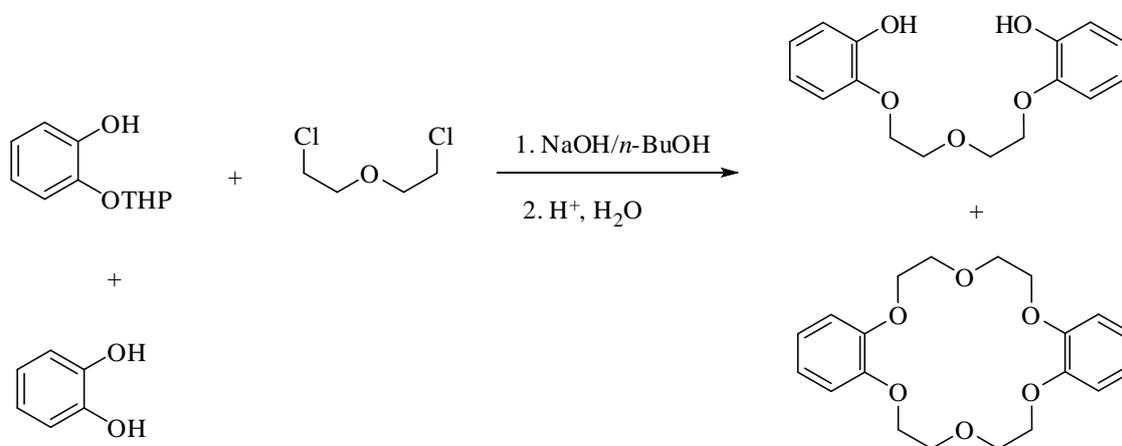


Figure 1.6 : Synthèse fortuite de l'éther couronne Dibenzo-18C6

Pedersen était alors intéressé par les propriétés de solubilité intéressantes de l'éther couronne synthétisé ainsi que le degré de cristallinité élevé qui suggérait qu'il s'agissait d'un composé moléculaire plutôt que d'un polymère. Le composé était faiblement soluble dans le méthanol mais sa solubilité était accrue de manière significative lors de l'addition de sels de métaux alcalins. Il

¹² D.J. Cram, « The Design of Molecular Hosts, Guests, and their complexes (Nobel Lecture) », *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 1009-1020.

¹³ a) Pedersen C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89(10), 2495-2496 b) Pedersen C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89(26), 7017-7026.

trouva que ce composé était capable de dissoudre des sels inorganiques comme KMnO_4 dans des solvants organiques comme le benzène et de donner une coloration violette à ce dernier. Il conclut finalement que le cation potassium était tombé dans un trou au centre de la molécule. Ce premier résultat très prometteur résulta en la synthèse rapide de toute une famille d'espèces à qui Pedersen donna le nom d'éthers couronne en raison de la forme de couronne du complexe moléculaire entre la molécule hôte et le cation K^+ . Ces divers récepteurs peuvent complexer des cations métalliques de taille différente en fonction de la taille du macrocycle.

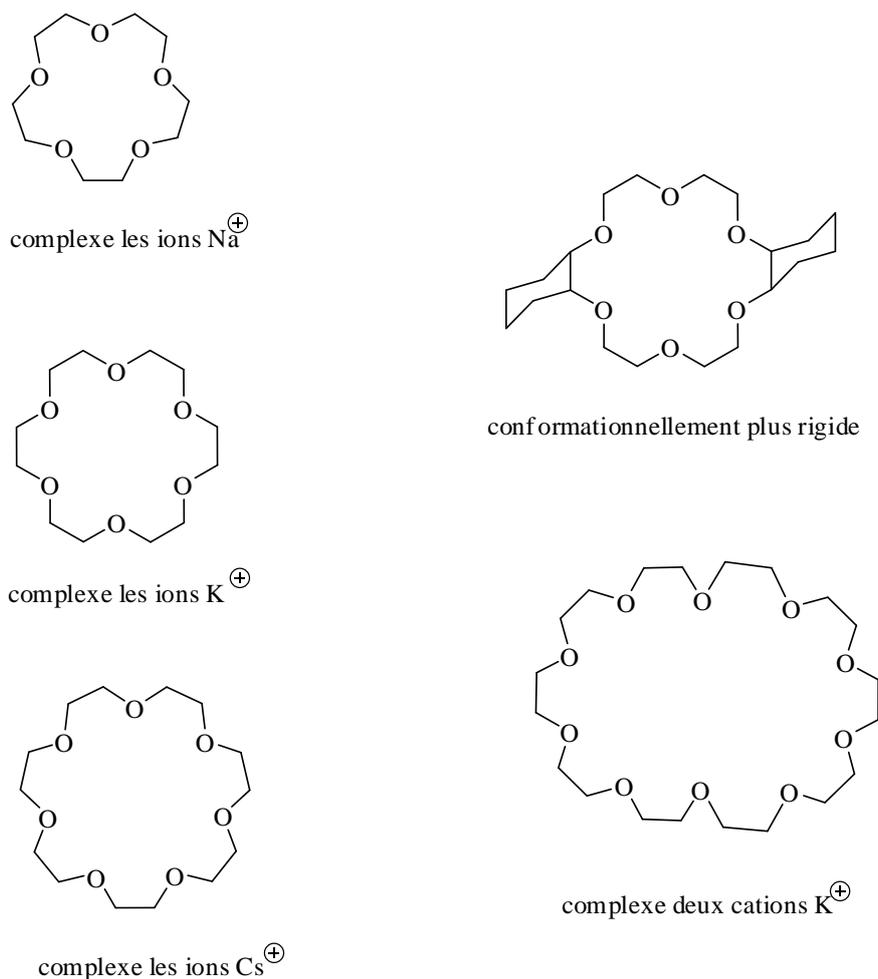


Figure 1.7 : Exemple d'éthers couronne communs

Peu après se sont développés les éthers lariat qui se démarquent des éthers couronne par l'ajout d'un bras flexible sur ceux-ci. Ils combinent ainsi la rigidité et la préorganisation des composés macrocycliques avec une stabilité additionnelle apportée par le bras introduit. Les cinétiques de complexation de cations métalliques sont également augmentées (figure 1.8). Le terme « lariat » fut donné par Gokel en référence à la forme de lasso qui est donnée à la structure finale.¹⁴

¹⁴ Fronczek F.R., Gatto V.J., Schultz R.A., Jungk S.J., Colucci W.J., Gandour R.D. and Gokel G.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 6717-6718.

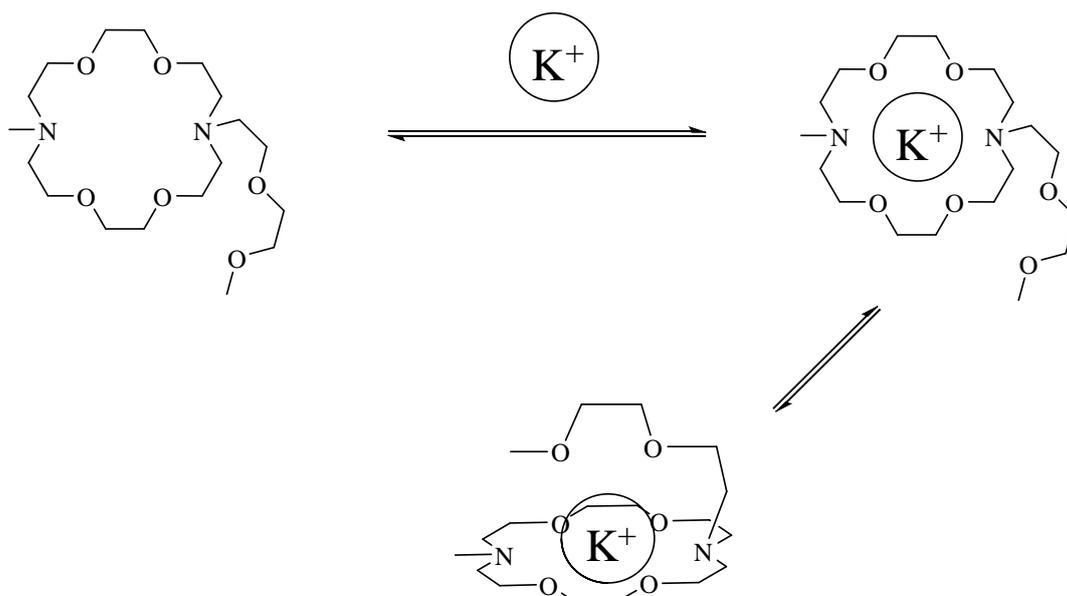


Figure 1.8 : Complexation d'un cation métallique par un éther lariat

Peu après le travail de Pedersen, Jean-Marie Lehn décida de concevoir des analogues tridimensionnels des éthers couronne. Des molécules bicycliques furent alors synthétisées, nommées cryptands en raison de leur capacité à entourer le cation comme dans une crypte (figure 1.9).

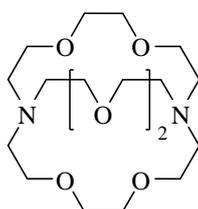


Figure 1.9 : Exemple de cryptand

En plus de Pedersen et Lehn, le prix Nobel de 1987 a été partagé avec Donald Cram pour son développement d'un autre type de macrocycles plus rigides, les sphérands (figure 1.10), pour la complexation de petits cations comme Li^+ . Les groupements méthyle forment une surface lipophile sur la partie externe de la molécule tandis que les oxygènes des groupements méthoxy sont forcés de converger à l'intérieur de la molécule formant une poche pouvant accueillir un cation. Après ces premiers succès, de nouveaux récepteurs artificiels furent synthétisés permettant la complexation de molécules chargées ou neutres. On peut citer notamment les dérivés de cyclodextrines, les calixarènes, les cavitands et les cryptophanes (figure 1.9). Le développement important de ces nombreux récepteurs a démontré le désir des chimistes d'accéder à des récepteurs efficaces et sélectifs se rapprochant ainsi des enzymes. De plus, on peut accéder à des propriétés supplémentaires de ces récepteurs en les rendant hydrosolubles par l'ajout de bras hydrophiles ioniques ou de type PEG, par le développement de propriétés supramoléculaires macroscopiques par greffage de récepteurs sur supports solides ou polymères ou encore la création de sondes moléculaires par greffage de chromophores ou de sondes fluorescentes.

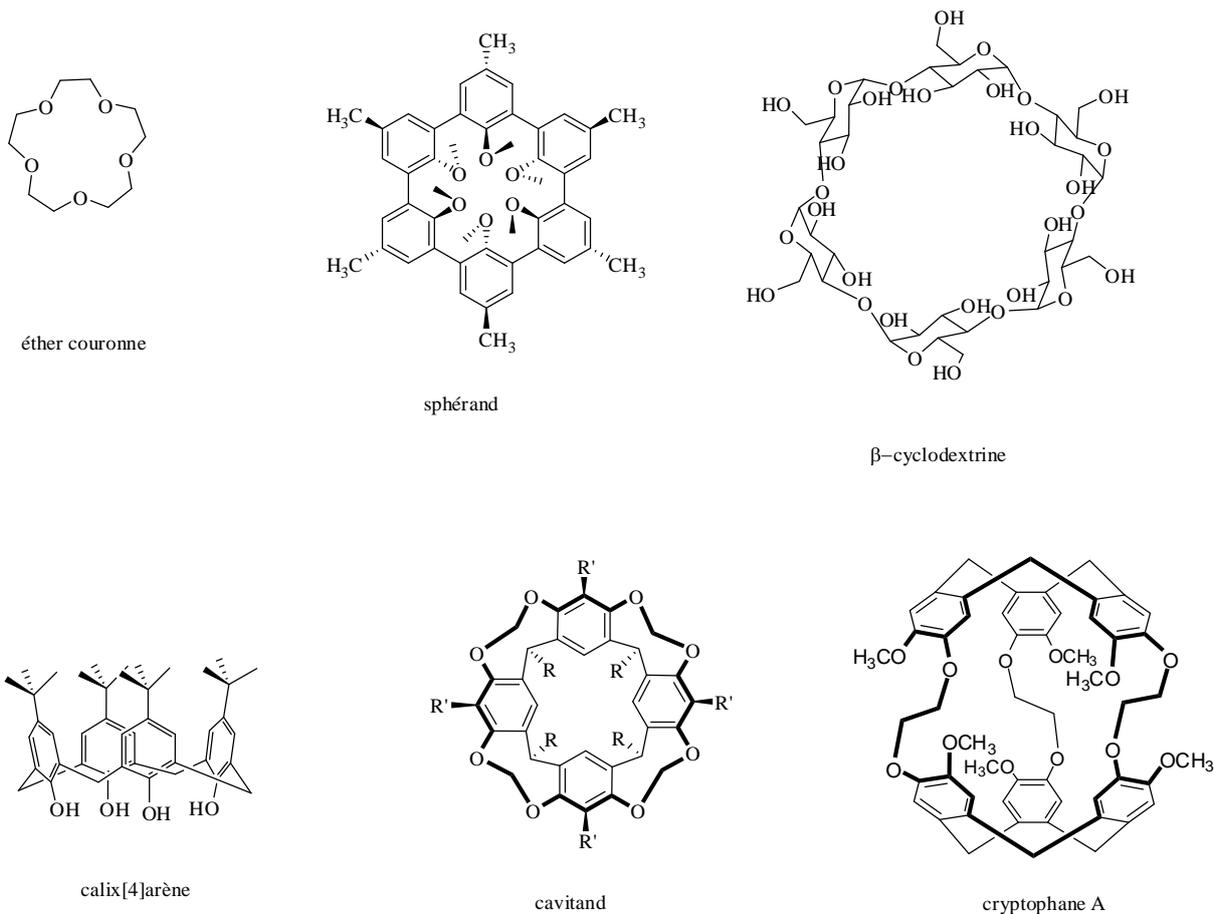


Figure 1.10 : Structures illustrant les grandes familles de récepteurs

Nous allons voir maintenant les caractéristiques que doivent posséder ces récepteurs pour en faire des hôtes efficaces.

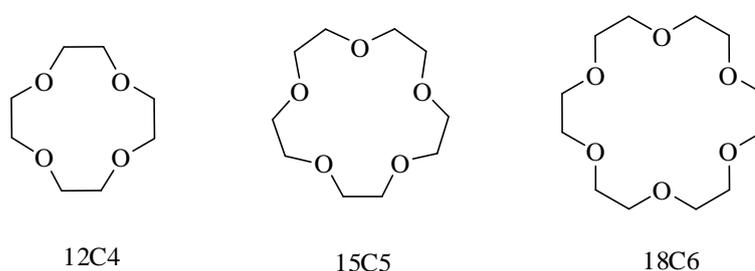
1.2.2 Notions de récepteurs et complémentarité

Les récepteurs sont définis comme des structures organiques maintenues par des liaisons covalentes et capables de fixer sélectivement des substrats ioniques ou neutres au moyen d'interactions intermoléculaires diverses, aboutissant à un assemblage d'au moins deux molécules, une supermolécule. La reconnaissance moléculaire est définie comme l'énergie et l'information impliquées dans la fixation et la sélection d'un substrat par un récepteur moléculaire donné. La simple fixation n'est donc pas une reconnaissance. On peut ainsi dire que la reconnaissance est une fixation ayant un projet. Le processus de reconnaissance passe donc par un système hautement organisé par des interactions intermoléculaires. L'information est donc stockée à l'intérieur du récepteur. Celui-ci est caractérisé par sa taille et sa forme. Pour pouvoir interagir de manière

efficace, il doit exister une complémentarité d'interaction entre les partenaires. Le concept d'adaptation stérique d'Emil Fischer recouvre des notions aussi bien géométriques qu'énergétiques.

Il en résulte que l'enthalpie standard de réaction d'interaction entre un hôte et son substrat doit être fortement négative. On évalue l'interaction par une constante d'association K_a . Le principe de complémentarité avait été résumé par Donald Cram : « Pour complexer, les molécules hôtes doivent avoir des sites de coordination qui attirent de manière coopérative les sites de coordination des invités sans générer de fortes répulsions. » Voici quelques caractéristiques que doivent présenter les récepteurs :

- **Complémentarité stérique** : l'invité doit avoir une forme complémentaire à la cavité que présente le composé hôte. L'hôte doit s'adapter physiquement à l'invité sans être trop grand ni trop petit. La figure 1.11 montre les valeurs de constante d'association des éthers couronne avec différents cations.



	Li^+	Na^+	K^+
Rayon ionique (Å)	0,60	0,95	1,33
12C4	<0,5	1,73	0,86
15C5	1,21	3,42	3,38
18C6	<0,5	4,32	6,15

Figure 1.11 : Structures de différents éthers couronne et valeurs de la constante d'association (données en $\log K_a$) pour différents cations

- **Complémentarité d'interaction** : pour pouvoir se lier à un substrat, un récepteur doit posséder des sites de coordination qui soient complémentaires à ceux de la molécule invitée. En d'autres termes, les caractéristiques électroniques (polarité, caractère donneur ou accepteur des liaisons hydrogène, dureté, mollesse...) doivent être complémentaires. A un site acide de Lewis du récepteur doit correspondre un site base de Lewis de la molécule invitée. En 1992, J. De Mendoza rapporta un récepteur possédant trois sites d'interaction complémentaires avec les sites d'interaction des acides aminés tryptophane et phénylalanine : un éther couronne qui peut interagir avec la partie ammonium de ces acides aminés, la partie guanidinium peut effectuer des liaisons hydrogène avec la partie

carboxylate ainsi qu'une interaction électrostatique. Enfin des interactions de type π - π peuvent s'effectuer entre le groupement naphthalène et les noyaux aromatiques (figure 1.12).

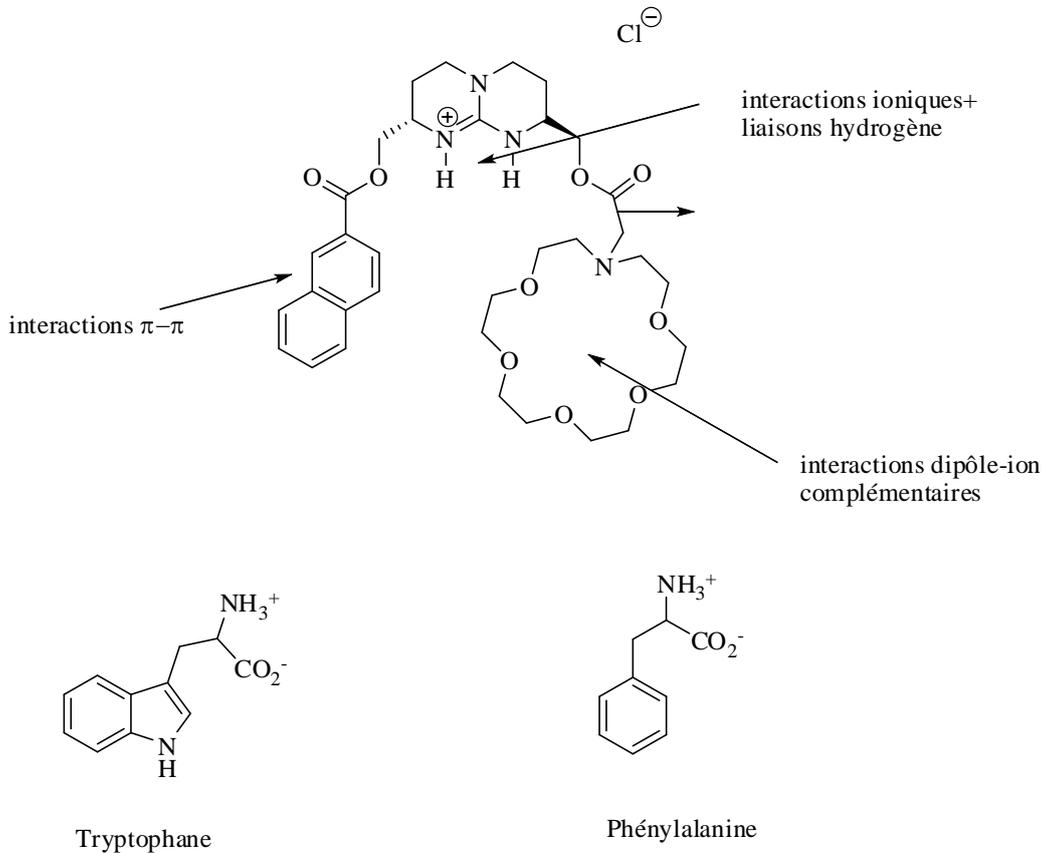


Figure 1.12 : Exemples de récepteurs combinant de multiples sites d'interaction

- **Effet chélate et pré organisation** : une des clés de la construction de récepteurs efficaces est la multiplication des sites d'interaction. Ceci signifie que l'on peut construire un complexe « hôte-invité » stable en utilisant des interactions non covalentes faibles si l'on s'assure qu'il existe autant d'interactions stabilisant le complexe que possible. Dans de nombreux cas, il existe une synergie entre toutes les interactions rendant le système plus stable globalement que la somme de toutes les interactions. Cette stabilisation supplémentaire trouve son origine dans l'effet chélate et macrocyclique. L'effet chélate est bien connu en chimie de coordination et relève de l'observation que les complexes métalliques comportant des ligands bidentate sont significativement plus stables que les complexes contenant des ligands unidentate³. Si l'on prend l'exemple de la réaction ci-dessous, la valeur de la constante d'équilibre pour le remplacement de l'ammoniaque par le ligand 1,2-diaminoéthane indique que le complexe avec ce ligand est 10⁸ fois plus stable. (Figure 1.13).

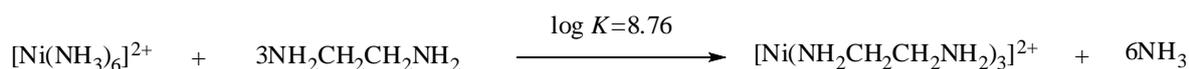


Figure 1.13 : Equilibre en faveur de la formation du complexe chélaté

La stabilité spécifique des complexes chélatés en solution a des origines à la fois cinétiques et thermodynamiques. Si l'on reprend l'équation de la figure 1.13, la réaction d'échange de ligand avec le ligand chélatant a pour conséquence une augmentation du nombre de molécules en solution et a donc une contribution entropique favorable. Deuxièmement, des effets cinétiques sont impliqués dans la formation du complexe chélaté. La chélation par un ligand L simple se fait à une vitesse similaire à la vitesse de coordination du premier site d'un ligand chélatant L-L. la coordination du second site se fait beaucoup plus rapidement parce qu'il est déjà lié au premier site et a donc une concentration effective beaucoup plus importante. La stabilité apportée par effet chélate dépend beaucoup de la taille du cycle formé. Les cycles à cinq chaînons sont souvent les plus stables pour des raisons de tension de cycle.

De la même manière, la stabilité thermodynamique d'un complexe hôte-invité peut être augmentée par effet chélate.

Cependant de nombreux systèmes supramoléculaires sont encore plus stables que la stabilité apportée par l'effet chélate seul. Les molécules hôtes impliquées comportent généralement des macrocycles qui chélatent les invités par des sites de coordination. De tels complexes sont stabilisés par l'effet macrocyclique. Les sites de coordination du récepteur n'ont pas, en effet, besoin de se rapprocher des sites de coordination de l'invité, ce qui empêche donc un coût enthalpique supplémentaire à « payer », c'est l'effet macrocyclique.³ De plus, il y a moins de degrés de liberté qui sont perdus, empêchant une perte entropique supplémentaire. Par exemple, le sphérand de la figure 1.14 a déjà une structure pré-organisée alors qu'il y a un réarrangement conformationnel important lors de la complexation du cation K^+ par le [2.2.2]cryptand (figure 1.14).

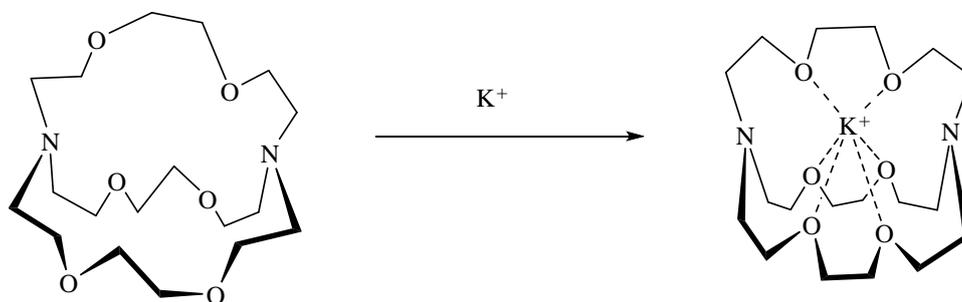
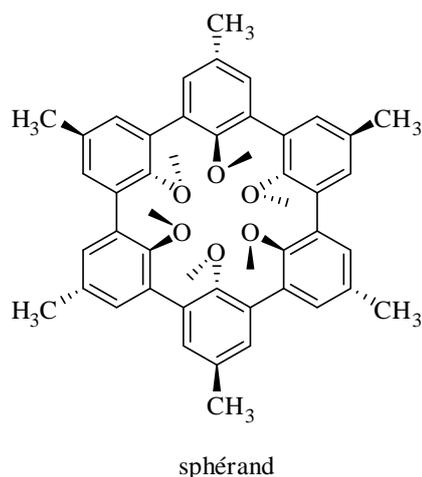


Figure 1.14 : Structure du sphérand pré-organisé et réarrangement conformationnel lors de la complexation d'un cation K^+ par le [2.2.2]cryptand

Bien sûr, les gains enthalpique et entropique ont été « payés » auparavant lors de la synthèse de ces composés cycliques.

- **Stéréosélectivité** : les substrats biologiques étant souvent chiraux, il est intéressant d'utiliser un récepteur chiral afin de discriminer deux substrats énantiomères puisque les complexes ainsi formés sont diastéréoisomères et possèdent donc des énergies différentes. Par exemple, le récepteur de la figure 1.12 a permis d'atteindre des excès diastéréoisomériques atteignant 80% pour les isomères L des acides aminés tryptophane et phénylalanine.¹⁵

C'est avec ces principes que peut se faire la conception de récepteurs. D'abord il faut prendre en considération la cible, c'est-à-dire la molécule à complexer. Ensuite il faut créer un récepteur avec des sites de reconnaissance complémentaires à celui de l'espèce invitée. Ces sites doivent être espacés pour minimiser les répulsions entre eux et doivent agir simultanément avec ceux de l'invité. Plus il existe d'interactions, plus le complexe formé est stable. On peut ainsi moduler la stabilité du complexe en fonction de l'objectif à atteindre : soit l'on désire une complexation forte, soit un équilibre entre espèces complexées et espèces non complexées.

¹⁵ A. Galan, D. Andreu, A.M. Echavarren *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 1511.

1.3 La catalyse supramoléculaire

Si la formation de complexes « hôte-invité » est cruciale dans les milieux biologiques, ce processus n'est souvent que le prélude d'une cascade de réactions chimiques qui vont se produire par la suite sur la molécule invitée. Ceci est très bien illustré par les enzymes, qui sont des protéines possédant des sites catalytiques au sein de leurs poches hydrophobes permettant de transformer chimiquement des substrats. Ce sont des macromolécules (avec un poids moléculaire supérieur à 10 000Da) possédant des chaînes polypeptidiques constituées d'acides aminés (qui constituent la structure primaire des enzymes). Ces chaînes se replient et s'agencent pour former des unités discrètes (hélices α ou feuillets β) ce qui constitue la structure secondaire. La structure tertiaire correspond au repliement de ces unités discrètes pour former des liaisons faibles entre les fonctions latérales des acides aminés et permet notamment la formation du site actif. Enfin, certaines protéines comportent plusieurs chaînes protéiques qui s'agencent de manière bien définies conférant une structure dite quaternaire à l'enzyme comme par exemple pour l'hémoglobine. Les enzymes ont des structures si hautement ordonnées qu'elles peuvent être cristallisées. C'est cette structure complexe et organisée qui permet à l'enzyme d'être hautement sélective. C'est le cas par exemple des enzymes cytochrome P-450,¹⁶ qui constituent une large famille d'enzymes que l'on trouve dans les plantes, les microorganismes et les organes des mammifères et, qui utilisent le dioxygène comme substrat pour réaliser des réactions d'hydroxylations d'alcane entre autres. Comme pour l'hémoglobine, les enzymes cytochrome P-450 possèdent un site hémique permettant de coordonner le dioxygène. L'enzyme Cytochrome P450 17A1 (figure 1.15) est une des enzymes impliquées dans le métabolisme du cholestérol lors de son oxydation multiple. Cette enzyme possède une activité différente en fonction du substrat. Elle peut par exemple ajouter sélectivement un groupement hydroxyl sur le carbone en position 17 du cycle D de la progestérone ou bien cliver le groupement acétyl de l'hydroxyprogestérone (figure 1.16). La fixation du substrat induit au sein du récepteur un changement conformationnel au niveau du site actif qui déclenche un processus biochimique. L. Pauling avait observé que les enzymes stabilisaient l'état de transition d'une réaction plutôt que l'état initial des réactifs.¹⁷ Cette théorie avait été plus tard étayée par Jencks.¹⁸ Le produit final possédant une structure différente, va ainsi être libéré puisque sa forme n'est plus complémentaire de celle du site catalytique, empêchant ainsi l'inhibition de l'enzyme. Il existe donc un confinement des réactifs dans l'espace qui permet une augmentation des conversions chimiques. C'est de l'observation des enzymes, catalyseurs biologiques, qui ont mis des milliards d'années pour évoluer et donner des structures tridimensionnelles, que les chimistes eurent l'idée de s'inspirer afin d'obtenir des catalyseurs possédant des activités similaires, voire supérieures. Des récents développements visant à créer des enzymes artificielles ne visaient plus à imiter les structures complexes des enzymes où le moindre défaut dans la conception d'un catalyseur pourrait avoir des effets catastrophiques sur son activité.¹⁹ Parallèlement se sont donc développées de nouvelles approches, dites abiotiques, ayant pour but de créer de nouveaux catalyseurs via des architectures supramoléculaires mais ne cherchant pas à s'inspirer directement de la structure d'enzymes.

¹⁶ Ce sont en fait des enzymes constituées de pigments qui absorbent la lumière à 450 nm, d'où leurs noms.

¹⁷ L. Pauling, *Chemical & Engineering News* **1946**, 24, 1375-1377.

¹⁸ Jencks, W. P. *Catalysis in Chemistry*. Enzymology, McGraw-Hill: New York, **1969**.

¹⁹ Motherwell W. B., Bingham M. J. and Six Y., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4663-4686.

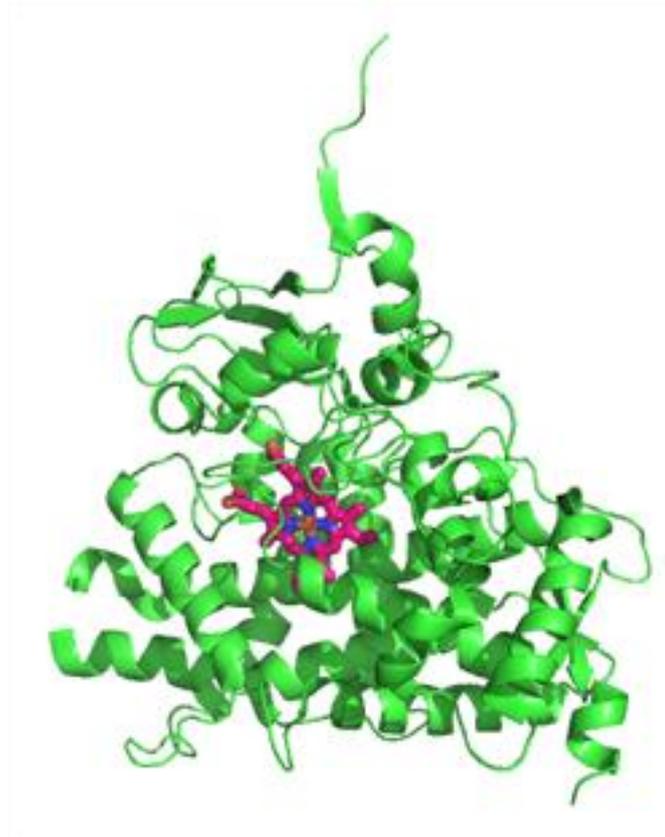


Figure 1.15 : Structure de l'enzyme Cytochrome P450 17A1

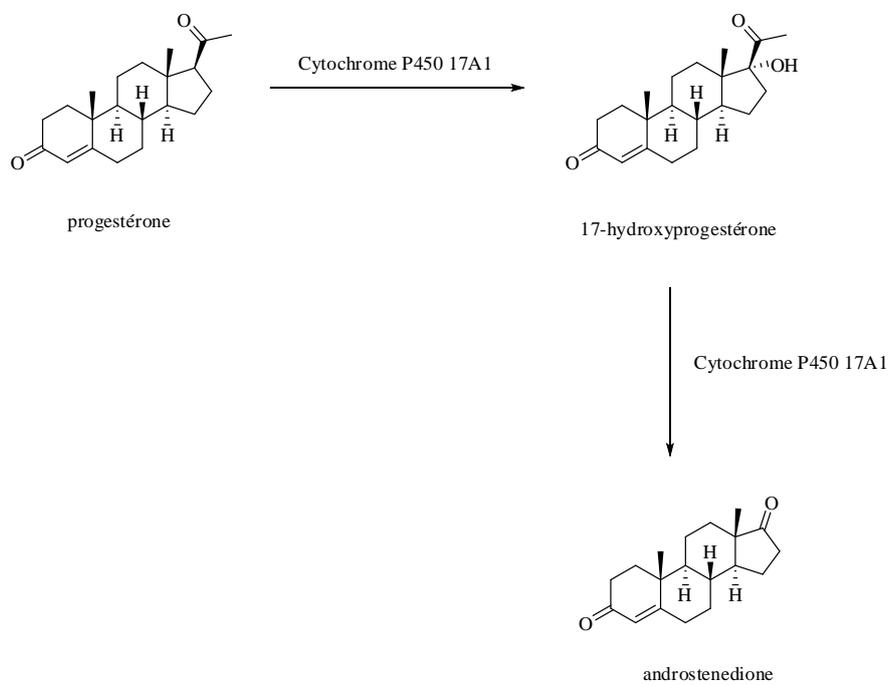


Figure 1.16 : Equations des réactions impliquant l'enzyme Cytochrome P450 17A1

On peut alors distinguer deux approches visant à reproduire les activités catalytiques d'enzymes :

- La création de nano réacteurs permettant un confinement des réactifs mais ne possédant pas de site catalytique. Ils permettant d'augmenter les vitesses de réaction et augmenter les sélectivités. C'est une approche qui s'inspire du confinement que l'on peut trouver au sein d'une cellule biologique par exemple.
- Une approche utilisant des récepteurs combinant un site de complexation proche d'un site catalytique.²⁰

1.3.1 Nano réacteurs

1.3.1.1 Systèmes covalents

Ces nano réacteurs peuvent encapsuler plusieurs réactifs, les confiner et peuvent changer leur forme de telle manière que l'état de transition d'une réaction bimoléculaire par exemple soit stabilisée. Ceci constitue un objectif difficile à atteindre puisque ces nano réacteurs doivent pouvoir complexer les substrats mais doivent également orienter les réactifs dans une position telle qu'ils soient en mesure de réagir.²¹ A l'inverse, une restriction des mouvements des réactifs peut permettre d'accroître la régiosélectivité ou la stéréosélectivité des produits. Un des grands problèmes de ces nano réacteurs est que bien souvent, ils ne peuvent être utilisés de manière catalytique. En effet, étant donné que leur conception est basée sur une reconnaissance des réactifs dans une géométrie telle qu'elle ressemble à celle des produits formés, les nano réacteurs encapsulent ces derniers inhibant ainsi le catalyseur. Une des solutions est une conception minutieuse de la capsule de telle sorte que son affinité pour les produits soit moindre que l'affinité pour les réactifs. Si le produit de la réaction est trop gros par exemple pour rentrer dans la cavité du catalyseur, on peut alors imaginer une capsule qui s'auto assemble pour complexer les réactifs et qui se désassemble pour libérer le produit.

Initialement, les cyclodextrines ont été utilisées pour catalyser les réactions de Diels-Alder dans l'eau.²² C'est là que les premiers changements de diastéréosélectivité ont pu être notés. Les cucurbiturils constituent une autre famille de macrocycles qui a été utilisée en tant que nano réacteurs.²³ Par exemple le cucurbituril de la figure 1.17 possède une cavité suffisamment large pour pouvoir accueillir des substrats aliphatiques et des cycles aromatiques à 5 chaînons et a été testé en tant que catalyseur de cycloadditions dipolaires 1,3. La réaction non catalysée entre le propargylammonium et l'azidoéthylammonium conduit à un mélange 1:1 des produits 1,2- et 1,4-disubstitués. En présence d'une quantité catalytique de cucurbituril, la réaction a pu être accélérée 55 000 fois et seul le produit 1,4-disubstitué a été formé.²⁴ Il y a des interactions électrostatiques entre les ammoniums chargés des réactifs et les atomes d'oxygène des groupements urées. Les réactifs se trouvent ainsi parfaitement alignés et une réaction rapide peut ainsi avoir lieu entre les réactifs. Le produit de la réaction et le cucurbituril forment un pseudo-rotaxane. L'étape limitante est la libération du produit puisque celui-ci a une affinité plus grande que chacun des réactifs.

²⁰ P. Ballester, A. Vidal-Ferran in *Supramolecular Catalysis, Introduction to Supramolecular Catalysis* (Eds: W.N.M. van Leeuwen), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.

²¹ Cacciapaglia R., Di Stefano S., Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 113.

²² a) Rideout, D. C.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7817. b) Breslow, R.; Guo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5613.

²³ a) Mock, W. L. *Top. Curr. Chem.* **1995**, *175*, 1.b) Kim, K. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 96.

²⁴ Mock, W. L.; Irra, T. A.; Wepsiec, J. P.; Manimaran, T. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3619.

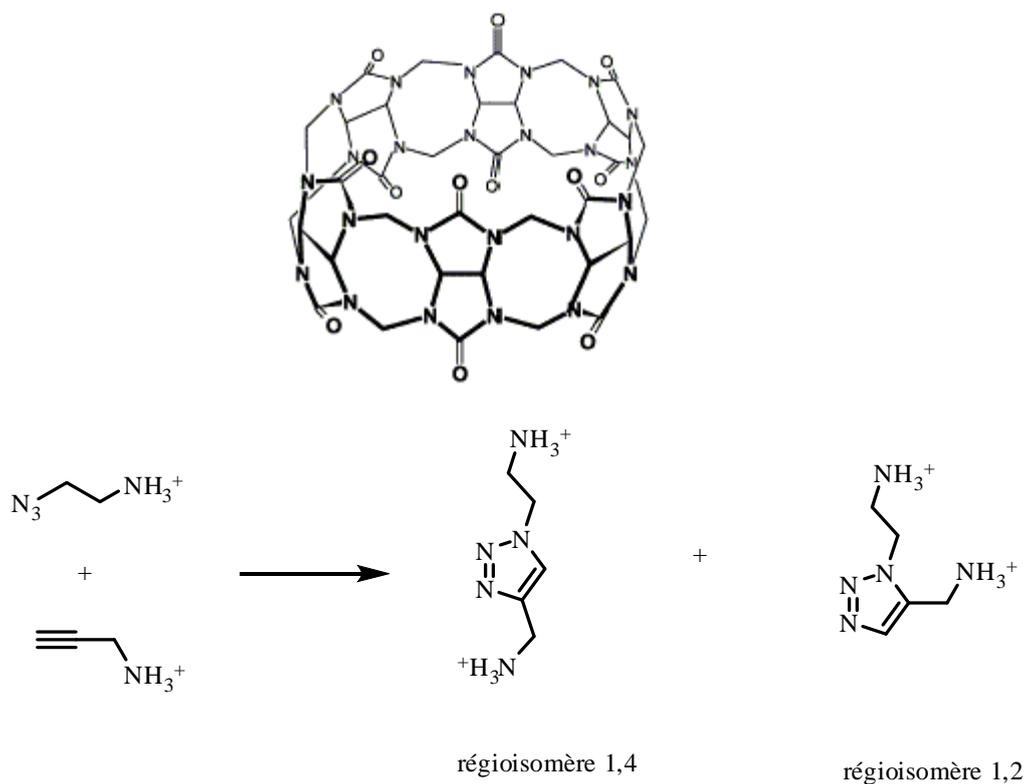


Figure 1.17 : Cycloaddition 1,3-dipolaire entre le propargylammonium et l'azidoethylammonium catalysée par le cucurbit[6]uril

L'équipe de Sanders a été une des premières à synthétiser des molécules hôtes plus sophistiquées contenant des porphyrines de zinc constituant des nano réacteurs qui possèdent des sites de coordination convergents, permettant l'encapsulation de deux réactifs. En présence du trimère **3a**, la réaction de Diels-Alder entre le maléimide **4** et le dérivé du furane **5** est accélérée 200 fois par rapport à la réaction réalisée sans catalyseur.²⁵ De plus, le seul produit formé est l'adduit exo **6**. En revanche, en diminuant la taille de la cavité, le catalyseur **3b** peut complètement inverser la stéréochimie et l'adduit endo **7** est alors formé de manière préférentielle (figure 1.18).²⁶

²⁵ Walter, C. J.; Anderson, H. L.; Sanders, J. K. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 458.

²⁶ Clyde-Watson, Z.; Vidal-Ferran, A.; Twyman, L. J.; Walter, C. J.; McCallien, D. W. J.; Fanni, S.; Bampos, N.; Wylie, R. S.; Sanders, J. K. M. *New J. Chem.* **1998**, 493.

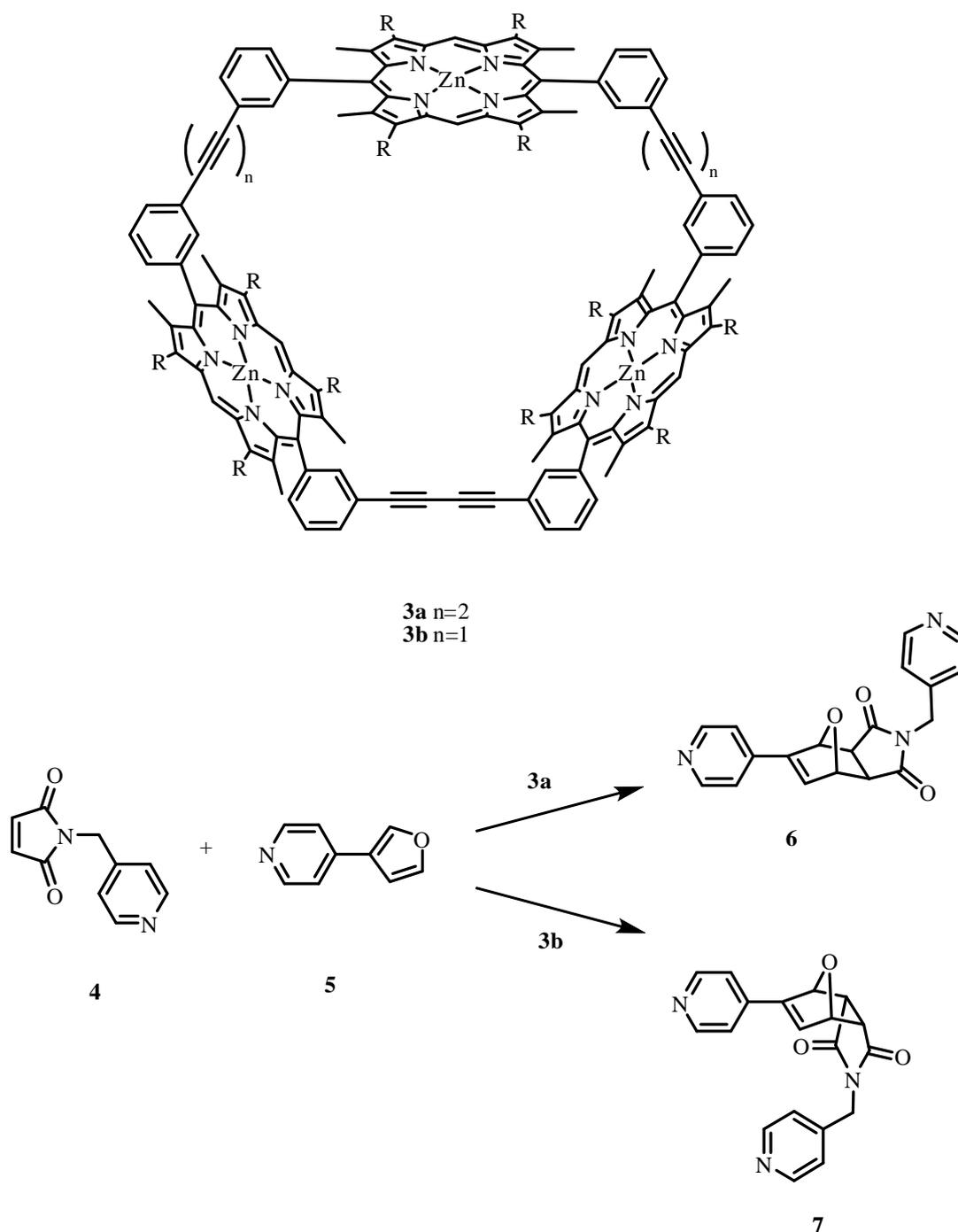


Figure 1.18 : Contrôle de la diastéréosélectivité d'une réaction de Diels-Alder suivant les contraintes géométriques imposées par les complexes de porphyrine

1.3.1.2 Systèmes non covalents

Si les systèmes covalents ont montré leur efficacité pour une certaine gamme de réactions chimiques, la synthèse de capsules devient néanmoins compliquée lorsque la structure des produits se complexifie. En effet, cela implique des synthèses multi-étapes qui produisent seulement

quelques milligrammes de produit. De plus, les catalyseurs alors formés manquent de versatilité puisqu'ils sont en général limités à un nombre de substrats et de réactions. C'est pourquoi se sont développés des nano réacteurs par auto assemblage de plusieurs composants. Les capsules par exemple sont des récepteurs avec des cavités qui sont formées par interactions non covalentes réversibles comme les liaisons hydrogènes qui sont peu énergétiques mais directionnelles ou bien les interactions métal-ligand qui sont plus fortes conduisant à des structures plus robustes. Le groupe de Rebek a été un des leaders dans la conception de capsules qui s'auto assemblent par liaisons hydrogène. Par exemple, le résorcinarène **8** s'auto assemble pour former un dimère stabilisé par 12 liaisons hydrogène (figure 1.19).²⁷

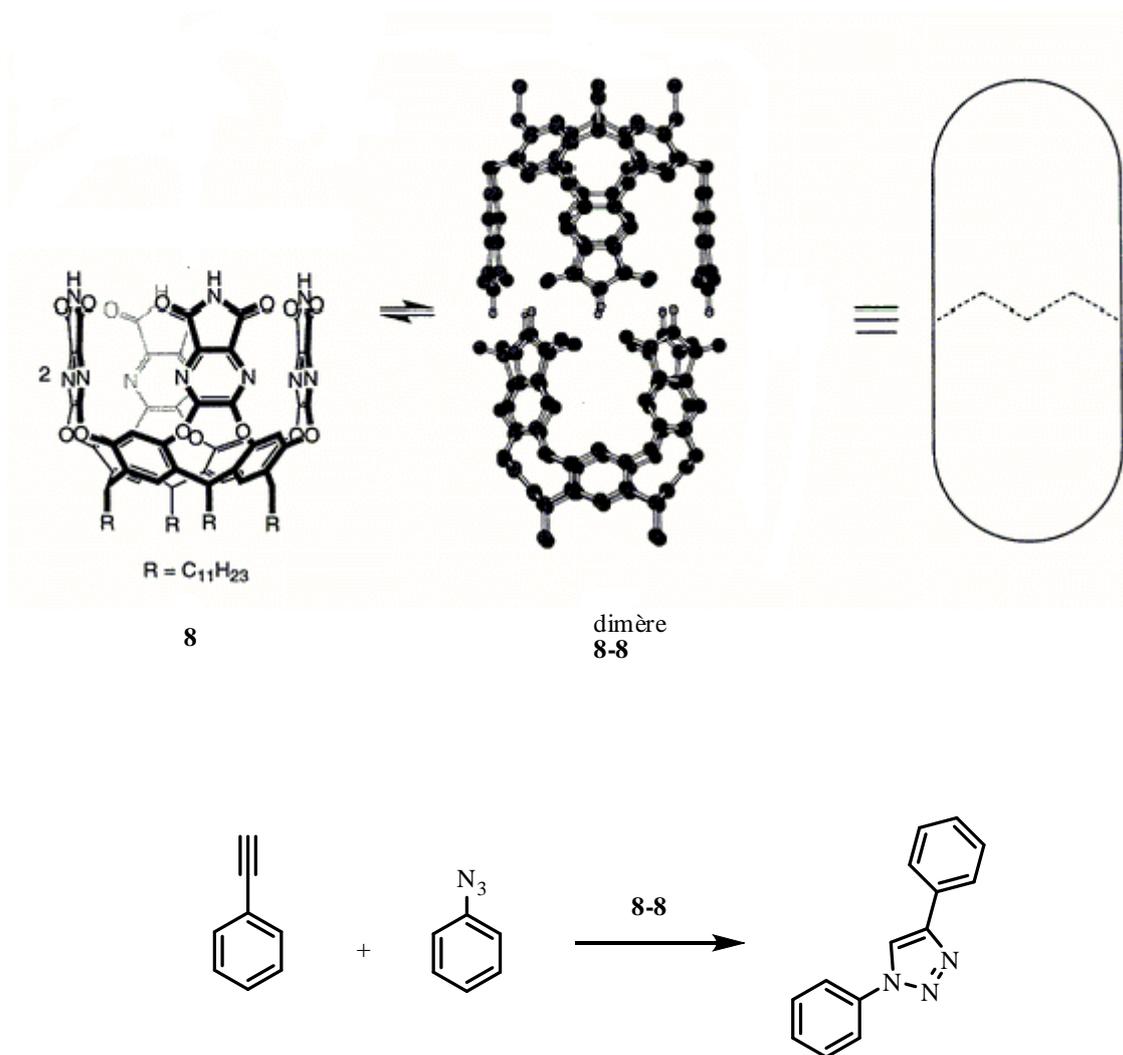


Figure 1.19 : Structure de la capsule formée par dimérisation du résorcinarène **8** et réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'azidophényl et le phénylacétylène

La cycloaddition 1,3-dipolaire entre le phénylacétylène et l'azoture de phényle a ainsi pu être réalisée en quelques jours au sein de cette capsule alors qu'il faut des années à la réaction pour avoir lieu

²⁷ Heinz, T.; Rudkevich, D. M.; Rebek, J., Jr. *Nature* **1998**, *394*, 764.

sans catalyseur. D'autre part, l'adduit 1,4 est formé sélectivement.²⁸ Cependant la capsule présentant une forte affinité pour le produit de la réaction, elle n'agit pas réellement en tant que catalyseur.

D'autres groupes de recherche ont rapporté la construction d'architectures de type cage par auto-assemblage entre un centre métallique et un ligand.²⁹ A la différence des liaisons hydrogène qui sont linéaires et qui requièrent une courbure au sein de la structure, les angles imposés de coordination entre les centres métalliques et les ligands sont utilisés pour imposer les courbures. C'est Fujita qui a établi le concept d'assemblage de cages bien définies structurellement par auto-assemblage entre ligands et centres métalliques.³⁰ Par exemple, son équipe a pu synthétiser la cage **9** d'environ 500 Å³ par auto-assemblage spontané d'un mélange de ligands tris(4-pyridyl)triazine et de six complexes de palladium (figure 1.20) et qui peut encapsuler une large gamme de molécules organiques neutres en milieu aqueux.³¹

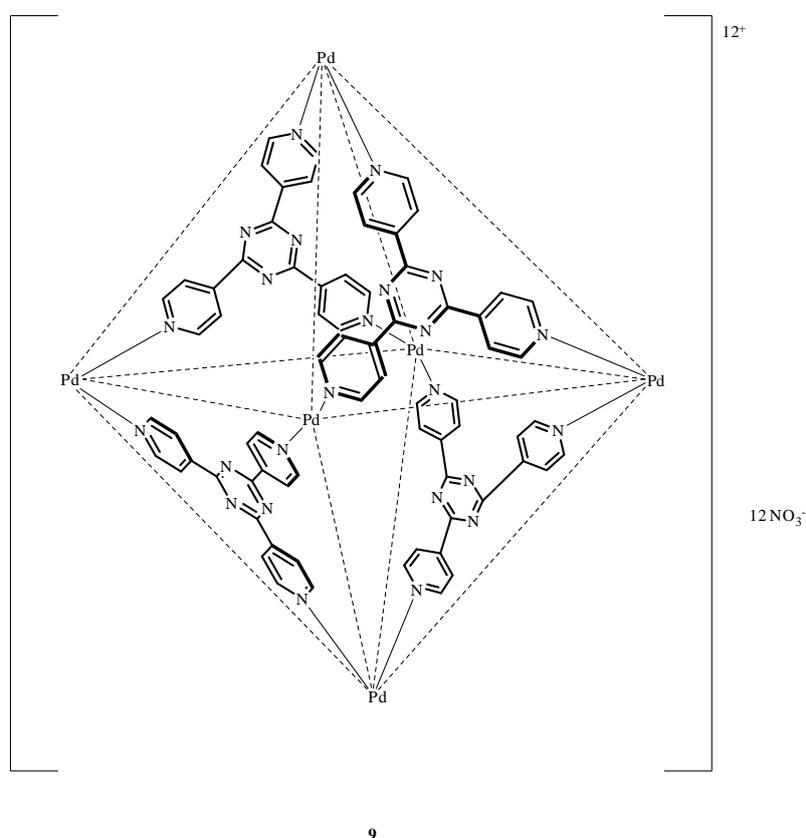


Figure 1.20 : Structure de la cage octaédrique de Fujita

²⁸ Chen, J.; Rebek, J., Jr. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 327.

²⁹ a) Leininger, S.; Olenyuk, B.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 853. b) Holliday, B. A.; Mirkin, C. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2022. c) Seidel, S. R.; Stang, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 972. d) Sun, W.-Y.; Yoshizawa, M.; Kusukawa, T.; Fujita, M. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 757. e) Pinalli, R.; Cristini, V.; Sottili, V.; Geremia, S.; Campagnolo, M.; Caneschi, A.; Dalcanale, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6516.

³⁰ Fujita, M. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 417.

³¹ a) Fujita, M.; Oguro, D.; Miyazawa, M.; Oka, H.; Yamaguchi, K.; Ogura, K. *Nature* **1995**, *378*, 469. b) Kusukawa, T.; Fujita, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3142. c) Kusukawa, T.; Fujita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1397. e) Kusukawa, T.; Fujita, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1879. f) Kusukawa, T.; Fujita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13576.

Elle a été utilisée pour la photodimérisation diastéréosélective d'oléfines encombrées. Par exemple, l'irradiation de l'acénaphthylène en présence d'une quantité stoechiométrique de la cage **9** dans l'eau conduit au dimère *syn* exclusivement avec un rendement supérieur à 98%³² (figure 1.21) alors que la sélectivité pour le dimère *syn* n'est que de 53% en l'absence de cage.

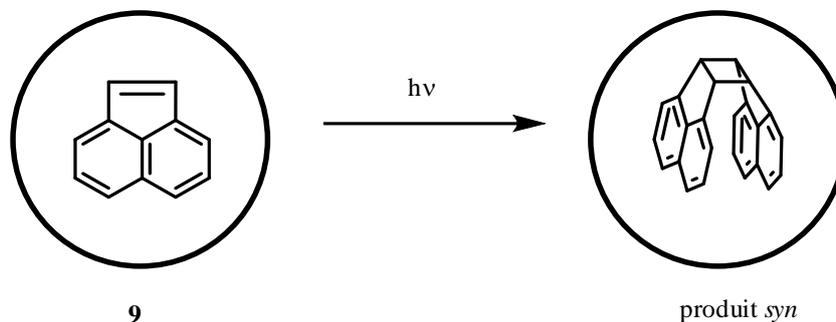


Figure 1.21 : Représentation schématique de la photodimérisation de l'acénaphthylène dans la cage **9**

Raymond et Bergman ont également rapporté la synthèse de nanocages tétraédriques de formule générale M_4L_6 ($M = Ga^{3+}, Al^{3+}, In^{3+}, Fe^{3+}$; $L =$ bis-catéchol naphthalène),³³ (figure 1.5) qui s'assemblent spontanément en mélangeant le métal avec le ligand dans les bons rapports stoechiométriques. Ces cages possèdent deux charges négatives permettant de les solubiliser dans l'eau alors que les résidus naphthalène permettent de rendre la cavité hydrophobe. Ces nanocages catalysent des réactions en stabilisant les intermédiaires cationiques. La réaction de cyclisation de Nazarov du pentadienol se produit six fois plus vite en présence de 7 mol % du catalyseur Ga_4L_6 . Cet effet est dû à la possibilité de la cage de stabiliser des intermédiaires cationiques (figure 1.22).³⁴

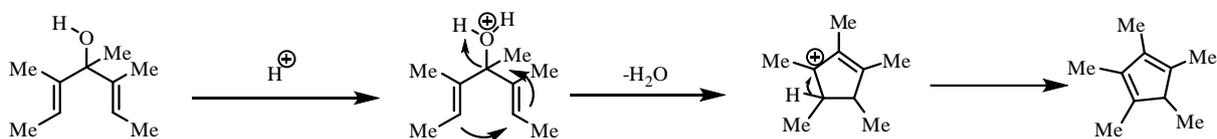


Figure 1.22 : Mécanisme de la cyclisation de Nazarov

D'autres types de réactions sont catalysées par la cage **9** comme l'hydrolyse d'orthoesters, d'acétals et les réarrangements d'aza Cope.^{35,36,37}

³² Yoshizawa, M.; Takeyama, Y.; Kusukawa, T.; Fujita, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1347.

³³ Beissel, T.; Powers, R. E.; Raymond, K. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 1084-1086.

³⁴ Hastings, C. J.; Pluth, M. D.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6938-6940.

³⁵ Pluth, M. D.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *Science* **2007**, *316*, 85-88.

³⁶ Pluth, M. D.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8587-8589.

³⁷ Hastings, C. J.; Fiedler, D.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10977-10983.

1.3.2 Approche combinant site catalytique et site de reconnaissance

1.3.2.1 Site actif lié de manière covalente au récepteur

Les premiers mimes d'enzymes possédant à la fois un site catalytique et un site de reconnaissance ont été les éthers couronne et les cryptands qui furent dotés de groupements fonctionnels aux positions adéquates.^{38,39,40} Au début des années 1970, les cyclodextrines ont été beaucoup utilisées en tant que catalyseurs supramoléculaires^{41,42,43} puisque ce sont des molécules présentant un grand intérêt du fait de leur cavité de taille modulable. De nombreuses cyclodextrines ont notamment été utilisées en tant que catalyseurs sélectifs pour l'hydrolyse d'esters⁴⁴ comme par exemple le mime de la ribonucléase A créé par l'équipe de Breslow. Deux cycles imidazole ont été fixés sur une β -cyclodextrine qui peut ainsi hydrolyser un phosphodiester donnant à 99% un régioisomère (figure 1.23). Suivant une approche similaire, Diederich a fixé de manière covalente un groupement thiazolium et une unité flavine sur structure de type cyclophane, reproduisant ainsi l'activité d'une enzyme pyruvate oxidase.⁴⁵ Le système est capable de catalyser la conversion du naphthalène-2-carbaldéhyde en son ester méthylique (figure 1.24).

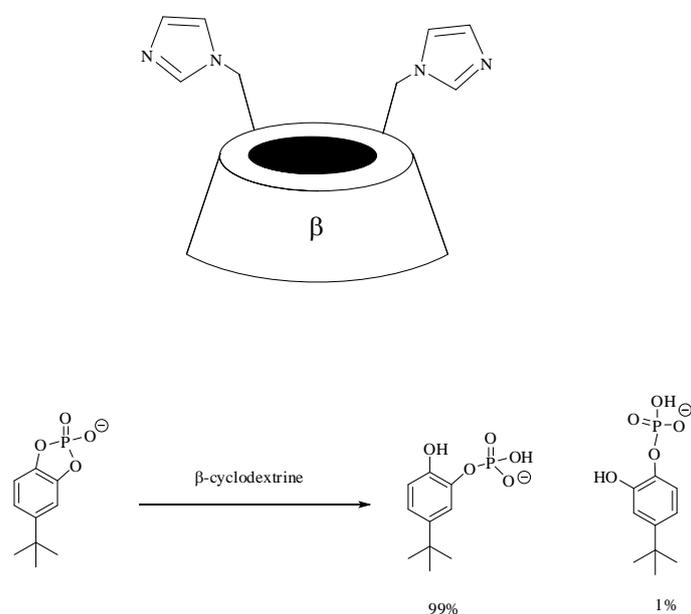


Figure 1.23 : Structure de la β -cyclodextrine fonctionnalisée avec deux cycles imidazole et réaction d'hydrolyse du phosphodiester

³⁸ Lehn J.M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89.

³⁹ Cram D. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1009.

⁴⁰ Pedersen C. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1021.

⁴¹ Wenz G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 803.

⁴² Breslow R. *Acc. Chem. Res.* **1994**, 28, 146.

⁴³ Breslow R., Dong S. D. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1997.

⁴⁴ a) Breslow R., Schmuck C. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6601. b) Zhang, B., Breslow R. **1997**, 119, 1676.

⁴⁵ a) Diederich F., Mattei P. *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 1555 b) Diederich F., Habicher T., *Helv. Chim. Acta*, **1999**, 82, 1066.

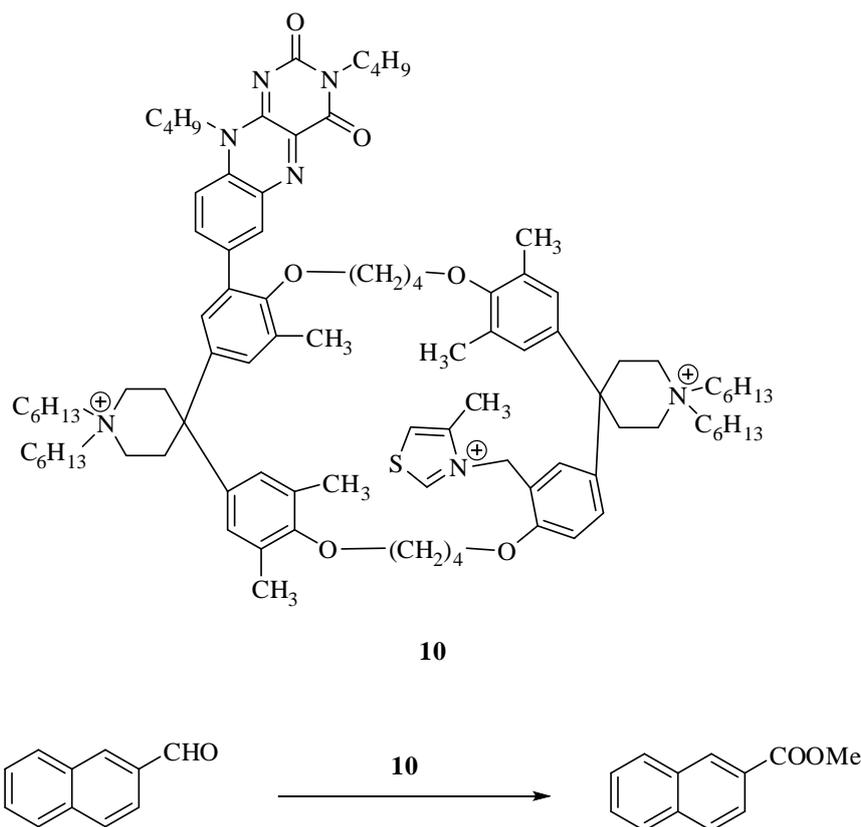


Figure 1.24 : Mîme de l'enzyme pyruvate oxidase et réaction d'oxydation du naphthalène-2-carbaldéhyde

D'autres types de catalyseurs supramoléculaires sont constitués par des systèmes métal-ligand liés à des cyclocholates,⁴⁶ cyclophanes,⁴⁷ calixarènes,⁴⁸ clips⁴⁹ et autres sites complexants concaves.⁵⁰ Un exemple d'enzyme artificielle permettant d'atteindre une grande sélectivité est le complexe manganèse-porphyrine possédant quatre β -cyclodextrines liées de manière covalente à la périphérie (figure 1.25). En présence d'iodosyl de benzène, ce tétramère est capable d'oxyder de manière régiosélective et stéréosélective la position 6-CH₂ du cycle B d'un dérivé de stéroïde.⁵¹ Cette sélectivité provient de l'encapsulation des deux groupements *tert*-butyl par deux cyclodextrines en position *trans*, positionnant le groupement méthylène au-dessus du centre métallique. La cavité permet ainsi de désolvater les réactifs, ce qui est fortement favorisé par effet hydrophobe et également de rapprocher le substrat du centre actif. La réaction se déroule donc dans un espace

⁴⁶ a) Bonar-Law, R. P.; Sanders, J. K. M. *J. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2793. b) Bonar-Law R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12397.

⁴⁷ a) Benson, D. R.; Valentekovich, R.; Diederich, F. *Angew. Chem.* **1990**, 102, 213. b) Benson, D. R.; Valentekovich, R.; Knobler, C. B.; Diederich, F. *Tetrahedron* **1991**, 47, 2401. c) Benson, D. R.; Valentekovich, R.; Tam, S. W.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 2034.

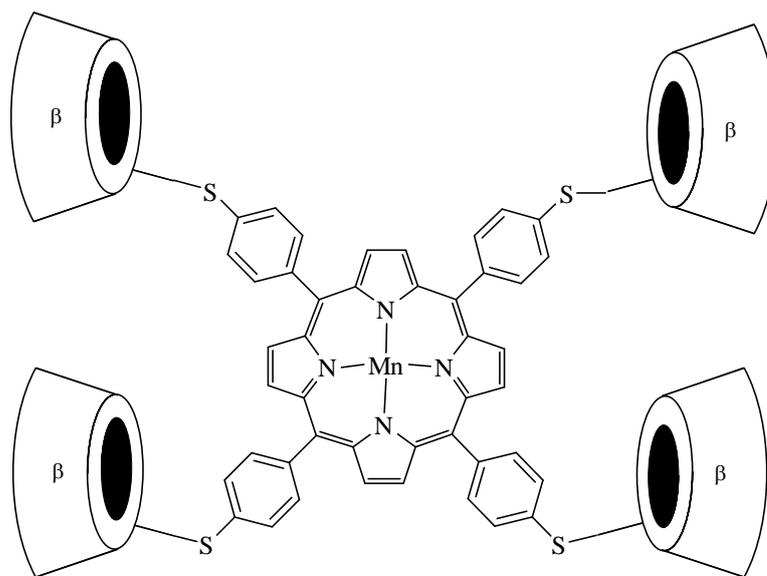
⁴⁸ Molenveld, P.; Engbersen, J. F. J.; Reinhoudt, D. N. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 75.

⁴⁹ a) Coolen, H. K. A. C.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Nolte, R. J. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 905. b) Coolen, H. K. A. C.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Nolte, R. J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11906.

⁵⁰ a) Scrimin, P.; Tecilla, P.; Tonellato, U.; Vignana, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 449. b) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12109. c) Canary, J. W.; Allen, C. S.; Castagnetto, J. M.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8484. d) Portade, T.; Roje, M.; Raza, Z.; Caplar, V.; Zinic, M.; Sunjic, V. *Chem. Commun.* **2000**, 1993.

⁵¹ a) Breslow, R.; Brown, A. B.; McCulloch, R. D.; White, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4517. b) Breslow, R.; Zhang, X.; Xu, R.; Maletic, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11678. c) Breslow, R.; Huang, Y.; Zhang, X.; Yang, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1997**, 94, 11156. d) Breslow, R.; Zhang, X.; Huang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4535. e) Breslow, R.; Gabriele, B.; Yang, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2887.

confiné, ce qui a pour conséquence de modifier la régiosélectivité ainsi que la stéréosélectivité de la réaction.



11

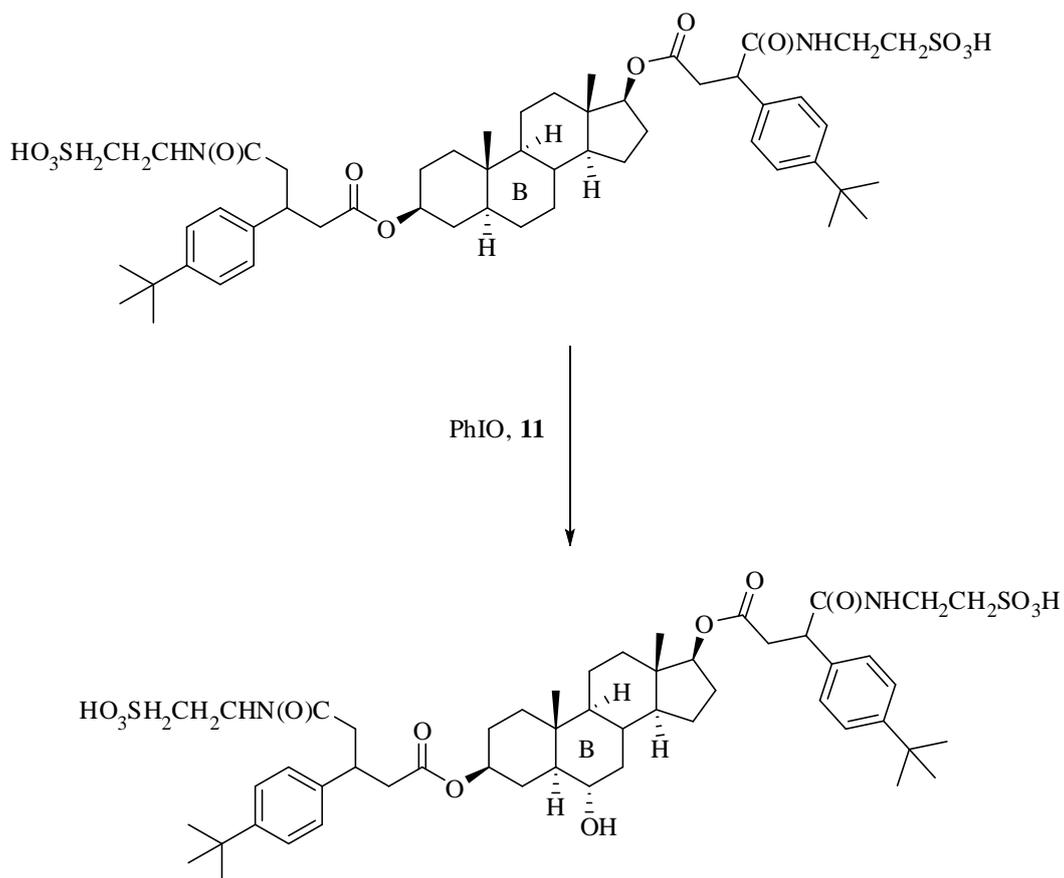


Figure 1.25 : Structure du complexe manganèse-porphyrine contenant quatre β -cyclodextrines et réaction sélective d'hydroxylation d'un dérivé de stéroïde

1.3.2.2 Site actif encapsulé

L'équipe de Reek a mis au point une méthode d'encapsulation de métaux de transition à partir d'un ligand au caractère bifonctionnel présentant un site de coordination pour un centre métallique ainsi que des groupements fonctionnels permettant l'auto assemblage. En effet, le ligand pyridylphosphine $P(Py)_3$ peut se lier facilement à des complexes de zinc via les atomes d'azote. Un mélange de ce ligand avec des complexes Zn^{II} -porphyrines ou Zn^{II} -salphens conduit à des capsules hémisphériques. L'atome de phosphore du ligand peut quant à lui se lier à des métaux de transition tels que le rhodium ou le palladium. L'addition des complexes de zinc au complexe rhodium-bis-tris(méta-pyridyl)phosphine crée une gêne stérique autour du centre métallique, ce qui aboutit à une décoordination d'un ligand pyridylphosphine conduisant au complexe de rhodium encapsulé (figure 1.26). Ce complexe a démontré des réactivités et des régiosélectivités inhabituelles lors de son utilisation pour la réaction d'hydroformylation.^{52,53,54,55,56}

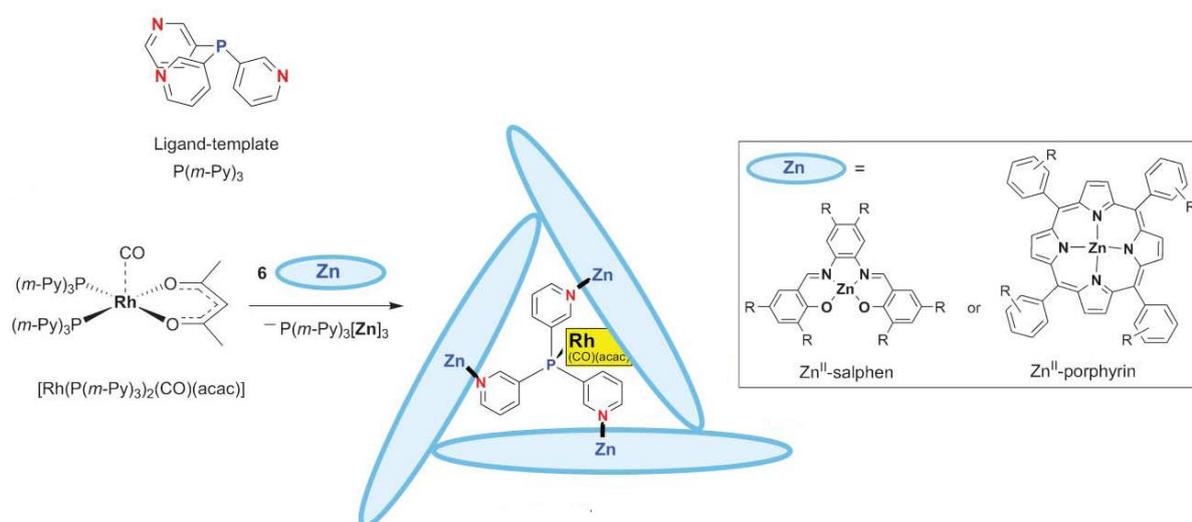


Figure 1.26 : Réaction de formation du complexe de rhodium encapsulé par auto assemblage

Placés en présence de dihydrogène et de monoxyde de carbone, les complexes de rhodium constituent des catalyseurs efficaces pour la réaction d'hydroformylation. La vitesse de la réaction d'hydroformylation de l'oct-1-ène est multipliée par 10 lors de l'utilisation du complexe de rhodium encapsulé. De plus, la sélectivité vis-à-vis des produits est inversée. En effet, l'utilisation du catalyseur encapsulé forme l'aldéhyde ramifié majoritairement à 63% alors que le complexe de rhodium non encapsulé produit majoritairement l'aldéhyde linéaire à 74% (figure 1.27).

⁵² Kleij, A. W.; Reek J. N. H. *Chem.-Eur. J.*, **2006**, *12*, 4218.

⁵³ Wilkinson, M. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek J. N. H., *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 2371.

⁵⁴ Kuil, M.; Soltner, T.; Van Leeuwen, T. P. W. N. M.; Reek, J. N. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 11344.

⁵⁵ Kleij, A. W.; Lutz, M.; Spek, A. L.; van Leeuwen P. W. N. M.; Reek, J. N. H.. *Chem. Commun.*, **2005**, 3661.

⁵⁶ Slagt, V. F.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 1526.

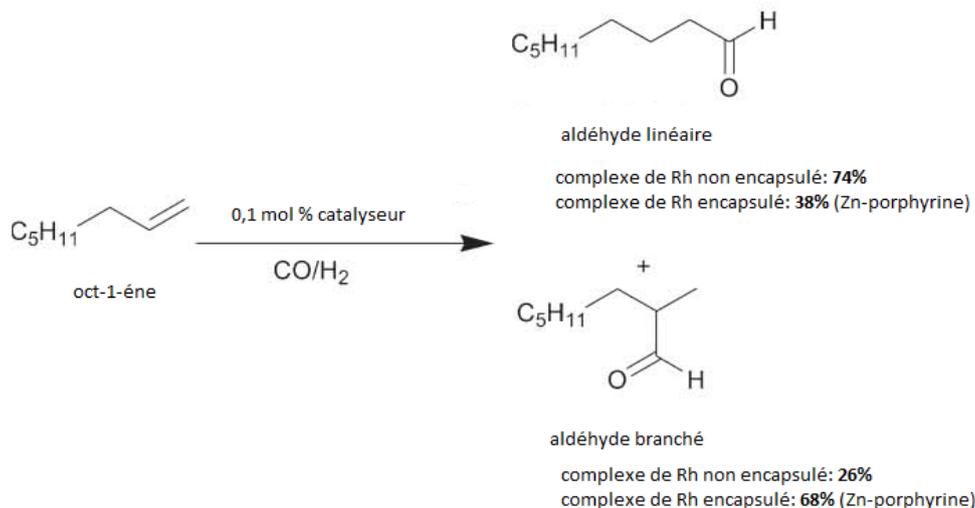


Figure 1.27 : Comparaison des sélectivités de la réaction d'hydroformylation de l'oct-1-ène avec les complexes de rhodium encapsulé et non encapsulé

Plus récemment en 2006, le groupe de R. J. M. Nolte a pu créer le catalyseur à base de porphyrines de manganèse supramoléculaire **12**. Il est composé d'un clip moléculaire à base de glycoluril recouvert d'un complexe porphyrinique de manganèse (figure 1.28). Ce catalyseur a été utilisé pour l'époxydation d'alcènes. En présence de donneur d'oxygène comme PhIO ou les ions hypochlorites NaOCl et d'un ligand axial, une espèce Mn(V)=O est formée, qui peut ainsi transférer l'oxygène à son substrat. Deux approches ont pu être suivies selon que l'on veut que la réaction ait lieu à l'intérieur ou l'extérieur de la cavité. Dans le cas de petits ligands comme la pyridine pouvant se lier au manganèse à l'intérieur de la cavité, la catalyse se produit à l'extérieur de la cavité. A l'inverse, si des ligands plus stériquement encombrés comme la *tert*-butylpyridine, qui ne peuvent pas rentrer dans la cavité, sont utilisés, alors la catalyse a lieu à l'intérieur de celle-ci. Par exemple, le *trans*-stilbène est oxydé deux fois plus rapidement que le *cis*-stilbène du fait de sa géométrie linéaire et plane.⁵⁷

⁵⁷ a) Elemans, J. A. A. W., Bijsterveld, E. J. A., Rowan, A. E. & Nolte, R. J. M. *Chem. Commun.*, 2000, 2443–2444. b) Elemans, J. A. A. W., Bijsterveld, E. J. A., Rowan, A. E. & Nolte, R. J. M. *Eur. J. Org.Chem.*, 2007, 2443-2444.

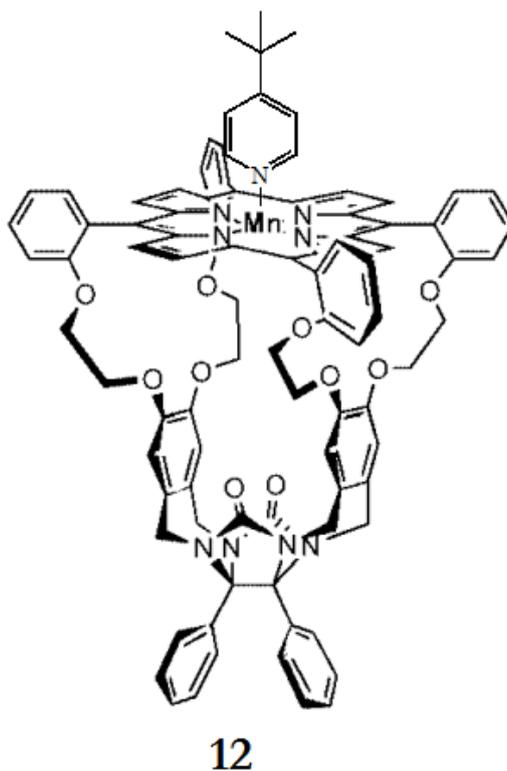


Figure 1.28 : Complexe supramoléculaire porphyrinique de manganèse de R. J. M. Nolte

Le catalyseur **12** a pu être utilisé par la suite pour l'époxydation du polybutadiène. L'activité d'enzymes processives comme l'ADN polymérase a pu être ainsi mimée. Pour confirmer que la catalyse a bien lieu à l'intérieur de la cavité, un rotaxane constitué du polymère butadiène et du complexe porphyrinique supramoléculaire a pu être synthétisé. Ceci impose notamment à la catalyse d'avoir lieu à l'intérieur de la cavité et empêche également un repliement du polymère (figure 1.29).

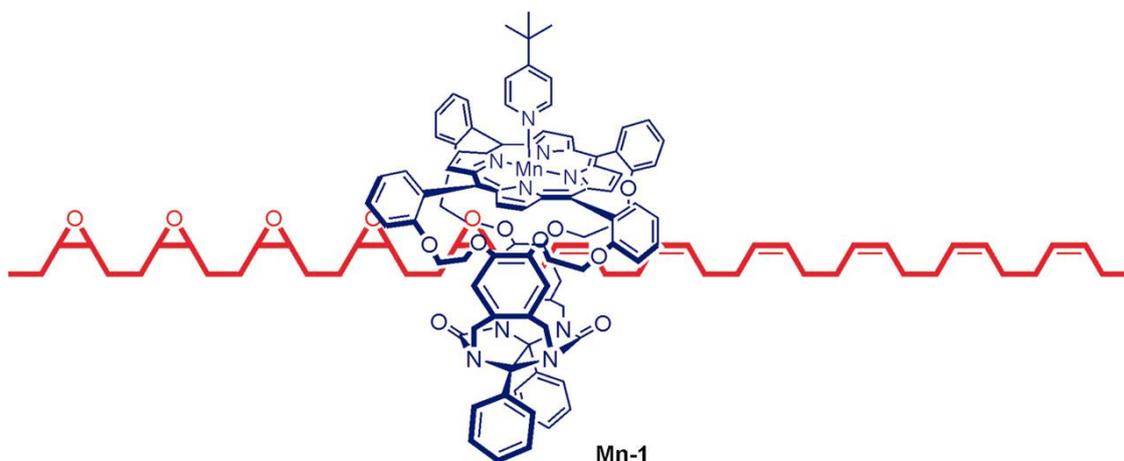


Figure 1.29 : Représentation schématique de l'époxydation du polybutadiène

Voronkov donna le nom de silatrane à une espèce de type **A** lorsque E = Si et Y = O.⁶¹ Il a été proposé par la suite de donner le nom d'azatrane aux structures de type **A** lorsque Y = NR. De nombreux groupes se sont intéressés aux structures de type atrane avec notamment des éléments du groupe 14, particulièrement le bismuth, le titane, le vanadium, le bore, l'aluminium et le fer.⁶² Les propriétés des azatranes peuvent être modulées plus aisément puisque l'on peut facilement changer les propriétés stériques et électroniques des groupements R sur les atomes d'azote. C'est notamment la nature de l'atome E et les propriétés des groupements sur les atomes d'azote qui gouvernent les propriétés des azatranes comme nous allons le voir avec les azaphosphatranes.

2.1.2 Les azaphosphatranes

Avant de synthétiser des azaphosphatranes, l'équipe de Verkade synthétisa le premier prophosphatrane en 1976 par réaction du ligand triéthanolamine avec de la tris(diméthylamino)phosphine dans le but d'aboutir à l'espèce **13**. Verkade tenta d'alkyler cette espèce avec R₃OBF₄ mais au lieu d'obtenir l'espèce alkylée sur l'atome d'azote, **14**(BF₄) fut formé (figure 1.31). Les sels de Meerwein avaient alkylé le ligand à la place et les protons libérés avaient protonné l'espèce **13** conduisant au cation **14** (figure 1.31).⁶³

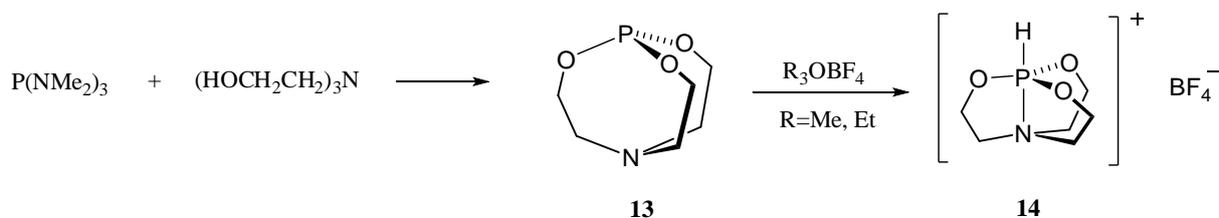


Figure 1.31 : Synthèse du cation phosphatrane **14**

La surprise venait du fait que c'était l'atome de phosphore qui était protonné comme cela a été prouvé par détermination de la structure par diffraction aux rayons X et par la constante de couplage en RMN ³¹P et non les atomes d'azote censés être plus basiques. Il existe également une liaison transannulaire (1.986 Å) entre l'atome d'azote apical et l'atome de phosphore comme cela est suggéré par le déplacement chimique fortement blindé en RMN ³¹P (-20.9 ppm).⁶⁴ Le cation **14** s'est révélé être un acide très faible, comme cela a été démontré par sa stabilité en présence de méthanolate de sodium et de la base très forte 1,8-bis(diméthylamino)naphthalène. L'azote quaternaire ne peut pas se protoner même lorsqu'il est dissous dans l'acide magique HSO₃F.SbF₃.⁶⁵

Verkade décida alors de synthétiser des structures analogues à **14** mais en version azaphosphatranes suivant la même procédure. Alors que la synthèse de **15** a abouti seulement à la formation d'un polymère, **16** et **17** ont pu être synthétisés avec des rendements allant de 20 à 50% sur une période de quelques semaines.⁶⁶ La lenteur de la réaction était surprenante puisque la réaction avec le ligand

⁶¹ Voronkov M. G., *Pure Appl. Chem.*, **1966**, *13*, 35-59.

⁶² Verkade J.G., *Acc. Chem. Res.*, **1993**, *26*, 483-489.

⁶³ Carpenter, L. E.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4287.

⁶⁴ Clardy, J.C.; Milbrath, D.S., Springer, J.P. and Verkade, J.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 624-625

⁶⁵ Milbrath, D. S.; Verkade, J. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6607.

⁶⁶ Lensink, C.; Xi, S.-K.; Daniels, L. M.; Verkade, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3478.

(MeNCH₂)₃CMe avait conduit au produit P(MeNCH₂)₃CMe avec un rendement de 90% en quelques heures.⁶⁷

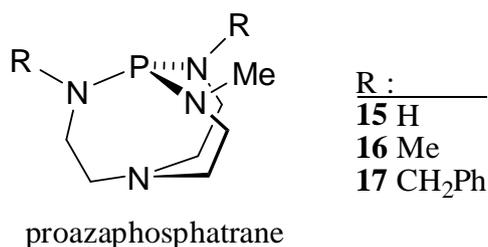


Figure 1.32 : Structures des proazaphosphatanes 15-17

Les propriétés inhabituelles des proazaphosphatanes **15-17** sont apparues lorsque l'équipe de Verkade mit au point une procédure pour améliorer la synthèse de ces molécules. Celle-ci implique un mélange de PCl₃ et de P(NMe₂)₃ et de triéthylamine. En dépit de la présence de cette base, les azaphosphatanes furent formés (figure 1.33).

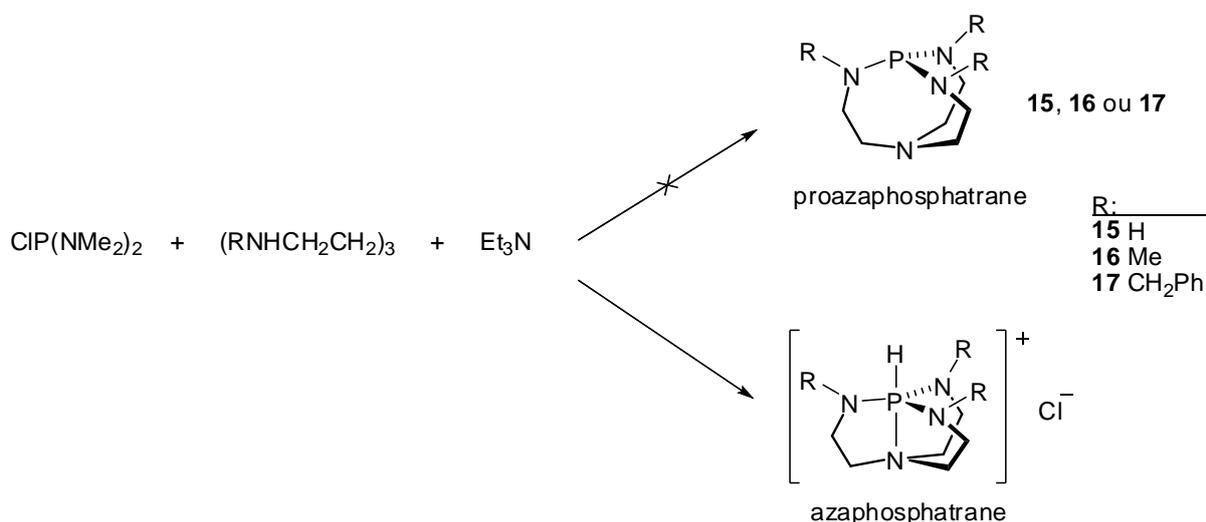


Figure 1.33 : Réaction de formation des azaphosphatanes 15-17 en présence de triéthylamine

Les cations [15·H]⁺Cl⁻, [16·H]⁺Cl⁻ et [17·H]⁺Cl⁻ se sont révélés être des acides très faibles puisque lors de leur mélange avec de l'acide trifluoroacétique deutéré, aucun échange de proton avec un deutérium n'a pu être observé. Il a donc été nécessaire d'utiliser des bases fortes ioniques pour déprotonner les azaphosphatanes telles que *t*-BuOK. La comparaison des acidités des azaphosphatanes **15-17** a pu se faire par RMN ³¹P par expérience de déprotonation en utilisant *t*-BuOK dans le DMSO.⁶⁸ L'acidité suit l'ordre [15·H]⁺Cl⁻>[16·H]⁺Cl⁻>[17·H]⁺Cl⁻. La diminution de l'encombrement stérique autour du proton axial dans l'ordre CH₂Ph>Me>H dans **17**, **16** et **15** domine donc sur les effets électroniques pour expliquer l'acidité relative des cations. Le pK_a de

⁶⁷ Laube, B. L.; Bertrand, R. D.; Casedy, G. A.; Compton, R. D.; Verkade, J. G. *Inorg. Chem.* **1967**, 6, 173.

⁶⁸ Lamaray, M. A. H. ; Verkade, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9421.

$[\mathbf{15}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ a été évalué à 26,8. La basicité accrue des proazaphosphatranes est due à la stabilité des structures pentacoordinées de leurs acides conjugués. La transannulation grâce à la paire libre de l'atome d'azote rend le phosphore très riche en électron et ceci confère une stabilité électronique au cation en formant une liaison à 4 électrons délocalisés sur trois centres le long de l'axe C_3 . La RMN ^{31}P indique la nature pentavalente du phosphore avec un signal assez blindé à -10,6 ppm pour $[\mathbf{16}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ et une constante de couplage $^1J_{\text{P-H}}$ de 491 Hz. Un couplage de type $\text{PN}_{\text{ax}}\text{CH}_2$ de 4,7 Hz sur le spectre (valeur courante pour un $^3J_{\text{P-H}}$) suggérait fortement l'existence de l'interaction P-N_{ax} , permettant au couplage scalaire de se manifester (figure 1.34).

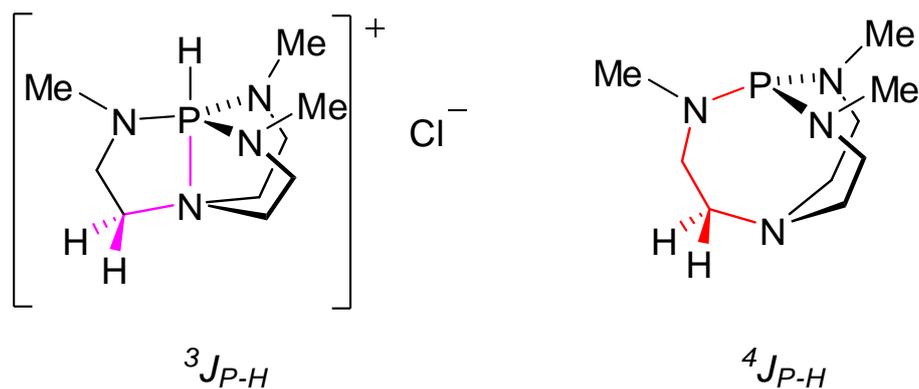


Figure 1.34 : Différents types de couplage dans un azaphosphatrane et un proazaphosphatrane

De plus, on peut noter une tension de cycle importante dans les azaphosphatranes, comme cela est démontré par l'oligomérisation de **15** qui a lieu par ouverture de cycle.⁶⁹

2.2 Les proazaphosphatranes

2.2.1 Propriétés

Si de nombreuses tentatives de déprotonation de l'azaphosphatrane $[\mathbf{16}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ se soldèrent par un échec (DBU dans le DMSO, *n*-BuLi dans le THF, CaH_2 dans le dichlorométhane, KOH dans le toluène à reflux), seul la mise en présence de $[\mathbf{16}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ avec un excès de NaOH à plus de 200°C permit d'obtenir dans un premier temps le proazaphosphatrane. Mais, l'utilisation contraignante de NaOH à haute température⁷⁰ put être remplacée par l'utilisation de *t*-BuOK dans le THF à température ambiante.

La déprotonation par *t*-BuOK aboutit donc au proazaphosphatrane **16** dont la structure pyramidale et trivalente du phosphore a été démontrée par l'observation d'un singulet en RMN ^{31}P à 120,8 ppm (gamme classique des déplacements chimiques d'aminophosphines). Par ailleurs, la disparition du couplage $\text{PN}_{\text{ax}}\text{CH}_2$ suggérait la disparition de la liaison transannulaire entre le phosphore et l'azote apical. De plus la formation de **16** était également confortée par la formation de son oxyde par réaction avec le dioxygène.⁷¹ Les pKa des proazaphosphatranes se situent aux

⁶⁹ Kisanga, P. B. ; Verkade, J. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 467-475.

⁷⁰ Ciampoli, M. and Paoletti, P., *Inorg. Chem.*, **1967**, *6*, 1261-1262.

⁷¹ Lamaray, M. A. H. ; Verkade, J. G. Z., *Anorg. Allg. Chem.* **1991**, *605*, 163.

alentours de 30, ce qui les classent parmi les bases moins basiques que le phosphazène $P_5-t\text{-Bu}$ mais plus basiques que les bases azotées telles que les amidines (DBU ou DBN), les guanidines ou encore les éponges à proton (figure 1.35).

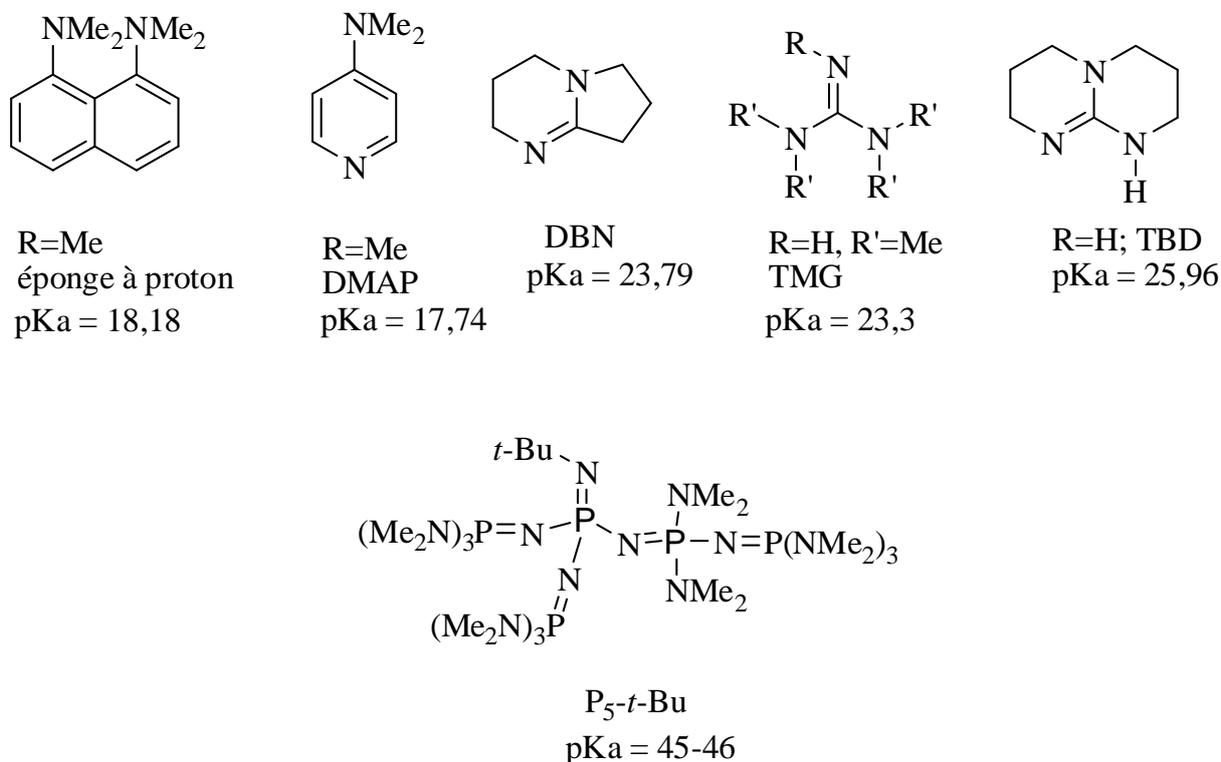


Figure 1.35 : Structures et pKa de différents types de superbases

L'obtention ainsi facilitée du proazaphosphatrane permet à l'équipe de Verkade d'étudier l'influence de la fonctionnalisation de l'atome de phosphore ou des azotes équatoriaux sur les propriétés basiques du système. Des structures de type **B**, partiellement transannulées furent ainsi obtenues avec des groupements Z plus électropositifs que le proton (figure 1.36).

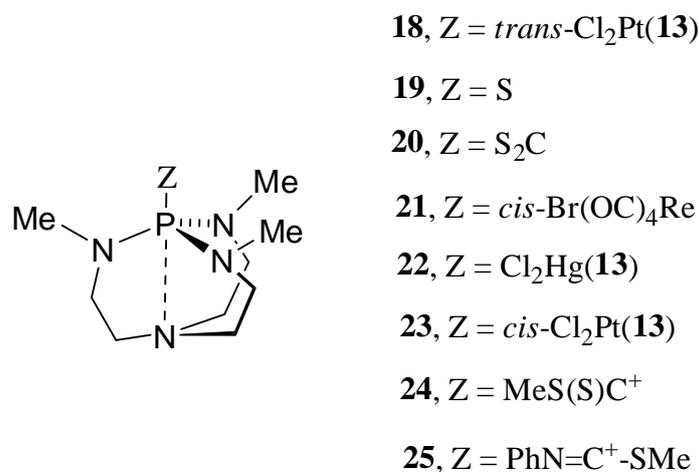


Figure 1.36 : Structures de différents quasi atranes

La détermination des structures par diffraction aux rayons X révéla une diminution de la distance transannulaire allant de 3.33 à 2.190 Å lors du passage de **18** à **25**.⁷² Alors que la distance P-N est proche des rayons de Van der Waals des atomes de phosphore et d'azote pour **18**, la distance est plus courte de 34% dans **25**. On assiste également à une augmentation des angles MeN-P-NMe de 104.5° pour **18** à 118.6° pour **25**. La longueur de la liaison trans-annulaire ainsi que la valeur des angles MeN-P-NMe est un reflet du caractère acide de Lewis du substituant coordonné sur l'atome de phosphore. Aucune tendance ne peut se dégager entre la longueur de cette liaison et l'encombrement stérique du groupement Z.

Verkade étudia également les azidophosphoranes et les iminophosphoranes (figure 1.37), tous deux obtenus par réaction des superbases de Verkade sur des composés azido. Les iminophosphoranes se révélèrent également plus basiques que leurs analogues acycliques, ce qui est dû encore une fois à la liaison transannulaire partielle dans les acides conjugués.

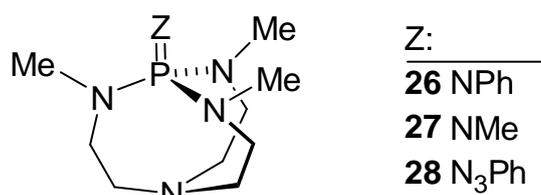


Figure 1.37 : Structure des iminophosphoranes et azidophosphoranes obtenus à partir des proazaphosphatranes

2.2.2 Application des proazaphosphatranes en synthèse organique

Dans les sous-parties qui suivent, j'ai choisi de n'illustrer les propriétés nucléophiles et basiques des superbases que sur quelques exemples.

2.2.2.1 Application en catalyse nucléophile

C'est en 1993 que Verkade rapporta la première utilisation des proazaphosphatranes en tant que catalyseurs nucléophiles pour la formation d'isocyanurates. Alors que **16** forme un adduit isolable **29** avec PhNCS⁶⁹, l'adduit analogue **30** avec PhNCO (figure 1.38) avait une durée de vie très courte et réagissait avec deux autres molécules d'isocyanates pour former le trimère **31**, qui précipite pour donner le produit quantitativement lorsque la réaction a lieu dans du benzène avec une quantité catalytique aussi faible que 0.33%.^{73,74} C'est un procédé intéressant puisque les isocyanurates d'aryle constituent des activateurs pour la polymérisation anionique d' ϵ -caprolactame en nylon.

⁷² Tang, J. S.; Lamaray, M. A. H.; Young, V.; Ringrose, S.; Jacobson, R. A.; Verkade, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3129.

⁷³ Tang, J.-S., Verkade, J. G. U.S. Patent Appl. 08/005, 231, Sept 21, **1992**.

⁷⁴ Tang, J.-S., Verkade, J. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 896.

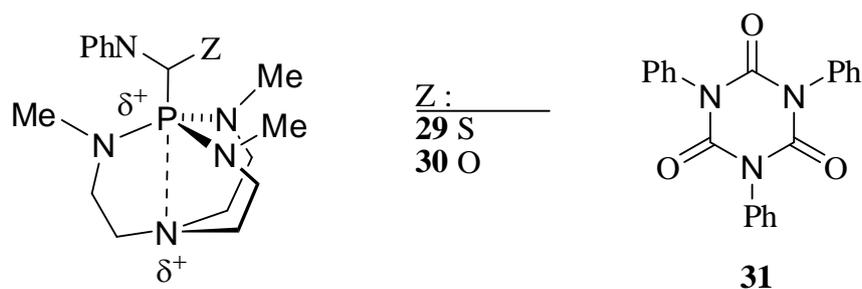


Figure 1.38 : Structures des adduits obtenus à partir de **16** et de PhNCS et PhNCO et structure de l'isocyanurate

En 2010, Verkade rapporta la synthèse de catalyseurs plus riches en électrons, par l'introduction de groupements méthoxy sur les cycles benzéniques comme le 2,4,6-triméthoxybenzylproazaphosphatane qui possède une basicité supérieure ($pK_a = 34,25$). Une quantité de seulement 0,1 % molaire du catalyseur pour arriver à complétion de la trimérisation mettant en évidence un lien entre activité catalytique et la basicité.⁷⁵

Les superbases de Verkade se sont révélées être par la suite des catalyseurs efficaces pour l'acylation d'alcools encombrés. L'acylation d'alcools par les anhydrides benzoïque et acétique par **16** fut ainsi rapportée (figure 1.39).⁷⁶

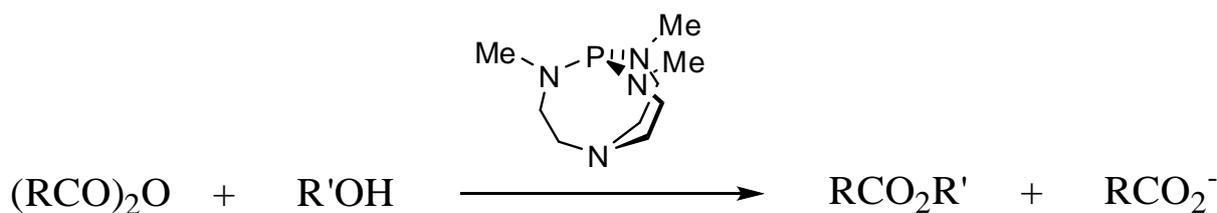


Figure 1.39 : Réaction d'acylation d'un alcool utilisant **16** comme catalyseur

L'acylation d'alcools encombrés tels que le menthol en son ester benzoïque ou acétique put être ainsi réalisée avec de très bons rendements.

Les proazaphosphatanes se sont révélés être des catalyseurs efficaces dans les réactions impliquant une activation du silicium. Parmi les agents silylés utilisés pour la protection d'alcools, le tert-butyl diméthylchlorosilane (TBDMSCl) et le tert-butyl diphenylchlorosilane (TBDPSCl) sont les plus courants mais un des problèmes rencontrés avec ces deux agents silylants est la difficulté de protéger les alcools secondaires encombrés, les alcools tertiaires ainsi que les phénols encombrés. Un autre inconvénient est que les conditions de silylation des alcools avec TBDMSCl sont souvent incompatibles avec des substrats qui comportent des fonctions qui sont sensibles aux conditions acides ou basiques puisque les conditions nécessitent des concentrations de base importantes, des temps de réaction longs ainsi que des températures élevées pour obtenir des rendements élevés d'éthers silylés. Verkade mit au point une procédure douce et efficace pour la protection d'une gamme variée de substrats (incluant alcools primaires, secondaires, allyliques, propargyliques, benzyliques, tertiaires, alcools sensibles aux conditions acides et basiques et également des phénols

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

⁷⁶ D'Sa, B. A.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2963-2966.

encombrés) utilisant le proazaphosphatrane **16** comme catalyseur, dans l'acétonitrile, entre 24 à 40°C et dans de rares cas du DMF entre 24 et 80°C.⁷⁷

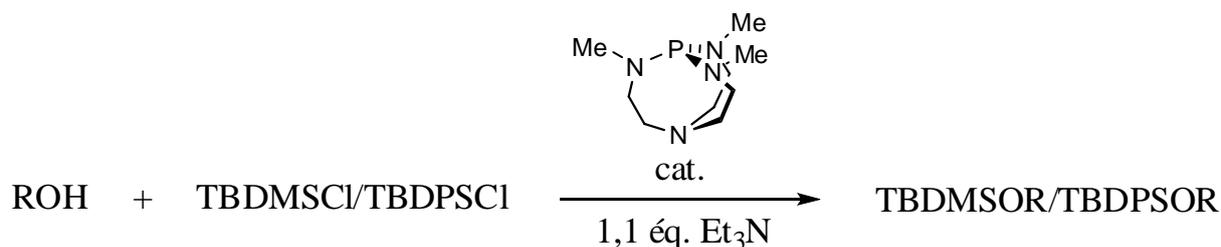


Figure 1.40 : Réaction de protection des alcools par les alkylchlorosilanes catalysée par **16**

L'utilisation de ce catalyseur permet d'obtenir des rendements élevés d'alcools ou de phénols protégés. De plus, il est compatible avec une large gamme de groupements fonctionnels comme les aldéhydes, les esters, les nitriles, les cétones, les lactones, les éthers. Le catalyseur se trouve sous sa forme protonée après traitement de la réaction et peut être séparé facilement du sel protoné de triéthylamine et du produit silylé.

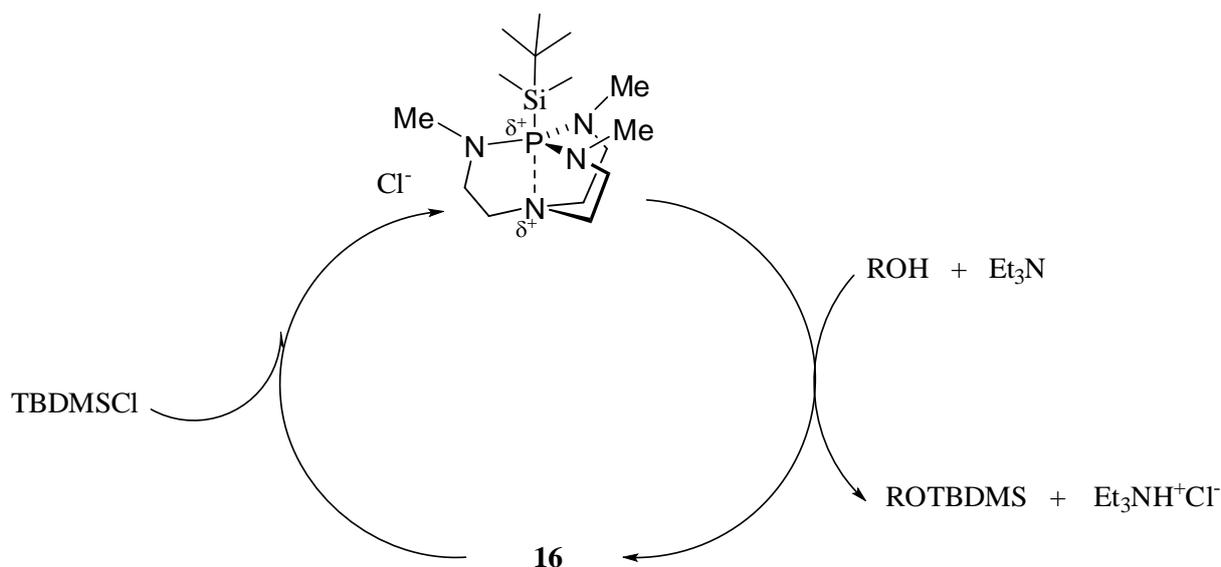


Figure 1.41 : Mécanisme proposé pour la silylation des alcools catalysée par les proazaphosphatranes

Il a été proposé un mécanisme qui fait intervenir un intermédiaire avec une liaison P-Si (figure 1.41). L'électrophilie de l'atome de silicium est alors exacerbée et l'attaque de l'alcool est alors facilitée.

Il est à noter également que les proazaphosphatranes sont des catalyseurs efficaces pour la désilylation d'éthers silylés.⁷⁸

⁷⁷ a) D'sa, B.A.; Verkade, J.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 12832-12833 ; b) D'sa, B.A.; McLeod, D.; Verkade, J.G., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5057-5061.

⁷⁸ Yu, Z.; Verkade, J.G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2065-2068.

D'autres résultats impliquant une activation du silicium tels que la triméthylcyanation d'aldéhydes et de cétones par le cyano-triméthylsilane (TMS-CN),⁷⁹ la réduction d'aldéhydes et de cétones par le poly(méthylhydrosiloxane) ont été mentionnés dans la littérature.⁸⁰ Enfin, l'utilisation du benzylproazaphosphatane en tant qu'activateur d'énol silylé lors de la réaction de Mukaiyama a été récemment rapportée.⁸¹

2.2.2.2 Application en catalyse basique

En raison de leur pKa élevé, les proazaphosphatanes furent également largement utilisés en catalyse basique pour des réactions faisant intervenir une déprotonation en α de groupements électroattracteurs ou une déprotonation de protons portés par des hétéroatomes. Elles furent également utilisées pour l'élimination de groupements HX.

2.2.2.2.1 Déprotonation en α d'un groupement électroattracteur

Les nitriles possèdent des hydrogènes acides en α du groupement CN, qui peuvent être déprotonés par les proazaphosphatanes conduisant à un équilibre entre proazaphosphatane et azaphosphatane. Le carbanion formé peut réagir avec un composé carbonyle pour donner un nitrile α,β -insaturé (figure 1.42). Ces composés constituent des synthons très versatiles en chimie organique pour la production de parfums⁸², de phéromones sexuelles⁸³, la vitamine A⁸⁴ ou certains pigments⁸⁵ par exemple.

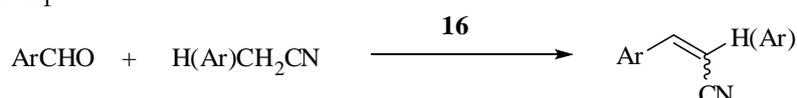


Figure 1.42 : Réaction de formation des nitriles α,β -insaturés catalysée par **16**

L'avantage de l'utilisation des proazaphosphatanes dans la synthèse de nitriles α,β -insaturés est qu'il n'y a pas besoin d'isoler l'intermédiaire β -hydroxy nitrile. On peut cependant noter que l'on peut obtenir cet intermédiaire en ajoutant le sulfate de magnésium ou le bromure de magnésium comme acide de Lewis (figure 1.43).⁸⁶

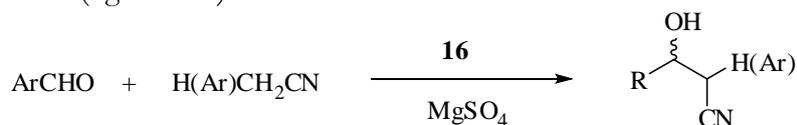


Figure 1.43 : Réaction de formation d'un β -hydroxy nitrile

⁷⁹ a) Wang, Z.; Fetterly, B.; Verkade, J.G. *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *646*,161. ; b) Fetterly, B.; Verkade, J.G. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8061-8066.

⁸⁰ Wang, Z.; Wroblewski, A.E.; Verkade, J.G., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8021.

⁸¹ Chintareddy, V.K.; Wadhwa, K.; Verkade J.G. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8118-8132.

⁸² D'sa, B.A.; Kisanga, P.B.; Verkade J.G. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3961-3967.

⁸³ Liu, R. S. H.; Matsumoto, H.; Asato, A. E.; Denny, M.; Scichid, Y.; Yoshizawa, T.; Dahlquist, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7195-7201.

⁸⁴ Mori, K. *Synthetic Chemistry of Insect Pheromones and Juvenile Hormones; Recent Developments in the Chemistry of Natural Compounds*; Akademia Kiado: Budapest, **1979**; Vol. 9. p 11.

⁸⁵ Fringuelli, F.; Pani, G.; Piermatti, O.; Pizzo, F. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11499-11508.

⁸⁶ Kisanga, P.B.; McLeod, D., D'sa, B.A.; Verkade, J.G. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3090-3094.

Les proazaphosphatranes se sont révélés être récemment des catalyseurs efficaces pour des réactions de type Mannich entre une imine et un sulfonylimidate. La superbasse *i*Bu-Proaza catalyse par exemple la réaction entre le 2,5-xylyl sulfonylimidate et l'imine du benzaldéhyde protégée par une fonction Boc (figure 1.44) avec une activité plus importante et une meilleure diastéréosélectivité par rapport à la base DBU.⁸⁷

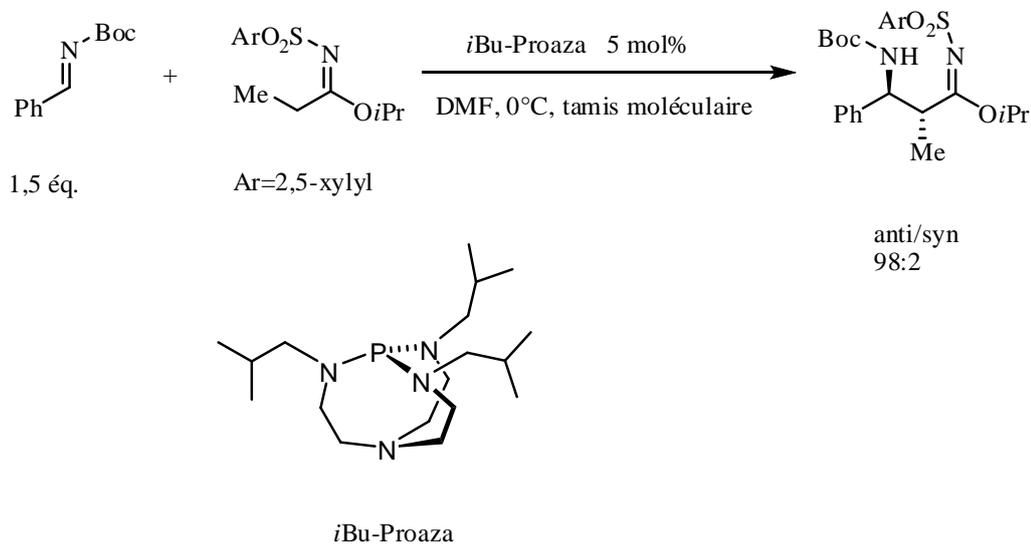


Figure 1.44 : Réaction de type Mannich entre une imine et un sulfonylimidate

2.2.2.2.2 Déprotonation de protons portés par des hétéroatomes

L'addition 1,4 d'alcools sur une cétone α,β -insaturée a été découverte de manière fortuite lors d'une tentative de l'équipe de Verkade de dimériser le pent-3-ène-2-one dans le méthanol. Les réactions sont réalisées en présence d'une quantité catalytique de superbasse et l'on aboutit au produit hydroalcoylé. Par exemple, la réaction de la 4-méthylpent-3-ène-2-one avec le méthanol et l'alcool allylique conduit aux produits d'addition avec des rendements de 79 et 88 % respectivement (figure 1.45).⁶⁷

⁸⁷ Nakano, J.; Masuda, K.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9525-9529.

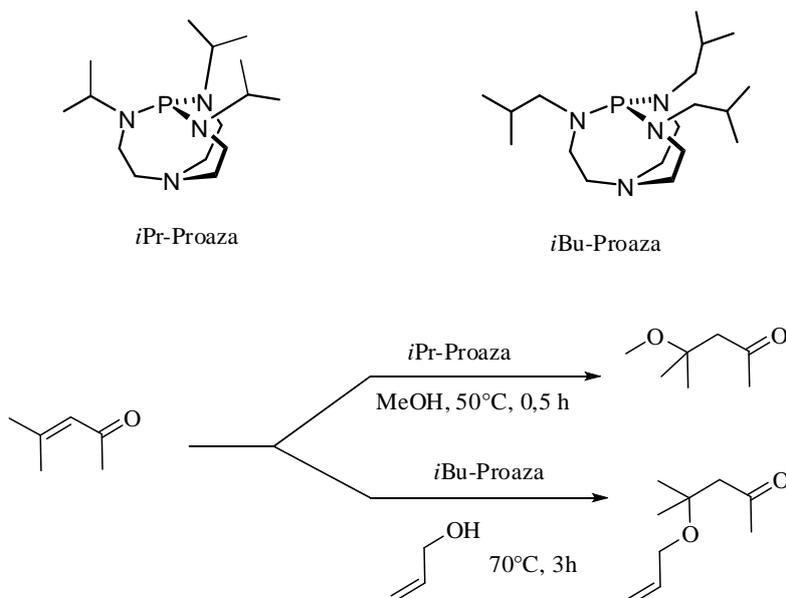


Figure 1.45 : Réaction d'addition des alcools sur les α -étones catalysée par les proazaphosphatranes

2.2.2.2.3 Réactions d'élimination

Les ylures de soufre sont souvent préparés par réaction de bases ioniques telles les amidures ou les hydrures sur les sels de sulfonium. Le proazaphosphatrane **13** peut déprotonner les sulfoniums pour conduire aux ylures correspondants qui peuvent ensuite réagir avec des aldéhydes aromatiques pour donner des oxiranes (figure 1.46) avec de bons rendements (70-96%).⁸⁸

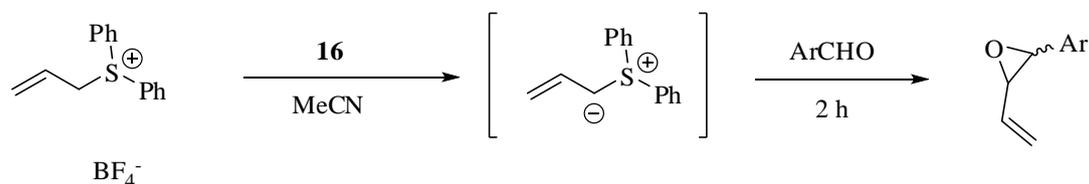


Figure 1.46 : Réaction de formation des oxiranes via la formation d'ylures de soufre avec la superbase **16**

2.3 Applications récentes

2.3.1 Utilisation des proazaphosphatranes en tant que ligand pour des complexes organométalliques

C'est dans le courant des années 2000, que les proazaphosphatranes furent utilisés en tant que ligands pour la coordination de métaux de transition. Si l'utilisation de ligands phosphines (P*t*-Bu₃, PPh₃, PCy₃, BINAP) est très courante ainsi que celle des aminophosphines, les superbases de Verkade n'avaient jamais été utilisées en tant que ligands. En 2002, Verkade rapporta que les

⁸⁸ Fei, X.-S. ; Verkade, J. G. *Heteroat. Chem.* **1999**, *10*, 538-540.

superbases étaient de bons ligands du palladium pour la réaction de couplage des acides arylboroniques avec les halogénures d'aryle (réaction de Suzuki-Miyaura). L'étude révéla que l'*i*Bu-Proaza était le meilleur ligand pour des raisons d'encombrement stérique autour du phosphore. Le système Pd(OAc)₂/*i*Bu-Proaza en proportion 1:2 dans le toluène en présence de Cs₂CO₃ permit de coupler efficacement les bromures ainsi que les chlorures d'aryle d'ordinaire peu réactifs.⁸⁹

D'autres études ont mis en évidence l'efficacité du système Pd₂(dba)₃/*i*Bu-Proaza pour la réaction de couplage des amines sur les iodo-, les bromo-,⁹⁰ ainsi que sur les chloro aryles⁹¹ (réaction connue sous le nom de Buchwald-Hartwig). Ce proazaphosphatane utilisé comme ligand permit de coupler un grand nombre d'amines aussi bien primaires que secondaires sur des halogénures d'aryle aussi bien riches que pauvres en électrons. Si l'on utilise une aniline vinylique avec 3,2 équivalents d'un bromure d'aryle en utilisant le même système catalytique, on peut obtenir des N,N diaryle aminostyrènes ou des N,N diaryle aminostilbènes,⁹² composés d'intérêt dans la photochimie. Verkade put mettre en évidence que les deux réactions d'amination avaient lieu en premier et qu'elles étaient suivies d'une réaction de Heck intermoléculaire se passant à plus haute température (figure 1.47).

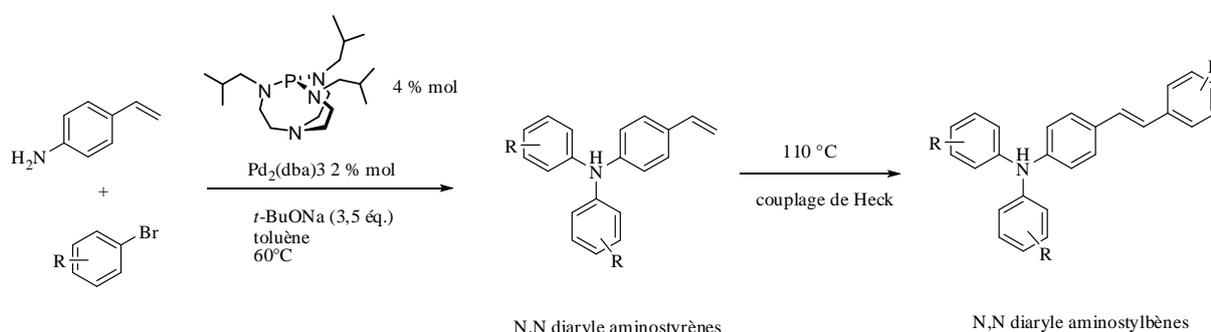


Figure 1.47 : Obtention séquentielle des N,N diaryle aminostyrènes et des N,N diaryle aminostilbènes

Le même système catalytique fut utilisé pour le couplage des amines sur des halogénures vinyliques dans le but d'obtenir des énamines.⁹³

Le même système catalytique fut également utilisé pour la mise au point de protocoles d' α -arylation des nitriles par des bromures⁹⁴ ou des chlorures d'aryle,⁹⁵ et pour la réaction de Stille.⁹⁶

Enfin, un résultat récent concerne la chimie des complexes du platine. Dans l'optique de réaliser l'hydrosilylation des alcynes terminaux, Verkade mit au point un système basé sur le Pt(DVDS) et l'*i*Bu-Proaza.⁹⁷

⁸⁹ Urgaonkar, S.; Nagarajan, M.; Verkade, J.G. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 8921-8924.

⁹⁰ a) Urgaonkar, S.; Nagarajan, M.; Verkade, J.G. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*(2), 452-459. ; b) Urgaonkar, S.; Verkade, J.G. *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 611-616.

⁹¹ a) Urgaonkar, S.; Nagarajan, M.; Verkade, J.G. *Org. Lett.*, **2003**, *5*(6), 815-818. ; b) Urgaonkar, S.; Verkade, J.G. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 9135-9142.

⁹² Nandakumar, M.V.; Verkade, J.G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3115-3118.

⁹³ Venkat Reddy, C.R.; Urgaonkar, S.; Verkade, J.G. *Org. Lett.*, **2005**, *7*(20), 4427-4430.

⁹⁴ You, J.; Verkade, J.G. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 8003-8007.

⁹⁵ You, J.; Verkade, J.G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5051-5053.

⁹⁶ a) Su, W.; Urgaonkar, S.; McLaughlin, P.A.; Verkade, J.G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 16433-16439. ; b) Su, W.; Urgaonkar, S.; Verkade, J.G. *Org. Lett.*, **2004**, *6*(9), 1421-1424.

⁹⁷ Aneetha, H.; Wu, W.; Verkade, J.G. *Organometallics*, **2005**, *24*, 2590-2596.

2.3.2 Conséquences thermodynamiques et évaluation sur l'effet cinétique de transfert de proton d'un proazaphosphatrane supramoléculaire

Au sein de l'équipe, la première synthèse convergente en neuf étapes d'un hémicryptophane (structure dont les caractéristiques seront détaillées dans la prochaine partie) incorporant une partie tren (tris(2-aminoéthyl)amine) dans la partie inférieure a été réalisée⁹⁸ (figure 1.48).

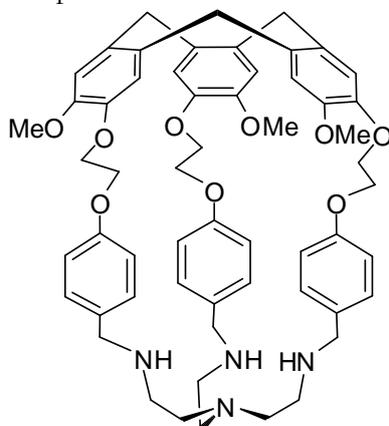


Figure 1.48 : Structure de l'hémicryptophane tren

Une fois le ligand obtenu, le phosphore a été introduit pour obtenir l'azaphosphatrane supramoléculaire correspondant en utilisant le réactif obtenu in situ « $\text{PCl}(\text{NMe}_2)_2$ » (figure 1.49). Un léger excès de réactif phosphoré (1,5 éq.) a dû être utilisé au lieu de un équivalent traditionnellement utilisé et il fallut chauffer légèrement (40°C) afin de pallier la baisse de réactivité occasionnée par la structure supramoléculaire rigide et encombrée. Après purification sur plaque de silice préparative, l'azaphosphatrane supramoléculaire fut obtenu avec un rendement de 35%. La RMN ^{31}P montra un signal à $-32,5$ ppm, fortement blindé par rapport aux azaphosphatranes classiques (aux alentours de -10 ppm). Ceci pourrait s'expliquer par une rigidification de la structure, plaçant le phosphore et son proton au voisinage des cônes de blindage des noyaux aromatiques. Une structure cristallographique vint confirmer la nature azaphosphatrane de l'entité chimique obtenue. La déprotonation avec le protocole classique utilisé par Verkade ($t\text{-BuOK}$ dans le THF) permet d'obtenir la superbasse supramoléculaire avec un rendement de 80 % (figure 1.49). La RMN ^{31}P de la superbasse est caractérisée par un déplacement chimique à $120,6$ ppm caractéristique du passage à un phosphore trigonal.

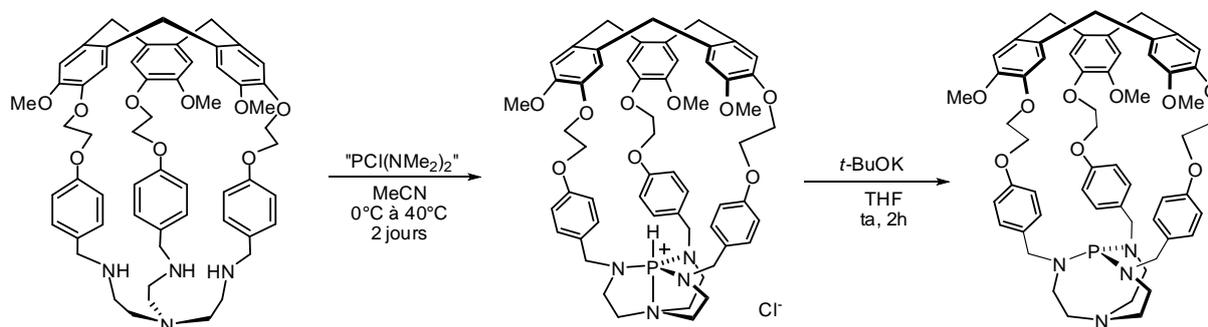


Figure 1.49 : Conditions opératoires de synthèse de l'azaphosphatrane supramoléculaire et de la superbasse correspondante

⁹⁸ Dimitrov Raytchev, P.; Perraud, O.; Aronica, C.; Martinez, A.; Dutasta, J.P. *J. Org. Chem.*, **2010**, 75(6), 2099-2102.

Les auteurs avaient pour objectif de comparer les propriétés thermodynamiques et les cinétiques de transfert de proton du proazaphosphatrane puis à les comparer avec son analogue moléculaire (figure 1.50).

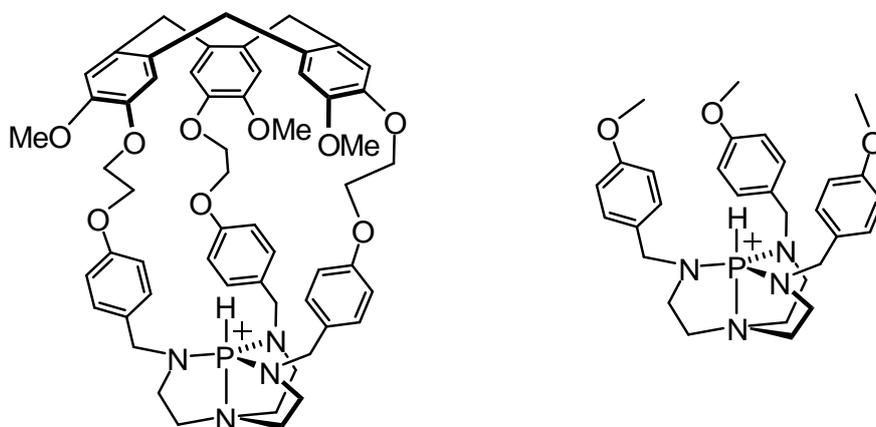


Figure 1.50 : Structures de l'azaphosphatranes supramoléculaire (gauche) et de son analogue (droite)

L'évaluation de la basicité d'un proazaphosphatrane se fait par une expérience de compétition décrite par Verkade.⁹⁹ Cette expérience consiste à mettre en présence un azaphosphatrane dont on désire connaître la valeur du pKa avec un proazaphosphatrane dont on connaît la valeur du pKa comme le MeProaza. A l'équilibre thermodynamique, on a coexistence des quatre espèces des deux couples.

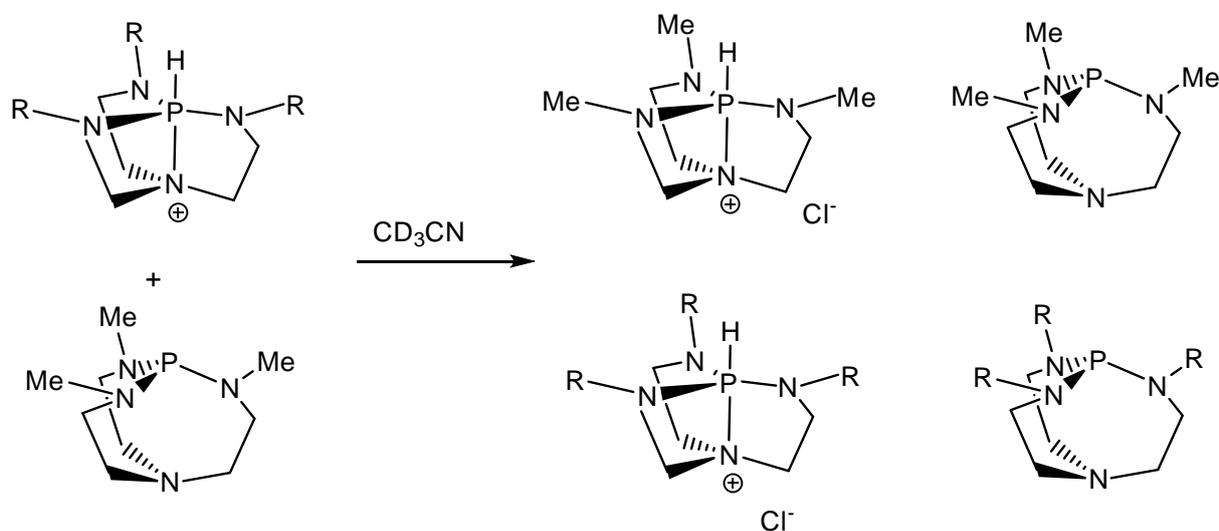


Figure 1.51 : Principe de l'expérience de compétition pour l'évaluation de pKa d'un proazaphosphatrane

⁹⁹ Kisanga, P.B.; Verkade, J.G.; Schwesinger, R. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 5431-5432.

Si on peut avoir accès aux différentes concentrations des différentes espèces, alors on peut avoir accès à la valeur du pKa du proazaphosphatrane dont on veut avoir la valeur. Le rapport de deux constantes d'acidité K_{a1} et K_{a2} des deux couples A_1H/A_1^- et A_2H/A_2^- vaut :

$$\frac{K_{a1}}{K_{a2}} = \frac{[A_1^-][A_2H]}{[A_1H][A_2^-]}$$

La RMN ^{31}P peut être une analyse quantitative avec des paramètres optimisés et on peut ainsi par intégration des différents signaux remonter au pKa de l'un des couples connaissant celui de l'autre.

Les pKa de l'azaphosphatrane moléculaire est de 32,14 alors que le pKa de l'azaphosphatrane supramoléculaire est de 32,99. Ce résultat démontre que la structure hémicryptophane n'avait en rien altéré la basicité de la superbase puisque celle-ci est même sept fois plus basique que son analogue.

Il fut observé expérimentalement que la disparition du signal en RMN ^{31}P de l'azaphosphatrane supramoléculaire était lente et que le signal correspondant à la superbase encapsulée mettait plus de cinq heures avant d'être observable. A l'inverse les cinétiques de déprotonation et de deutération de son analogue moléculaire étaient très rapides et l'équilibre thermodynamique était obtenu au bout d'environ 30 minutes. Grâce à un protocole qui sera décrit par la suite, la constante de vitesse relative à la déprotonation put être mesurée pour les deux azaphosphatranes. Elle fut évaluée à $1,88.10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}.s^{-1}$ pour l'azaphosphatrane supramoléculaire alors qu'elle est de $1,06.10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}.s^{-1}$ pour son analogue (figure 1.50). La présence de la cavité a donc fortement entravé la réactivité relative de la vitesse de transfert de proton.¹⁰⁰

Plus récemment, un azaphosphatrane doté d'une structure hémicryptophane avec des bras espaceurs plus courts fut synthétisé par l'équipe de Makita mais les diverses tentatives de déprotonation furent un échec (tBuOK, NaHMDS ou **13** dans le THF ou le DMSO ne permirent pas d'obtenir le proazaphosphatrane. Il semblerait que la structure multifonctionnelle rende la déprotonation cinétiquement impossible.¹⁰¹

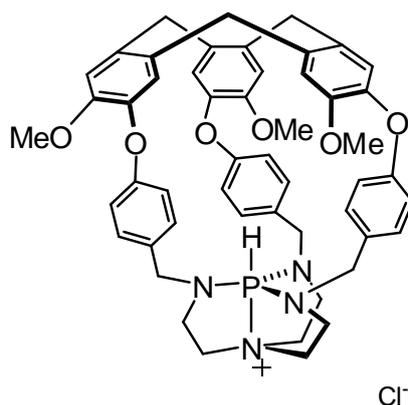


Figure 1.52 : Structure de l'azaphosphatrane de Makita

¹⁰⁰ Dimitrov Raytchev, P.; Martinez, A.; Gornitzka, H.; Dutasta, J.P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 2157-2159.

¹⁰¹ Makita, Y.; Furuyoshi, K.; Ikeda, K.; Fujita, T.; Fujiwara, S.; Ehara, M.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *52*, 4129-4131.

2.3.3 Utilisation des azaphosphatranes en tant que catalyseurs par transfert de phase

Les azaphosphatranes sont restés jusque-là relativement peu utilisés en chimie de synthèse. Si la robustesse de la liaison P-H avait en effet été souvent rapportée, ce sont surtout les proazaphosphatranes qui ont reçu de l'intérêt en tant que catalyseurs nucléophiles ou basiques. C'est en 2005 que Verkade rapporta l'utilisation des nitrates d'azaphosphatranes moléculaires et supportés sur résine de Merrifield afin de promouvoir la réaction de Strecker, une réaction à quatre composants conduisant à la formation d' α -amidonitriles ainsi que les variantes thio- et aza- de la réaction de Michael. Ces additions de Michael sont en particulier catalysées par du nitrate de bismuth, l'ion nitrate jouant apparemment le rôle de co-catalyseur.¹⁰² Verkade eut l'idée d'utiliser les azaphosphatranes avec un anion nitrate pour catalyser ces réactions (figure 1.53).

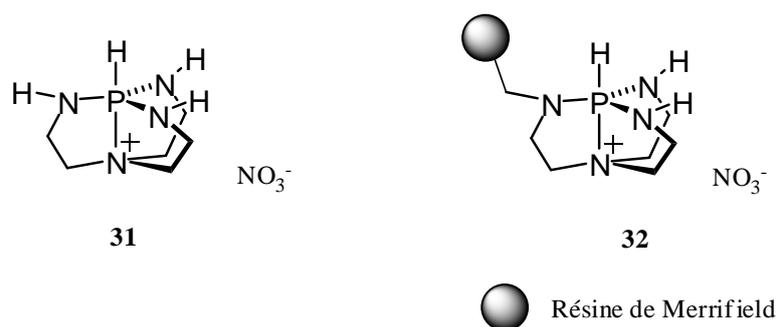


Figure 1.53 : Structure des azaphosphatranes moléculaire et supporté sur résine de Merrifield avec un contre-ion nitrate

Un mécanisme proposé fait intervenir l'ion nitrate en tant que « navette à proton », qui facilite le transfert de proton de l'azote à l'oxygène par des liaisons hydrogène (figure 1.54). La résine permet de recycler le catalyseur et de le réutiliser jusqu'à 20 fois sans perte d'activité.

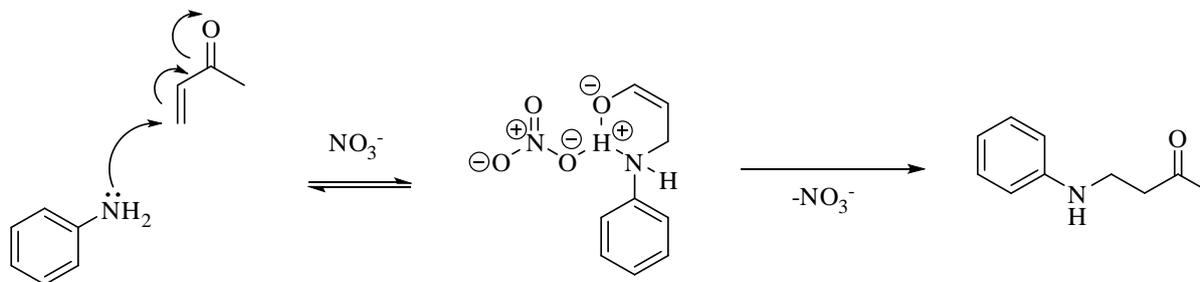


Figure 1.54 : Mécanisme proposé pour les versions thio- et aza- de la réaction de Michael

Il a également été montré que l'azaphosphatranane **31** catalyse la formation d'imine lors de la réaction de Strecker ainsi que l'addition de l'anion cyanure.¹

Récemment dans l'équipe, trois chlorures d'azaphosphatranes furent testés pour des réactions de catalyse par transfert de phase. Les cations azaphosphatranane possèdent en effet un caractère

¹⁰² Srivastava, N.; Banik, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2109.

lipophile. Ces catalyseurs se sont révélés être efficaces pour la benzylation de l'éthyl 2-indanone carboxylate, la dichlorocyclopropanation du styrène, la synthèse d'acides α -aminés par alkylation d'une base de Schiff et l'époxydation de chalcones.¹⁰³

2.3.4 Superbase de Verkade supportée sur silice mésoporeuse

C'est en 1999 que Verkade relata le greffage direct d'un azaphosphatane sur résine de Merrifield par substitution d'un des azotes équatoriaux du phosphore (figure 1.55).¹⁰⁴ Les avantages de l'immobilisation d'un catalyseur sont multiples avec notamment une facilité accrue de purification par séparation aisée du système catalytique du reste du milieu réactionnel, la possibilité de récupérer le catalyseur afin de le recycler, l'augmentation de sa robustesse et de sa commodité de manipulation, ou encore son adaptabilité à l'utilisation en procédé industriel en flux continu.

En présence d'hydruide de sodium, l'azaphosphatane put être déprotoné pour donner le proazaphosphatane greffé sur la résine qui a pu être utilisé comme catalyseur de déhydrohalogénéation.

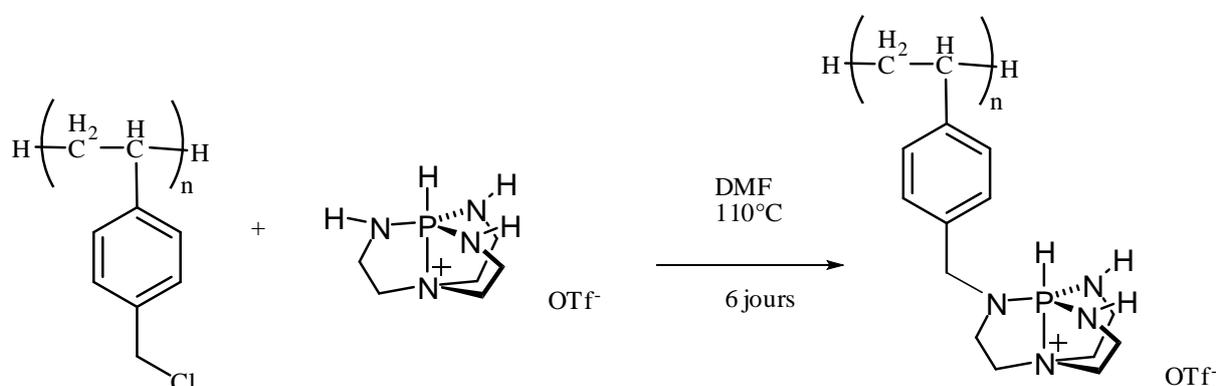


Figure 1.55 : Greffage d'un azaphosphatane sur résine de Merrifield

Cette résine comportant l'azaphosphatane greffé mais avec le contre-ion nitrate a été utilisée pour d'autres types de réactions comme nous l'avons vu auparavant.

Verkade utilisa en 2004 une autre stratégie pour immobiliser les superbases. Elle consiste à greffer la molécule directement par l'atome de phosphore par l'intermédiaire d'un azido organique, par une réaction apparentée à la première étape de la réaction de Staudinger (figure 1.56).

¹⁰³ Dimitrov-Raychev, P.; Dutasta, J.-P.; Martinez, A. *Chem. Cat. Chem.*, **2012**, *4*, 2045-2049.

¹⁰⁴ Liu, X.; Verkade, J.G. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 4840-4843.

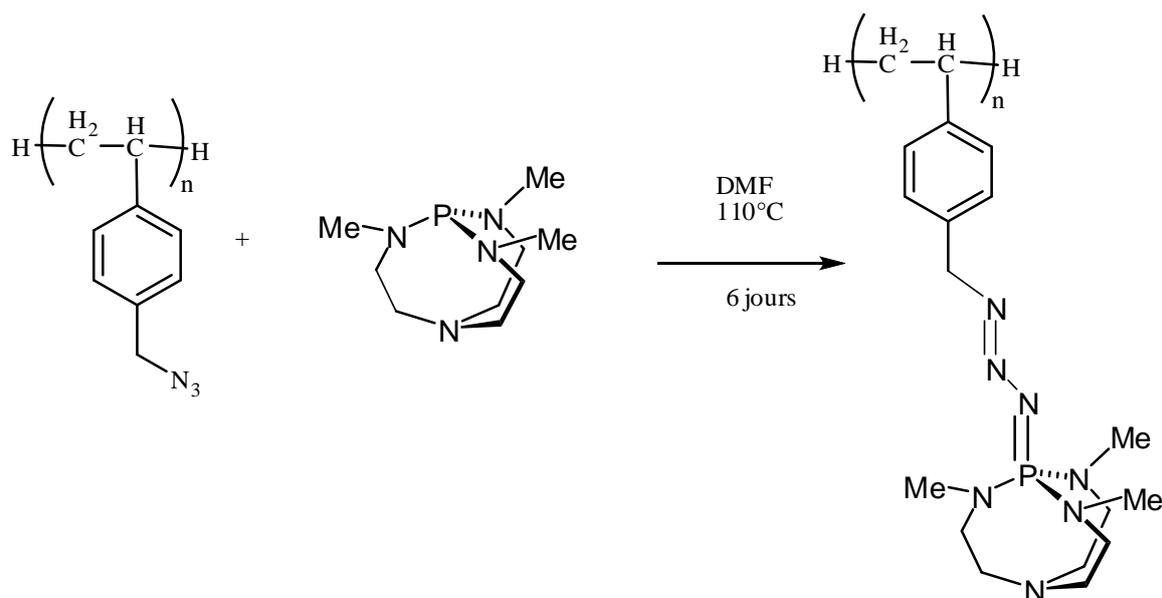


Figure 1.56 : Synthèse d'un azidophosphatane supporté

Le catalyseur supporté permet de réaliser des additions 1,4 de méthylènes activés (nitro, malonate, céto-ester, nitrilo-ester) sur des cétones, nitriles et esters α,β -insaturés,¹⁰⁵ ainsi que la transestérification par le méthanol des acides gras issus de l'huile de soja dans le but de synthétiser du biodiesel.¹⁰⁶ Le catalyseur a été recyclé une dizaine de fois sans perte d'activité catalytique significative.

En 2004, Verkade publia la première synthèse de type multi-azidophosphatane par la fonctionnalisation d'un dendrimère porteur de seize fonctions azoture. Seul l'azaphosphatane encombré stériquement *t*Bu-Proaza put être greffé par la première étape d'une réaction de Staudinger (figure 1.57). En effet **16** stériquement moins encombré déprotona les fonctions amide. Le dendrimère s'est révélé être un catalyseur efficace pour la réaction de Henry, les additions 1,4 de méthylène activés ou encore la trimérisation de l'isocyanate de phényle.¹⁰⁷ C'est le premier exemple d'un dendrimère possédant des groupements phosphines hautement basiques.

¹⁰⁵ Venkat Reddy, C.R.; Verkade, J.G. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3093-3096.

¹⁰⁶ Venkat Reddy, C.R.; Fetterly, B.M.; Verkade, J.G. *Energy Fuels*, **2007**, *21*(4), 2466-2472.

¹⁰⁷ Sarkar, A.; Ilankumaran, P.; Kisanga, P.B.; Verkade, J.G. *Adv. Synth. Cat.*, **2004**, *346*, 1093-1096.

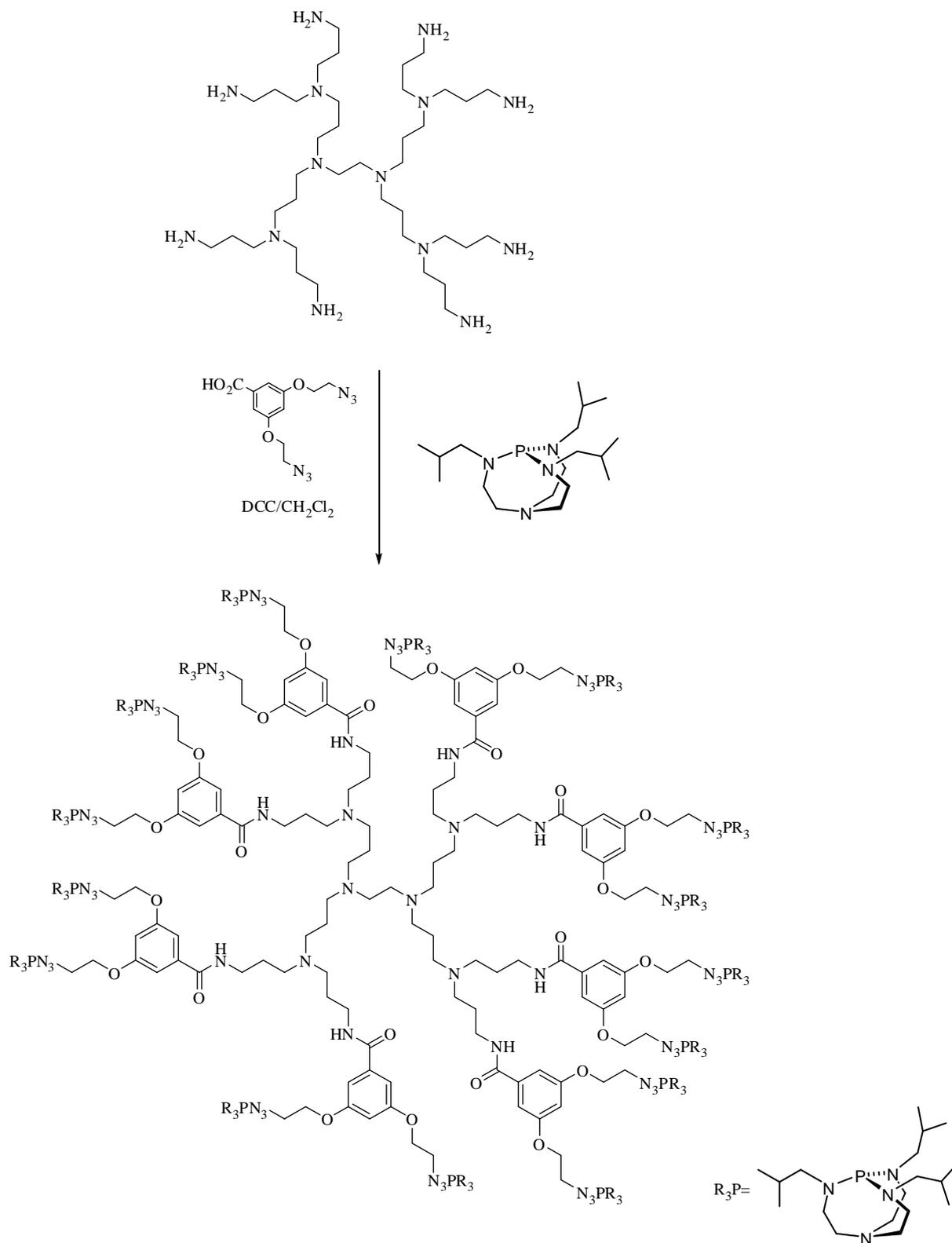


Figure 1.57 : Synthèse du dendrimère polyazidoazaphosphatane

Récemment, l'équipe de Verkade fixa le proazaphosphatane **16** sur une résine de Merrifield fonctionnalisée par des groupements azido. Ce catalyseur supporté se révéla être un catalyseur

efficace pour la transestérification d'esters en esters méthyliques et l'amidification d'esters inactivés avec des aminoalcools.¹⁰⁸

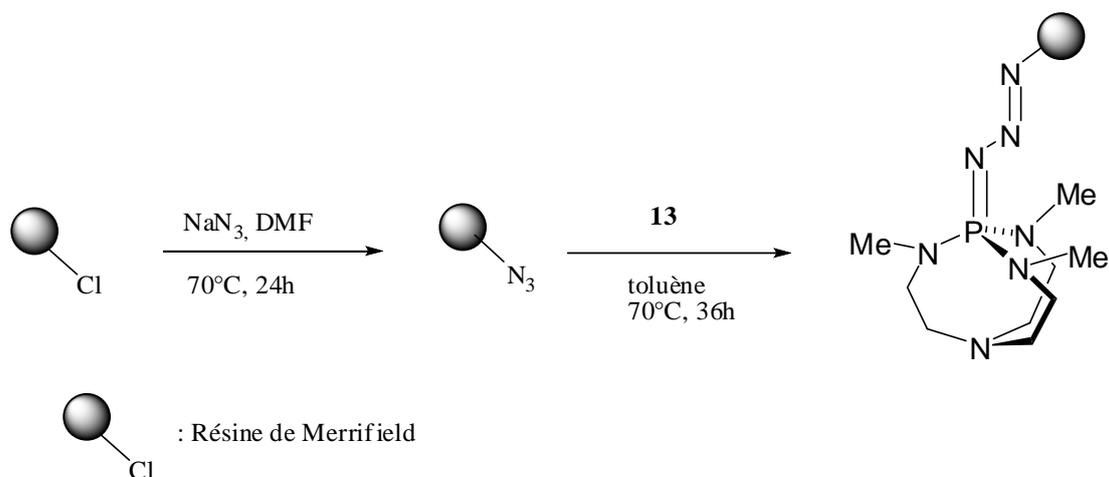


Figure 1.58 : Greffage de **16** sur résine de Merrifield

Récemment dans l'équipe, des superbases ont été greffées de manière covalente au sein de matériaux mésoporeux de type SBA-15 présentant une géométrie hexagonale en deux dimensions. La fonctionnalisation de l'atome de phosphore par réaction avec un azoture organique présentant une ancre triéthoxysilane a permis d'obtenir un azidoazaphosphatane qui a pu être immobilisé par une procédure de « post-greffage » (figure 1.59). Les catalyseurs ainsi obtenus furent testés pour des réactions de Diels-Alder basico-catalysées¹⁰⁹ et pour la synthèse de coumarines¹¹⁰.

¹⁰⁸ Chintareddy, V. R.; Ho, H.-A.; Sadow, A. D.; Verkade, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6523-6529.

¹⁰⁹ Dimitrov Raytchev, P.; Bendjériou, A.; Dutasta, J.P.; Martínez, A.; Dufaud, V. *Adv. Synth. Cat.*, **2011**, 353, 2067-2077.

¹¹⁰ Dimitrov Raytchev, P.; Roussi, L.; Dutasta, J.P.; Martínez, A.; Dufaud, V. *Catal. Comm.*, **2012**, 28, 1-4.

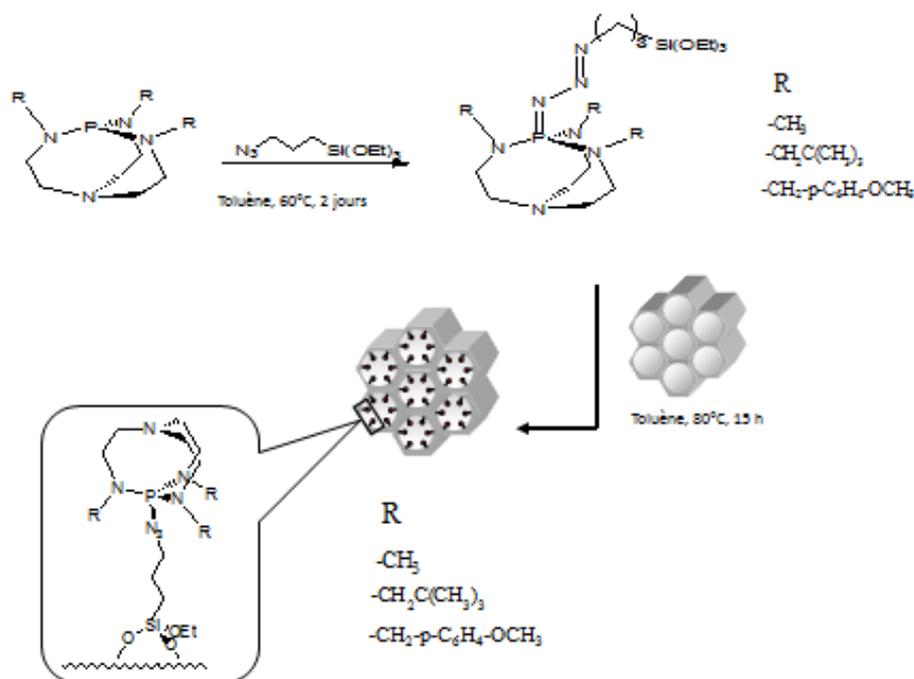


Figure 1.59 : Représentation des catalyseurs azidophosphatranes greffés sur silice mésoporeuse

3. Les hémicryptophanes

3.1 Présentation

Comme nous l'avons vu précédemment (figure 1.10), les cryptophanes sont des grosses molécules constituées de deux sous-unités identiques de symétrie C_3 appelées cyclotrivératrylènes (CTV) (figure 1.60). En raison de la courbure de la structure, ces entités possèdent une chiralité inhérente.¹¹¹

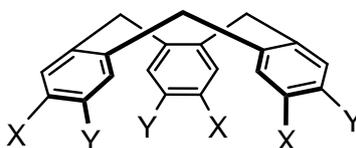


Figure 1.60 : Structure générique d'une unité cyclotrivératrylène (CTV)

Le premier CTV a été synthétisé par G. Robinson en 1915 qui proposa une structure erronée pour son produit et c'est seulement en 1993 que la véritable structure fut établie grâce à la RMN et la diffraction aux rayons X.¹¹²

¹¹¹ Szumna, A., *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4274-4285.

¹¹² Collet, A.; Dutasta, J. P.; Lozach, B.; Canceill, J. *Top. Curr. Chem.* **1993**, 165, 103-129.

Le premier hémicryptophane crée par André Collet et Jean-Marie Lehn fut obtenu par la mise en commun d'un éther-couronne et d'un CTV et permit la complexation du cation méthylammonium.¹¹³

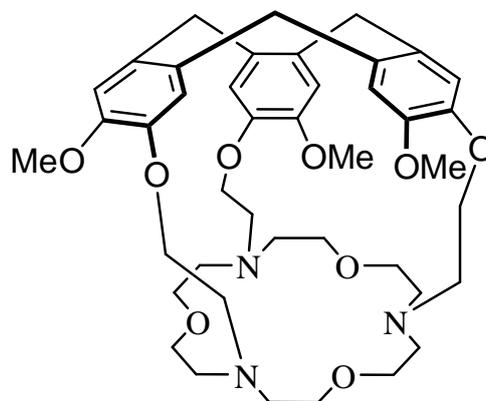


Figure 1.60 : Structure du premier hémicryptophane (spéléand) synthétisé

Ce n'est qu'en 1996 qu'André Collet introduisit le terme d'hémicryptophane car très peu d'exemples de ces composés avaient été obtenus alors.¹¹⁴ Ce n'est qu'à la fin des années 1990 et le début des années 2000 que vont apparaître de nouvelles molécules de ce type employées pour diverses applications que je vais illustrer dans la suite.

3.2 Applications

- De nouveaux hémicryptophanes ont été synthétisés dans le but d'en faire des récepteurs pouvant complexer divers types de molécules. L'hémicryptophane **33** synthétisé dans l'équipe de J.-P. Dutasta par exemple peut encapsuler une molécule de toluène à l'état solide comme le montre la structure cristallographique, ce qui mit en évidence le fait que ces molécules pouvaient constituer des récepteurs intéressants.¹¹⁵ D'autres récepteurs furent synthétisés par les groupes de Diederich (**34**)¹¹⁶, L.A. Wessjohann (**35**)¹¹⁷, I. Jabin (**36**)¹¹⁸ et Z.T. Li.¹¹⁹ Récemment au sein de l'équipe divers hémicryptophanes ont été synthétisés et leurs propriétés complexantes ont été étudiées vis-à-vis de molécules neutres (glucosides) ou chargées (ammoniums, neurotransmetteurs zwitterioniques¹²⁰) ou encore de paires d'ions.¹²¹

¹¹³ Canceill, J.; Collet, A.; Gabard, J.; Kotzyba-Hibert, F.; Lehn, J.M. *Helvetica Chimica Acta*, **1982**, *65*, 1894-1897.

¹¹⁴ Collet, A. in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, (Eds: J.L. Atwood, J.E.D. Davies, D.D. Macnicol, F. Vögtle, J.M. Lehn), Pergamon, Oxford, 1996, Vol. 2, p 325-365.

¹¹⁵ Gosse, I.; Dutasta, J.P.; Perrin, M.; Thozet A. *New J. Chem.*, **1999**, *23*, 545-548.

¹¹⁶ Rapenne, G.; Diederich, F.; Crassous, J.; Collet, A.; Echegoyen, L. *Chem. Comm.*, **1999**, 121-1122.

¹¹⁷ Rivera, D.G.; Wessjohan, L.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 7122-7123.

¹¹⁸ Le Gac, S.; Jabin, I. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 548-557.

¹¹⁹ Wang, L.; Wang, G.T.; Zhao, X.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T., *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 3531-3535.

¹²⁰ Perraud, O.; Robert, V.; Martinez, Dutasta, J.-P. ; *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 4177-4182.

¹²¹ Perraud, O.; Robert, V.; Gornitzka, H.; Martinez, A.; Dutasta, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 504-508.

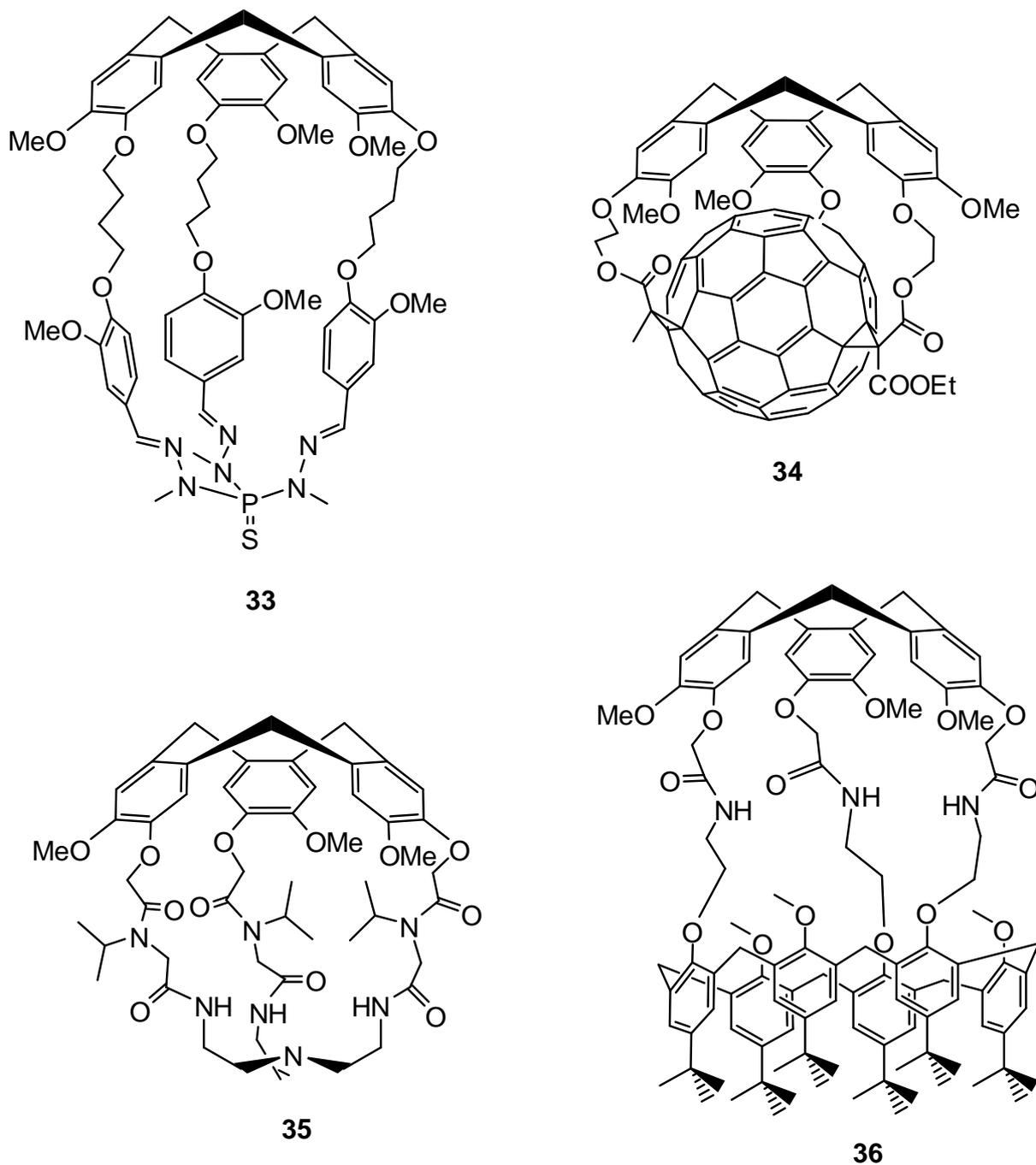


Figure 1.61 : Hémicryptophanes possédant des propriétés de reconnaissance

- Les hémicryptophanes sont des structures qui sont aussi utilisées en catalyse supramoléculaire. Le groupe d'Y. Makita a par exemple synthétisé un complexe de zinc encapsulé dans une structure hémicryptophane 37. Ce composé s'est révélé être un

catalyseur efficace pour l'hydrolyse d'un carbonate et la vitesse a été multipliée par deux par rapport au composé ne présentant pas de cavité.^{122,123}

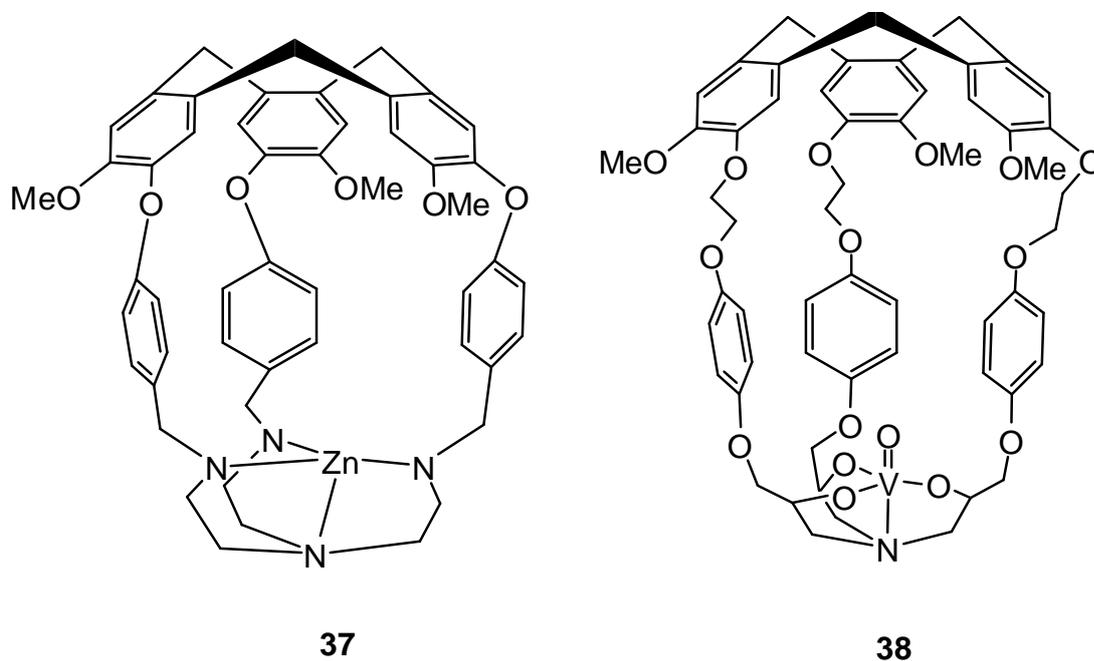


Figure 1.63 : Structure des catalyseurs supramoléculaires

Récemment, au sein de l'équipe a été synthétisé un complexe oxydovanadium¹²⁴ afin de mimer la structure vanadate du site catalytique des enzymes de type haloperoxydases responsables de l'oxydation de sulfures en sulfoxydes. Le complexe **38** (figure 1.63) catalyse jusqu'à six fois mieux ces réactions d'oxydation par rapport à des catalyseurs ne présentant pas de cavité.¹²⁵

- Enfin les hémicryptophanes peuvent trouver d'autres applications comme la formation de gyrosopes par le groupe d'I.J. Dmochowski. La petite cavité de **39** (figure 1.64) ne peut accueillir des molécules en son sein et ainsi les trois groupements phényle peuvent tourner librement. La rotation a été mise en évidence par des expériences de RMN à température variable. En effet, les protons chimiquement équivalents des noyaux benzéniques à température ambiante deviennent non équivalents à basse température.¹²⁶

¹²² Makita, Y. ; Sugimoto, K. ; Furuyoshi, K.; Ikeda, K.; Fujita, T.; Fujiwara, S.-I.; Ogawa, A. *Supramol. Chem.*, **2011**, *23*, 269-272.

¹²³ Makita, Y.; Sugimoto, K. ; Furuyoshi, K.; Ikeda, T.; Fujiwara, Shin-ike, T.; S.-I.; Ogawa, A. *Inorg. Chem.*, **2010**, *49*, 7220-7222.

¹²⁴ Gautier, A.; Mulatier, J.C.; Crassous, J.; Dutasta, J.P., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1207-1210.

¹²⁵ Martinez, A.; Dutasta, J.P. *J. Catal.*, **2009**, *267*, 188-192.

¹²⁶ Khan, N.S.; Perez-Aguilar, J.M.; Kaufmann, T.; Hill, P.A.; Taratula, O.; Lee, O.-S.; Caroll, P.J.; Saven, J.G.; Dmochowski, I.J. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 1418-1424.

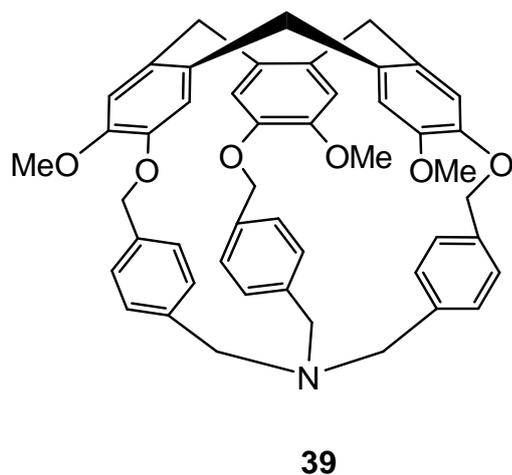


Figure 1.64 : Structure du gyroscope du groupe de Dmochowski

4. Objectifs

Les objectifs de cette thèse sont doubles :

- Premièrement l'étude du confinement des proazaphospatranes dans des structures de type hémicryptophane sur la cinétique de transfert de proton ainsi que les conséquences thermodynamiques de l'encapsulation. Ces superbases supramoléculaires seront également étudiées en catalyse avec une ouverture sur la catalyse asymétrique.
- Deuxièmement la valorisation des azaphospatranes qui ont été jusque-là peu utilisés en tant que catalyseurs pour la synthèse de carbonates cycliques à partir d'époxydes et de dioxyde de carbone (CO₂). Un effet remarquable d'encapsulation des azaphospatranes sera démontré sur la stabilité des catalyseurs. Enfin le confinement d'azaphospatranes au sein des pores d'une silice mésoporeuse de type SBA-15 sera étudié.

Chapitre II :

Les proazaphosphatranes

1. Introduction

Le premier chapitre nous a permis d'aborder les grands concepts de la chimie supramoléculaire et a présenté les azaphosphatranes, les proazaphosphatranes ainsi que les structures de type hémicryptophane. Ces dernières constituent les architectures supramoléculaires dans lesquelles une superbasse de Verkade a été incorporée pour la première fois. Un effet très marqué sur la cinétique de transfert de proton a été démontré ainsi qu'une augmentation du pKa par rapport à son modèle. La chimie supramoléculaire s'est beaucoup intéressée à la complexation de cations monochargés alcalins. Le cation hydrogène est le plus petit des cations. Il est donc possible comme pour les cations alcalins de créer des architectures supramoléculaires à partir de protons comme des complexes macrocycliques, des rotaxanes, des caténanes et des structures en double hélice. C'est l'équipe de Jean-Marie Lehn qui a remarqué qu'un oligomère constitué d'unités pyridine liées par des fonctions amide adoptait une structure hélicoïdale en solution et à l'état solide qui pouvait être détruite par ajout d'acide triflique.¹²⁷

Les macrocycles destinés à la complexation des protons se sont développés assez récemment. Ainsi l'équipe de Yamamoto a étendu le principe d'éponge à proton à une structure en deux dimensions incluant trois atomes donneurs.¹²⁸ Ceci est illustré par les complexes **40** et **41** (figure 2.1).

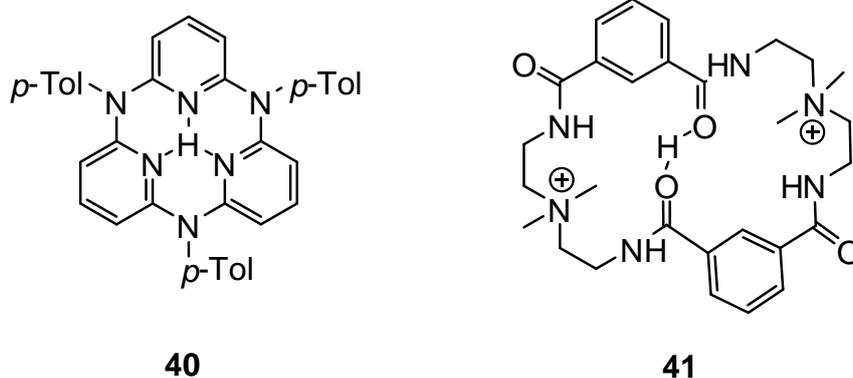


Figure 2.1 : Exemples de macrocycles complexant des protons

La structure aux rayons X de **40** révèle que le proton est lié de manière covalente à l'un des azotes d'une pyridine et qu'il y a deux liaisons hydrogène symétriques avec les deux autres azotes. Enfin, l'échange de proton entre **40** et le ligand neutre est lent à l'échelle de temps RMN à -30°C dans l'acétonitrile deutéré. L'effet synergétique de chélation permet d'obtenir un pKa de 23,1 par une expérience de compétition ^1H soit un gain de huit ordres de grandeur par rapport au pKa de la diaminopyridine. Le macrocycle est donc une superbasse. Le macrocycle protoné **41** est, quant à lui, obtenu par ajout d'acide sulfurique concentré sur le ligand. La détermination de la structure par rayons X permet une nouvelle fois de mettre en évidence la présence d'un proton entre les deux atomes d'oxygène des fonctions amide puisque la distance les séparant était de 2.453 Å seulement.

Les cryptands se sont révélés être des édifices pouvant complexer les protons. Par exemple, le plus petit des cryptands possède un pKa anormalement élevé ($>17,8$) et présente un comportement d'éponge à proton (figure 2.2). Le proton encapsulé ne peut pas être enlevé en utilisant des

¹²⁷ Kolomiets, E.; Berl, V.; Lehn, J.-M. *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 5466-5479.

¹²⁸ Kanbara, T.; Suzuki, Y.; Yamamoto, T. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3314-3316.

conditions raisonnablement basiques (KOH 5M aqueux) sans destruction du ligand.¹²⁹ Le cryptand constitue une base forte sur le plan thermodynamique mais faible d'un point de vue cinétique, c'est-à-dire que le proton est peu labile. La basicité diminue lorsque la taille de la cavité augmente.¹³⁰ D'autres types de structures telles que les polyazacryptands ainsi que les adamanzanes furent testées.

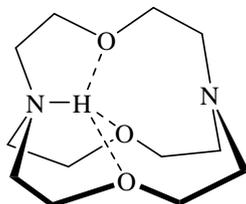


Figure 2.2 : Structure du [1.1.1]-cryptand complexant un proton

Une structure intéressante pouvant complexer un proton et faisant intervenir des interactions de type $\text{NH}^+ \cdots \pi$ est le cyclophane construit à partir d'une fonction tren greffée sur un mésitylène. Le complexe tétraprotonné (figure 2.3) a été obtenu par réaction du ligand dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à $\text{pH} < 2$. Le proton sur l'atome d'azote tertiaire pointe en direction du plan formé par le cycle aromatique formant une liaison $\text{NH}^+ \cdots \pi$ aromatique.¹³¹ La distance séparant le proton du cycle aromatique est seulement de 2.13 Å, ce qui constitue une valeur bien inférieure à la somme des rayons de van der Waals du carbone et de l'hydrogène. Dans l'eau, le premier atome d'azote du cyclophane à être protonné est celui qui est tertiaire. Ceci constitue l'inverse ce qui est normalement observé avec les trens où ce sont les atomes d'azote primaires qui se protonnent en premier. En effet, bien que les amines tertiaires soient plus basiques en phase gazeuse du fait de l'effet donneur inductif, celles-ci sont en général moins basiques en solution aqueuse que les amines secondaires ou primaires du fait de leur mauvaise solvation.

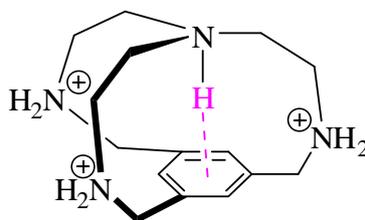


Figure 2.3 : Proton complexé par un tétraazacyclophane grâce à une interaction $\text{NH}^+ \cdots \pi$

Enfin des systèmes supramoléculaires faisant intervenir la complexation de proton ont été créés. Par exemple une navette moléculaire composée de deux stations est contrôlée par l'état de protonation d'un des sites. Il s'agit d'un rotaxane constitué d'une amine secondaire et d'une sous-unité bipyridinium, le tout entouré d'un éther couronne. Ce système se comporte comme une navette moléculaire contrôlable de manière réversible suivant les conditions acido-basiques

¹²⁹ Smith, P. B.; Dye, J. L.; Cheney, J.; Lehn, J.-M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 6044-6048.

¹³⁰ Martell, A. E.; Smith, R. M.; Motekaitis, R. J., *NIST Critically Selected Stability Constants of Metal Complexes Database*, Version 8.0, NIST Standard Reference Database No. 46, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD, 2004.

¹³¹ Ilioudis, C. A.; Bearpark, M. J.; Steed, J. W., *New J. Chem.*, **2005**, *29*, 64-67.

du milieu. La structure aux rayons X montra que le macrocycle entoure l'ammonium protoné lorsque le système est placé en milieu acide (TFA). Lors de l'ajout d'un léger excès de base non nucléophile ($i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ ou Bu_3N), le macrocycle se déplace complètement vers l'unité bipyridinium (figure 2.4). Le processus est complètement réversible.¹³²

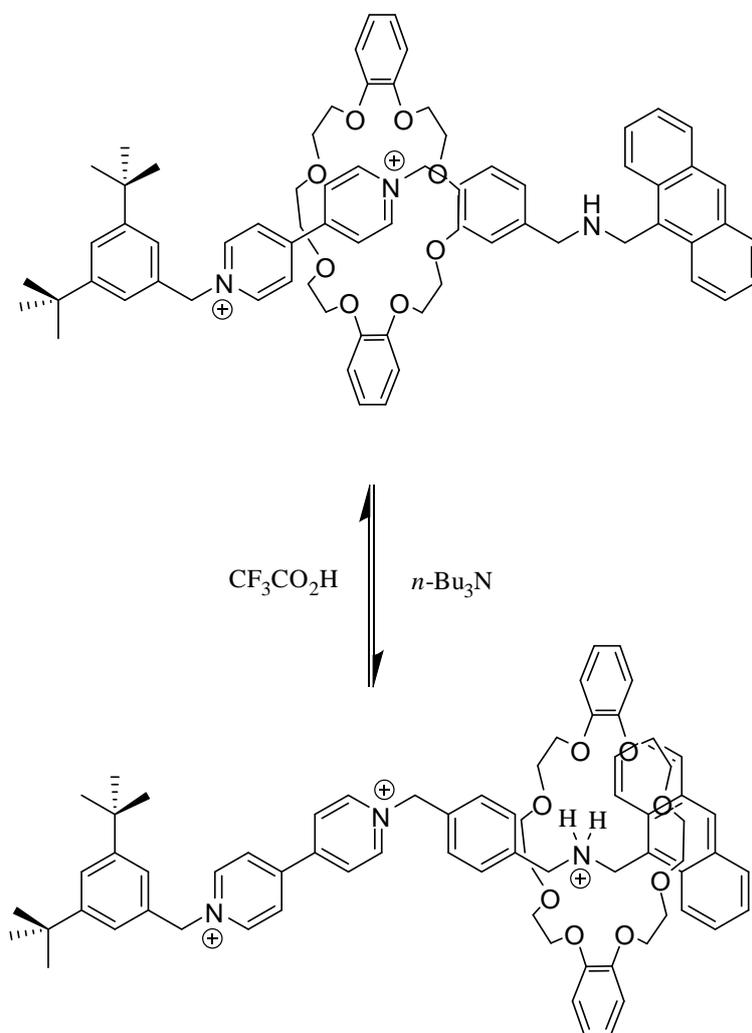


Figure 2.4 : Exemple de rotaxane constituant une navette moléculaire contrôlée par la complexation de proton

¹³² Ashton, P. R.; Ballardini, R.; Balzani, V.; Baxter, I.; Credi, A.; Fyfe, M. C. T.; Gandolfi, M. T.; Gómez-López, Martínez-Díaz, M.-V.; Piersanti, A.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Venturi, M.; White, A. J. P.; Williams, D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 11932-11942.

2. Synthèse de nouveaux ligands hémicryptophane

2.1 Synthèses de ligands pour les azaphosphatranes

Afin d'étudier la cinétique de transfert de proton et les propriétés thermodynamiques de superbases supramoléculaires confinées dans des structures de type hémicryptophane de taille et de forme différentes, il a été nécessaire de mettre au point une synthèse permettant d'obtenir différents ligands hémicryptophane possédant une unité tren dans la partie inférieure. La figure 2.5 rappelle la voie de synthèse qui avait été adoptée la première fois pour la synthèse de la cible. L'unité triamide est obtenue en deux étapes par couplage entre l'acide nitrilotriacétique et la *p*-méthoxybenzylamine suivi de la déprotection des phénols par le tribromure de bore. Les bras espaceurs, quant à eux, sont obtenus par un schéma en deux étapes très connues de la synthèse de dérivés CTV : tout d'abord, substitution nucléophile entre le phénolate de l'alcool vanillique et le 1,2-dibromoéthane. La fonction alcool est ensuite protégée à l'aide de dihydropyrane. Après un couplage par une réaction de substitution nucléophile, on obtient un précurseur de cyclisation qui est mis à réagir dans l'acide formique, ce qui permet à la fois la déprotection des groupements –OTHP et la cyclisation. On peut alors obtenir l'hémicryptophane possédant trois fonctions amide à l'échelle de plusieurs grammes. L'hémicryptophane possédant la fonction tren peut être obtenu par réduction de l'hémicryptophane précédent avec une solution 2M de $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ dans le THF à 65°C pendant une semaine. Le groupement tren étant un bon chélatant, il peut piéger l'atome de bore du réactif. Il est alors nécessaire d'effectuer des traitements d'hydrolyse et de méthanolyse en milieu acide pour pouvoir isoler le composé final avec un rendement d'environ 50%. Le produit final peut alors être obtenu à l'échelle de plusieurs centaines de milligrammes en sept étapes avec un rendement global de 5% à partir de l'acide nitrilotriacétique.

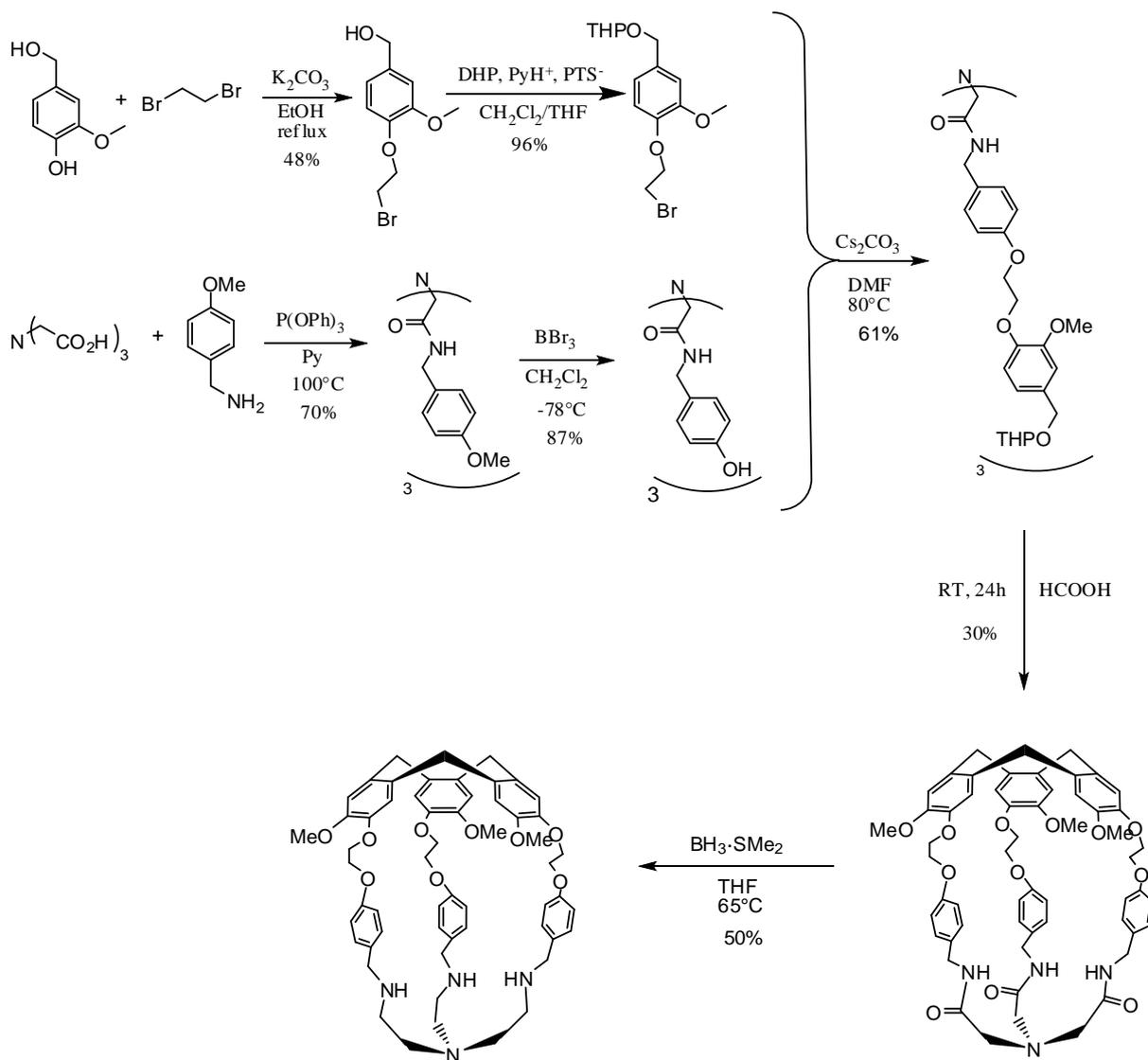


Figure 2.5 : Voie de synthèse de l'hémicroptophane possédant une fonction tren

Cependant, cette dernière étape de réduction nécessite de longs temps de réaction et de traitement (une dizaine de jours au total). La synthèse de l'hémicroptophane tren s'effectue en un mois et demi environ, c'est pourquoi une deuxième voie de synthèse a été mise au point permettant d'obtenir de plus grandes quantités de produit plus rapidement (figure 2.6).

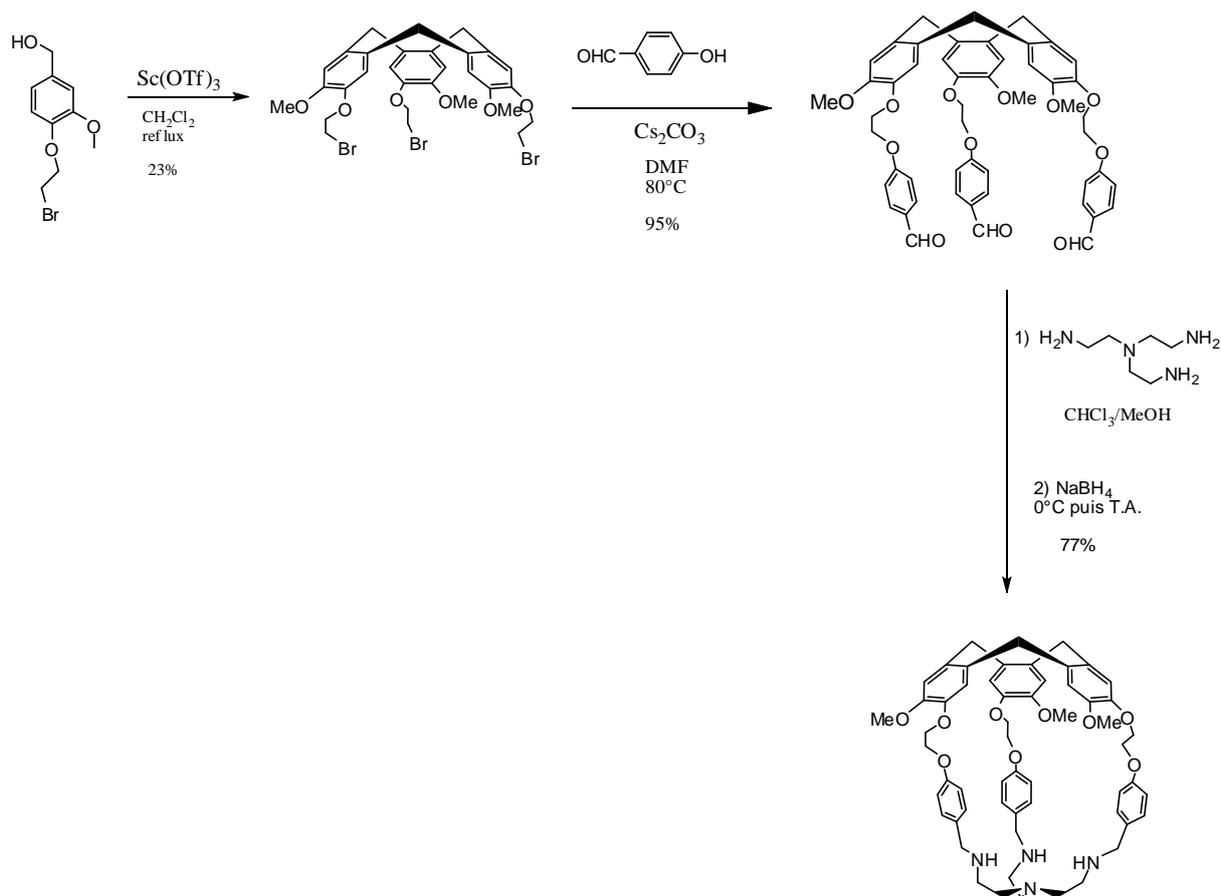


Figure 2.6 : Deuxième voie de synthèse de l'hémicryptophane tren

Elle consiste tout d'abord en l'obtention d'un CTV portant un atome de brome sur chacune des chaînes alkyle, qui est obtenu par cyclisation en présence de triflate de scandium selon une procédure mise au point par Dmochowski¹³³ à partir du dérivé bromé obtenu de la même manière que dans la synthèse précédente. Une réaction de Williamson entre un dérivé phénolaldéhyde permet ensuite d'aboutir au CTV possédant trois fonctions aldéhyde. Ce dernier composé est isolé avec un excellent rendement (90%) et ne nécessite pas de purification par colonne de chromatographie. Il subit alors une macrocyclisation par formation d'une imine avec le tren dans un mélange chloroforme/méthanol qui est ensuite réduite par du borohydrure de sodium pour aboutir à l'hémicryptophane final. La nouvelle stratégie ainsi abordée présente de nombreux avantages par rapport à la précédente. Tout d'abord, l'obtention de l'hémicryptophane à l'échelle du gramme peut se faire en une semaine environ. Ensuite, lors de la dernière étape, la cage est formée par le biais de liaisons imines réversibles sous contrôle thermodynamique, ce qui limite la polymérisation et offre un bon rendement pour une réaction de macrocyclisation. Le produit final est obtenu avec un rendement global d'environ 8 %, ce qui est une fois et demi supérieur à la synthèse précédente.

D'autre part, cette voie repose sur la synthèse de l'intermédiaire CTV possédant trois atomes de brome sur lequel il est possible de faire réagir un grand nombre de dérivés phénolaldéhydes différents, afin de former des cavités de tailles et de propriétés différentes. Dans un premier temps, la taille de la cavité a été modifiée en changeant les positions relatives des groupements hydroxy et

¹³³ Taratula, O.; Hill, P.A.; Bai, Y.; Khan, N.S.; Dmochowski, I.J. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 1414-1417.

aldéhyde sur le cycle aromatique. Les hémicryptophanes **45** et **47** ont pu être préparés avec des rendements de 58% et 57% respectivement (figures 2.8b-c). Des cristaux convenables de l'hémicryptophane **45** (figure 2.7) ont pu être obtenus pour la diffraction aux rayons X par évaporation lente d'une solution de dichlorométhane et d'éther diéthylique. La molécule adopte une structure compacte avec la cavité moléculaire qui est occupée par un des bras. Ceci est plutôt inattendu pour une molécule hôte, qui encapsule en général une molécule de solvant à l'intérieur de la cavité comme c'est le cas pour l'hémicryptophane **43**. Les deux composés adoptent des structures différentes à l'état solide modifiant la taille et la forme de la cavité. Des groupements méthoxy électrodonneurs ont été ensuite introduits conduisant aux hémicryptophanes **49** et **51** (figure 2.8d-e). D'autres groupements mésomères donneurs ont été introduits par la suite comme des atomes de chlore, ce qui a abouti à la synthèse de **53** (figure 2.8f). Les étapes de substitution nucléophile ont pu être réalisées avec succès avec des phénolaldéhydes possédant des groupements très fortement électro-attracteurs comme des atomes de fluor ou des groupements nitro. Néanmoins, les étapes de macrocyclisation ont échoué. L'introduction de substituants fortement électro-attracteurs sur le cycle aromatique portant la fonction aldéhyde peut aboutir à la formation de liaisons imines plus stables,¹³⁴ et ainsi le contrôle thermodynamique de la réaction ne peut pas avoir lieu. Les cages ne sont ainsi pas formées et seul des polymères se forment. Enfin des hémicryptophanes avec des murs aromatiques plus imposants ont été introduits via des groupements naphthalène et les composés **57** et **59** ont pu être synthétisés avec des rendements de 30% et 50% respectivement (figure 2.8i-j).

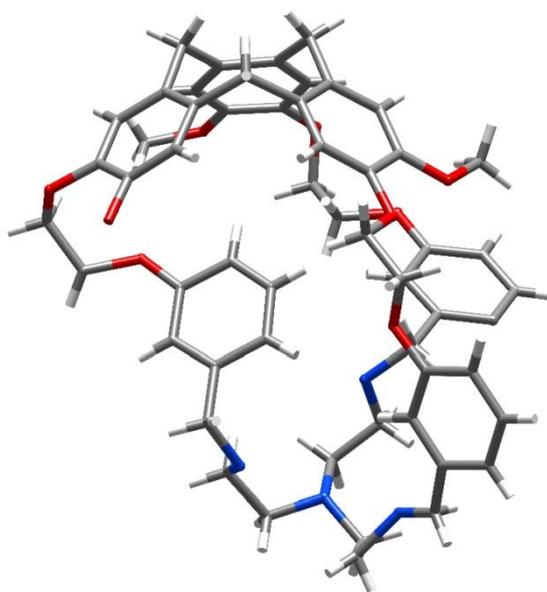


Figure 2.7 : Structure aux rayons X de **45**

¹³⁴ Godoy-Alcantar, C.; Yatsimirsky, A.K.; Lehn, J.-M. *J. Phys. Org. Chem.*, **2005**, *18*, 979-985.

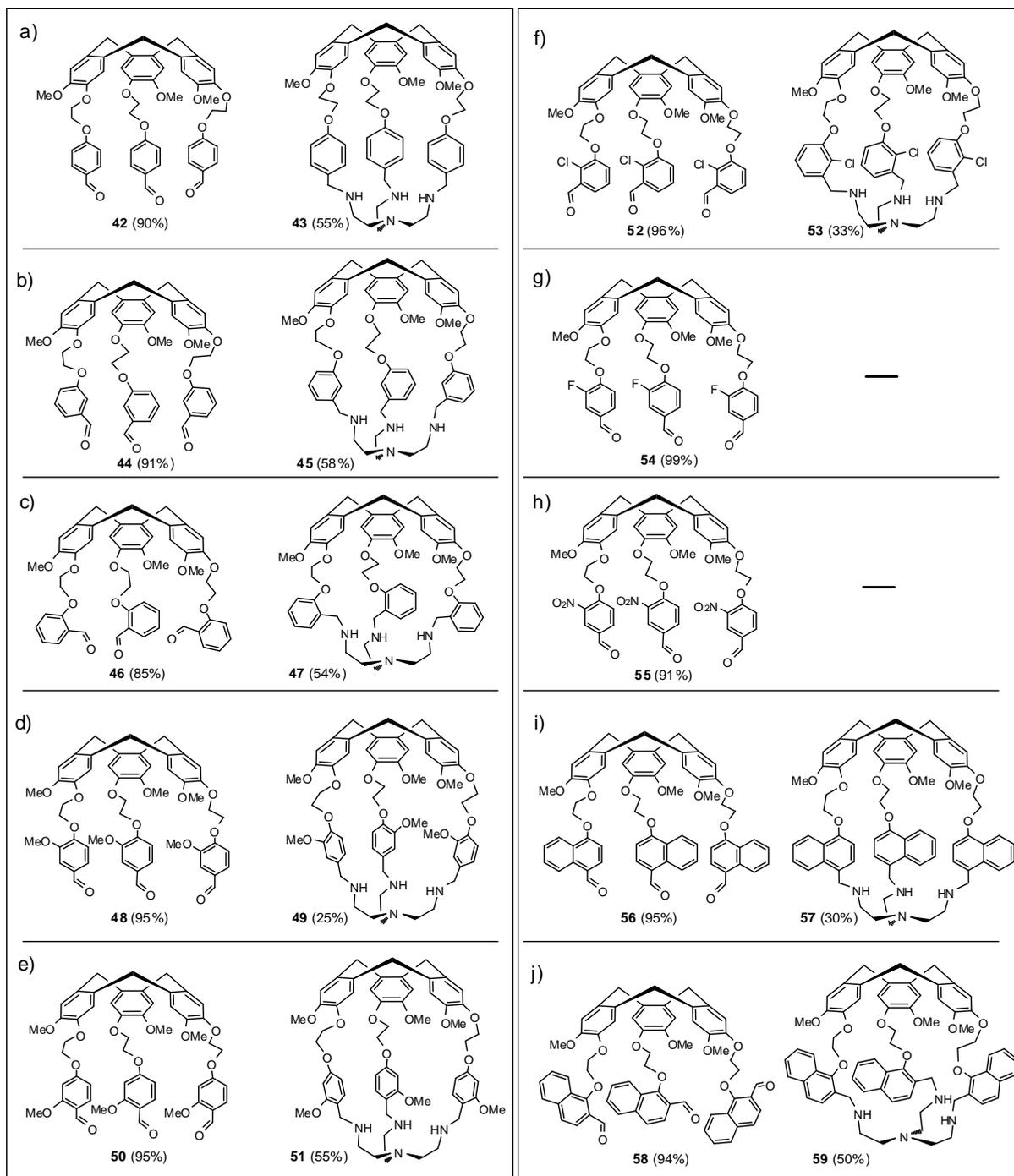
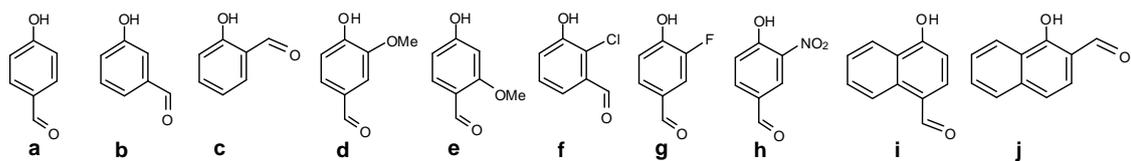


Figure 2.8 : Hémicryptophanes et précurseurs portant les fonctions aldéhyde et phénolaldéhydes commerciaux **a-j**

Sept nouveaux hémicryptophanes ont pu être ainsi synthétisés.¹³⁵ Cette procédure permet la conception d'hémicryptophanes avec des fonctionnalités diverses et une cavité de taille modulable à l'échelle du gramme. Nous allons maintenant voir l'influence de la forme et la taille de la cavité sur la cinétique de transfert de proton ainsi que sur la basicité de proazaphosphatranes supramoléculaires encapsulés dans ces nouvelles structures synthétisées.

2.2 Synthèses de ligands pour la complexation de métaux

Les ligands de type $[(RNCH_2CH_2)_3N]^{3+}=[RN_3N]^{3+}$ avec R=H, méthyl, benzyl ou trialkylsilyl) peuvent former des complexes avec les métaux de transition des première,^{136,137} seconde,¹³⁶ ou troisième périodes.^{138,139} Par exemple, plus de quarante ans ont été consacrés à la synthèse et à l'étude de complexes de métaux de transition qui contiennent du diazote.¹⁴⁰ Cependant, peu d'études relatent la réduction catalytique du diazote en ammoniac et seuls quelques organismes sont capables d'utiliser le diazote comme source d'azote. C'est le cas de l'enzyme nitrogénase qui semble être actif dans la production d'ammoniac et qui comprend du molybdène. Une des réactions les plus étudiées avec les complexes métalliques avec du diazote coordonné est la réaction avec H^+ (figure 2.9).

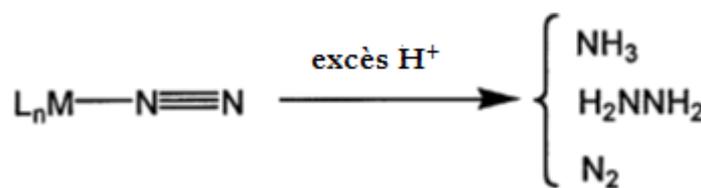


Figure 2.9 : Réaction des complexes métalliques coordonnés au diazote avec H^+

C'est dans cet esprit qu'ont été synthétisés des complexes de molybdène avec des ligands de type tren où R est un groupement aryle. Il a été mis en évidence que lorsque R est un groupement phényl substitué sur les positions 3 et 5 par des groupements phényl ou *p-t*-Buphényl, l'espèce dimère stable $[RN_3N]Mo-N=N-Mo[RN_3N]$ ne pouvait pas se former pour des raisons stériques. Pour protéger le site réactif où le diazote se lie, des groupements de type HIPT (HIPT=HexaIsoPropylTerphényl) ont été introduits sur les azotes (figure 2.10). Il a été montré que le ligand tren portant ces groupements sur les atomes d'azote protège le métal très efficacement, ce qui permet au diazote d'être réduit en ammoniac.

¹³⁵ Chatelet, B.; Payet, E.; Perraud, O.; Dimitrov Raytchev, P.; Chapellet, L.L.; Dufaud, V.; Martinez, A.; Dutasta, J.P., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3706-3709.

¹³⁶ Cummins, C. C.; Schrock, R. R.; Davis, W. M. *Organometallics* **1992**, *11*, 1452.

¹³⁷ Plass, W.; Verkade, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2275.

¹³⁸ Cummins, C. C.; Schrock, R. R.; Davis, W. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 756.

¹³⁹ Christou, V.; Arnold, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 1450.

¹⁴⁰ Fryzuk, M. D.; Johnson, S. A. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200-202*, 379.

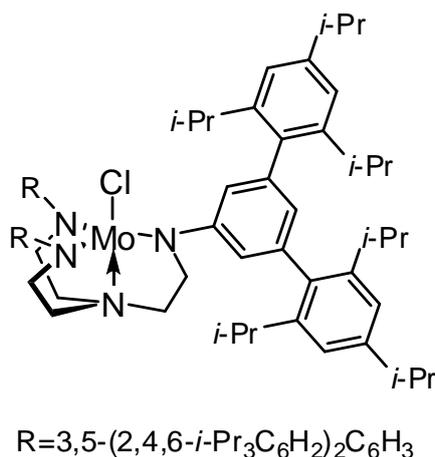


Figure 2.10 : Structure monomérique du complexe de molybdène possédant des groupements HIPT sur les atomes d'azote équatoriaux

Une stratégie qui permettrait d'éviter la formation du dimère serait de protéger le site réactif par confinement au sein d'une structure de type hémicryptophane. Une voie de synthèse a donc été également mise au point pour synthétiser un hémicryptophane avec des fonctionnalités de type aryle et non plus benzyle. La voie de synthèse adoptée ressemble à celle adoptée pour la synthèse du premier hémicryptophane de type tren (figure 2.5). La première étape consiste en la fonctionnalisation de l'acide nitrilotriacétique avec cette fois-ci la *p*-anisidine et non plus la *p*-méthoxybenzylamine (figure 2.11). Dans ce protocole, le couplage se fait en présence de triphénylphosphite dans la pyridine. Un excès d'amine fut employé pour arriver à complétion de la réaction. Ensuite, une précipitation avec de l'éther de pétrole permit d'obtenir le produit de couplage **60** avec un rendement de 70% sous la forme d'une poudre blanche. La deuxième étape consiste en la réduction des fonctions amide. Cette fois-ci, ce n'est plus le complexe BH₃·SMe₂ (2M) dans le THF qui fut utilisé pour la réduction des fonctions amide mais le complexe BH₃·THF (1M) dans le THF. Ce réactif est utilisé pour la réduction d'amides aromatiques. Le chauffage à reflux du triamide avec ce réducteur permet d'obtenir le produit réduit **61** avec la fonctionnalité tren de manière quantitative et ne nécessite pas de purification. L'étape suivante est la protection des fonctions amine secondaire de la partie tren par des groupements tosyl pour empêcher l'alkylation de ces dernières lors de l'alkylation du phénol par la suite. On aboutit alors à **62**. La déprotection des éthers méthyliques portés par les cycles aromatiques fut réalisée grâce à l'acide de Lewis tribromure de bore BBr₃. La réaction est réalisée par ajout goutte à goutte d'une solution de BBr₃ dans le milieu réactionnel refroidi préalablement à -78°C, ce qui permet d'obtenir le produit portant les trois fonctions phénol **63** avec un rendement de 87%. Le précurseur de cyclisation est ensuite obtenu par une réaction de Williamson entre les phénols et le bras bromoéthyle porté par l'aldéhyde aromatique et l'on aboutit au produit **64** dont la fonction aldéhyde est réduite pour aboutir au précurseur de cyclisation **64-bis**. L'étape de cyclisation s'effectue en présence d'un acide de Bronsted, l'acide formique pour conduire à la formation du produit cyclisé **65**. Le produit a ainsi pu être synthétisé et caractérisé.

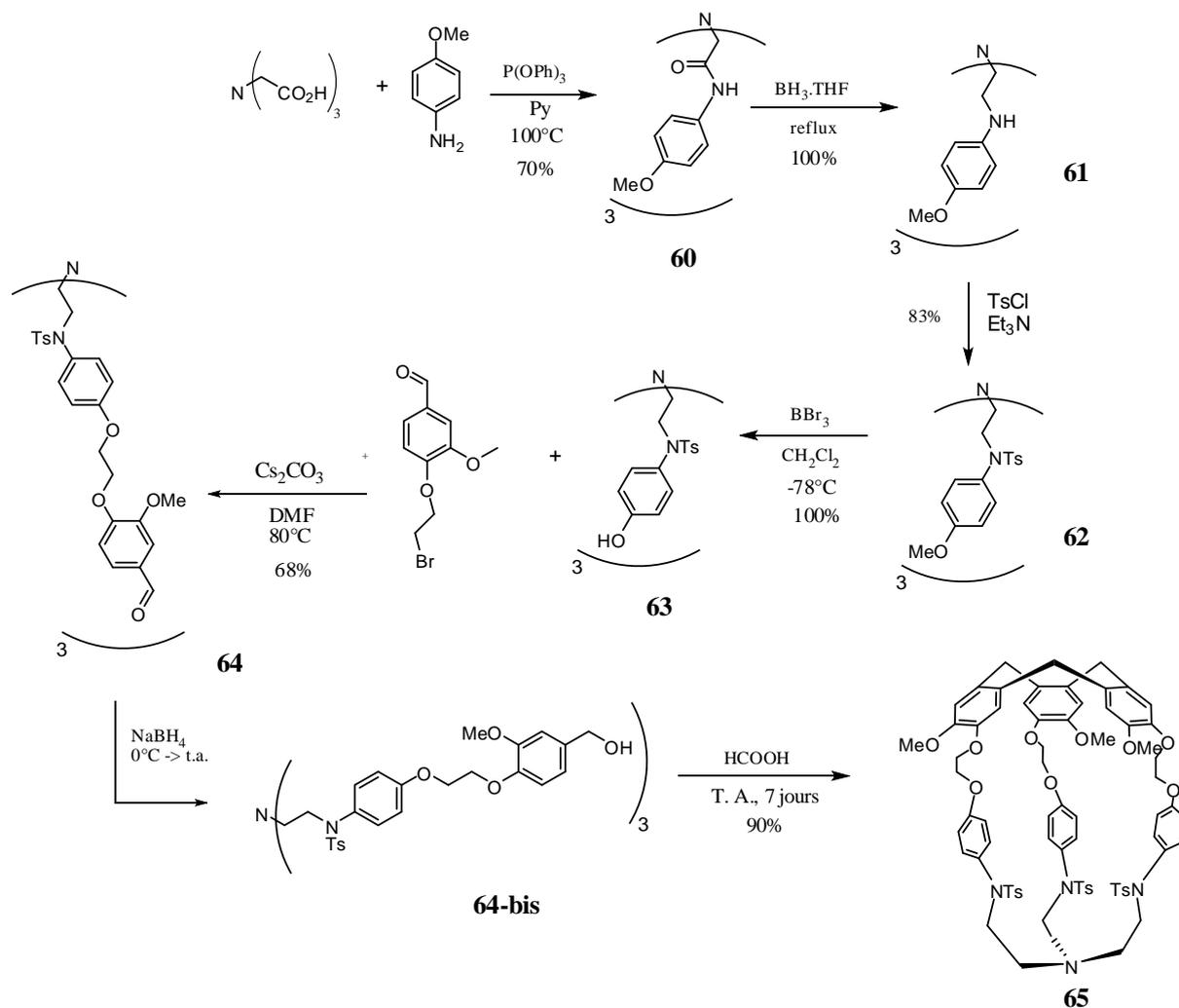


Figure 2.11 : Voie de synthèse de l'hémicyptophane possédant des fonctionnalités de type aryle

Une fois le produit cyclisé obtenu, il ne reste plus qu'à déprotéger les amines protégées par les groupements tosyloxy. Deux moyens de déprotection ont été testés. Le premier est un mélange d'acide sulfurique et d'acide acétique. L'ajout du mélange d'acides sur le ligand permit une déprotection partielle des fonctions amine. Le chauffage du mélange réactionnel à 40°C conduisit à la dégradation de l'unité CTV puisque qu'aucun des signaux des protons diastéréotopiques n'est distinguable en RMN ^1H . La deuxième solution qui a été testée pour déprotéger les fonctions amine est un clivage réducteur en présence d'un mélange de sodium et de naphthalène à -78°C . Ce procédé a permis d'obtenir le ligand déprotégé **66** avec un rendement de 24% après chromatographie sur colonne de silice. Pour le moment aucun métal n'a été introduit dans l'hémicyptophane mais la structure apparaît prometteuse.

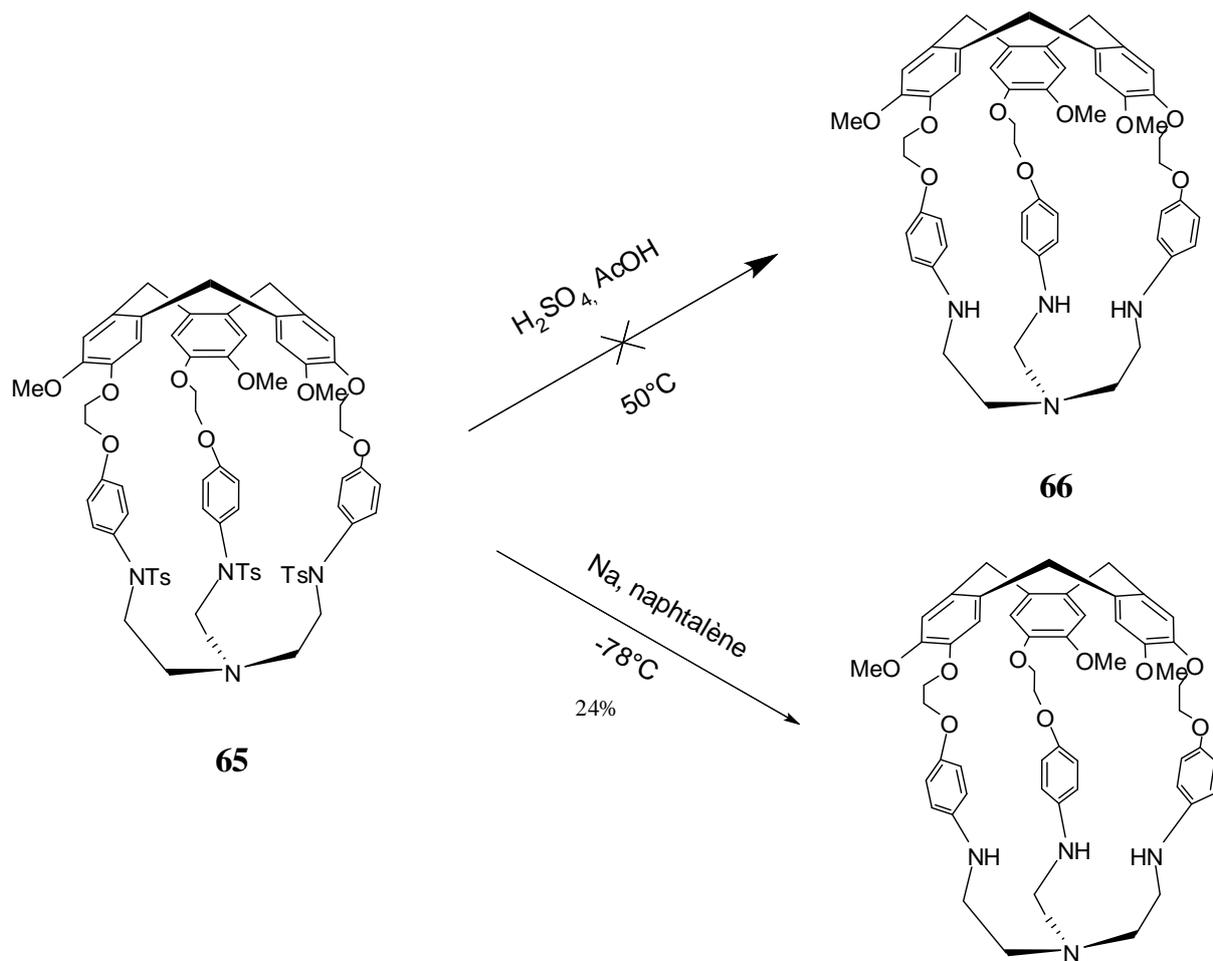


Figure 2.12 : Différentes voies de synthèse testées pour déprotéger les fonctions amine

3. Etude des propriétés des proazaphosphatranes supramoléculaires

3.1 Synthèse des azaphosphatranes supramoléculaires

Une fois les ligands obtenus, il n'y avait plus qu'à introduire le phosphore afin d'obtenir l'azaphosphatrane supramoléculaire. La forme protonée permet de réaliser l'évaluation de ses propriétés cinétiques et basiques. L'introduction du phosphore s'est faite par le protocole mis au point utilisant le réactif habituel obtenu in situ « $\text{PCl}(\text{NMe}_2)_2$ ». Typiquement 1,5 équivalents de réactif phosphoré ont été utilisés comme pour la première synthèse de l'azaphosphatrane encapsulé $[\mathbf{69}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$. Deux nouveaux azaphosphatranes $[\mathbf{68}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ et $[\mathbf{70}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ ont pu être synthétisés par la même procédure en plus de $[\mathbf{69}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ (figure 2.7) et possèdent des déplacements chimiques de -14 et -36 ppm respectivement dans le chloroforme deutéré. Ces valeurs montrent que la substitution a une influence sur la valeur du déplacement chimique : en effet le déplacement chimique de $[\mathbf{69}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ est de -32 ppm, ce qui constitue une valeur blindée par rapport aux azaphosphatranes moléculaires (environ -10 ppm) alors que la valeur pour $[\mathbf{68}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ s'en rapproche. $[\mathbf{70}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ cristallisa dans le chloroforme et la détermination par diffraction aux rayons X de la structure put être réalisée. Une liaison transannulaire de 2.005 Å a été mesurée et se situe dans la gamme des valeurs observées pour les analogues moléculaires et comparable à celle observée pour $[\mathbf{69}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$. La somme des angles $\text{N}_{\text{eq}}\text{-P}\text{-N}_{\text{eq}}$ est égale à 358,2°, valeur comparable encore à celle observée pour $[\mathbf{69}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$. Cependant il est à noter que $[\mathbf{70}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ ne peut pas accueillir de molécule de solvant car la cavité semble trop petite. Les distances des liaisons équatoriales $\text{P}\text{-N}_{\text{eq}}$ (1,671 Å) sont typiques de celles des azaphosphatranes. Enfin on peut noter un arrangement hélicoïdal des groupements naphthalène (figure 2.14).

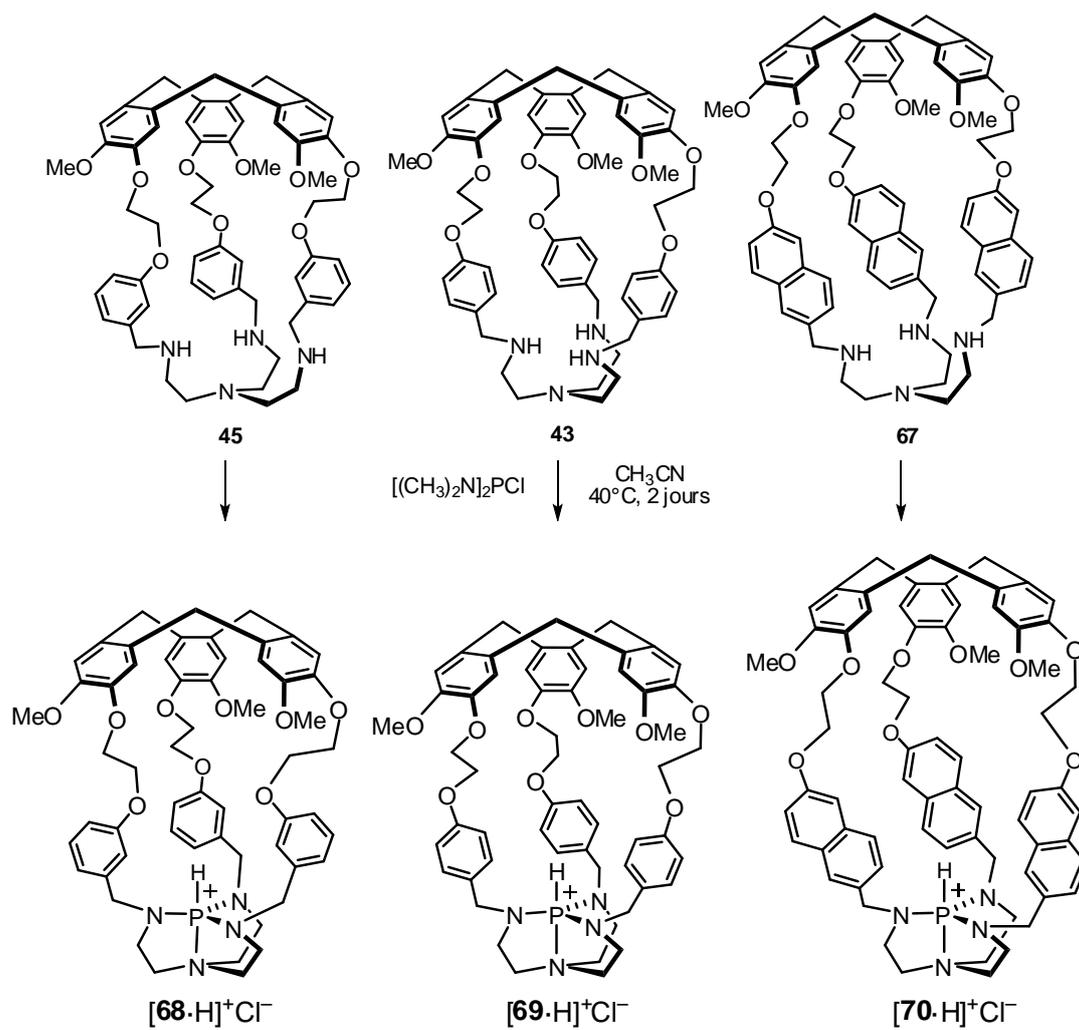


Figure 2.13 : Synthèse des azaphosphatranes encapsulés à partir des ligands hémicryptophane

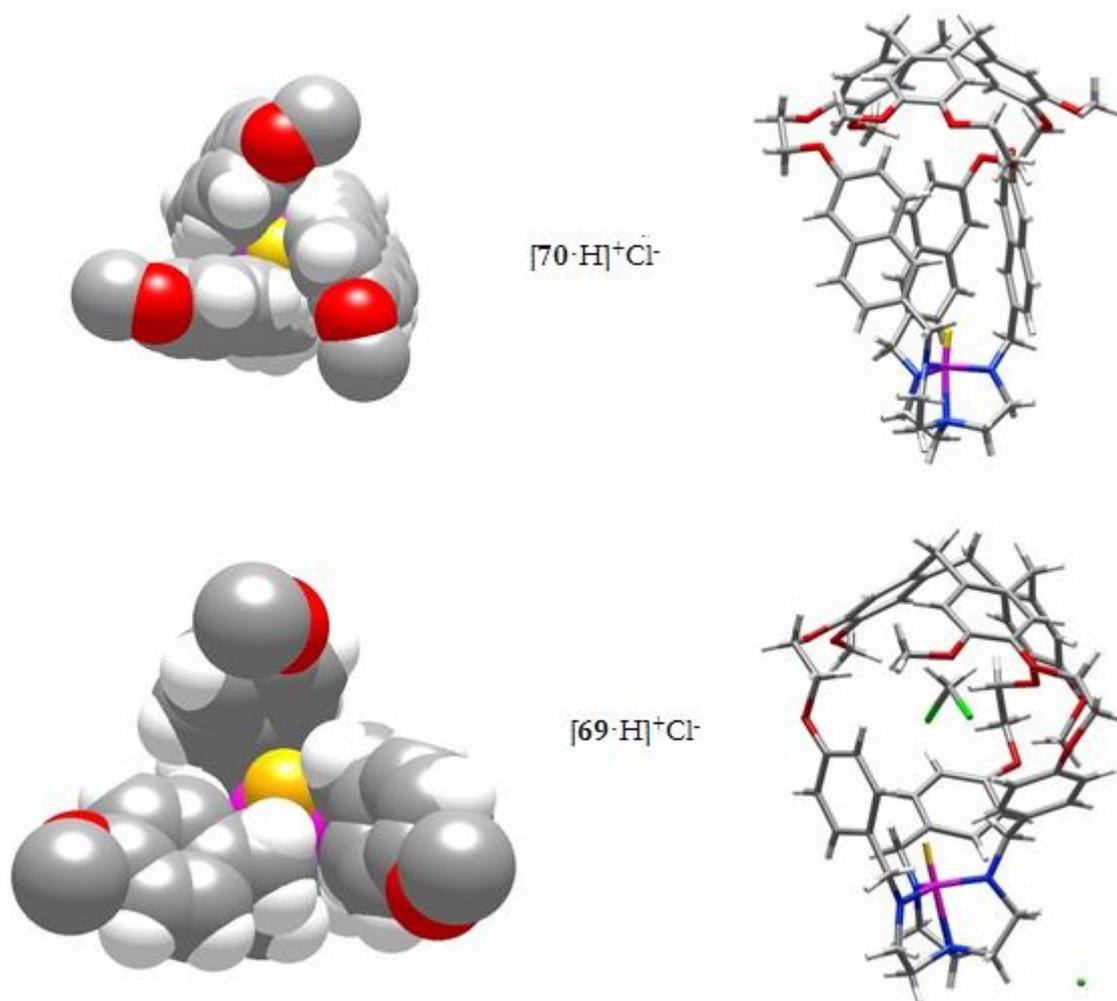


Figure 2.14 : Structure aux rayons X de $[69\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ et $[70\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$. Sur les vues de gauche, l'unité CTV a été enlevée pour montrer l'espace autour du proton porté par le phosphore

3.2 Synthèse des azaphosphatranes modèles

Une triple réaction de condensation d'aldéhyde sur le tren simple permet d'obtenir le produit triimines équivalent, qui peut être ensuite réduit in situ par NaBH_4 donnant ainsi les ligands permettant de synthétiser les azaphosphatranes modèles (figure 2.15).

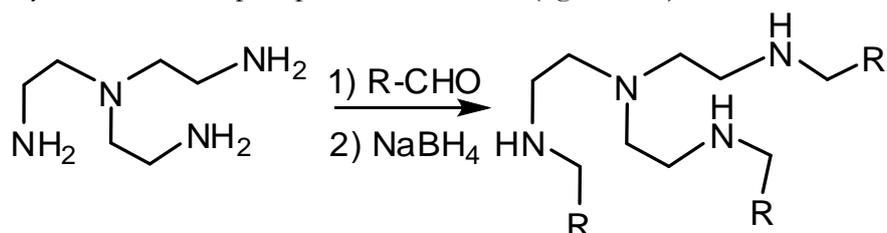


Figure 2.15 : Conditions expérimentales d'obtention des ligands modèles

Le protocole classique utilisé par Verkade utilisant un tiers molaire de trichlorure de phosphore PCl_3 et deux tiers molaire de tris(diméthylamino)phosphine $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ fut utilisé afin de synthétiser le réactif $\text{PCl}(\text{NMe}_2)_2$ (figure 2.16).

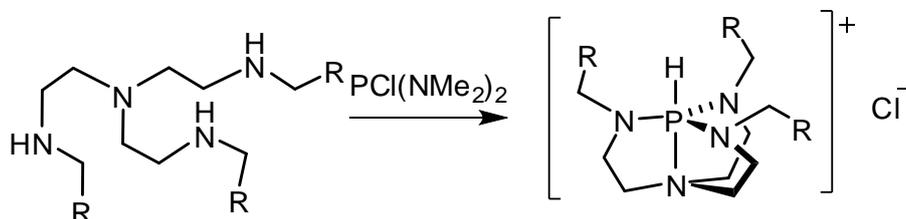


Figure 2.16 : Schéma de synthèse des azaphosphatranes modèles

Les ligands et les azaphosphatranes modèles ont pu être ainsi synthétisés et purifiés par colonne de chromatographie (figure 2.17).

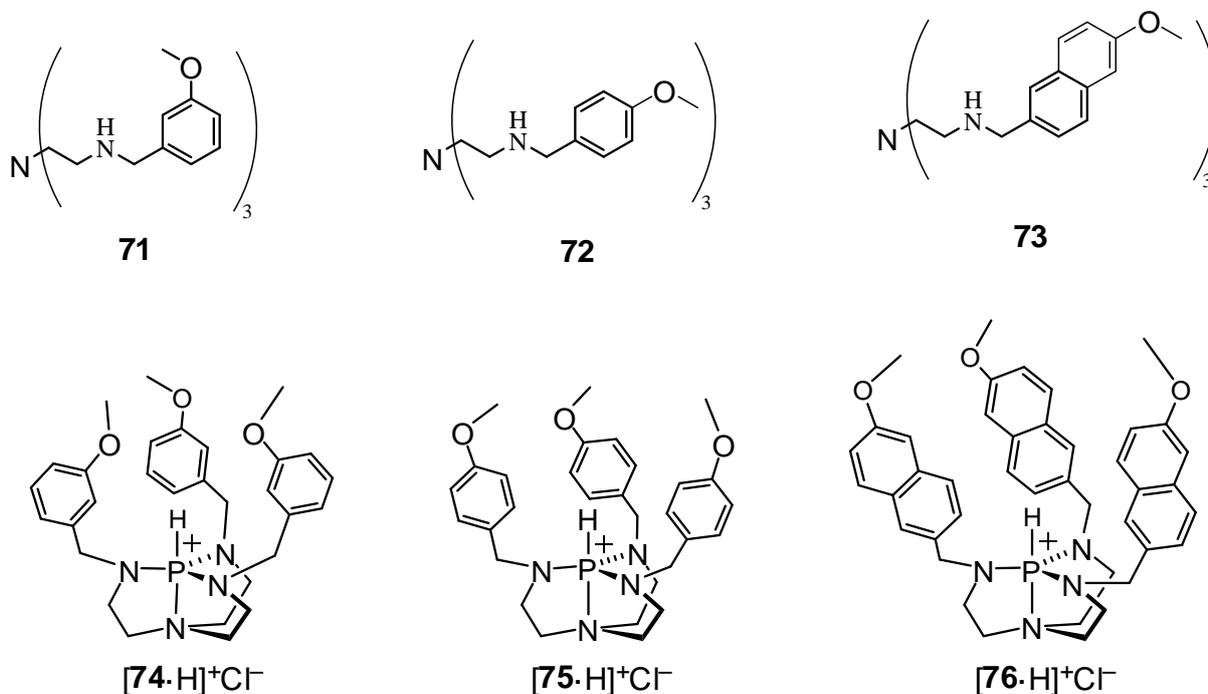


Figure 2.17 : Ligands et azaphosphatranes modèles

Des cristaux ont pu être obtenus de $[\mathbf{75}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ par évaporation lente dans une solution de THF deutéré. La résolution par la diffraction aux rayons X permet d'obtenir la structure (figure 2.18). La longueur de la liaison trans-annulaire ainsi que les longueurs des liaisons P-N équatoriales se trouvent être encore dans les valeurs moyennes pour les azaphosphatranes.

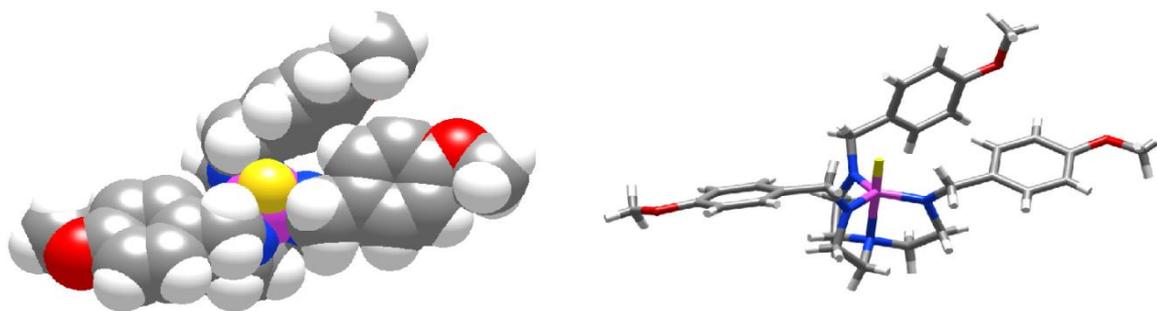


Figure 2.18 : Structure aux rayons X de [75-H]⁺Cl⁻

3.3 Obtention des proazaphosphatranes

Une fois les azaphosphatranes synthétisés, il ne restait plus qu'à les déprotonner en suivant le protocole classique utilisant le tertiobutylate de potassium dans le THF. Les différents proazaphosphatranes supramoléculaires ainsi que leurs modèles ont pu ainsi être obtenus (figure 2.19).

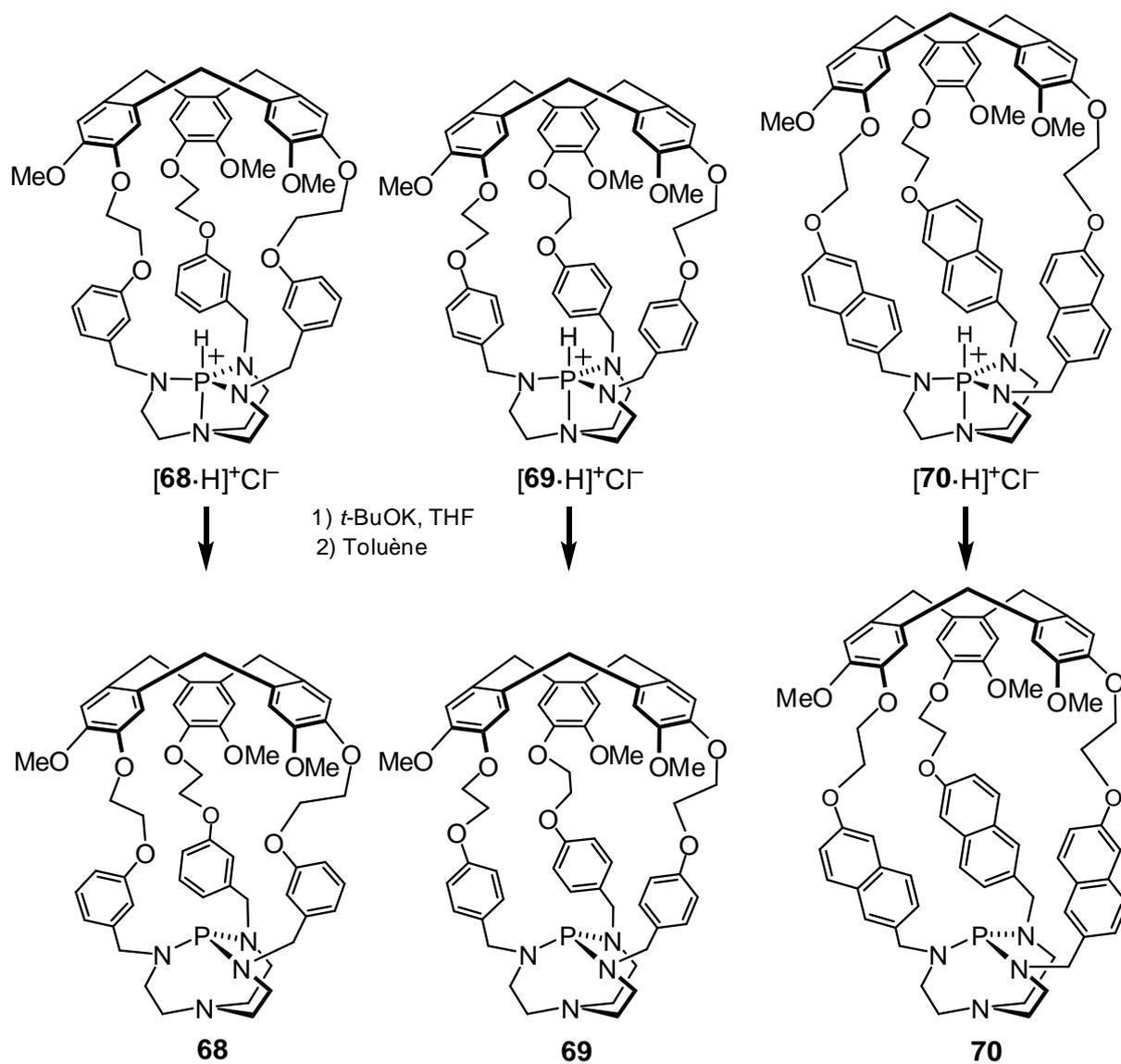


Figure 2.19 : Synthèse des proazaphosphatranes supramoléculaires

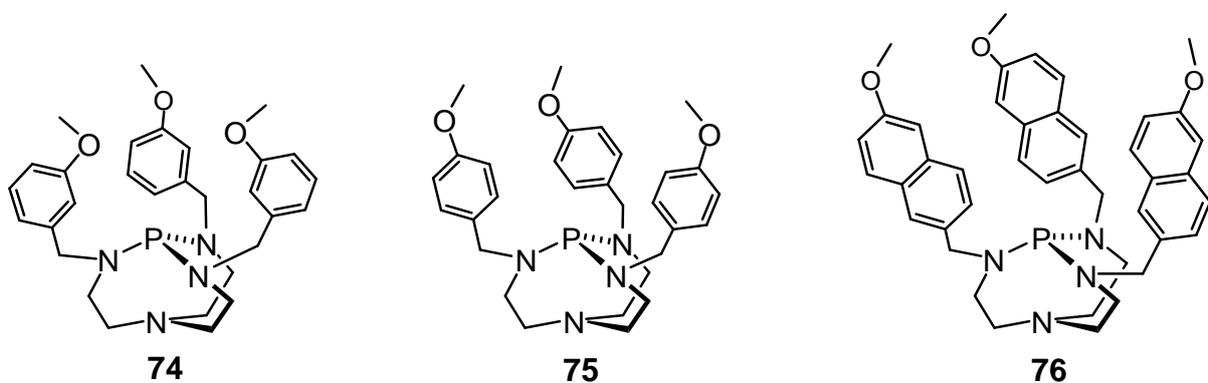


Figure 2.20 : Structures des proazaphosphatranes modèles 28-30

Toutes les molécules présentent des déplacements chimiques en accord avec ceux correspondant aux aminophosphines. On peut noter que **70** et **69** présentent des signaux à 118 et 120 ppm respectivement en RMN ^{31}P alors que **68** présente un signal à 124 ppm dans le THF- d_8 . Les structures plus fermées de **70** et **69** placent les cycles aromatiques plus proches du phosphore, blindant les signaux observés en RMN ^{31}P . Ce blindage est moins observé dans le cas de la structure plus ouverte de **75** puisque les noyaux aromatiques sont plus éloignés.

3.4 Etudes structurales

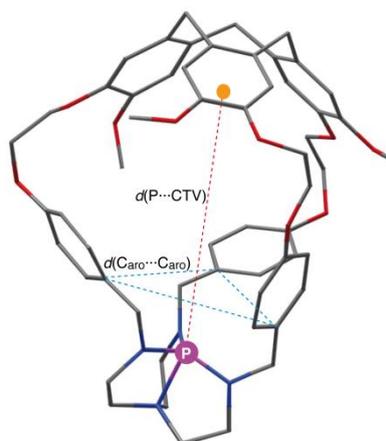
Les azaphosphatranes sont caractérisés par une géométrie bipyramidale autour de l'atome de phosphore, caractérisée par la somme des angles $\text{N}_{\text{eq}}\text{-P-N}_{\text{eq}}$ comprise entre 358° et 359° et la valeur moyenne de l'angle $\text{N}_{\text{eq}}\text{-P-N}_{\text{aq}}$ de 86° (tableau 2.1). Le proazaphosphatranes supramoléculaire présente quant à lui une structure pyramidale caractérisée par la somme des angles $\text{N}_{\text{eq}}\text{-P-N}_{\text{eq}}$ égale à 309° . Ce qui est plus particulièrement intéressant pour expliquer les résultats de cinétique est la forme et la taille de la cavité moléculaire qui dépendent de l'agencement des bras espaceurs qui lient le CTV à l'unité azaphosphatranes. Pour caractériser l'accessibilité au sein de la cavité hémicryptophane, deux paramètres peuvent être considérés :

- Le premier est la moyenne des trois distances entre le carbone aromatique lié au groupement NCH_2 , reflétant l'ouverture des bras espaceurs et donc l'accessibilité au phosphore.
- Le deuxième paramètre est la distance entre le barycentre de l'unité CTV et l'atome de phosphore qui fournit une estimation de la taille de la cavité au-dessus de l'unité phosphatranes.

Ces deux paramètres fournissent une image de la taille de la cavité et de son accessibilité spatiale. La structure la plus ouverte avec le plus d'accessibilité autour du phosphore est $[\mathbf{75}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}$. En comparant **68**, $[\mathbf{69}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}$ et $[\mathbf{70}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}$, on constate une diminution des distances $\text{C}_{\text{aro}}\text{-C}_{\text{aro}}$. On assiste donc à un rapprochement des bras espaceurs, ce qui limite l'accès au phosphore. L'encombrement stérique autour du cation PH^+ est également bien illustré à travers la mesure de la distance $d(\text{PH}\cdots\text{C}_{\text{aro}})$ entre l'hydrogène lié au phosphore et les premiers carbones aromatiques liés aux groupements NCH_2 . On peut ainsi constater que pour $[\mathbf{70}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}$, l'hydrogène est à la distance de contact de Van der Waals avec les carbones aromatiques liés aux groupements NCH_2 . Pour $[\mathbf{69}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}$ et $[\mathbf{75}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}$, ces distances sont respectivement plus longues de 10% et 30% que pour $[\mathbf{70}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}$. on remarque également qu'il y a une augmentation de la distance $\text{P}\cdots\text{CTV}$ due à l'augmentation de la taille des groupements aromatiques pour $[\mathbf{70}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}$ par rapport à $[\mathbf{69}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}$ et une diminution de cette distance pour **68** dû à la nature différente des substituants sur le cycle aromatique. En allant de **68** à $[\mathbf{69}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}$ et $[\mathbf{70}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}$, on constate que la cavité moléculaire croît le long de l'axe pseudo C_3 de la molécule mais devient également plus étroite. De plus pour $[\mathbf{70}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}$, l'arrangement hélicoïdal des groupements naphthyle crée un encombrement stérique très important autour du centre réactif.

Tableau 2.1. Paramètres géométriques sélectionnés pour les structures de **68**, $[69\cdot\text{H}]^+$, $[70\cdot\text{H}]^+$ and $[75\cdot\text{H}]^+$.

Composé	68	$[69\cdot\text{H}]^+$	$[70\cdot\text{H}]^+$	$[75\cdot\text{H}]^+$
$d(\text{P}-\text{N}_{\text{eq}})^a$ (Å)	1.694	1.625	1.671	1.650
$d(\text{P}-\text{N}_{\text{ap}})$ (Å)	3.373	1.925	2.005	1.959
$\square(\text{N}_{\text{eq}}-\text{P}-\text{N}_{\text{eq}})$ (°)	308.9	358.7	358.2	358.7
$(\text{N}_{\text{eq}}-\text{P}-\text{N}_{\text{ap}})^a$ (°)	-	86.2	85.5	86.2
$d(\text{C}_{\text{aro}}-\text{C}_{\text{aro}})^b$ (Å)	5.8	5.1	4.4	6.2
$d(\text{PH}\cdots\text{C}_{\text{aro}})^c$ (Å)	-	3.0	2.7	3.6
$d(\text{P}\cdots\text{CTV})^d$ (Å)	6.28	8.25	10.21	-



3.5 Conséquences thermodynamiques de l'encapsulation

Les valeurs de $\text{p}K_{\text{a}}$ ont été estimées par des expériences de compétition (cf.2.3.2) : après addition de l'azaphosphatranne à une solution de la superbasse de Verkade commerciale **16** dans CD_3CN , on aboutit à un équilibre impliquant les quatre espèces protonnées et déprotonnées. Le mélange est alors analysé par RMN ^1H et ^{31}P . Ceci permet de calculer les valeurs de K_{a} pour les molécules modèles et les composées supramoléculaires (tableau 2.2).

Tableau 2.2 Valeurs des $\text{p}K_{\text{a}}$ des acides conjugués des proazaphosphatranes dans l'acétonitrile

Base	68	74	69	75	70	76
$\text{p}K_{\text{a}}$	31.35	32.90	32.98	32.14	>35	33.17
K_{a}	$4.42 \cdot 10^{-32}$	$1.26 \cdot 10^{-33}$	$1.03 \cdot 10^{-33}$	$7.25 \cdot 10^{-33}$	$>10^{-35}$	$6.81 \cdot 10^{-34}$

L'encapsulation affecte la basicité des proazaphosphatranes. Par exemple, la superbasse encagée **69** est sept fois plus basique par rapport à la molécule modèle $[75\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ ($K_{\text{a}} = 1,03 \cdot 10^{-33}$ et $7,25 \cdot 10^{-33}$, respectivement). La situation est différente pour **68** qui est plus de trente fois moins basique que son modèle **28** ($K_{\text{a}} = 4.42 \cdot 10^{-32}$ and $1.26 \cdot 10^{-33}$, respectivement). La superbasse **70** avec les bras espaceurs contenant des groupements naphthalène est beaucoup plus basique que le modèle **76**. En effet la molécule encagée était tellement basique que même après plusieurs semaines dans un tube RMN scellé, aucun signal correspondant à la superbasse libre **70** n'a pu être détecté, indiquant un équilibre fortement déplacé en faveur de l'acide conjugué $[70\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$. En conséquence, la superbasse

supramoléculaire est plus de 100 fois basique que son modèle. Ceci met en évidence comment l'intérieur de la nanocapsule peut modifier les paramètres thermodynamiques du transfert de proton.

Ces résultats peuvent être reliés à la géométrie de l'environnement autour de l'atome de phosphore. De $[69\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ à $[70\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$, les distances $\text{C}_{\text{aro}}\cdots\text{C}_{\text{aro}}$ ou $\text{PH}\cdots\text{C}_{\text{aro}}$ diminuent, ce qui augmente l'interaction π -cation entre le proton acide et les noyaux aromatiques des bras espaceurs. Lorsque le phosphore est protonné, l'azaphosphatrane formé bénéficie alors de cette interaction et est alors plus stabilisé dans la cage que dans la molécule modèle. Le confinement dans la structure de type hémicryptophane augmente ainsi la basicité de **69** et **70** en comparaison avec leurs modèles respectifs **75** et **76**. Ce phénomène est particulièrement marqué pour $[70\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ où l'on observe une augmentation importante de la basicité ($\text{pK}_a > 35$). A l'inverse pour $[68\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$, cette interaction est beaucoup plus faible en raison des distances plus longues entre les cycles aromatiques et le proton lié au phosphore. On constate également que le modèle **74** est plus basique que l'hémicryptophane **68**. En l'absence de données structurales, on peut faire l'hypothèse que la structure rigide de $[68\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ empêche la formation d'interactions PH-aromatique comparé au modèle $[74\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$. L'azaphosphatrane est alors moins stabilisé que son analogue moléculaire ce qui a pour conséquence une diminution de la basicité. Le confinement dans une structure supramoléculaire modifie les propriétés des proazaphosphatranes en modifiant l'espace autour du site réactif en créant ou supprimant des interactions.

3.6 Conséquences cinétiques de l'encapsulation

Pour déterminer les paramètres cinétiques liés au transfert de protons pour les différents azaphosphatranes synthétisés, la même procédure que pour $[23\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ fut réalisée : l'addition de l'azaphosphatrane encapsulé à une solution de base de Verkade commerciale **16** dans l'acétonitrile deutéré CD_3CN a permis d'effectuer un suivi cinétique par enregistrement des spectres RMN ^{31}P et ^1H au cours du temps. La figure 2.21 montre les deux équilibres acide-base qui ont lieu après introduction de l'azaphosphatrane.

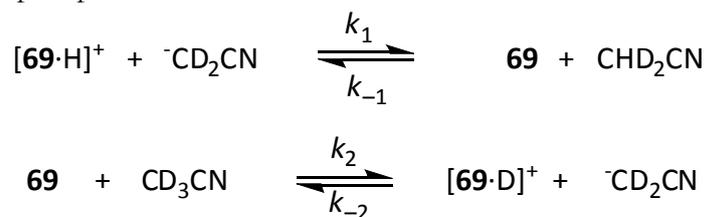


Figure 2.21 : Equilibres acide-base impliqués pour le transfert de proton de $[23\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$

La figure 2.22 montre les différentes espèces que l'on observe dans le cas du mélange de l'azaphosphatrane $[68\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ dans une solution contenant la base commerciale de Verkade. On peut observer à 124 ppm la présence du pic correspondant au proazaphosphatrane supramoléculaire. Il est à noter également qu'à -14 ppm, on ne distingue que le pic correspondant à l'azaphosphatrane protonné et on ne peut distinguer de triplet attribué à l'espèce deutérée.

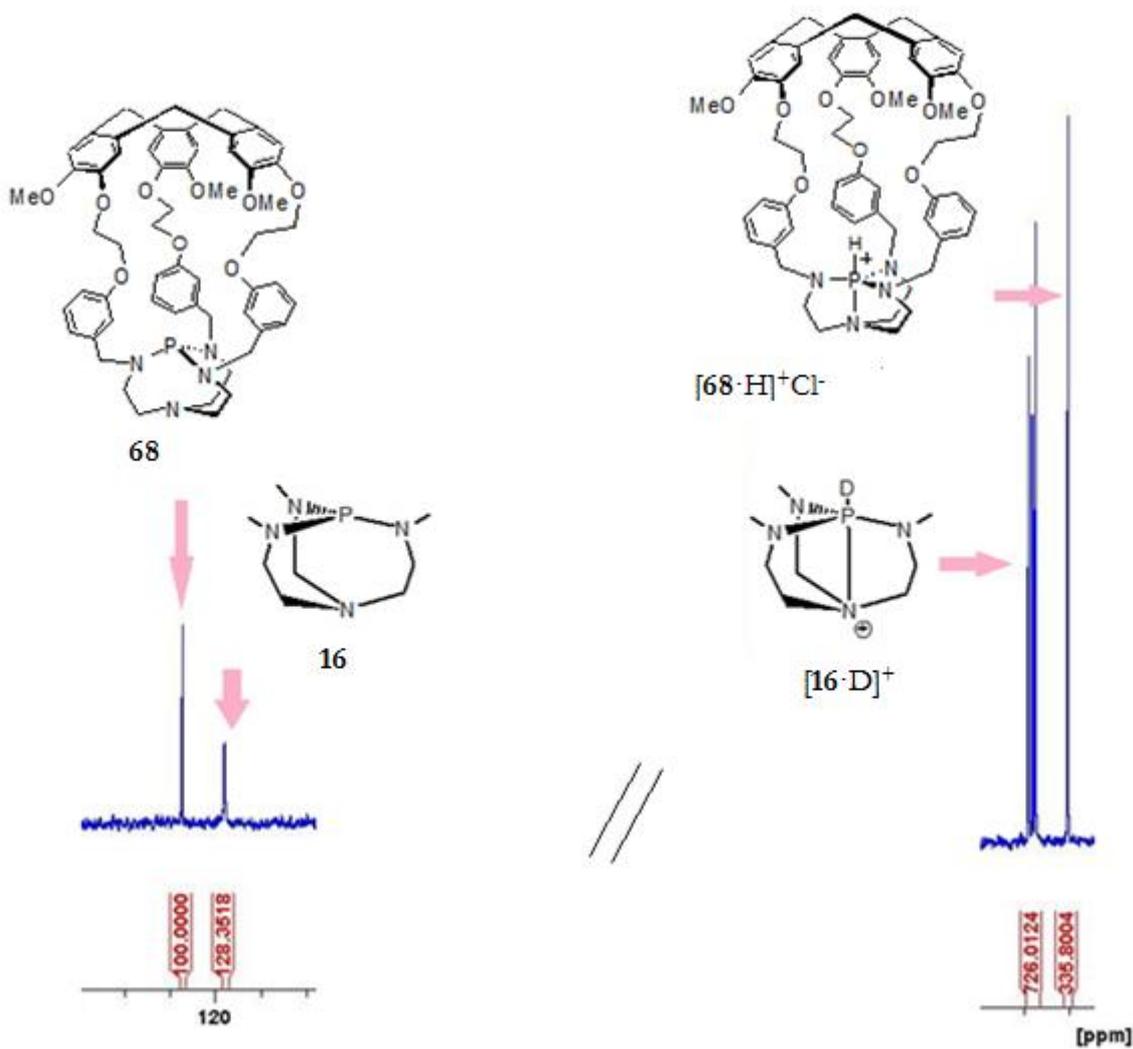


Figure 2.22 : Spectre RMN ^{31}P dans l'acétonitrile deutéré montrant les différentes espèces figurant dans le mélange après ajout de $[\mathbf{68}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ à la solution de la superbase commerciale

Après addition de $[\mathbf{69}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$, l'apparition du signal correspondant à la superbase deutérée mit près de cinq heures avant d'être observable. Etant donné que la vitesse de transfert de proton est faible et la concentration de CHD_2CN très faible comparé à CD_3CN , seule la réaction entre l'azaphosphatrane $[\mathbf{69}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ et $^-\text{CD}_2\text{CN}$ peut être considérée aux temps courts. On peut alors écrire les équations suivantes :

$$-\frac{d([\mathbf{69}\cdot\text{H}^+])}{dt} = k_1[\mathbf{23}\text{H}^+][\text{CD}_2\text{CN}^-] = +\frac{d[\mathbf{69}]}{dt}$$

$$\begin{aligned} \frac{d\left(\frac{[\mathbf{69}]}{[\mathbf{69}\cdot\text{H}^+]}\right)}{dt} &= \frac{\frac{d[\mathbf{69}]}{dt}[\mathbf{69}\cdot\text{H}^+] - \frac{d[\mathbf{69}\cdot\text{H}^+]}{dt}[\mathbf{69}]}{([\mathbf{69}\cdot\text{H}^+])^2} \\ &= k_1[\text{CD}_2\text{CN}^-] + k_1 \frac{[\mathbf{69}][\text{CD}_2\text{CN}^-]}{[\mathbf{69}\text{H}^+]} = k_1[\text{CD}_2\text{CN}^-] \left(1 + k_1 \frac{[\mathbf{69}]}{[\mathbf{69}\text{H}^+]}\right) \end{aligned}$$

$$\text{avec } [\text{CD}_2\text{CN}^-] = \frac{K_e}{K_a^{16.D^+}} \frac{[[\mathbf{16}]]}{[\mathbf{16}\cdot\text{D}^+]}$$

$$\frac{d\left(\frac{[\mathbf{23}]}{[\mathbf{23}\cdot\text{H}^+]}\right)}{dt} = k_1 \frac{K_e}{K_a^{16.D^+}} \frac{[[\mathbf{16}]]}{[\mathbf{16}\cdot\text{D}^+]} \left(1 + k_1 \frac{[\mathbf{69}]}{[\mathbf{69}\text{H}^+]}\right) \quad (\text{éq. 1})$$

$$k_{-1} = \frac{K_e}{K_a^{69.D^+}} k_1 \quad (\text{éq. 2})$$

On peut alors établir les équations 1 et 2 où $K_a^{69.D^+}$, $K_a^{16.D^+}$ et K_e sont les constantes d'acidité respectives de l'azaphosphatrane supramoléculaire, de la superbasse de Verkade commerciale et la constante d'autoprotolyse de l'acétonitrile.

Pour les molécules modèles, en utilisant exactement la même procédure que pour les azaphosphatranes, les signaux correspondant aux espèces deutérées sont apparus immédiatement.

Après ajout de $[\mathbf{70}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$, aucun signal caractéristique de $[\mathbf{70}\cdot\text{D}]^+\text{Cl}^-$ ne fut détecté après plus de cinq heures. L'étude cinétique montra une forte diminution de la valeur de k_f (tableau 2.3) par rapport à la molécule modèle **75** comme cela avait déjà été constaté pour $[\mathbf{69}\cdot\text{D}]^+\text{Cl}^-$ mais la cinétique de déprotonation est également diminuée d'un facteur 10 par rapport à $[\mathbf{69}\cdot\text{D}]^+\text{Cl}^-$. La présence d'une cavité a un effet très important sur la vitesse de transfert de proton. De manière surprenante, une diminution importante de la valeur de k_f pour $[\mathbf{68}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ par rapport à $[\mathbf{70}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ et $[\mathbf{69}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ a été observée, mettant en évidence le rôle crucial joué par la cavité. Lors de l'expérience réalisée pour évaluer le pKa de $[\mathbf{68}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$, le proazaphosphatrane **68** co-cristallisa avec la superbasse de Verkade commerciale dans la solution d'acétonitrile deutéré.

Tableau 2.3 : Valeurs des constantes de vitesse de protonation et déprotonation

Base	68	69	70	75
k_1 [mol L ⁻¹ s ⁻¹]	4.79 10 ⁻⁵	1.88 10 ⁻⁶	1.76 10 ⁻⁷	1.16 10 ⁻³
k_{-1} [mol L ⁻¹ s ⁻¹]	6.77 10 ⁻⁶	1.16 10 ⁻⁵	<1.76 10 ⁻⁹	0.93 10 ⁻³

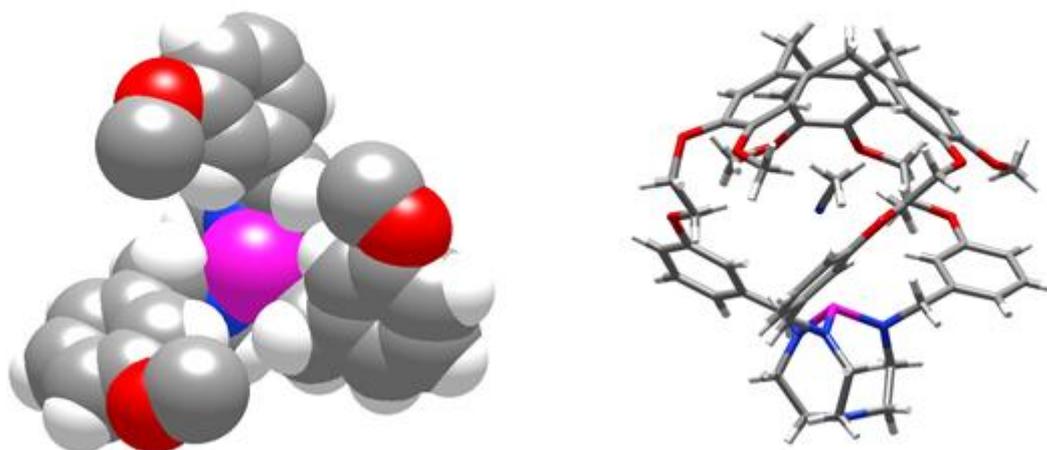


Figure 2.23 : Structure aux rayons X de **68**. La vue de gauche montre la structure où l'on a enlevé la partie CTV pour montrer l'encombrement autour du phosphore

La taille et la forme de la cavité semble donc jouer un rôle crucial dans la cinétique de transfert de proton. L'examen de structures obtenues par diffraction aux rayons X permet de rationaliser en partie ces résultats.

On peut ainsi voir que plus le phosphore est accessible ($[75 \cdot H]^+ > 68 > [69 \cdot H]^+ \gg [70 \cdot H]^+$), plus la vitesse de transfert de proton est grande. C'est ce qui explique le transfert de proton extrêmement faible pour $[70 \cdot H]^+$. Bien que des cristaux de $[68 \cdot H]^+$ n'aient pas été obtenus, le centre réactif est plus accessible dans $[68 \cdot H]^+$ que dans $[70 \cdot H]^+$ expliquant le fait que la constante de vitesse soit plus grande.

On voit ainsi que la taille et la forme des cavités moléculaires ont un effet sur les propriétés thermodynamiques et les cinétiques de transfert de proton. Nous avons voulu également étudier l'influence des substituants portés par les cycles aromatiques des bras espaceurs sur la thermodynamique et la cinétique de la réaction. Ainsi les azaphosphatranes $[77 \cdot H]^+Cl^-$ et $[79 \cdot H]^+Cl^-$ (figure 2.24) ont été synthétisés selon la même voie de synthèse que précédemment. Les transferts de proton semblent être bloqués pour ces deux azaphosphatranes. En effet, après une expérience de compétition, aucun signal correspondant aux proazaphosphatranes relatifs n'a été détecté après plus de 24 heures de réaction. Les cinétiques de transfert de proton n'ont donc pas pu être estimées ainsi que les valeurs de pKa. Probablement que l'approche de l'anion $^-CD_2CN$ est entravée en raison des densités électroniques apportées par les atomes de fluor et les groupements méthoxy. Seuls les pKa des molécules modèles ont pu être évalués. Le pKa de $[78 \cdot H]^+Cl^-$ a été évalué à 31,86 et on peut noter une diminution de la basicité de la superbases dû à l'effet inductif des atomes de fluor. A l'inverse, l'ajout de groupements méthoxy dans la structure de $[80 \cdot H]^+Cl^-$ a pour conséquence une augmentation de la basicité de la molécule. En effet le pKa de $[80 \cdot H]^+Cl^-$ vaut 34,16. On a ainsi une augmentation de la basicité de la molécule par formation d'une liaison

hydrogène. On a ainsi formation d'un cycle à six chaînons via chélation par les oxygènes des groupements méthoxy en position ortho sur les cycles aromatiques.

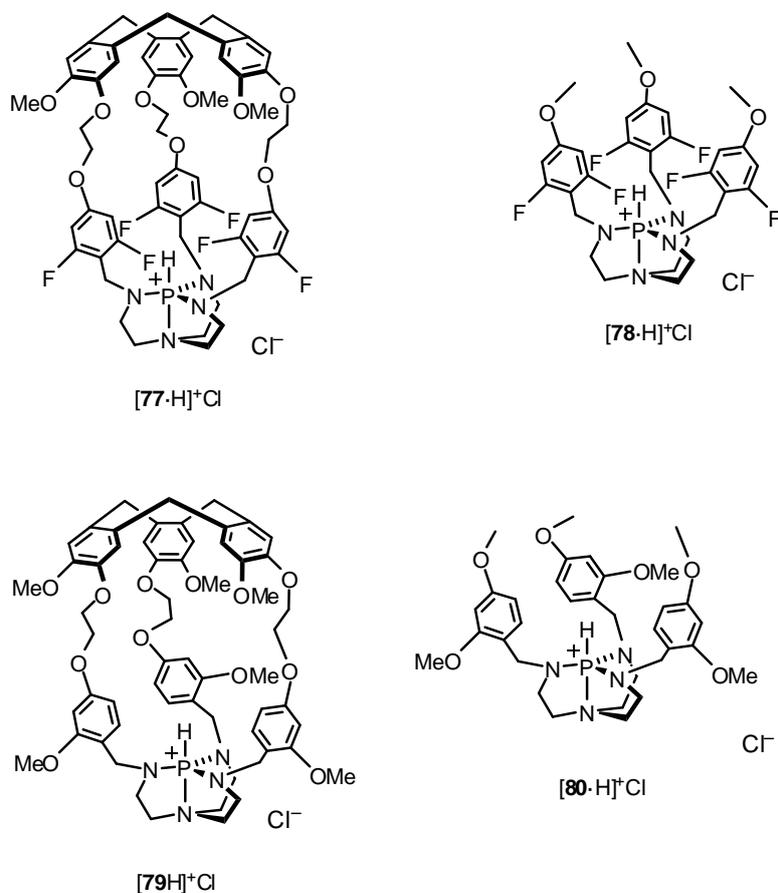


Figure 2.24 : Structures des azaphosphatranes supramoléculaires [77·H]⁺Cl et [78·H]⁺Cl et de leurs modèles [79·H]⁺Cl et [80·H]⁺Cl

Nous allons voir maintenant le rôle que joue la cavité dans l'utilisation de ces superbases engagées en catalyse homogène.

4. Catalyse supramoléculaire

Une fois les superbases synthétisées, **69** fut testée dans le cadre de deux réactions classiques de la synthèse organique, des réactions de Diels-Alder basico-catalysée et la réaction de silylation des alcools. L'activité de la superbase supramoléculaire a été comparée à celle de son modèle **75**.

4.1 Présentation de la réaction de Diels-Alder basico-catalysée

La réaction de Diels-Alder est d'un intérêt synthétique indiscutable puisqu'elle permet de créer deux nouvelles liaisons C-C sous la forme d'un cycle à six chaînons, avec un contrôle excellent sur le déroulement stéréochimique et donc sur la configuration relative des nouveaux centres stéréogènes obtenus. La réaction peut en général être catalysée par les acides de Lewis en présence d'un diénophile déjà appauvri en électrons. Un métal électrophile peut venir complexer une fonction carbonyle sur un diénophile.

Dans sa variante basico-catalysée, la réaction de Diels-Alder subit une accélération de sa vitesse réactionnelle sous l'action d'une base de Brønstedt. Nous nous concentrerons ici sur les réactions de type Diels-Alder impliquant des groupements de type oxyanion. Le tautomère phénolique 9-anthracénol est en équilibre avec l'anthrone. L'équilibre est plus ou moins déplacé suivant la nature du solvant avec la forme cétone fortement favorisée dans les solvants relativement apolaires alors que les solvants accepteurs de liaisons hydrogène favorisent le déplacement d'équilibre en faveur de la forme énol (figure 2.25).

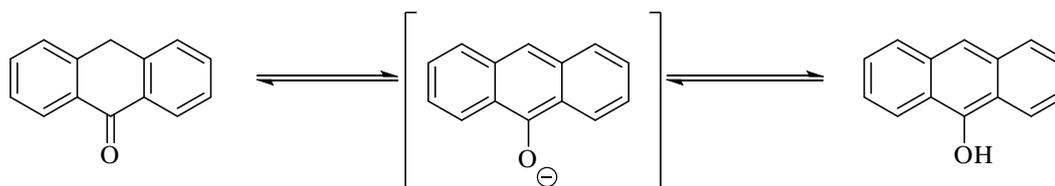


Figure 2.25 : Equilibre céto-énolique entre l'anthrone et le tautomère phénolique

Les études préliminaires de la réaction de l'anthrone avec le N-méthylmaléimide dans le DMF montrèrent que la formation du produit était très rapide et que la réaction pouvait arriver à complétion en quelques minutes à température ambiante. La vitesse de la réaction entre les deux partenaires varie grandement suivant la source de DMF utilisé et est complètement nulle lorsque de l'acide chlorhydrique est ajouté. En réalité, l'augmentation de la vitesse est due à la présence de l'oxyanion dans le milieu. Dans le cas du DMF, c'est la présence de diméthylamine qui forme l'oxyanion, qui est responsable de l'augmentation de la vitesse de la réaction. Les vitesses de réaction observées dans le THF ou le chloroforme sont donc très faibles, à moins qu'une base comme la triéthylamine ne soit ajoutée. La vitesse dépend de la nature et de la concentration du diénophile, et l'étape déterminante est la cycloaddition excepté pour les diénophiles très réactifs. La réactivité de diénophiles classiques est la même que pour les réactions de Diels-Alder classiques. La vitesse de la réaction dépend aussi de la base employée. Par exemple, les amines primaires sont des catalyseurs plus efficaces que la triéthylamine mais peuvent également consommer les diénophiles par addition conjuguée sous certaines conditions. L'utilisation de bases plus fortes peut se révéler contreproductif.¹⁴¹ Ainsi, l'utilisation de méthanolate de sodium dans le méthanol forme de manière préférentielle le produit d'addition de Michaël.

¹⁴¹ Knapp, S.; Ornaf, R.; Rodrigues, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5494.

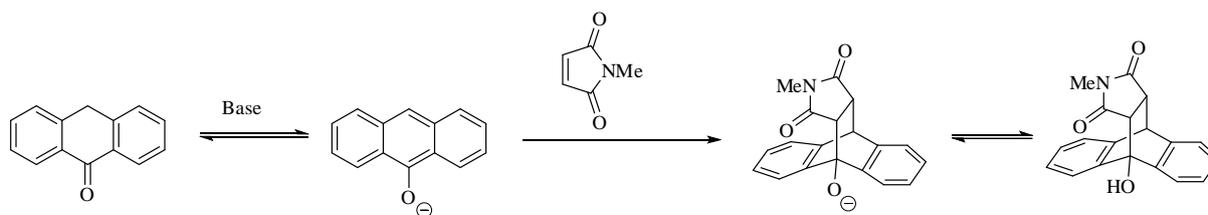


Figure 2.26 : Schéma réactionnel de l'addition du N-méthylmaléimide sur l'anthrone

Lorsque le méthanol est utilisé comme co-solvant avec le THF, le cycloadduit formé par la réaction catalysée par la triéthylamine se décompose en produit d'addition de Michaël (figure 2.27). Ainsi un prélèvement de la réaction qui a lieu dans un mélange 1:1 MeOH/THF après 15 minutes montra que toute l'anthrone avait été complètement consommé et que le rapport du cycloadduit sur le produit d'addition de Michaël était de 82:18. Après 3,5 heures, le ratio était de 37:63. Après 16 heures, seul le produit d'addition de Michaël était présent.

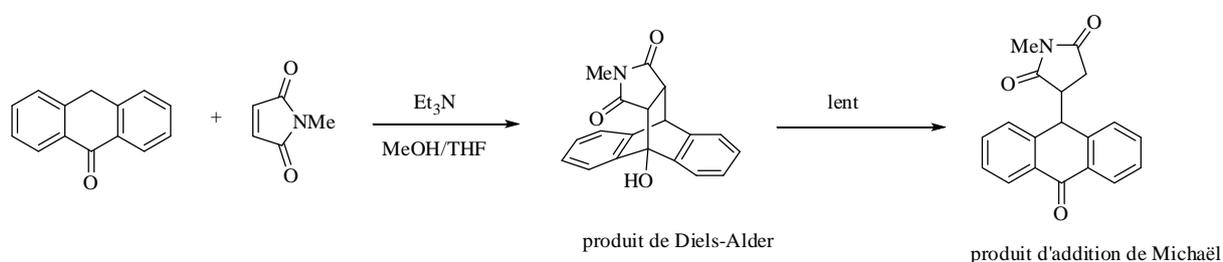


Figure 2.27 : Schéma réactionnel montrant la décomposition du produit de Diels-Alder en produit d'addition de Michaël lorsque le méthanol est employé en cosolvant

La grande réactivité de l'oxyanion de l'anthrone permet l'utilisation de diénophiles beaucoup moins réactifs que le N-méthylmaléimide. Par exemple, le diméthylfumarate qui est 100 fois moins réactif que le N-méthylmaléimide a pu être engagé dans des réactions de cycloaddition avec succès. La stéréochimie du diénophile est maintenue.

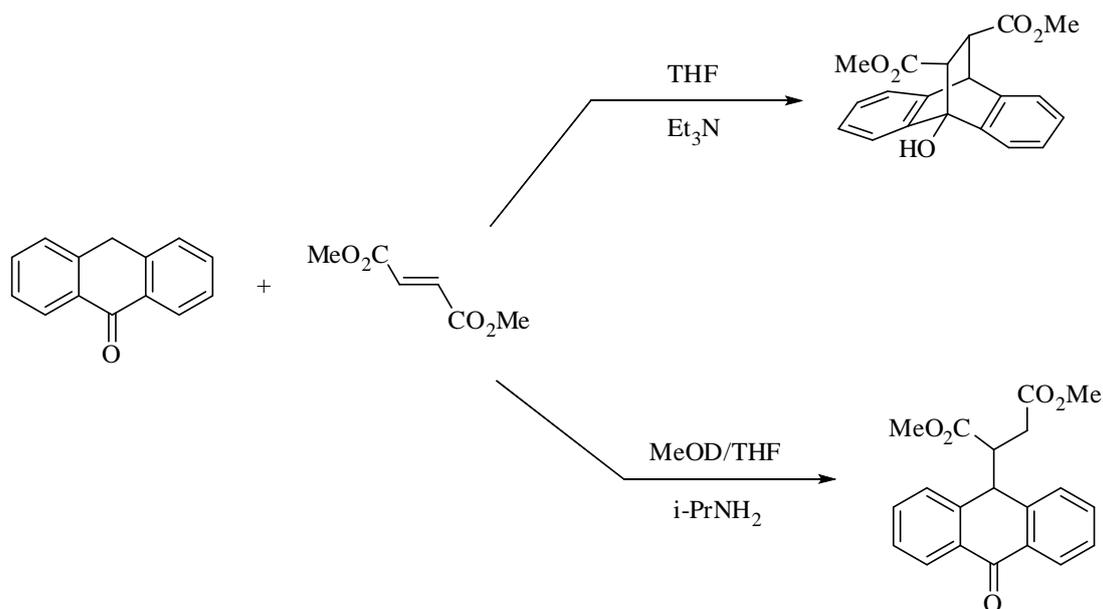


Figure 2.28 : Influence des solvants utilisés sur la réaction entre l'anthrone et le diméthylfumarate

L'influence du méthanol est la même que dans le cas du N-méthylmaléimide, c'est-à-dire que le produit de cycloaddition se décompose en produit d'addition de Michaël (figure 2.28). Le fumaronitrile et le maléonitrile ont également des réactivités similaires et sont tous les deux plus réactifs que le fumarate de diméthyle. Les cycloadditions sont quantitatives et complètement stéréospécifiques et ont lieu avec rétention de la géométrie du diénophile.¹⁴² En ce qui concerne le mécanisme, il peut s'agir d'un processus concerté comme pour les réactions de Diels-Alder classiques ou bien un processus en deux étapes : addition de Michaël puis réaction d'aldolisation. Ces deux alternatives sont illustrées pour l'anthrone avec l'acrylate de méthyle pour diénophile (figure 2.29). Les trois intermédiaires anioniques sont nommés A, M et C. L'étape C→M apparaît probable étant donné que CH peut être converti en MH sans passer de nouveau par AH (figure 2.29). En effet, aucune deutération n'est observée en position de tête de pont C-10 du cycloadduit lorsque la réaction est réalisée dans un mélange de méthanol deutéré et de THF. La formation irréversible du cycloadduit avec le N-méthylmaléimide a été également démontrée en mélangeant le cycloadduit et du 1,3-diphénylisobenzofurane dans le DMF pendant trois jours. Si du maléimide avait été reformé dans ces conditions, il aurait été piégé de manière irréversible avec le diphénylisobenzofurane mais ce cycloadduit n'a pas été détecté. Sous les conditions faiblement basiques employées, il n'y a pas de preuves que l'étape MH→CH se produise. La présence de méthanol vis-à-vis du ratio des deux produits donne des informations en faveur du mécanisme le plus plausible. En effet, on détecte rapidement le produit d'addition de Michaël lorsque du méthanol est ajouté. On pourrait dans un premier temps penser que M est formé et que cette espèce est stabilisée en présence d'un solvant polaire protique. M peut donner ensuite C. Cependant, le ratio des deux produits CH/MH diminue au cours du temps. CH est donc formé dans un premier temps puis est converti en MH lors d'une réaction plus lente. On peut pencher favorablement pour un mécanisme concerté.

¹⁴² Koerner, M.; Rickborn, B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2662.

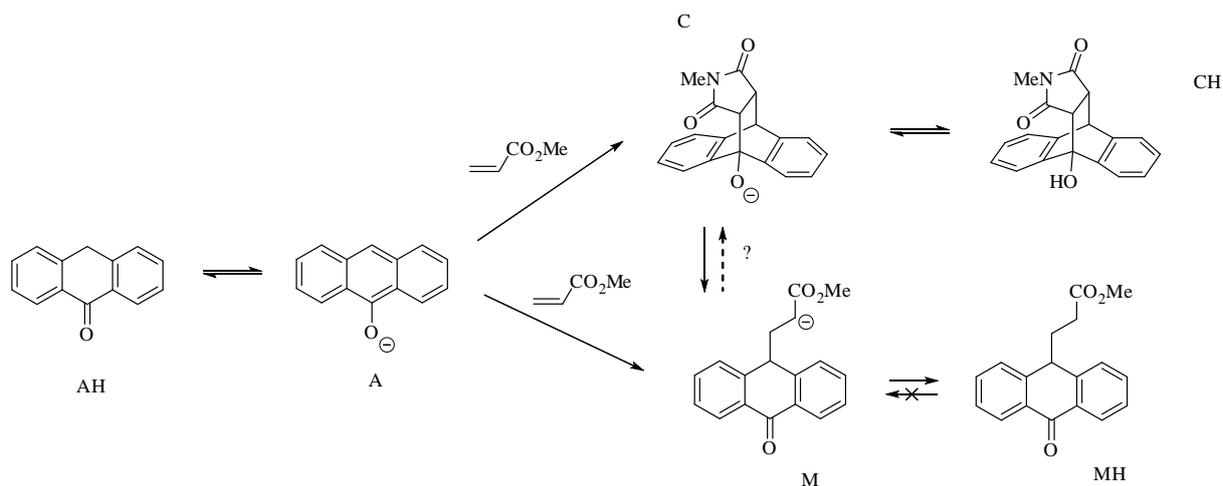


Figure 2.29 : Schéma montrant les deux processus possibles : concerté ou en deux étapes pour l'addition de l'anthrone sur l'acrylate de méthyle

De plus, pour expliquer la stéréospécificité de la cycloaddition, un mécanisme concerté comme pour la réaction de Diels-Alder peut être à nouveau envisagé tout comme un mécanisme en deux étapes où la deuxième étape (fermeture de cycle) est plus rapide que la rotation autour de la liaison simple formée après addition de Michaël. L'addition de Michaël peut générer deux intermédiaires *syn* et *anti*. Dans le cas de l'intermédiaire *anti*, une rotation de 180° autour d'une liaison C-C(10) est nécessaire sans que la rotation de la liaison entre les deux carbones porteurs des groupements esters ne se produise (figure 2.30). Ceci semble peu probable. On peut en conclure que les réactions entre l'anthrone et les diénophiles sont des réactions de Diels-Alder concertées.

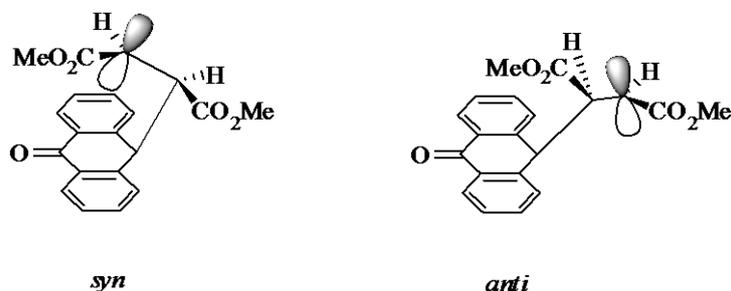


Figure 2.30 : Intermédiaires *syn* et *anti* pouvant être générés lors de l'addition de Michaël

Enfin la vitesse de réaction peut être accélérée dans le cas de diénophiles peu réactifs par ajout de sels de lithium comme cocatalyseurs. On observe un effet de synergie entre la triéthylamine et le perchlorate de lithium par exemple puisque qu'aucun de ces deux composés n'est capable de catalyser la réaction.¹⁴³

Précédemment, les catalyseurs azidophosphatranes greffés sur silice mésoporeuse de type SBA-15 ont été testés en catalyse de Diels-Alder basico-catalysée avec l'anthrone et la 3-hydroxy-2-pyrone.

¹⁴³ Harrison, R.; Rickborn, B. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1711-1713.

Ainsi un protocole avec 1 mol% du catalyseur put être mis au point pour l'anthrone avec la N-méthylmaléimide et le fumarate de diméthyle. La plus faible réactivité de ce dernier diénophile se manifeste par une durée plus longue pour pouvoir obtenir des rendements du même ordre que ceux avec le maléimide. Pour la 3-hydroxy-2-pyrone, il fut nécessaire de diminuer la charge catalytique à 0,5 % mol. en raison de la très grande réactivité du diène. Enfin la réaction entre la 3-hydroxy-2-pyrone et le fumarate de diméthyle n'a pas abouti à la formation du produit attendu (figure 2.31).

Notre but était donc de voir si la présence d'une cavité au sein de la superbasse avait une influence sur l'activité du catalyseur dans le cas des réactions de Diels-Alder basico-catalysée.

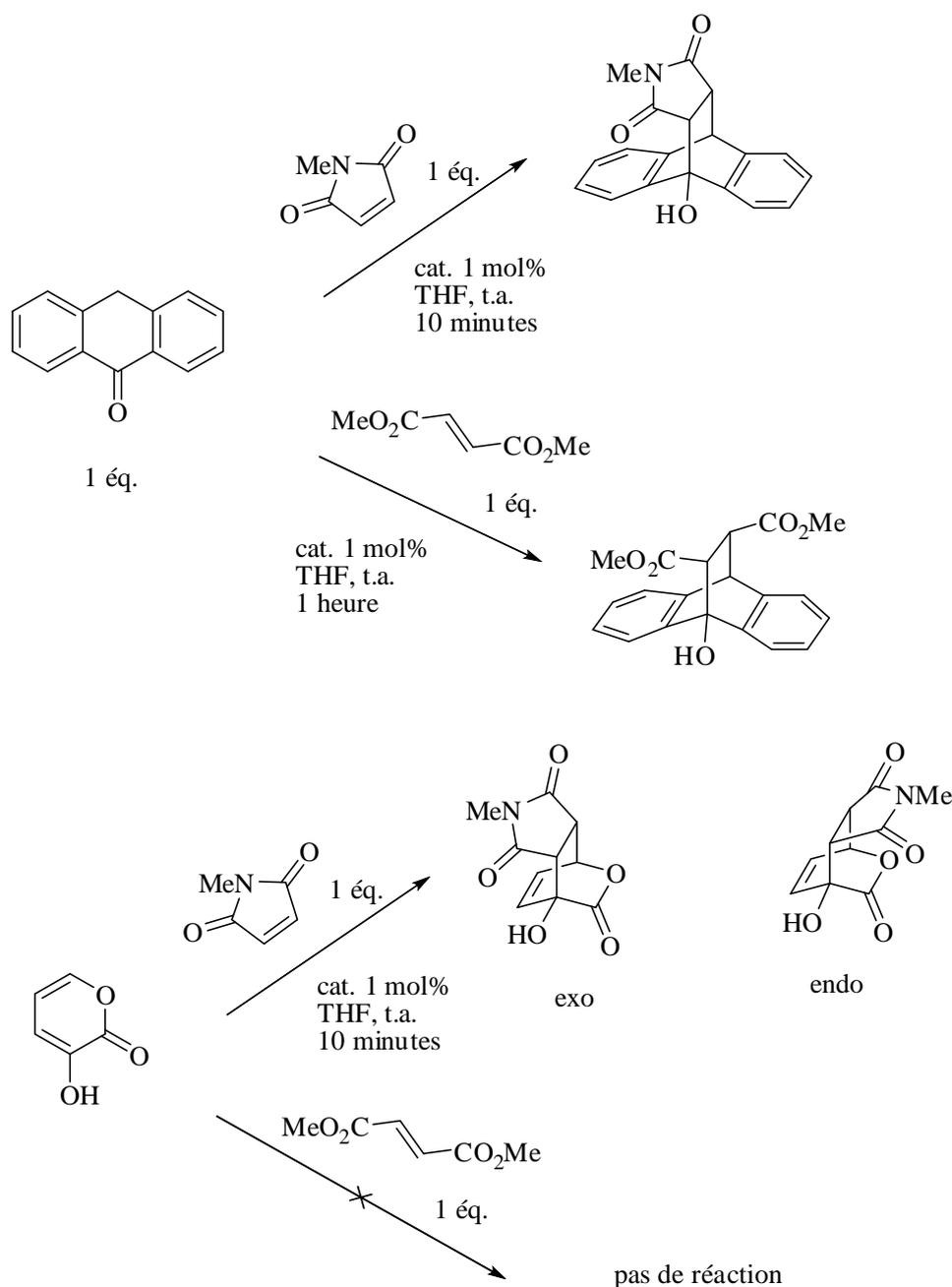


Figure 2.31 : Réactions de Diels-Alder catalysées par les azidophosphatranes

4.2 Application d'une superbase en catalyse supramoléculaire

Il fut décidé de comparer l'activité de **69** avec son modèle **75**. Pour des raisons de facilité de mise en œuvre, l'estimation des rendements réactionnels des différentes catalyses a été réalisée par RMN ^1H . Après chaque prélèvement, le milieu réactionnel est neutralisé avec une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane. Ce processus d'analyse nécessite l'utilisation d'un étalon interne, molécule inerte dans le mélange et soluble, introduite en proportion pré-définie par rapport au

réactif de départ en défaut. Il faut s'assurer de l'absence de recouvrement entre les signaux de l'étalon et ceux des produits d'arrivée et des produits de départ. Pour les réactions de Diels-Alder étudiées, l'étalon qui fut choisi est le 2,4-dibromomésitylène (DBM) qui est soluble dans beaucoup de solvants organiques et qui présente deux singulets distincts en RMN ^1H à 2,6 et 2,3 ppm. Les conditions basiques utilisées n'interfèrent avec l'étalon. Pour la silylation des alcools, l'étalon interne qui fut utilisé est le 2-méthoxynaphtalène, le dibromomésitylène n'étant, quant à lui, pas soluble dans l'acétonitrile.

4.2.1 Mise au point des conditions pour la réaction de silylation des alcools

La première réaction qui fut testée pour comparer les performances catalytiques de la superbase modèle et la superbase supramoléculaire est la réaction de silylation des alcools. Trois substrats furent choisis pour comparer les vitesses de réaction : un alcool primaire, le cyclohexylméthanol, un alcool secondaire, le menthol et un phénol, le 4-méthyl-2-méthoxyphénol (figure 2.32). La réaction est réalisée en présence d'un agent de silylation, le t-butyldiméthylchlorosilane, en présence de triéthylamine dans l'acétonitrile deutéré. Les prélèvements sont neutralisés avec une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane.

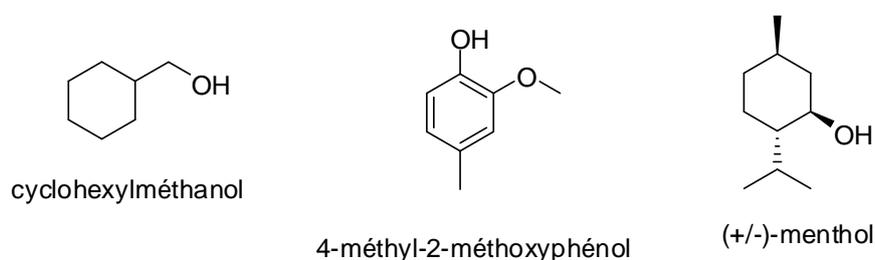


Figure 2.32 : Structures des trois alcools utilisés lors de l'étude de la silylation d'alcools

La figure 2.33 montre les suivis cinétiques pour le cyclohexylméthanol. On peut noter une nette diminution de la vitesse pour la superbase supramoléculaire **69** par rapport à la base modèle **75** : la vitesse est divisée par 6. Pour le menthol, la diminution de l'activité catalytique est très marquée puisqu'un rendement de 10% n'est pas dépassé avec la superbase engagée alors qu'une bonne activité est conservée dans le cas de la superbase modèle.

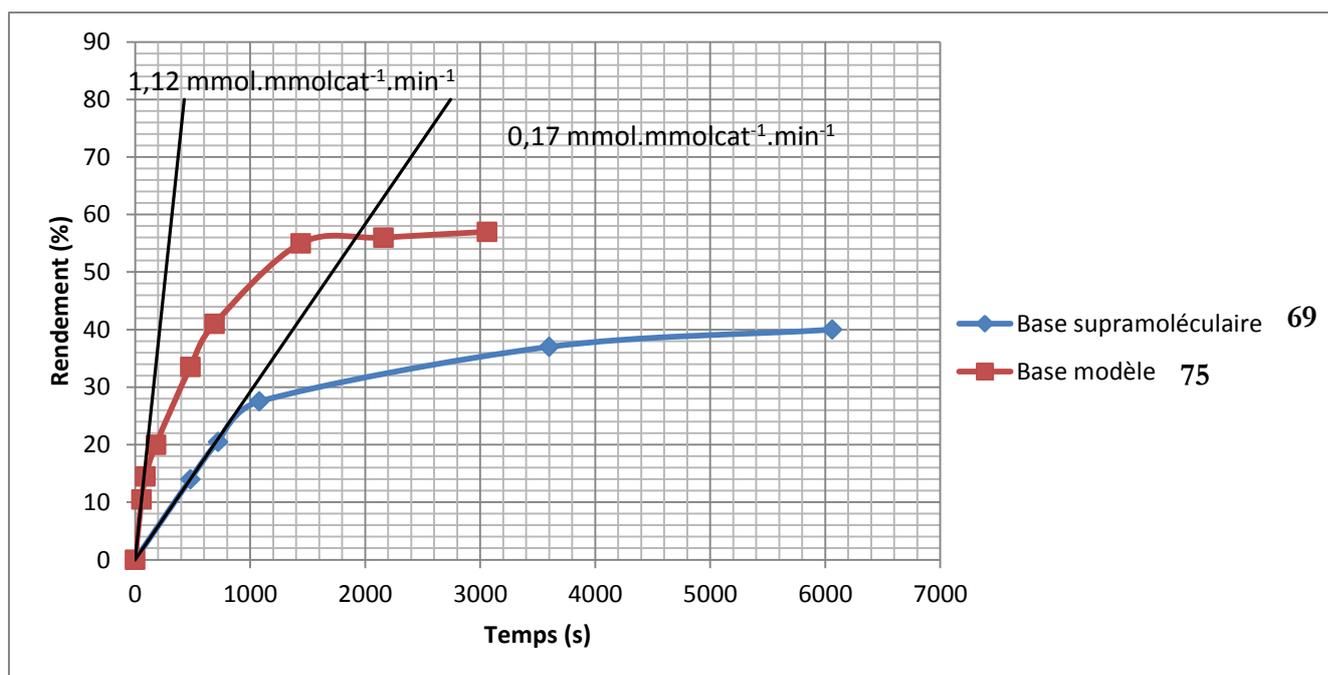


Figure 2.33: Suivis cinétiques de la silylation du cyclohexylméthanol avec la base supramoléculaire **69** et son modèle **75**

La figure 2.34 montre les suivis cinétiques effectués pour le 4-méthyl-2-méthoxyphénol. On peut noter également une nette diminution de la vitesse dans le cas de la superbase supramoléculaire **69**. On peut également remarquer que les vitesses initiales dans le cas où la superbase supramoléculaire **69** est utilisée sont les mêmes pour les deux alcools (cyclohexylméthanol et 4-méthyl-2-méthoxyphénol). Ceci pourrait s'expliquer peut-être par une étape cinétiquement déterminante identique pour ces deux alcools qui serait l'attaque du phosphore sur le silicium pour former l'espèce activée et ensuite l'étape plus rapide serait l'attaque nucléophile des alcools sur cette espèce activée. Dans le cas de la superbase modèle **75**, l'étape cinétiquement déterminante serait l'attaque des alcools sur l'espèce activée, les vitesses initiales sont donc différentes puisqu'elles dépendent de la nucléophilie des deux alcools.

La figure 2.35 montre quant à elle le suivi cinétique effectué pour le menthol avec la base modèle **75** seulement puisqu'avec la base supramoléculaire, le rendement ne dépasse pas 10%.

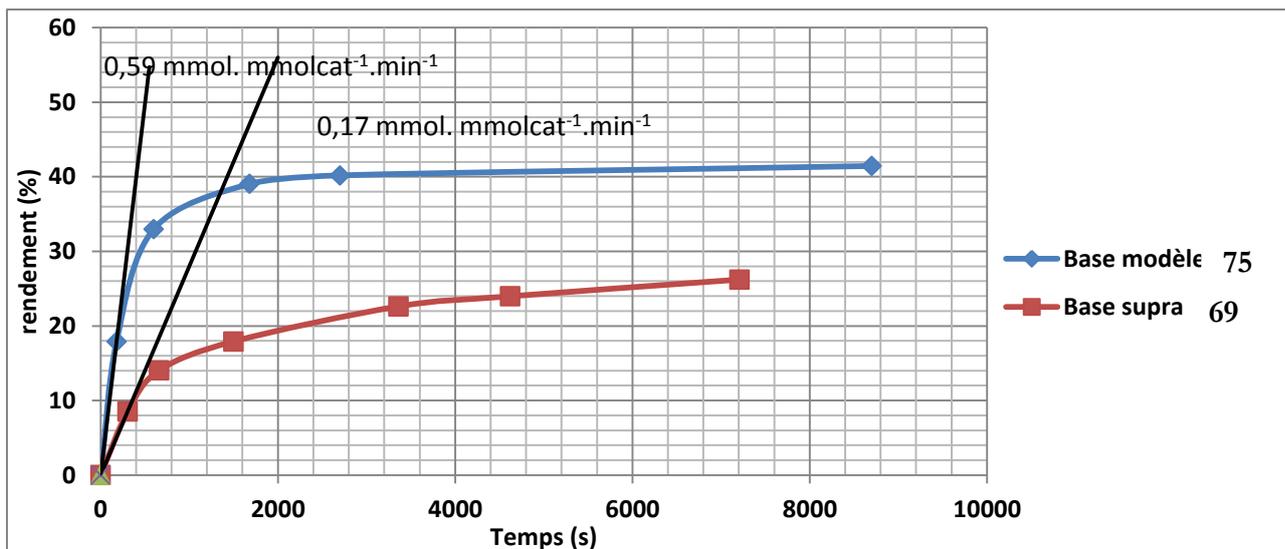


Figure 2.34 : Suivis cinétiques de la silylation du 4-méthyl-2-méthoxyphénol avec la base supramoléculaire 69 et son modèle 75

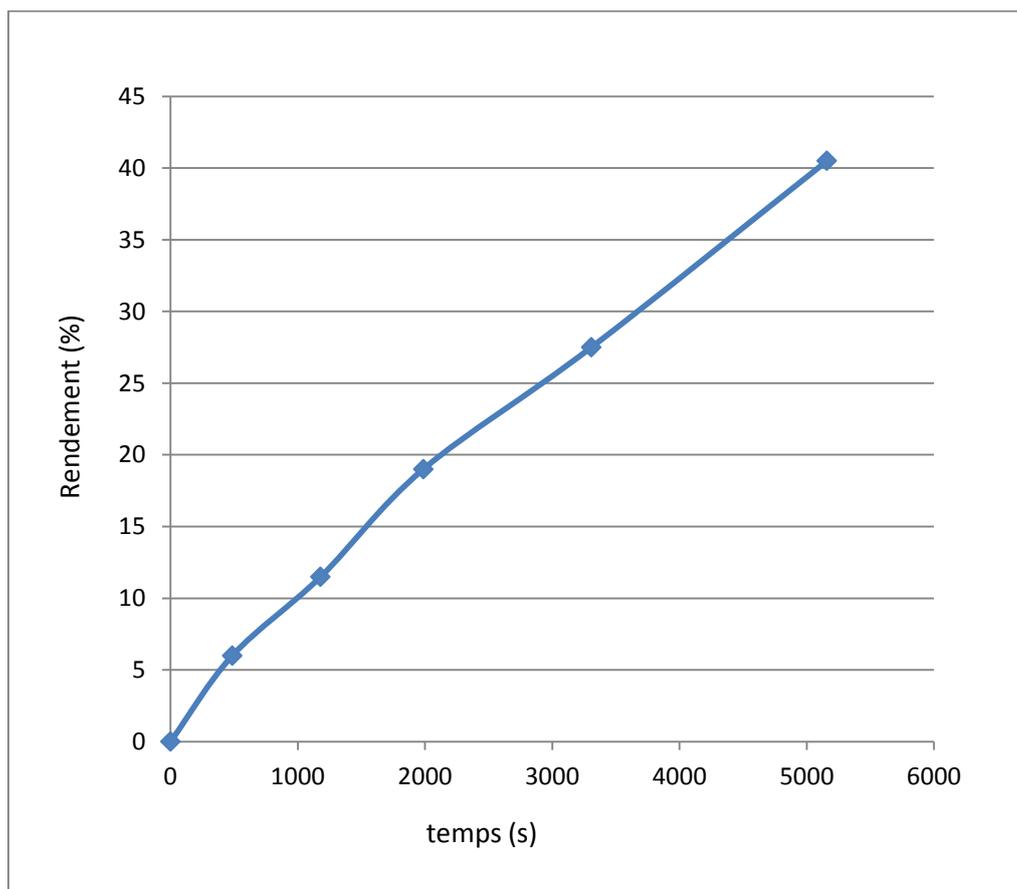


Figure 2.35 : Suivi cinétique de la silylation du (+/-)-menthol avec la superbase modèle 75

La deuxième réaction qui fut étudiée est la réaction de Diels-Alder basico-catalysée.

4.2.2 Mise au point des conditions catalytiques pour les réactions de Diels-Alder

Les conditions de réaction pour l'anthrone et le N-méthylmaléimide ainsi pour le fumarate de diméthyle sont les mêmes que pour les catalyseurs supportés. Un suivi cinétique a pu être réalisé pour la réaction de l'anthrone avec le fumarate de diméthyle mais pas avec le N-méthylmaléimide étant donné que la réaction est trop rapide. Après neutralisation, le THF est évaporé et le résidu est évaporé dans le chloroforme deutéré pour permettre une estimation du rendement par RMN ¹H. Le catalyseur **75** fut le premier à être testé pour la réaction entre l'anthrone et le N-méthylmaléimide. Un premier essai avec une charge catalytique à 1% donna un rendement quantitatif. Un essai avec la base supramoléculaire **69** avec une charge à 1% permit également d'obtenir un rendement quantitatif.

Pour les réactions d'addition des deux diénophiles sur la 3-hydroxy-2-pyrone, le solvant chloroforme utilisé pour les azidophosphatranes fut changé en faveur du THF en raison de la capacité des superbases à arracher le proton du chloroforme. D'autre part, le produit de cycloaddition du N-méthylmaléimide sur la 3-hydroxy-2-pyrone étant insoluble dans le chloroforme deutéré, le *d*₆-DMSO fut choisi comme solvant RMN. Le diène de départ étant dissymétrique, il fut nécessaire d'estimer les rendements des deux produits d'addition *endo* et *exo*. Les catalyseurs azidoazosphatranes n'avaient pas donné de résultats positifs pour la réaction du fumarate de diméthyle sur ce diène. Néanmoins, le catalyseur **75** permit de réaliser la réaction.

4.2.3 Résultats catalytiques sur l'anthrone

Un premier tableau regroupant les rendements du catalyseur supramoléculaire **69** et de son analogue **75** concernant l'addition du N-méthylmaléimide et du fumarate de diméthyle sur l'anthrone est donné ci-dessous (tableau 2.4). Le tableau contient les essais réalisés en l'absence de catalyseur et en présence de triéthylamine à 1% de charge catalytique.

Tableau 2.4 : Rendements obtenus pour les réactions entre l'anthrone et deux diénophiles catalysées par **75**, **69** et la triéthylamine

Entrée	Catalyseur	Rendement (%)	
		Anthrone + N-méthylmaléimide	Anthrone + Fumarate de diméthyle
1	—	<1	<1
2	75	100	95
3	69	95	100
4	Et₃N	38	3

Les résultats consignés dans le tableau nous permettent de constater que les catalyseurs proazaphosphatranes moléculaire et supramoléculaire montrent une bonne activité dans la réaction d'addition du N-méthylmaléimide et du fumarate de diméthyle sur l'anthrone. Le catalyseur de référence Et_3N , à charge catalytique équivalente est bien moins actif que les proazaphosphatranes.

4.2.4 Etude cinétique comparative du catalyseur supramoléculaire et de son modèle

Afin d'effectuer un suivi cinétique pour comparer les performances catalytiques du proazaphosphatranes supramoléculaire et de son analogue, il faut choisir une réaction n'arrivant pas trop rapidement à complétion. Le fumarate de diméthyle étant un diéophile moins réactif que le N-méthylmaléimide, la cinétique d'addition du fumarate constitue une réaction de choix pour un suivi cinétique. Les suivis cinétiques ont été réalisés dans les mêmes conditions. Sur les différentes courbes, on peut tracer la tangente de la courbe au temps initial de la réaction. En comparant les vitesses initiales pour les différents catalyseurs, on peut alors comparer leurs activités catalytiques. Les courbes ci-après montrent les suivis cinétiques effectués pour les deux superbases. On peut remarquer qu'une baisse de réactivité est observée pour la superbase supramoléculaire, plus précisément que la vitesse de la réaction est divisée par deux par rapport à la superbase modèle (figure 2.36). On peut noter que cette baisse de réactivité est cohérente avec la cinétique de transfert de proton qui était déjà fortement ralentie en raison de l'encombrement stérique apportée autour du phosphore.

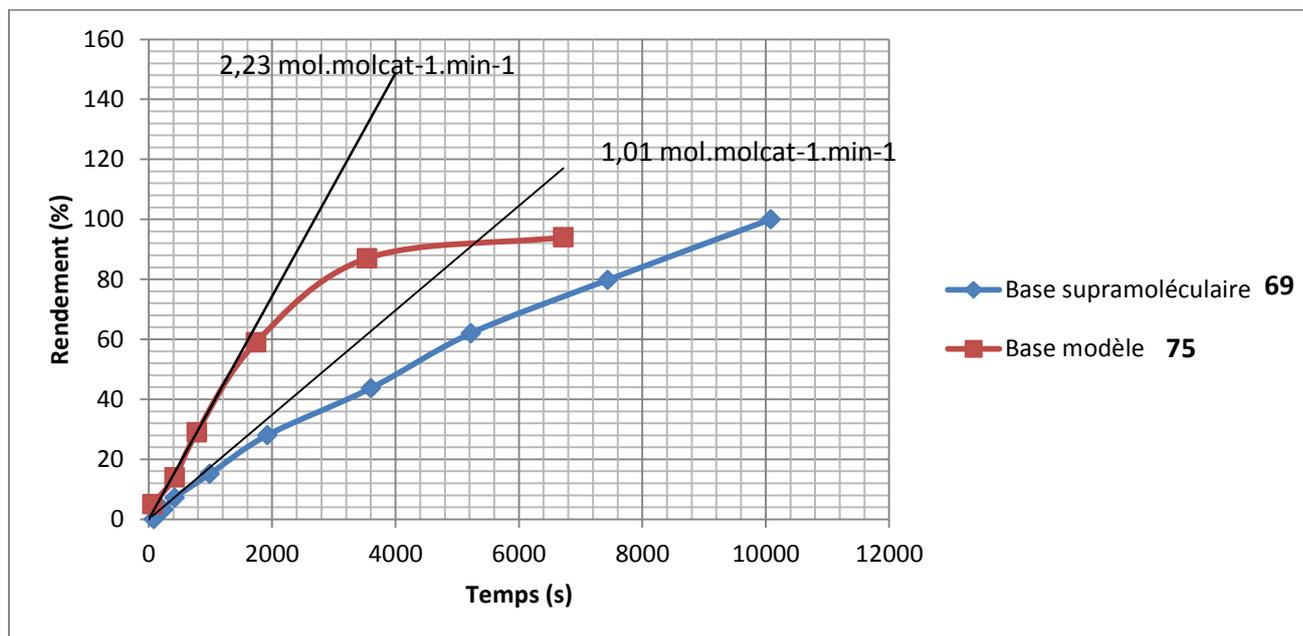


Figure 2.36 : Suivis cinétiques de la réaction entre l'anthrone et le fumarate de diméthyle avec la superbase encage 69 et son modèle 75

4.2.5 Résultats catalytiques sur la 3-hydroxy-2-pyrone

Contrairement aux azidoazaphosphatranes qui ne purent pas catalyser la réaction d'addition du fumarate de diméthyle sur la 3-hydroxy-2-pyrone, la superbasse **75** de type azaphosphatrane permit de réaliser la réaction. La réaction permet d'obtenir deux produits diastéréoisomères avec un excès diastéréoisomérique de 19,8% (figure 2.37). Les signaux des deux diastéréoisomères ne furent pas attribués, on ne sait donc pas en faveur de quel diastéréoisomère est l'excès.

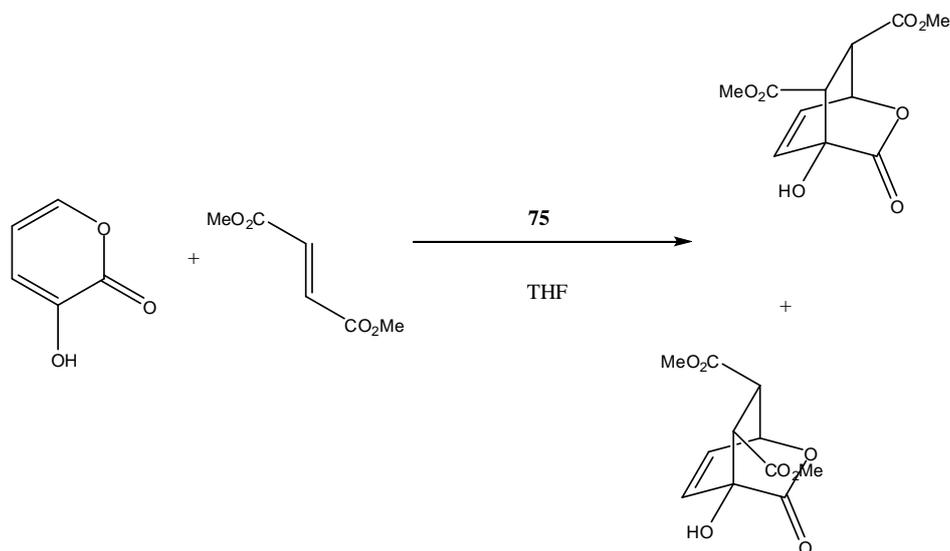


Figure 2.37 : Réaction entre la 3-hydroxy-2-pyrone et le fumarate de diméthyle catalysée par **75** conduisant aux deux diastéréoisomères

De façon étonnante, la superbasse supramoléculaire **69** ne catalysa pas la réaction. Un blocage cinétique semble se produire, étayant l'idée que l'encombrement stérique autour de l'atome de phosphore semble ralentir la réaction.

L'addition du *N*-méthylmaléimide sur la 3-hydroxy-2-pyrone fut ensuite étudiée. Cette réaction génère également deux produits diastéréoisomères selon l'approche des deux réactifs. La réaction fut étudiée avec les deux catalyseurs proazaphosphatranes **69** et **75** et également les catalyseurs azidophosphatranes dont les structures sont rappelées figure 2.38.

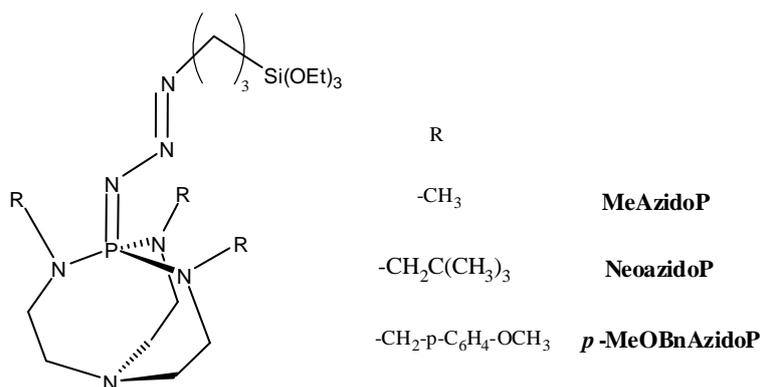


Figure 2.38 : Rappel des structures des catalyseurs azidophosphatanes

Le tableau 1.5 de catalyse rapporte les excès diastéréoisomériques et permet ainsi d'effectuer des comparaisons entre les différents catalyseurs. On peut noter que tous les catalyseurs sont efficaces pour catalyser la réaction d'addition. L'absence de catalyseur (tableau 2.5, entrée 1) ne permet pas de détecter l'un ou l'autre des deux produits. La triéthylamine qui s'était révélée un catalyseur peu efficace dans le cas de l'addition des deux diénophiles sur l'antrone est un catalyseur très efficace pour la réaction d'addition du maléimide sur la 3-hydroxy-2-pyrone. Les catalyseurs azidophosphatanes sont globalement moins efficaces que la triéthylamine. Néanmoins les catalyseurs azaphosphatanes se montrèrent tout aussi efficaces que la triéthylamine. En ce qui concerne la diastéréosélectivité *endo/exo*, les azidophosphatanes présentent une sélectivité allant de moyenne (73%) à bonne (90%). Les azaphosphatanes quant à eux présentent une diastéréosélectivité moindre en particulier dans le cas de la base modèle **75** (43,5%) ce qui est probablement dû à l'augmentation de la réactivité au détriment de la diastéréosélectivité (tableau 2.5, entrée 6). On peut noter également que l'encapsulation de la superbase **69** a pour conséquence une augmentation de la diastéréosélectivité (71%) (tableau 2.5, entrée 6). On montre ainsi que l'on peut ainsi augmenter la diastéréosélectivité par confinement du centre réactif (le phosphore) au sein d'une structure de type hémicryptophane certainement par diminution de la réactivité de cette superbase. Ceci est un résultat très encourageant pour la catalyse asymétrique puisque ceci permettrait peut-être d'effectuer des dédoublements cinétiques d'alcools chiraux.

Tableau 2.5 : Rendement des produits endo et exo et excès diastéréoisomérique pour l'addition du N-méthylmaleimide sur la 3-hydroxy-2-pyrone

Entrée	Système catalytique (1 mol%)	Rendement (%)		Excès diastéréoisomérique (%)
		Produit endo	Produit exo	
1	–	–	–	–
2	Et ₃ N	88	3,5	92
3	MeAzidoP	44	6,5	74
4	NeoazidoP	81	7,5	83
5	<i>p</i> -MeOBnAzidoP	95	5	90
6	75	72	28	43,5
7	69	86	14	71

On peut donc conclure que la présence de la cavité entraîne une diminution des cinétiques des réactions de Diels-Alder et de silylation des alcools. Si les rendements obtenus avec la base supramoléculaire sont moins bons qu'avec la base modèle dans le cas de la silylation des alcools, ils restent compétitifs dans le cas de la réaction de Diels-Alder.

5. Vers la catalyse asymétrique

5.1 Introduction

Le fort succès des proazaphosphatranes en catalyse conduisit l'équipe de Verkade ainsi que d'autres à développer une forme chirale de ces catalyseurs afin de les utiliser en catalyse asymétrique. Plusieurs stratégies consistent à introduire de manière asymétrique les groupements sur les groupements méthylène en position β du phosphore (figure 2.39).

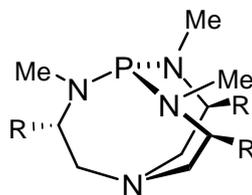


Figure 2.39 : Proazaphosphatrane possédant des groupements chiraux sur les groupements méthylène en position β du phosphore

Enfin, il existe une stratégie visant à introduire des groupements chiraux sur les atomes d'azote équatoriaux (figure 2.40).

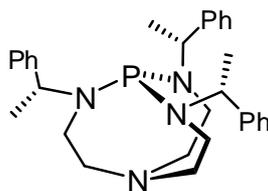


Figure 2.40 : Proazaphosphatane possédant des groupements chiraux sur les atomes d'azote équatoriaux

La première synthèse d'un proazaphosphatane chiral énantiopure remonte à 1998 par l'équipe de Yamamoto.¹⁴⁴ La chiralité est introduite à partir d'un dérivé de la (S)-proline. L'acide aminé put servir de précurseur pour les trois bras aminoéthyle du tren. La fonction acide de l'acide aminé protégé sur sa fonction amine fut transformée en amine. Le produit est mis à réagir avec l'acide aminé N-protégé. L'amide obtenu est ensuite réduit par LiAlH_4 . L'intermédiaire obtenu est à nouveau mis à réagir sur un équivalent d'acide aminé N-protégé et la fonction amide est à nouveau réduite. La débenzylation des azotes s'effectue par hydrogénation au palladium permettant ainsi d'obtenir le ligand tren. L'introduction du phosphore avec le réactif $\text{PCl}(\text{NMe}_2)_2$ permet d'obtenir l'azaphosphatane qui peut être ensuite déprotoné pour donner le proazaphosphatane correspondant (figure 2.41).

¹⁴⁴ Ishihara, K.; Karumi, Y.; Kondo, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 5692-5695.

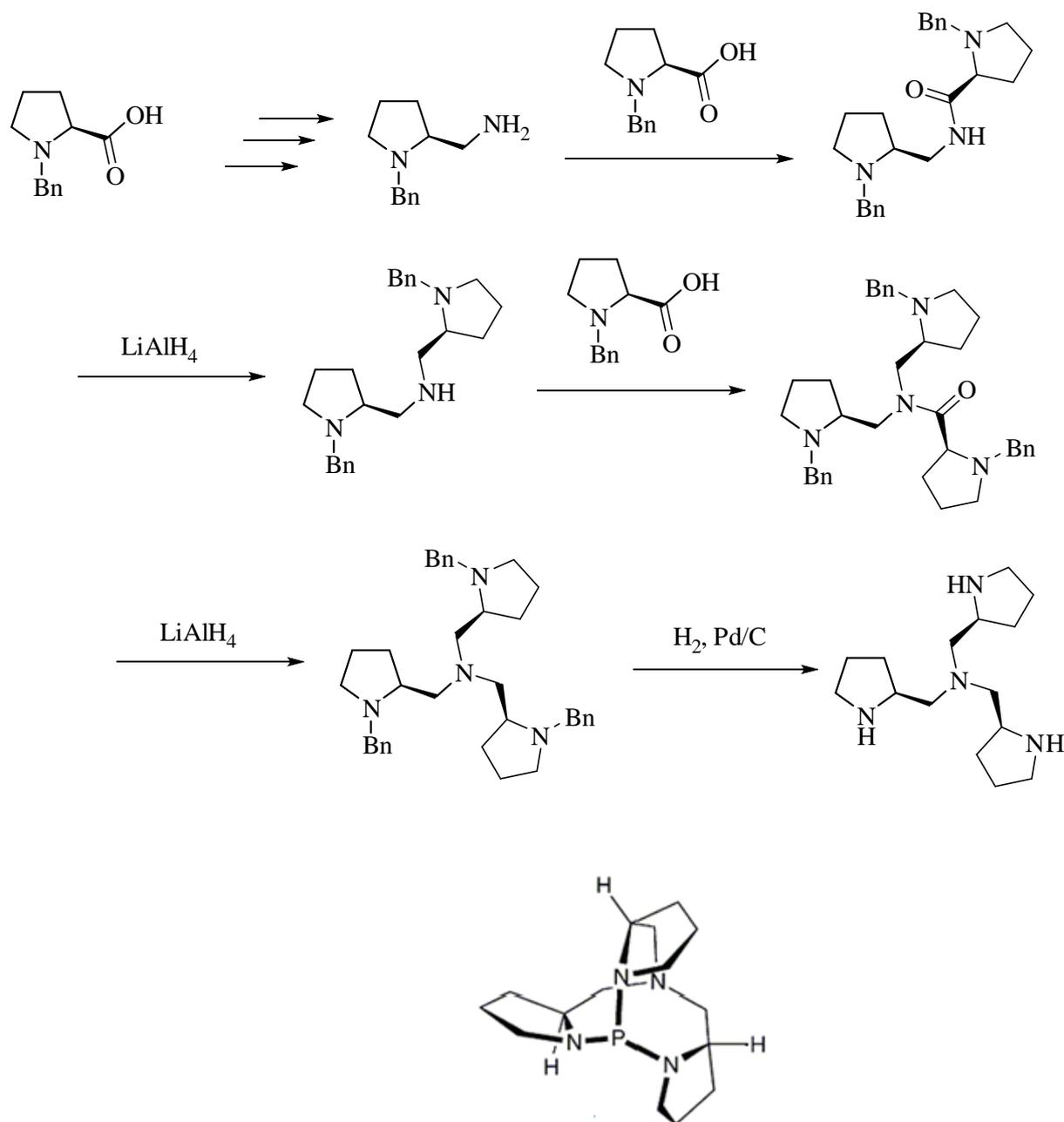


Figure 2.41 : Voie de synthèse du tren chiral de Yamamoto et structure du proazaphosphatrane correspondant

L'équipe de Yamamoto tenta d'appliquer le catalyseur à deux réactions. Le dédoublement du 1-phényléthanol par silylation par le catalyseur fut un échec et l'éthylation du benzaldéhyde par le diéthylzinc ne permit que d'obtenir un produit d'addition avec 15% d'excès énantiomérique.

Une autre stratégie développée par l'équipe de Moberg¹⁴⁵ est basée sur l'utilisation d'une aziridine énantiopure obtenue par la cyclisation d'un amino alcool.¹⁴⁶ La condensation de l'ammoniac sur l'aziridine permet d'obtenir le ligand tren énantiopur (figure 2.42).

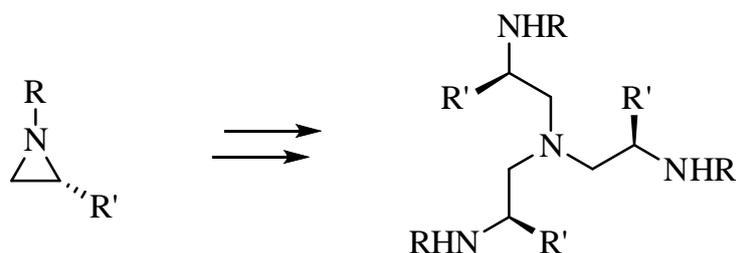


Figure 2.42 : Obtention de tren chiraux à partir des aziridines

Verkade publia, quant à lui, une autre stratégie basée sur une triple amination réductrice à partir d'un aldéhyde énantiopur suivant une procédure décrite par Raymond.¹⁴⁷ Verkade adapta le protocole afin d'obtenir un proazaphosphatrane tirant sa chiralité de la (S)-phénylalanine (figure 2.39 avec R = CH₂Ph).¹⁴⁸ Les différentes réactions testées avec le proazaphosphatrane issu de la (S)-phénylalanine ne permirent pas d'obtenir un excès énantiomérique (addition du TMS-CN sur le benzaldéhyde, réarrangement des époxydes méso en alcool allylique ou encore l'addition du cyanure allylique sur le benzaldéhyde). La grande distance séparant le phosphore réactif des centres stéréogènes du proazaphosphatrane pourrait expliquer les résultats médiocres en termes d'excès énantiomérique.

Verkade publia en 2000 une stratégie permettant l'obtention d'un azaphosphatrane possédant des substituants chiraux sur les atomes d'azote équatoriaux (figure 2.43). La stratégie consiste à effectuer un couplage peptidique entre une amine énantiopure et l'acide nitrilotriacétique. Après réduction des fonctions amide, on aboutit au ligand tren énantiopur¹⁴⁹ dans lequel on peut introduire le phosphore pour obtenir le proazaphosphatrane chiral énantiopur.

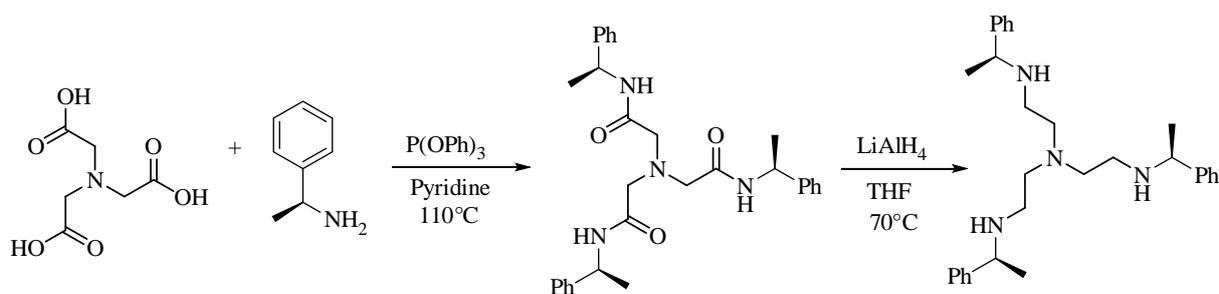


Figure 2.43 : Voie de synthèse mise au point par Verkade permettant d'obtenir des trens avec groupements chiraux sur les atomes d'azote équatoriaux

¹⁴⁵ Lake, F.; Hagberg, L.; Svensson, M.; Moberg, C. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **2000**, *65*, 570-576.

¹⁴⁶ Cernerud, M.; Adolfsson, H.; Moberg, C. *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 2655-2661.

¹⁴⁷ Hajala, S. P.; Johnson, A. R.; Xu, J.; Sunderland, C. J.; Cohen, S. M.; Caulder, D. L.; Raymond, K. M. *Inorg. Chem.*, **2000**, *40*, 3208-3216.

¹⁴⁸ You, J.; Wroblewski, A. E.; Verkade, J. G. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 7877-7883.

¹⁴⁹ Liu, X.; Ilankumaran, P.; Guzei, I. A.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 701-706.

Cette superbases fut la seule à conduire à une application réussie. Des azidos chiraux furent également couplés à la superbases par une réaction de Staudinger. Les azidophosphatranes diastéréoisomères ainsi obtenus se révélèrent différenciables en RMN ^{31}P . La molécule put donc être utilisée en tant qu'agent chiral de déplacement chimique afin d'évaluer la pureté d'azidos chiraux par RMN ^{31}P .

Le proazaphosphatranes développé par Yamamoto ne donna que des résultats médiocres probablement parce que les centres stéréogènes se situent sur la partie inférieure de la superbases, ce qui est probablement trop éloigné du centre réactif, ce qui ne permet pas aux réactifs de « sentir » la chiralité même si la structure est rigide. Les superbases développées par Verkade possédant les groupements chiraux sur les atomes d'azote équatoriaux qui sont plus proches du centre réactif mais la structure n'est pas rigide puisqu'il y a libre rotation de la liaison N-C. Notre idée était de combiner la proximité des centres stéréogènes sur les atomes d'azote et la rigidité des structures développées par Yamamoto grâce à des structures de type hémicryptophane. Nous allons donc voir comment on peut obtenir de tels hémicryptophanes ainsi qu'une voie de synthèse permettant d'obtenir des hémicryptophanes possédant des groupements chiraux sur les méthylènes en position β du phosphore. Nous allons commencer par voir comment on peut séparer un mélange racémique d'hémicryptophane tren.

5.2 Dédoublément d'un mélange racémique d'azaphosphatranes supramoléculaires

Nous avons vu lors de la présentation des hémicryptophanes que ceux-ci possèdent une chiralité inhérente due à la présence de l'unité CTV. La figure 2.44 présente la structure des deux énantiomères de $[\mathbf{69}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ qui ont été séparés avec la configuration *M* ou *P* de l'unité CTV. Des tentatives de séparation par chromatographie liquide sur phase chirale furent entreprises. Les tests des conditions de séparation ainsi que le choix de la colonne permettant la séparation ont été optimisés par une équipe de chimistes analytiques afin qu'ils mettent au point des conditions de dédoublément efficaces.¹⁵⁰

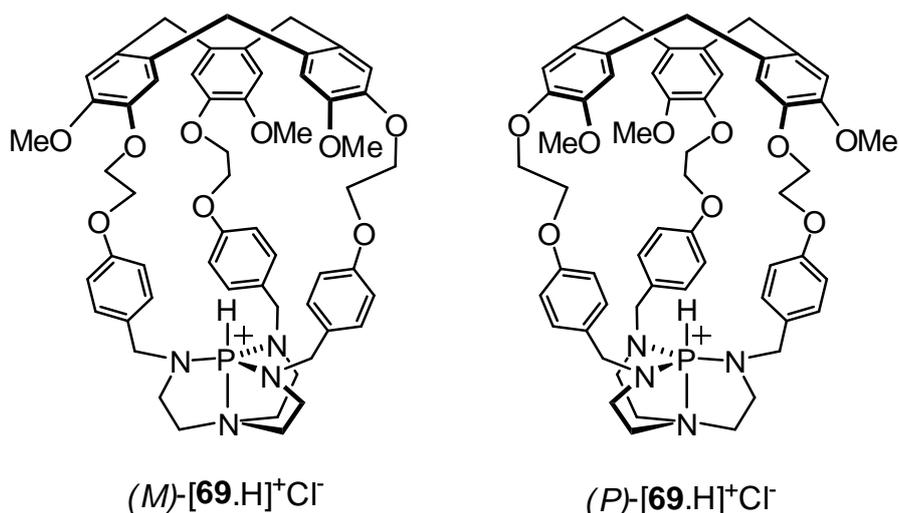


Figure 2.44 : Structures des deux énantiomères *M* et *P* de l'hémicryptophane **69**

¹⁵⁰ Chiral Technologies Europe, Parc d'innovation, 67404 Illkirch.

Le protocole de dédoublement emploie une colonne chirale de modèle Chiralpak IC. L'éluant est constitué d'un mélange EtOH/MeOH/TEA/TFA dans les proportions 50/50/0,5/0,3. Le dédoublement put être ainsi réalisé sur colonne semi-préparative. La figure 2.45 montre les chromatogrammes correspondant au mélange racémique et aux deux énantiomères purs élués sur cette même colonne avec un débit de $1\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$.

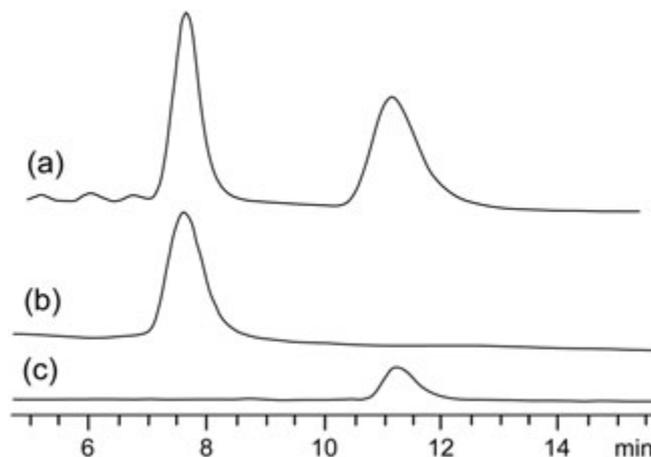


Figure 2.45 : Chromatogrammes: (a) du mélange racémique des deux énantiomères de **23**, (b) premier énantiomère élué, (c) deuxième énantiomère élué

Les deux énantiomères purent ainsi être isolés en quantités et puretés suffisantes (99 % d'excès énantiomérique pour l'énantiomère *P* dextrogyre et 97 % pour l'énantiomère lévogyre *M*). Les configurations absolues furent déterminées par dichroïsme circulaire électronique. Les spectres des deux énantiomères sont donnés sur la figure 2.46. L'attribution des configurations des unités CTV se fait par analogie avec les spectres obtenus pour d'autres hémicryptophanes tren qui ont été séparés précédemment.

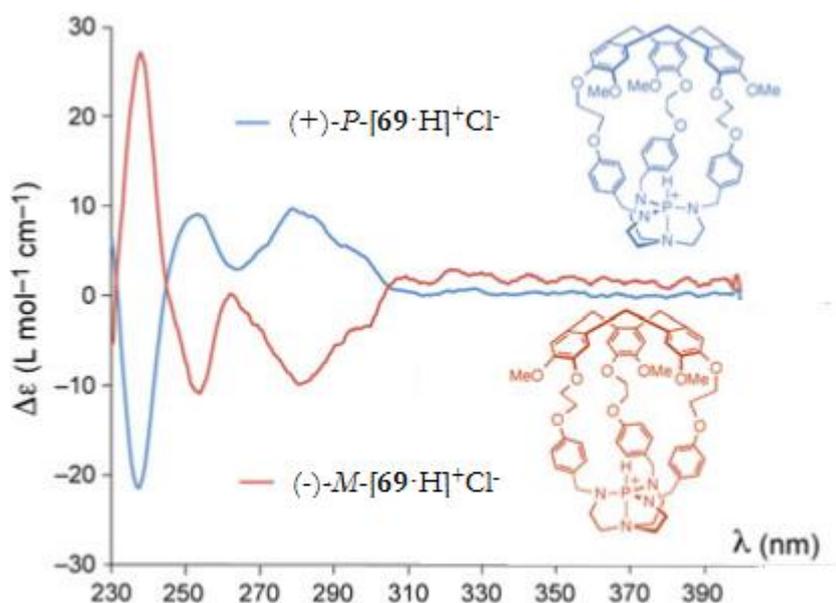


Figure 2.46: Spectres ECD des deux énantiomères de [69·H]⁺Cl⁻

5.3 Introduction de centres stéréogènes supplémentaires sur les hémicryptophanes

5.3.1 Hémicryptophanes possédant des centres asymétriques sur les positions benzyliques

5.3.1.1 Synthèses

L'introduction de centres stéréogènes peut se faire en adoptant l'ancienne voie de synthèse initialement adoptée pour synthétiser l'hémicryptophane tren mais en faisant réagir cette fois-ci une amine chirale de configuration connue (figure 2.48). L'avantage de cette stratégie est que l'on obtient à la fin, du fait de la chiralité de l'unité CTV, deux diastéréoisomères énantiomériquement purs que l'on peut séparer par des méthodes chromatographiques. Ce qui est intéressant dans cette voie de synthèse est que l'on introduit des groupements chiraux sur les atomes d'azotes équatoriaux mais à la différence des azaphosphtranes développés par Verkade, la structure rigide apportée par l'hémicryptophane pourrait réduire le nombre de stéréoisomères de conformation. Ceci pourrait peut-être augmenter les excès énantiomériques lors des essais des superbases en catalyse énantiosélective. Nous nous sommes intéressés à la synthèse des hémicryptophanes. Ceux-ci dérivent de l'hémicryptophane classique en changeant la *p*-méthoxybenzylamine par une amine chirale portant un groupement méthyle dont la stéréochimie est bien contrôlée. On a d'abord utilisé l'énantiomère *S* qui nous a permis de synthétiser les récepteurs triamides *M*-*SSS*-**81** et *P*-*SSS*-**81** ainsi que les récepteurs tren par réduction *M*-*SSS*-**82** et *P*-*SSS*-**82**. On a ainsi création de deux diastéréoisomères lors de la formation de l'unité CTV. Les deux diastéréoisomères portant les

fonctions amide ne purent être séparés par colonne de chromatographie mais par chromatographie sur couches minces préparatives. Les deux diastéréoisomères *M-SSS-82* et *P-SSS-82* obtenus par réduction purent ensuite être séparés par colonne de chromatographie puisque les deux produits possèdent par chance des rapports frontaux suffisamment différents lors de l'éluion par un mélange $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$ 90/10/2 ce qui a permis l'obtention de plus d'une centaine de milligrammes de chaque isomère. Ils ont donc été obtenus en 7 étapes avec un rendement global d'environ 3% à partir de l'acide nitrilotriacétique. L'utilisation de l'énantiomère R de l'amine commerciale nous a permis d'obtenir les produits *M-RRR-81*, *P-RRR-81*, *M-RRR-82* et *P-RRR-82* (figure 2.47).

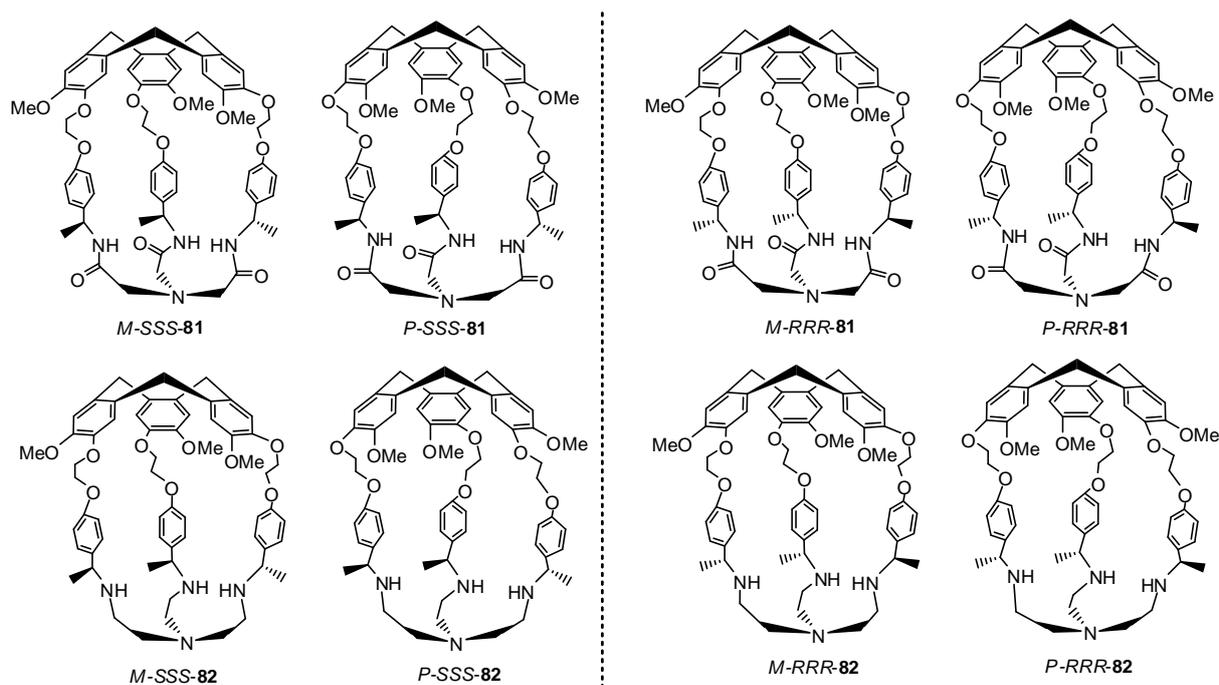


Figure 2.47 : Structures des différents isomères de 81 et 82

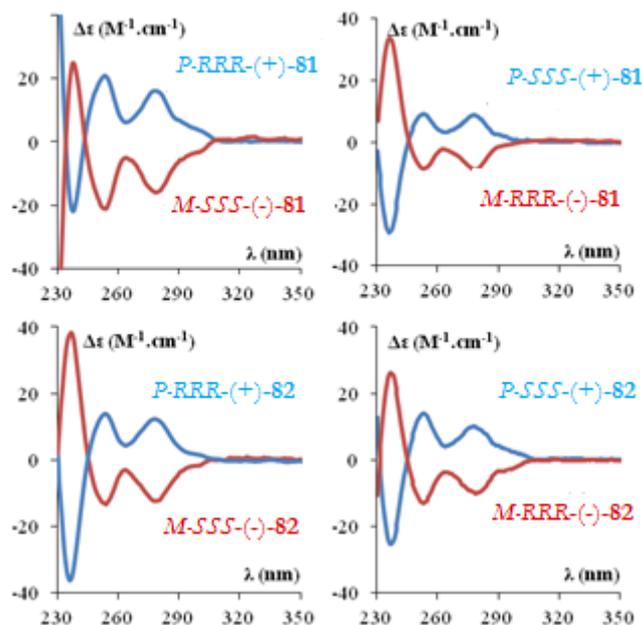


Figure 2.49 : Spectres de dichroïsme circulaire (CHCl_3 , 298K) des différents isomères de **81** et **82**. La colonne de gauche correspond aux premiers composés élués et celle de droite aux seconds

5.3.1.2 Etudes de complexation

Les propriétés de complexation de ces récepteurs énantiopurs vis-à-vis de l'octyl- β -D-glucopyranoside (Oct β Glc) et de l'octyl- α -glucopyranoside (Oct α Glc) ont été réalisées par titrage RMN ^1H dans le chloroforme. Des courbes de titrage ont donc été obtenues et elles ont pu être modélisées par le logiciel WinEQNMR2, ce qui fournit les valeurs des constantes d'association K_a suivantes (tableau 2.6 et 2.7):

Tableau 2.6 : Constantes d'association K_a (M^{-1}) obtenues par modélisation des courbes de titrage à l'aide du logiciel WinEQNMR2 entre les dérivés octylglucopyranosides et les différents hémicryptophanes amides **81** énantiopurs synthésés.

	<i>M</i> -RRR- 81	<i>P</i> -SSS- 81	<i>M</i> -SSS- 81	<i>P</i> -RRR- 81
Oct β Glc	224 ± 14	251 ± 16	1160 ± 35	406 ± 5
Oct α Glc	89 ± 1	18 ± 1	563 ± 14	209 ± 7

Tableau 2.7 : Constantes d'association K_a (M^{-1}) obtenues par modélisation des courbes de titrage à l'aide du logiciel WinEQNMR2 entre les dérivés octylglucopyranosides et les différents hémicryptophanes amines **82** énantiopurs synthésés.

	<i>M</i> -RRR- 82	<i>P</i> -SSS- 82	<i>M</i> -SSS- 82	<i>P</i> -RRR- 82
Oct β Glc	114 ± 3	148 ± 2	1031 ± 7	610 ± 14
Oct α Glc	20 ± 3	107 ± 4	501 ± 11	195 ± 2

L'analyse des résultats permet d'observer une diastéréosélectivité en faveur du substrat β . On peut également constater que les valeurs des constantes pour les énantiomères de **81** et leurs homologues de **82** sont assez proches. Ceci tend à montrer que les interactions mises en jeu par les deux types de récepteurs sont semblables. Il y a vraisemblablement interaction des groupements NH pour effectuer des liaisons hydrogène avec les substrats. Si l'on compare les différents stéréoisomères entre eux, les sélectivités observées ne semblent plus être gouvernées par la chiralité du chapeau CTV ou par celle des carbones asymétriques mais par l'ensemble des deux. Ceci ne paraît pas illogique puisque la chiralité du CTV et celle de la partie basse des hémicryptophanes ne sont pas indépendantes comme cela a déjà été démontré dans l'équipe avec les complexes de vanadium.^{151,152} Une forte diastéréosélectivité est ainsi obtenue en faveur du couple *M*-*SSS*/*P*-*RRR* par rapport au couple *M*-*RRR*/*P*-*SSS*. Il semble donc exister une complémentarité entre les deux éléments stéréogènes pour former une cavité capable d'accueillir les glucosides. Pour le cas du couple *M*-*RRR*/*P*-*SSS*, les deux centres stéréogènes forment un cas de mismatch où la cavité semble moins encline à accueillir les substrats. Enfin pour le cas du meilleur couple d'énantiomères *M*-*SSS*/*P*-*RRR*, une énantiosélectivité en faveur du composé *M* est observée.

Huit nouveaux hémicryptophanes énantiopurs ont donc été obtenus et leurs propriétés de reconnaissance vis-à-vis de glucosides ont été étudiées. Tous les récepteurs présentent une diastéréosélectivité en faveur des substrats β . Une énantiosélectivité a également été observée où les récepteurs de type *M* présentent de meilleures propriétés de complexation. Les sélectivités observées restent néanmoins complexes à expliquer et il est difficile de dégager les rôles joués par chacun des centres stéréogènes.

Ces molécules ont également été utilisées pour effectuer une discrimination chirale de neurotransmetteurs.¹⁵³

5.3.1.3 Synthèses d'azaphosphatranes supramoléculaires énantiopurs

Dans les ligands *M*-*SSS*-**82** et *P*-*SSS*-**82**, le phosphore a été introduit pour donner les azaphosphatranes correspondants (figure 2.50). Néanmoins, les azaphosphatranes obtenus n'ont pas été déprotonnés pour aboutir aux superbases énantiopures et n'ont donc pas pu être utilisés en catalyse. Le nombre de stéréoisomères conformationnels est probablement réduit et l'on peut espérer obtenir une meilleure énantiosélectivité en catalyse.

¹⁵¹ Martínez, A.; Robert, V.; Gornitzka, H.; Dutasta, J.-P. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 520-527.

¹⁵² Martínez, A.; Guy, L.; Dutasta, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 16733-16734.

¹⁵³ Schmitt, A.; Chatelet, B.; Collin, S.; Dutasta, J.-P., Martínez, A. *Chirality*, Accepted manuscript

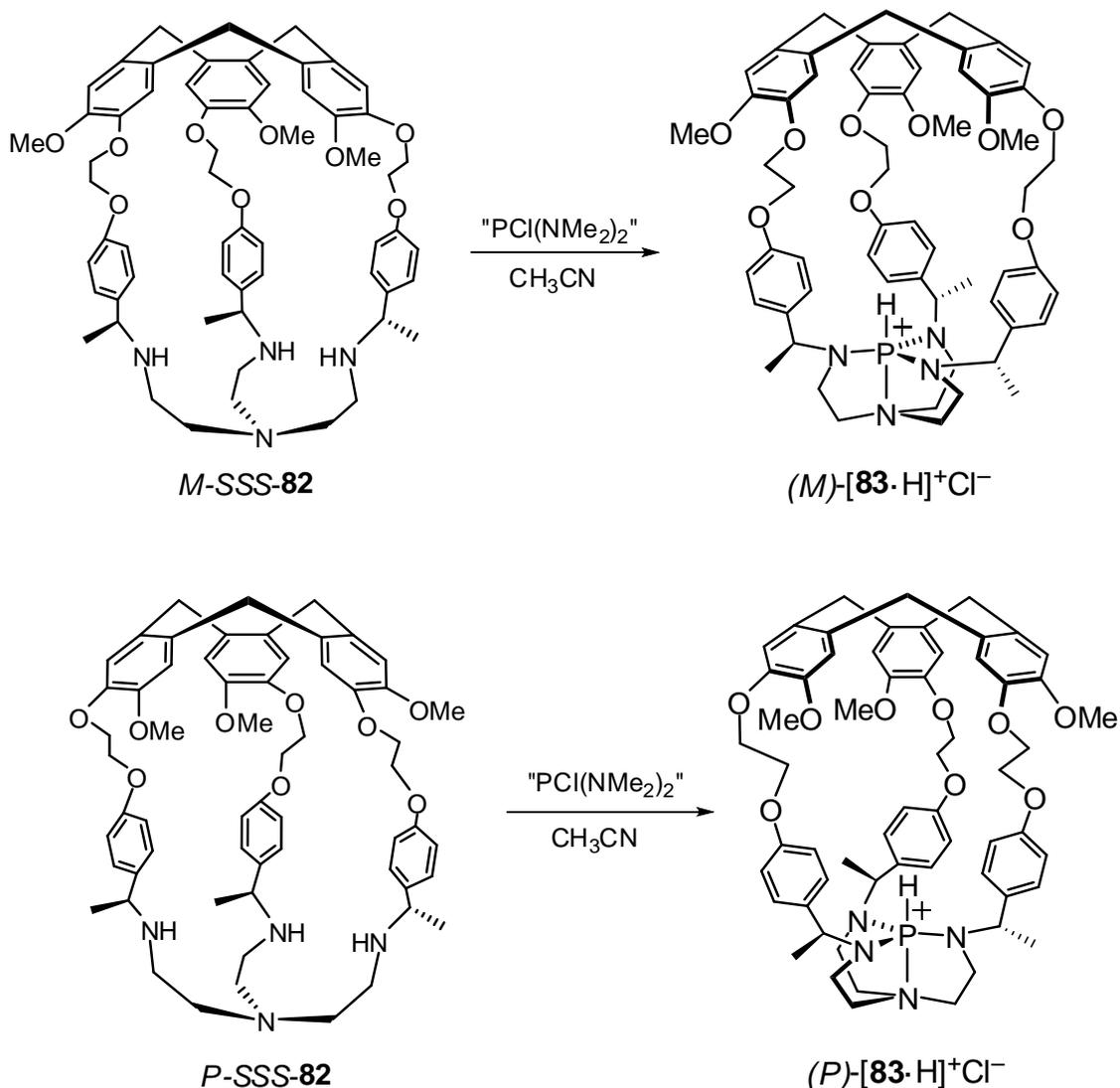


Figure 2.50 : Voie de synthèse des azaphosphatranes supramoléculaires énantiopurs $(M)\text{-[69}\cdot\text{H]}^+\text{Cl}^-$ et $(P)\text{-[69}\cdot\text{H]}^+\text{Cl}^-$

5.3.2 Hémicryptophanes possédant des centres asymétriques sur les méthylènes cycliques en position β du phosphore

La synthèse des ligands **82** est fastidieuse et longue puisqu'elle nécessite une étape de réduction. En nous basant sur la voie de synthèse mise au point pour synthétiser des hémicryptophanes tren possédant des tailles et des formes de cavité différentes, nous avons préparé les dérivés chiraux correspondants mais en utilisant cette fois-ci des ligands tren chiraux. Leur greffage sur le CTV portant les trois fonctions aldéhyde devrait à nouveau fournir deux diastéréoisomères.

5.3.2.1 Synthèses de ligands tren portant des groupements chiraux

Nous nous sommes inspirés du protocole de K. Raymond décrivant la synthèse de tren chiraux destinés à la complexation du gadolinium et qui fut repris plus tard par Verkade. On a ainsi pu synthétiser trois tren chiraux portant des ligands méthyle, isopropyle et benzyle (figure 2.51).

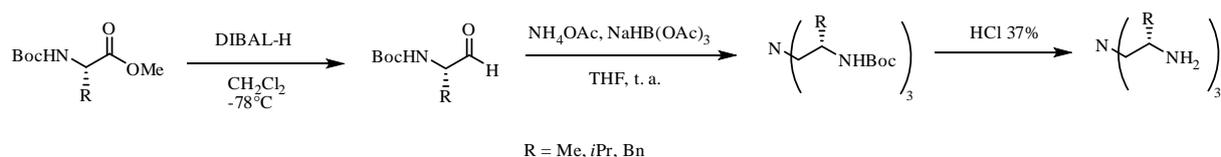


Figure 2.51 : Voie de synthèse adoptée pour les tren chiraux

Une fois ces tren synthétisés, il ne reste plus qu'à les faire réagir sur le CTV portant les groupements aldéhyde. La synthèse devrait donner comme dans le cas des groupements chiraux placés sur les positions benzyliques deux diastéréoisomères.

5.3.2.2 Synthèses des hémicryptophanes

Les hémicryptophanes ont donc été synthétisés par amination réductrice entre les tren chiraux et le CTV portant les trois fonctions aldéhyde. Les conditions réactionnelles choisies pour mener la réaction sont les mêmes que pour la synthèse modulable d'hémicryptophanes utilisée auparavant. La réaction fut d'abord testée avec le tren portant trois groupements isopropyle (figure 2.52).

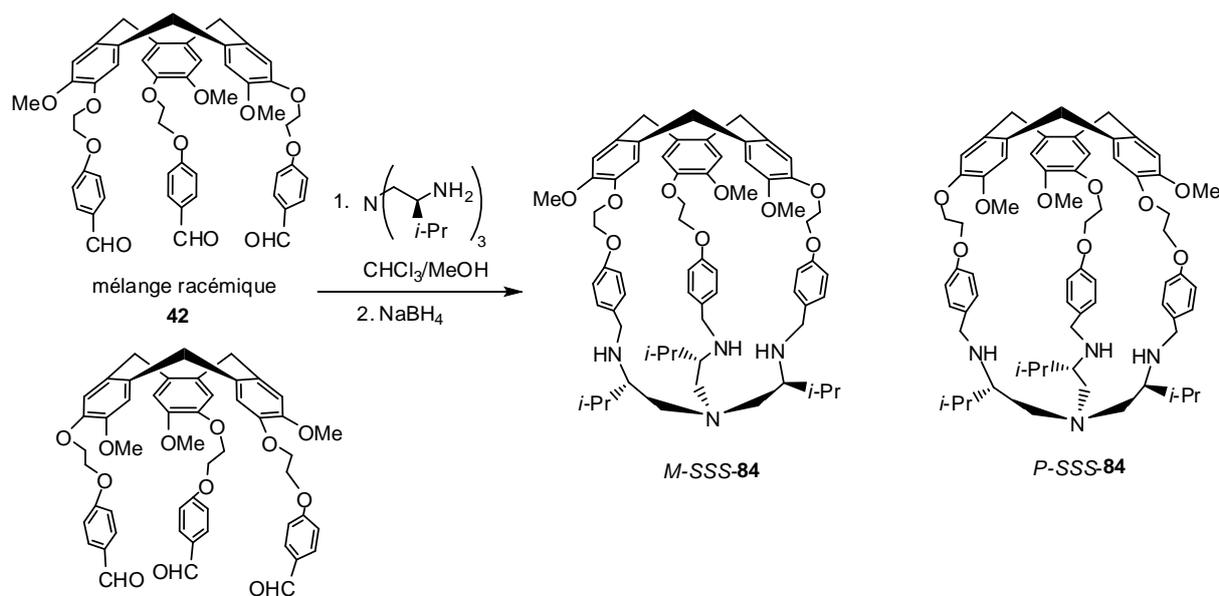


Figure 2.52 : Voie de synthèse des hémicryptophanes *M*-SSS-84 et *P*-SSS-84 portant des groupements chiraux sur la partie tren

L'analyse du mélange brut réactionnel montra de manière surprenante un seul jeu de signaux comme si un seul des deux diastéréoisomères possibles s'était formé. Le produit a été chromatographié sur colonne de silice et un seul diastéréoisomère a pu être isolé. L'autre diastéréoisomère n'a pas pu être détecté dans les autres fractions ni par RMN ni par spectrométrie de masse. La réaction semble donc diastéréosélective. Nous avons ensuite cherché à savoir quel diastéréoisomère s'était formé. Une fois la molécule purifiée, le spectre ECD de la molécule a été

enregistré entre 230 et 400 nm (figure 2.53). On a pu ainsi déterminer avec certitude la configuration de l'unité CTV qui s'est révélée être de configuration *M*.

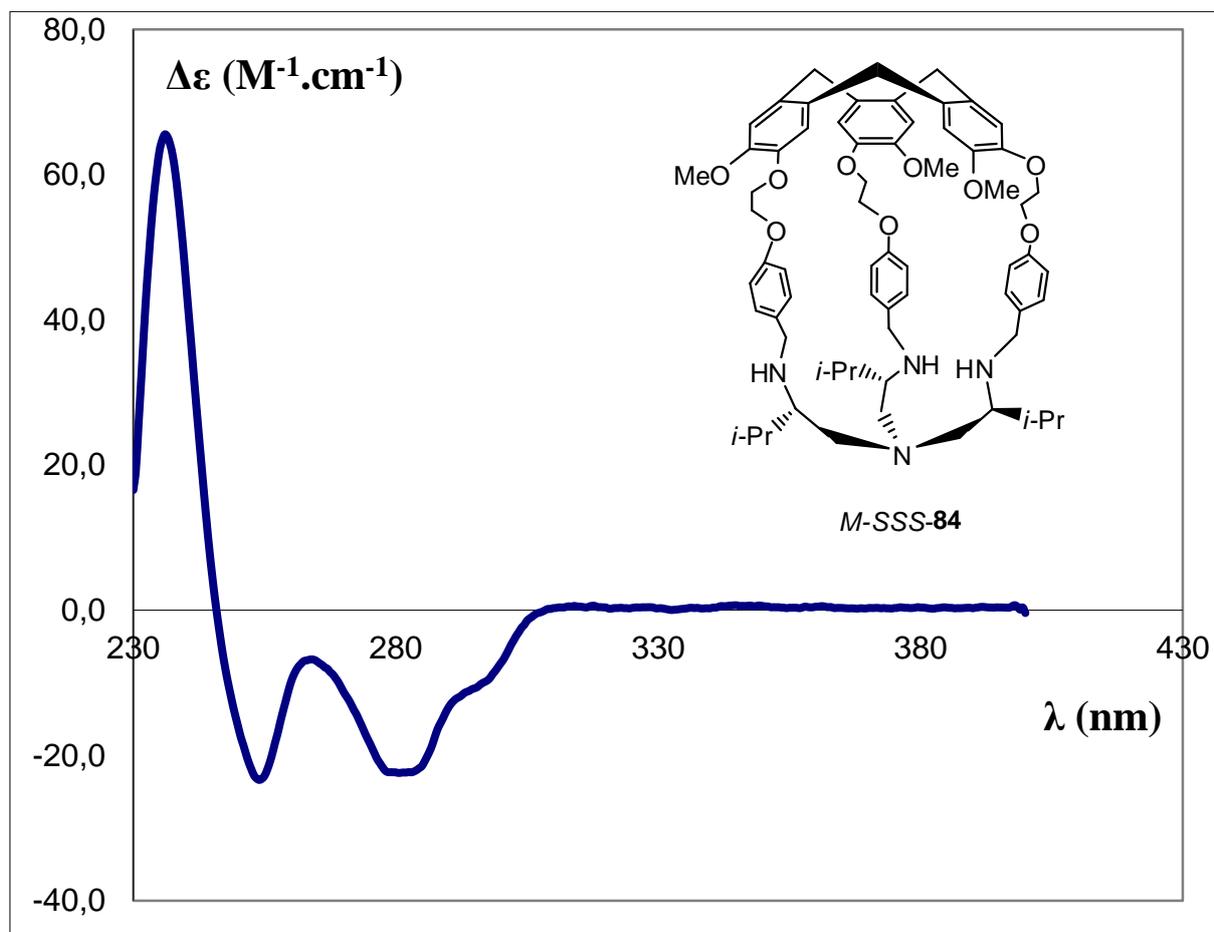


Figure 2.53 : Spectre de dichroïsme circulaire (CH_2Cl_2 , 298 K) de *M*-SSS-84

Des cristaux de la cage tren **84** ont pu être obtenus par évaporation lente d'une solution de l'hémicryptophane dans le dichlorométhane. Ces cristaux nous ont permis d'effectuer des mesures de dichroïsme circulaire à l'état solide. Les mesures ont été effectuées par l'équipe de Lorenzo Di Bari à l'université de Pise. La figure 2.54 montre la superposition des deux spectres de dichroïsme à l'état solide et en solution.

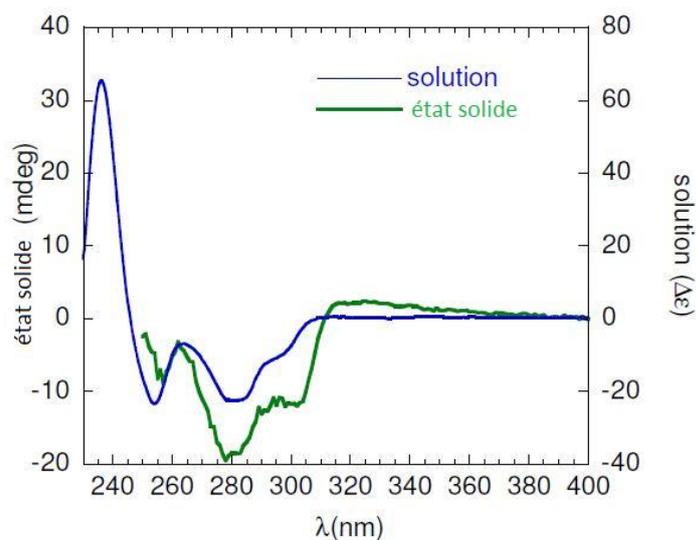


Figure 2.54 : Comparaison des spectres de dichroïsme circulaire en solution et à l'état solide pour *M-SSS-84*

Des calculs théoriques à partir de la structure ont ensuite été effectués et confirment l'attribution de la configuration absolue. La figure 2.55 présente les spectres simulés soit avec une optimisation liée aux hydrogènes soit complète de la molécule.

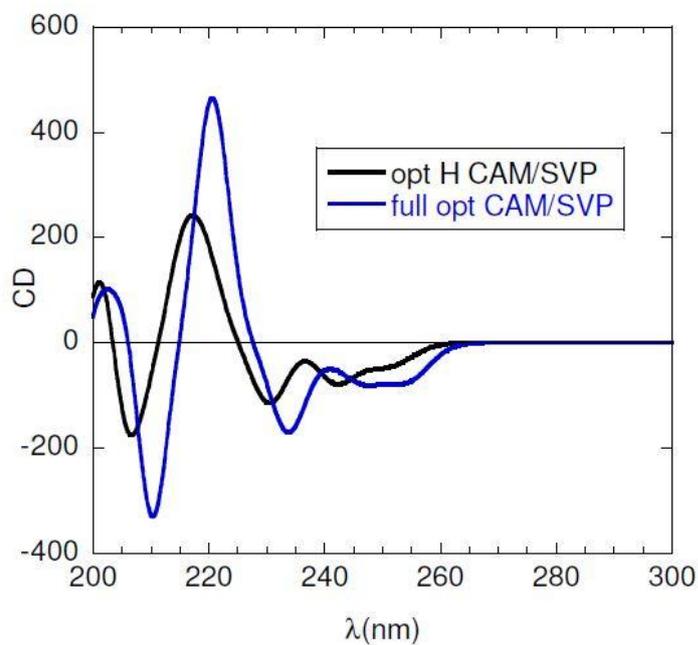


Figure 2.55 : Simulations des spectres de *M-SSS-84* par calculs théoriques

La détermination de la structure aux rayons X (figure 2.56) a ainsi pu permettre de confirmer que la configuration de l'unité CTV est bien *M*. Dans le mélange réactionnel brut, tout l'aldéhyde a réagi, ce qui suggère que tout le CTV portant les fonctions aldéhyde de configuration *P* a réagi avec l'amine pour donner cette fois-ci des polymères. Ceci est conforté par la présence de pics larges en RMN ^1H .

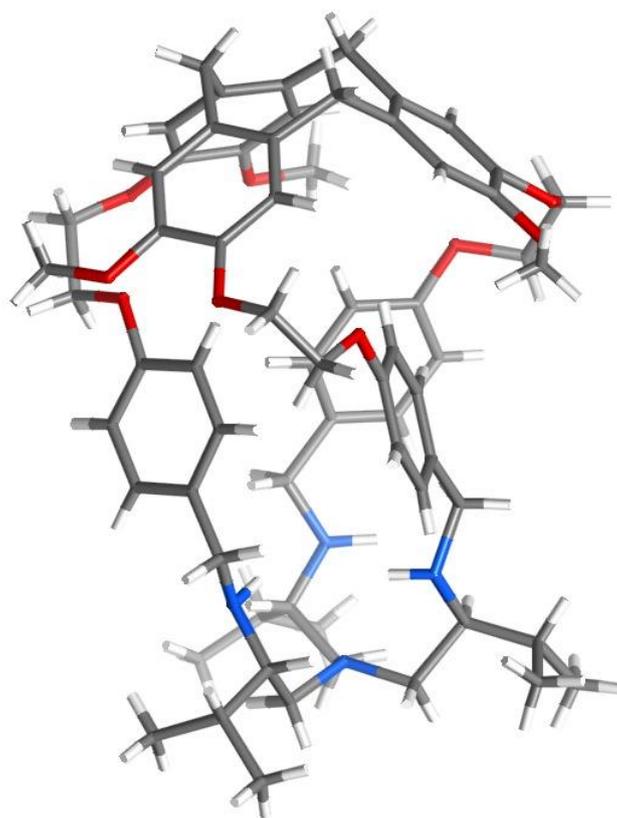


Figure 2.56 : Structure aux rayons X de *M-SSS-84*

La nature du processus diastéréosélectif, c'est-à-dire s'il est sous contrôle cinétique ou thermodynamique, a été étudié. Jean-Marie Lehn a montré que la formation d'imines est généralement sous contrôle thermodynamique.¹⁵⁴ Pour cela, la stratégie qui a été mise au point est une expérience de croisement qui consiste à faire réagir l'aldéhyde dans un premier temps avec le tren portant les trois groupements isopropyle. On peut ainsi détecter la cage portant les trois fonctions imine. L'idée est ensuite d'ajouter le tren achiral commercial (figure 2.57). Si après ajout de ce tren, on peut détecter la présence des deux hémicryptophanes sous forme d'imines, alors on se place sous contrôle thermodynamique. A l'inverse, si l'on ne peut pas détecter l'imine avec le tren achiral, alors le contrôle sera cinétique. L'expérience fut alors menée entre le CTV portant les trois fonctions aldéhyde et le tren chiral portant les trois groupements isopropyl avec les mêmes conditions de dilution que pour la synthèse des hémicryptophanes traditionnels. Après une nuit de réaction, le pic m/z 1071 correspondant à l'imine hémicryptophane protonnée une fois a pu être détecté en spectrométrie de masse utilisant l'ESI comme source d'ionisation (figure 2.58). La RMN

¹⁵⁴ Kovaříček, P.; Lehn J.-M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 9446-9455.

^1H a montré également que le signal correspondant à l'aldéhyde avait complètement disparu. Ensuite, le tren achiral a été ajouté et après une nuit de réaction, deux pics de m/z 1071 et 945 correspondant aux deux hémicryptophanes protonés sous forme d'imines ont pu être détectés (figure 2.59). L'intensité du pic à 1071 diminue même fortement lorsque l'on ajoute une forte quantité de tren achiral. Cette expérience montre donc que la formation de l'imine avec le CTV de configuration *M* est sous contrôle thermodynamique. On a donc ici une procédure originale pour obtenir des hémicryptophanes énantiopurs. En effet, à la fin de la synthèse, on obtient directement l'hémicryptophane énantiopur. Le processus a été illustré avec d'autres trens chiraux portant des groupements benzyle et méthyle. Dans tous les cas, il s'est avéré qu'un seul diastéréoisomère était obtenu et qu'il avait une configuration *M* au niveau de la partie CTV.

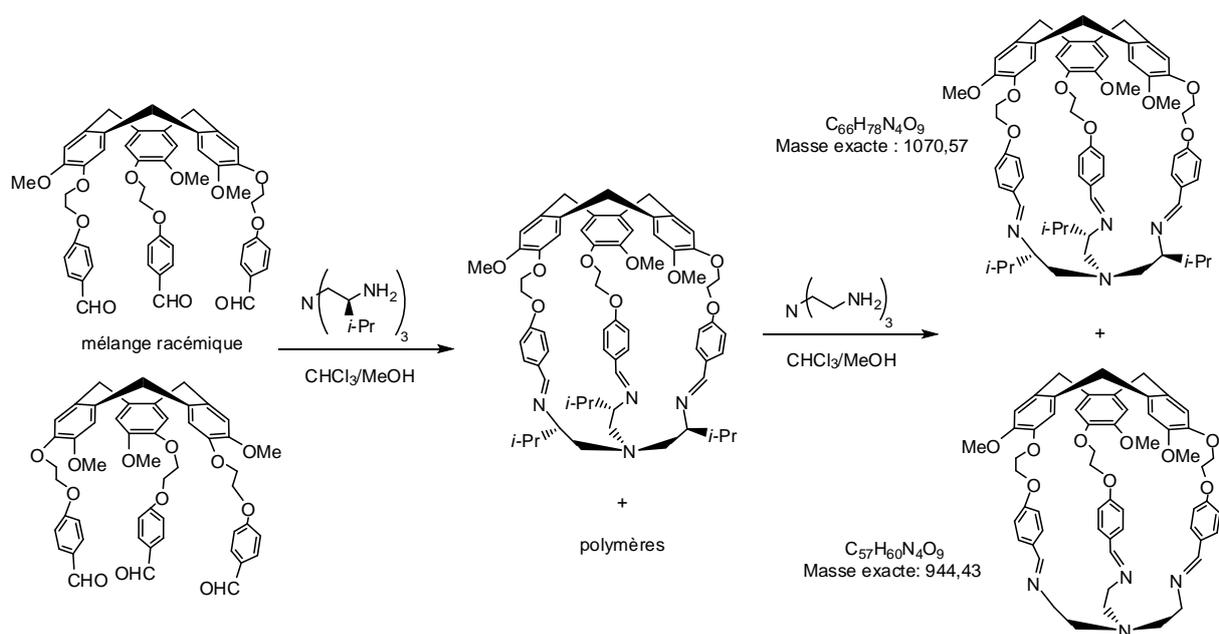


Figure 2.57 : Principe de l'expérience de croisement

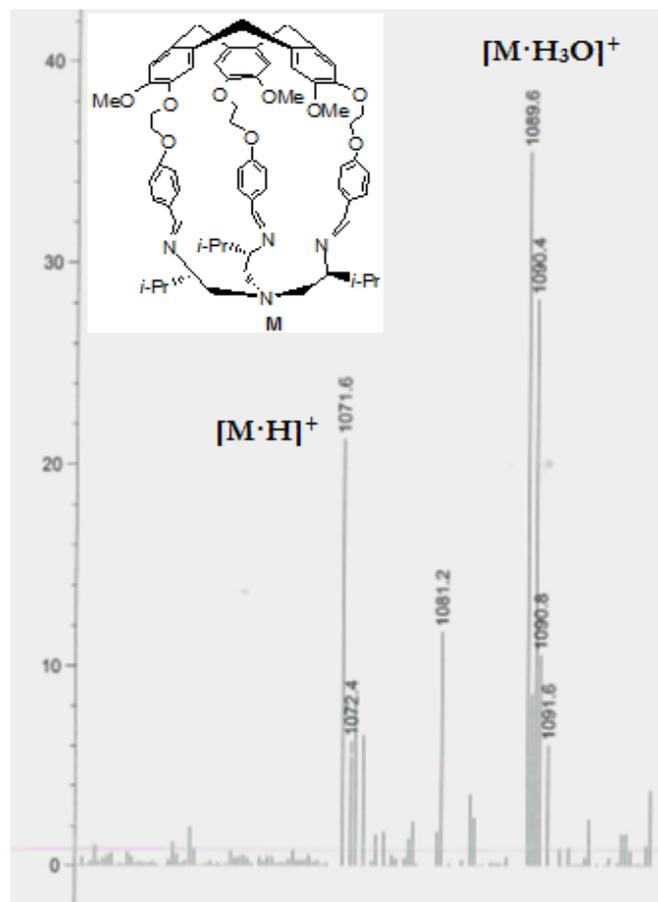


Figure 2.58 : Spectre de masse montrant la formation de l'hémicryptophane imine après ajout du tren chiral sur l'aldéhyde

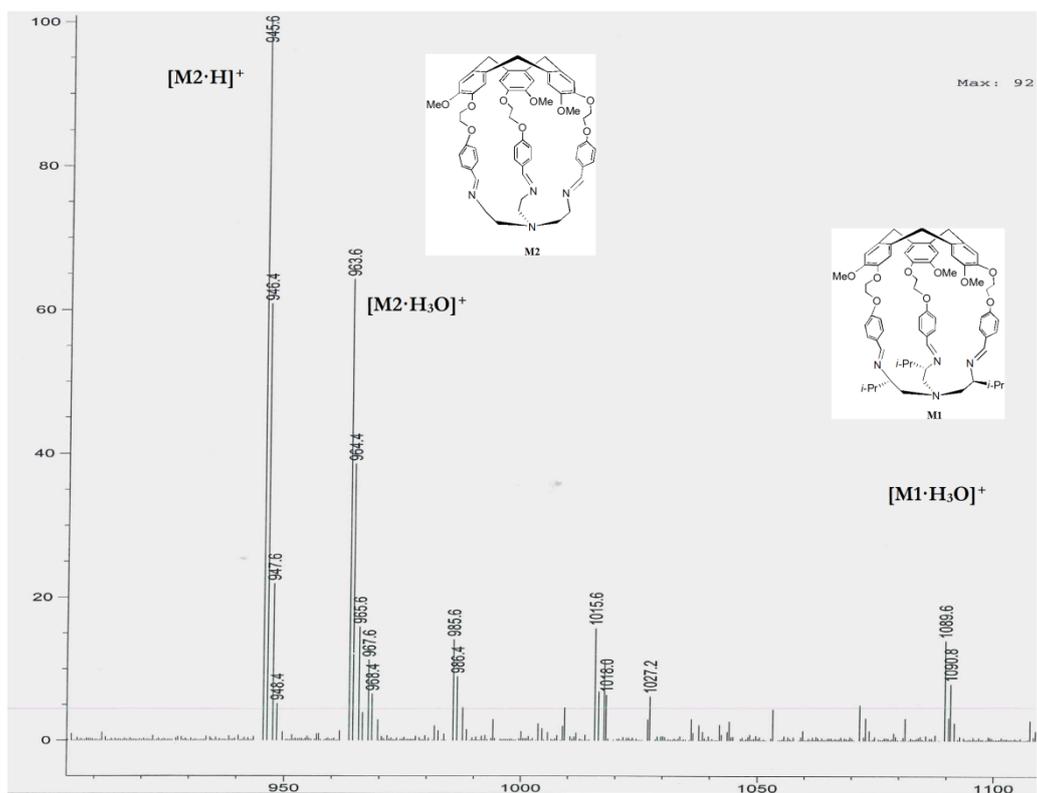
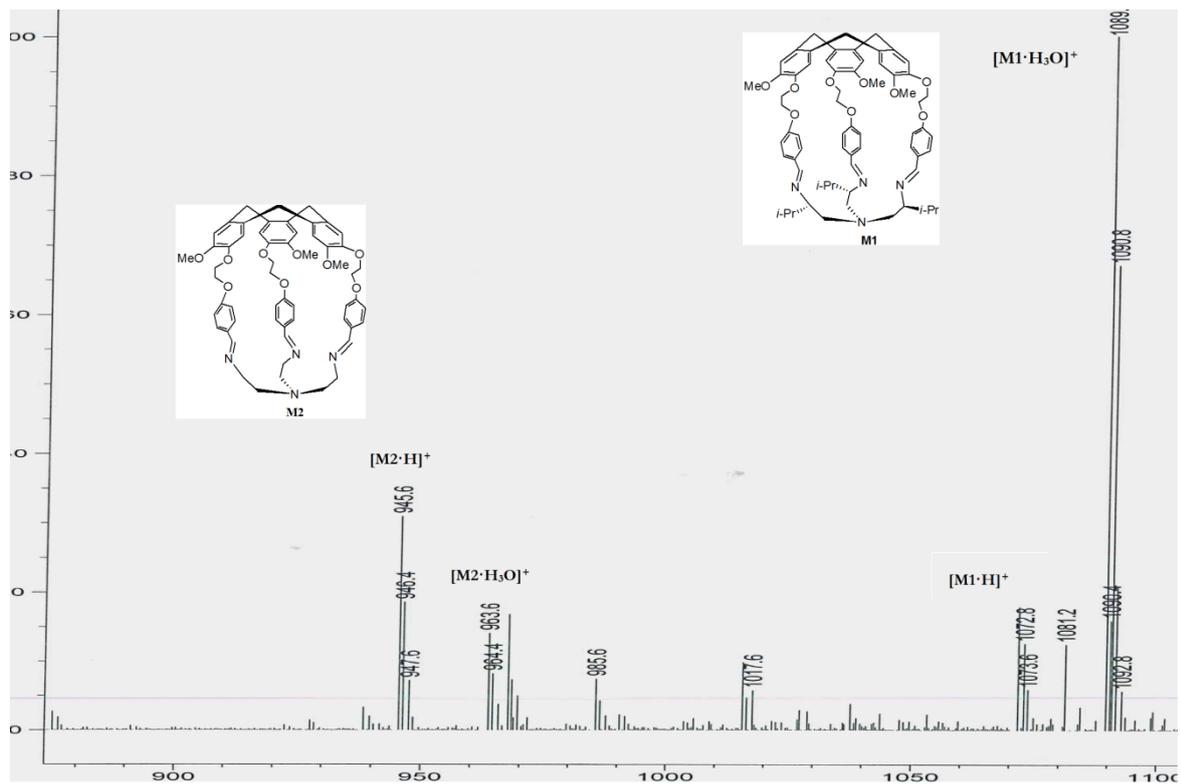


Figure 2.59 : Spectres de masse montrant la présence des deux hémicryptophanes imine après ajout du tren achiral (haut) et ajout d'un large excès du tren achiral

Enfin, des calculs théoriques ont été menés par le professeur Vincent Robert de l'université de Strasbourg afin d'étudier la stabilité des deux imines diastéréoisomères qui pouvait se former. Les calculs ont ainsi montré que l'imine *M-SSS* était plus stable de $17 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ par rapport à l'imine *P-SSS*. Ces calculs permettent donc de rendre compte de la formation unique d'un seul diastéréoisomère.

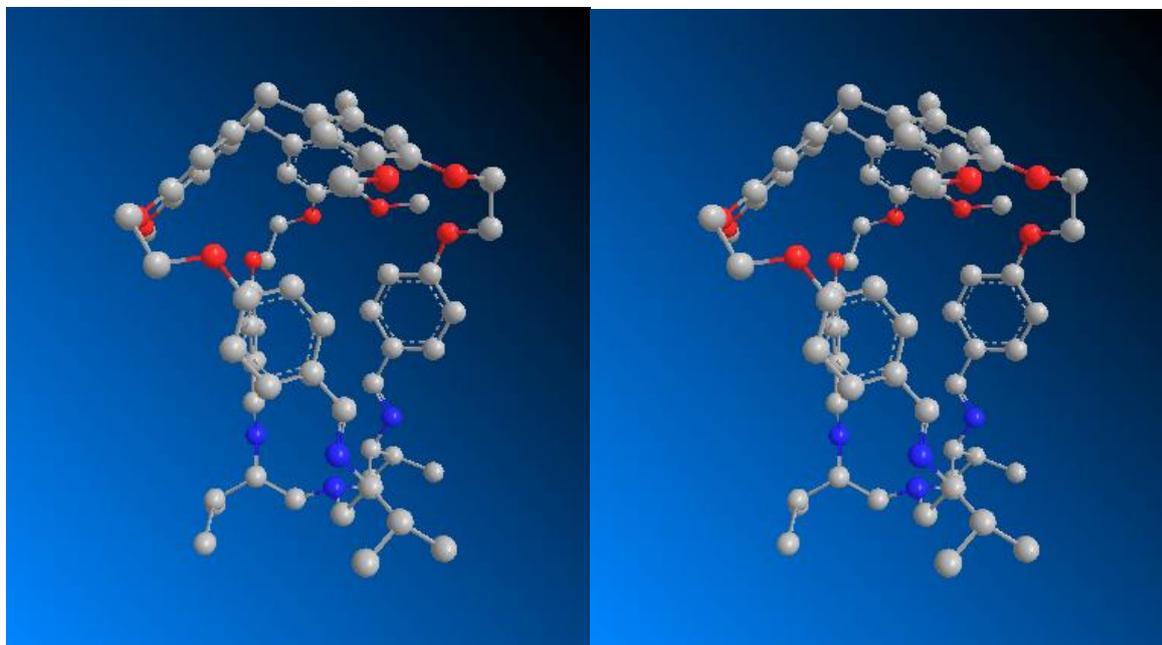


Figure 2.60 : Structures optimisées des deux imines: *M-SSS* (gauche) et *P-SSS* (droite)

6. Conclusions et perspectives

Le chapitre précédent nous a permis de voir l'application des proazaphosphatranes en catalyse nucléophile et basique ainsi que l'effet du confinement de ces superbases dans des structures de type hémicryptophanes. On a pu ainsi constater des effets très importants sur les cinétiques de transfert de proton et des modifications de pKa. Une diminution de l'activité catalytique de ces superbases a été également observée. Enfin des ligands de type hémicryptophane possédant des centres stéréogènes en plus ont été synthétisés dans le but de créer des ligands plus rigides afin d'obtenir des proazaphosphatranes énantio-purs et ainsi des meilleurs excès énantiomériques en catalyse asymétrique par rapport aux proazaphosphatranes possédant des centres stéréogènes mais non supramoléculaires. Le phosphore a pu être ainsi introduit dans deux hémicryptophanes pour donner les azaphosphatranes énantio-purs correspondant *P-SSS-83* et *M-SSS-83*. Une voie de synthèse a également été mise au point qui aboutit directement au ligand hémicryptophane énantio-pur. Si les performances des superbases énantio-pures en catalyse asymétrique n'ont pu être évaluées, les ligands énantio-purs **81** et **82** ont donné néanmoins des résultats prometteurs pour la reconnaissance stéréosélective de glucosides dans le chloroforme. Il serait alors intéressant de tester ces superbases énantio-pures en catalyse asymétrique notamment pour des réactions faisant intervenir des intermédiaires possédant une liaison covalente entre le phosphore de la superbase et un des réactifs comme dans la silylation des alcools ou la réaction de transestérification.

Chapitre III :

Les azaphosphatranes

Préambule

Le chapitre précédent nous a permis de développer l'utilisation des proazaphosphatranes en catalyse basique et nucléophile. L'effet du confinement au sein de structures de type hémicryptophane nous a permis d'évaluer les conséquences thermodynamiques et sur les cinétiques de transfert de proton. On voit alors que la modification de la taille et de la forme de la cavité permet d'affecter énormément les propriétés de ces molécules. Ce chapitre va s'intéresser à la contribution que pourraient avoir les azaphosphatranes en tant que catalyseurs. En effet, ces derniers sont restés relativement peu utilisés en catalyse. Les proazaphosphatranes ont été exploités dans des dizaines de réactions depuis une vingtaine d'années.¹⁵⁵ La première utilisation de ces derniers a été décrite en 1999 lorsque des chlorures et triflates des azaphosphatranes supportés sur résine de Merrifield furent utilisés afin de promouvoir le déshydrohalogénéation des bromoalcane par le NaH.¹⁰³ Néanmoins les azaphosphatranes impliqués dans la réaction ne servirent qu'à générer in situ grâce au NaH la véritable entité réactive qu'est le proazaphosphatrane (figure 3.1).

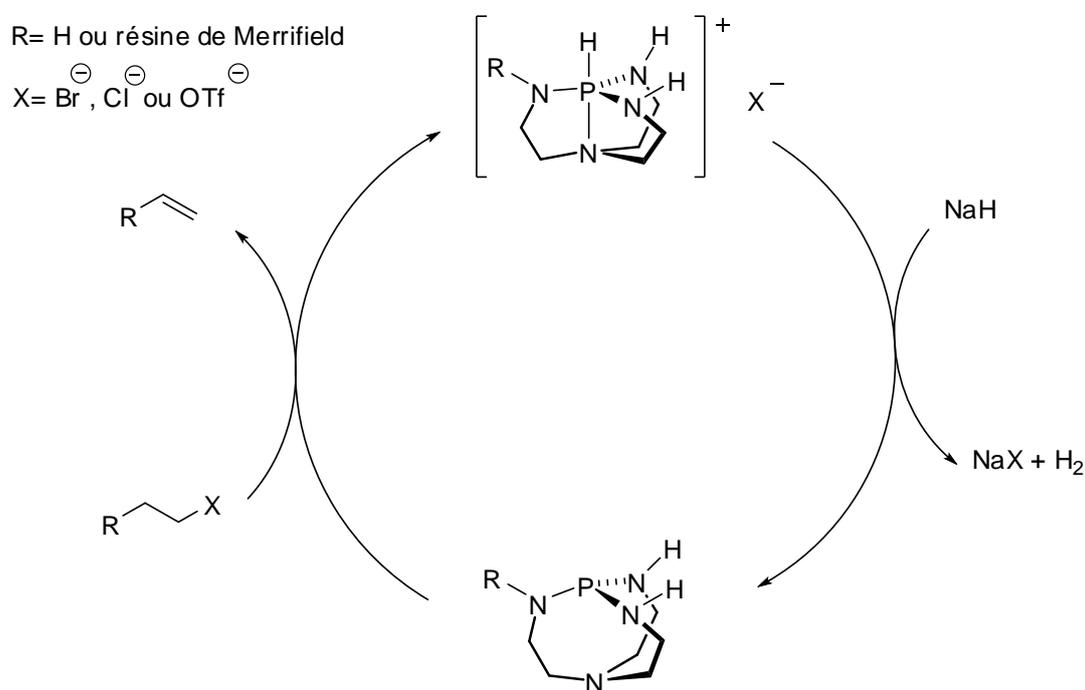


Figure 3.1 : Mécanisme de la déshydrohalogénéation des halogénoalcane catalysée par les azaphosphatranes

La deuxième utilisation des azaphosphatranes a été rapportée en 2006 avec la promotion des réactions de Strecker et les variantes thio- et aza- de la réaction de Michaël.¹ Encore une fois, la véritable entité catalytique se trouve être le contre-ion nitrate.

Enfin les azaphosphatranes ont été valorisés dans l'équipe en tant que catalyseurs par transfert de phase.¹⁰²

¹⁵⁵ Kisanga, P. B.; Verkade, J. G. *Aldrichimica Acta*, **2004**, 37, 3-14.

1. Introduction

1.1 Caractéristiques des azaphosphatranes

Les azaphosphatranes présentent pourtant des propriétés intéressantes. Ce sont des composés ioniques avec une charge positive délocalisée à la fois sur le phosphore et les atomes d'azote. On peut donc considérer ces molécules comme des hybrides entre des sels de phosphonium et d'ammonium. Néanmoins ces composés présentent également un caractère lipophile de par les groupements portés sur les atomes d'azote équatoriaux. C'est d'ailleurs après tentative d'une extraction de l'azaphosphatrane $[16\cdot H]^+Cl^-$ d'une phase aqueuse vers une phase composée de dichlorométhane qui s'est révélée laborieuse que le caractère amphiphile des azaphosphatranes s'est manifesté. De plus, l'atome de phosphore penta-coordonné rend la structure stable et robuste. La présence du contre-anion Cl^- libre est intéressante également pour un grand nombre de réactions. C'est de ces observations qu'est née l'idée d'utiliser ces molécules en tant que catalyseurs pour la synthèse de carbonates cycliques à partir d'époxydes et de dioxyde de carbone (CO_2) puisque les sels de phosphonium et d'ammonium sont des catalyseurs connus pour catalyser ce type de réaction comme nous le verrons par la suite. Ces composés permettraient ainsi de valoriser un gaz à effet de serre.

1.2 Synthèse de carbonates cycliques à partir d'époxydes et de dioxyde de carbone (CO_2)

Les combustions fossiles sont la première source d'émission non naturelle de dioxyde de carbone (CO_2) et constituent la base de la production d'énergie à travers le monde : 85% de la production d'énergie mondiale vient en effet du pétrole, du charbon et du gaz alors les 15 % restant proviennent de l'énergie nucléaire et de sources alternatives renouvelables comme l'énergie solaire, le vent et la biomasse.¹⁵⁶ Les combustibles fossiles sont une source d'énergie non renouvelable à la production d'énergie¹⁵⁷ et leurs niveaux vont diminuer de manière drastique dans les quarante années à venir bien que les réserves en charbon puissent durer encore 200 ans.¹⁵⁸ Les réserves actuelles ne vont donc pas suffire à assurer les besoins futurs et il est donc souhaitable de développer de nouvelles technologies basées sur des sources d'énergie renouvelable pour éviter une hausse supplémentaire du taux atmosphérique de CO_2 .

Les problèmes concernant les émissions anthropogéniques ont récemment suscité un intérêt pour la transformation chimique du CO_2 , bien que le coût élevé et le manque de procédés limitent les utilisations industrielles. Actuellement, les transformations industrielles utilisent environ 110 millions de tonnes de CO_2 par an comme réactif de synthèse, ce qui constitue moins de 1% de l'émission mondiale.¹⁵⁹ L'utilisation la plus importante se fait pour la synthèse de l'urée.¹⁶⁰ La synthèse de l'acide salicylique à partir du phénol et du CO_2 est un processus commercial depuis

¹⁵⁶ (a) British Petroleum BP Statistical Review of World Energy, 2010, (<http://www.bp.com/statisticalreview>); (b) Renewable, Global Status Report, Renewable Energy Policy Network for the 21st Century, 2006.

¹⁵⁷ Energy Information Administration (Official Energy Statistics from the U.S. Government (<http://www.eia.doe.gov/iea/>)).

¹⁵⁸ Kaygusuz, K.; Kaygusuz, A. *Renewable Energy*, 2002, 25, 431-453.

¹⁵⁹ Aresta, M.; Dibenedetto, M., *Dalton Trans*, 2007, 2975.

¹⁶⁰ Arakawa, H.; Aresta, M.; Armor, J. N.; Barteau, M. A.; Beckman, E. J.; Bell, A. T.; Bercaw, J. E.; Creutz, C.; Dinjus, E.; Dixon, D. A.; Domen, K.; DuBois, D. L.; Eckert, J.; Fujita, E.; Gibson, D. H.; Goddard, W. A.; Goodman, D. W.; Keller, J.; Kubas, G. J.; Kung, H. H.; Lyons, J. E.; Manzer, L. E.; Marks, T. J.; Morokuma, K.; Nicholas K. M.; Periana, R.; Que, L.; Rostrup-Nielsen, J.; Sachtler, W. M. H.; Schmidt, L. D.; Sen, A.; Somorjai, A.; Stair, P. C.; Stults, B. R.; Tumas, W. *Chem. Rev.*, 2001, 101, 953-996.

1890. Le CO₂ trouve d'autres applications en tant que réfrigérants,¹⁶¹ extincteurs,¹⁶² solvants supercritiques,^{163,164} et moyens d'extraction, bien que leurs contributions à la diminution d'émissions de CO₂ soient encore négligeables. Le dioxyde de carbone constitue cependant une source renouvelable de carbone, facilement disponible et qui a les avantages d'être non toxique, abondante et économique. Le CO₂ est attractif d'un point de vue synthétique puisqu'il peut avantageusement remplacer le phosgène. Néanmoins utiliser directement ce gaz reste un but difficile à réaliser pour les chimistes organiciens.^{157,165,166} L'industrie chimique repose sur les ressources en carbone basées sur l'énergie fossile. La réutilisation du CO₂ pourrait permettre une diminution des émissions en carbone et pourrait également avoir un intérêt économique s'il existe pour les produits chimiques valorisés à partir de CO₂ une forte demande sur le marché.

La synthèse de carbonates permet la valorisation d'un gaz à effet de serre comme source de carbone. Il existe trois raisons majeures de cibler la synthèse de carbonates organiques¹⁶⁷ :

- La thermodynamique : les produits ciblés doivent être choisis en comparant la différence d'énergie entre le produit et le CO₂ qui est très stable thermodynamiquement. Etant donné que le CO₂ est l'état le plus oxydé du carbone, il est nécessaire de cibler des molécules fortement oxygénées. Les quatre liaisons du carbone de la fonction carbonyle sont connectées à des atomes d'oxygène.
- Une exigence environnementale. Le CO₂ n'est pas toxique et ininflammable, économique et abondant contrairement au phosgène qui est très toxique et corrosif.
- Une demande du marché : les carbonates organiques sont catégorisés en carbonates à faible poids moléculaire et en polymères. Les deux types sont utiles industriellement. Les polycarbonates aromatiques sont utilisés dans l'industrie plastique. La production annuelle de polycarbonates aromatiques est d'environ deux millions de tonnes.

Les quatre carbonates organiques les plus utilisés industriellement sont le diméthylcarbonate, le diphénylcarbonate, le carbonate d'éthylène et le carbonate de propylène. Les deux premiers ont une structure ouverte tandis que les deux derniers sont cycliques. Le marché actuel des carbonates organiques est relativement petit : environ 100 000 tonnes annuellement à travers le monde. La demande en carbonates organiques en tant qu'intermédiaires pour la synthèse de polycarbonates va augmenter de manière importante. La construction d'entreprises produisant des polycarbonates est devenue nécessaire, ce qui permet le développement d'une nouvelle technologie utilisant le CO₂ en tant que réactif.

Voici les différentes utilisations des carbonates organiques :

- Les carbonates sont utilisés pour la synthèse de polycarbonates et de polyuréthanes qui sont utilisés dans l'industrie plastique. Les polycarbonates sont en effet très résistants aux impacts et optiquement transparents. Ces composés trouvent des applications dans les CD, les DVD, les verres de lunette... De plus pour la synthèse de polycarbonates aromatiques,

¹⁶¹ Mc Linden, M. O.; Lemmon, E. W.; Jacobsen, R. T. *Int. J. Refrig.* **1998**, *21*, 322-338.

¹⁶² Fukuda, S.; Ohmi, T.; Sugawa, S. *Semiconductor Manufacturing, 2006, ISSM 2006, IEEE International Symposium on 25-27 September, 2006*, 243-246.

¹⁶³ Jessop, P. G.; Ikarika, T.; Noyori, R. *Nature*, **1994**, *368*, 231-233.

¹⁶⁴ Ramsey, E.; Sun, Q.; Zhang, Z.; Zhang, C.; Gou, W. *J. Em. Sci.*, **2009**, *21*, 720-726.

¹⁶⁵ Xu, X. D.; Moulijn, J. A. *Energy Fuels*, **1996**, *10*, 305.

¹⁶⁶ Sakakura, M.; Choi, J. C.; Yasuda, H. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2365.

¹⁶⁷ Sakakura, T.; Kohno, K. *Chem. Comm.*, **2009**, 1312-1330.

le diméthylcarbonate et le diphénylcarbonate constituent des substitués intéressants au phosgène.¹⁶⁸

- Ce sont des composés utilisés en tant que solvants pouvant dissoudre les électrolytes dans les batteries au lithium. Étant donné la demande croissante en appareils mobiles électriques (caméras, ordinateurs portables, téléphones mobiles et véhicules électriques...), la demande en batteries rechargeables, spécialement celles au lithium a beaucoup augmentée. Les carbonates constituent des solvants idéaux pour dissoudre les électrolytes dans les batteries.
- Les carbonates organiques sont utilisés en tant que solvants possédant un pouvoir solubilisant très important, une faible toxicité et un point d'ébullition qui permet de les éliminer par évaporation. Ils ont été utilisés comme substitut du toluène dans les peintures.
- Ces composés sont utilisés également comme additifs dans les carburants et permettent ainsi d'avoir un meilleur indice d'octane. Ils peuvent également permettre de réduire efficacement le nombre de particules.
- Enfin, ils peuvent être utilisés en tant que substitués de réactifs chimiques toxiques. Par exemple, le diméthylcarbonate est un substitut du sulfate de diméthyle, du chloroformate de méthyle...^{169,170}

Ces composés peuvent être obtenus par réaction entre le CO₂ et les époxydes, hétérocycles hautement réactifs et on peut aboutir à plusieurs produits : les carbonates cycliques et les polycarbonates (figure 3.1).

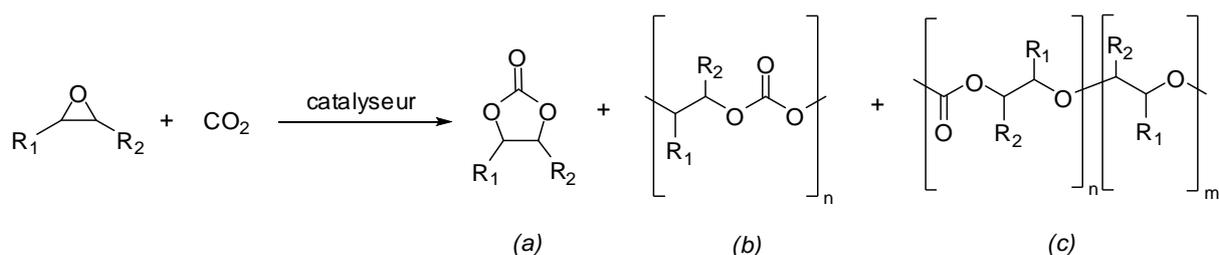


Figure 3.1 : Différents produits obtenus par la réaction de couplage des époxydes avec le CO₂ : carbonate cyclique (a), polycarbonate (b) et polycarbonate contenant des liens éther (c)

Dans la suite de ce manuscrit, nous nous intéresserons seulement à la synthèse de carbonates cycliques qui sont d'ailleurs thermodynamiquement plus stables que les carbonates linéaires. À l'échelle industrielle, la synthèse de carbonates cycliques est réalisée en présence d'acides de Lewis ou de catalyseurs basiques, qui requièrent des températures et des pressions élevées. Ces conditions sont un aspect limitant du procédé. Si la production de carbonates cycliques doit augmenter, alors des nouveaux catalyseurs commercialement disponibles et de nouveaux procédés permettant de travailler à pression atmosphérique et à température ambiante devront être développés. Le but est de diminuer le prix de revient des carbonates cycliques.

¹⁶⁸ Fukuoka, S.; Kawamura, M.; Komiya, K.; Tojo, M.; Hachiya, H.; Hasegawa, K.; Aminaka, M.; Okamoto, H.; Fukawa, I.; Konno, S. *Green Chem.*, **2003**, *5*, 497.

¹⁶⁹ Tundo, P.; Delva, M. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 706.

¹⁷⁰ Tundo, P.; Delva, M.; Memolli, S. *ACS Symp. Ser.*, **2000**, *767*, 87.

1.2.1 Systèmes catalytiques pour la synthèse de carbonates cycliques

Tout d'abord, on peut noter que l'utilisation de solvants classiques n'est pas toujours appropriée pour les réactions de couplage entre le CO₂ et les époxydes étant donné la faible solubilité de ce gaz et des époxydes dans les solvants conventionnels. Dans de nombreux cas, les réactions sont réalisées sans solvant, l'époxyde jouant le rôle de solvant. Le CO₂ supercritique s'est trouvé être un solvant approprié même s'il nécessite l'utilisation de pressions élevées.¹⁷¹ Une autre solution est l'utilisation de liquide ionique jouant le rôle à la fois de solvants et de catalyseur et permettant une bonne solubilisation du CO₂.

Un grand nombre de catalyseurs existe pour cette réaction, notamment les sels métalliques comme K₂CO₃, KCl, KI, LiBr et NaOH qui peuvent notamment catalyser la formation du carbonate de propylène à 120°C et sous 50 atmosphères avec des rendements quantitatifs,¹⁷² notamment avec l'addition d'éthers couronne. Les conditions restent néanmoins dures. Les oxydes métalliques possédant des propriétés à la fois acides et basiques leur permettent d'interagir avec le CO₂ qui est polarisable. Ces composés comme l'oxyde de magnésium MgO ont donc été utilisés pour convertir les époxydes terminaux.¹⁷³ La facilité de recyclage du catalyseur et la séparation facile du mélange réactionnel a conduit au développement de beaucoup de recherche portant sur les oxydes métalliques.¹⁷⁴ Des complexes porphyriniques à base d'aluminium,¹⁷⁵ de chrome,¹⁷⁶ de cobalt¹⁷⁷ ou encore des complexes de phtalocyanine à base de cuivre¹⁷⁸ sont des catalyseurs utilisés pour cette réaction souvent en présence d'un cocatalyseur tel que la DMAP (diméthylaminopyridine) ou le N-méthylimidazole. Les polyoxométalates peuvent catalyser la réaction. Par exemple le polyoxométalate Na₁₂[WZn₃(H₂O)₂(ZnW₉O₃₄)₂]-46H₂O peut catalyser la réaction en présence de DMAP.¹⁷⁹ Des complexes métalliques peuvent catalyser la réaction comme des complexes de rhénium,¹⁸⁰ de bismuth,¹⁸¹ de ruthénium.¹⁸² On peut également trouver des complexes hétérobimétalliques à base de ruthénium et de manganèse par exemple.¹⁸³ On trouve aussi des complexes de salen à base de chrome,¹⁸⁴ d'aluminium,¹⁸⁵ de cobalt,¹⁸⁶ de ruthénium,¹⁸⁷ de manganèse,¹⁸⁸ ou encore d'étain.¹⁸⁹ Récemment, des complexes d'aluminium à base d'un ligand amino triphénolate développés par l'équipe de Kleij ont démontré des activités importantes (TOF

¹⁷¹ Coates, G. W.; Moore, D. R. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6618-6639.

¹⁷² Rokicki, G.; Kuran, W.; Pogorzelska-Marciniak, B. *Monatsh. Chem.*, **1984**, *115*, 205-214.

¹⁷³ Yano, T.; Matsui, H.; Koike, T.; Ishiguro, H.; Fujihara, H.; Yoshihara, M.; Maeshima, T. *Chem. Comm.*, **1997**, 1129-1130.

¹⁷⁴ Yamaguchi, K.; Ebitani, K.; Yoshida, T.; Yoshida, H.; Kaneda, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 4526-4527.

¹⁷⁵ Takeda, N.; Inoue, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1978**, *51*, 3564-3567.

¹⁷⁶ Kruper, W. J.; Dellar, D. V. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 725-727.

¹⁷⁷ Paddock, R. L.; Hiyama, Y.; McKay, J. M.; Nguyen, S. T. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 2023-2026.

¹⁷⁸ Srivastava, R.; Bennur, T. H.; Srinivas, D. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2005**, *226*, 199-205.

¹⁷⁹ Sankar, M.; Tarte, N. H.; Manikandan, P. *Appl. Catal., A*, **2004**, *276*, 217-222.

¹⁸⁰ Jiang, J. L.; Gao, F.; Hua, R.; Qiu, X. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 381-383.

¹⁸¹ Zhang, X.; Dai, W.; Yin, S.; Luo, S.; Au, C.-T. *Front. Environ. Sci. Eng. China*, **2009**, *3*, 32-37.

¹⁸² Bu, Z.; Qin, G.; Cao, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, *277*, 35-39.

¹⁸³ Man, M. L.; Lam, K. C.; Sit, W. N.; Ng, S. M.; Zhou, Z.; Lin, Z.; Lau, C. P. *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 1004-1015.

¹⁸⁴ Paddock, R. L.; Nguyen, S. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 11498-11499.

¹⁸⁵ Lu, X.-B.; He, R.; Bai, C.-X. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2002**, *186*, 1-11.

¹⁸⁶ Lu, X.-B.; Liang, B.; Zhang, Y.-J.; Tian, Y.-Z.; Wang, Y.-M.; Bai, C.-X.; Wang, H.; Zhang, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 3732-3733.

¹⁸⁷ Jing, H.; Jin, T. C. L.; Wu, M.; Qiu, W. *Catal. Comm.*, **2007**, *8*, 1630-1634.

¹⁸⁸ Jutz, F.; Grunwaldt, J.-D.; Baiker, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2008**, *279*, 94-103.

¹⁸⁹ Jing, H.; Edulji, S. K.; Gibbs, J. M.; Stern, C. L.; Zhou, H.; Nguyen, S. T. *Inorg. Chem.*, **2004**, *43*, 4315-4327.

allant jusqu'à 36 000 h⁻¹). Le catalyseur est compatible avec une large gamme de fonctions et permet d'obtenir de bonnes conversions avec des faibles taux catalytiques.¹⁹⁰

Dans la suite de ce manuscrit, je vais détailler plus particulièrement les catalyseurs de type sels – onium ainsi que les organocatalyseurs. Le but du travail est en effet de développer des organocatalyseurs travaillant dans des conditions douces et n'utilisant pas de métaux toxiques.

1.2.1.1 Sels quaternaires d'ammonium et de phosphonium et liquides ioniques

C'est en 2002 qu'il a été rapporté pour la première fois qu'un sel fondu de bromure de tétrabutylammonium (TBAB) pouvait catalyser la synthèse de carbonate de styrène à partir de CO₂ et d'oxyde de styrène.¹⁹¹ La réaction produit le carbonate de styrène avec un rendement de 83% à 120°C et sous pression atmosphérique avec un TOF de 1,3 h⁻¹. En 2008, il a été observé que l'activité catalytique des sels de tétraalkylammonium augmentait lorsque la longueur des chaînes augmentait jusqu'à huit atomes de carbone mais l'augmentation au-delà de huit atomes de carbone ne produisait aucun effet bénéfique.¹⁹² L'effet du contre-ion a également été étudié et l'anion chlorure s'est révélé être le plus efficace.

Des halogénures de tétraalkylammonium et phosphonium ont été combinés avec des halogénures de trialkylétain avec succès pour la synthèse de carbonates cycliques. L'utilisation par exemple de *n*-Bu₃SnI avec *n*-Bu₄PI permet d'obtenir une large gamme de carbonates avec d'excellents rendements, le meilleur étant l'oxyde de propylène qui put être obtenu avec un rendement de 100% après une heure à 40°C sous 49 atmosphères de CO₂. Les sels de phosphonium et d'ammonium seuls se sont révélés être des catalyseurs moins efficaces pour la synthèse de carbonates.¹⁹³ Des sels d'ammonium supportés sur silice ont été évalués sur des époxydes terminaux avec du CO₂ en condition supercritique. La réaction a été testée sur l'oxyde de propylène avec 1 mmol% d'halogénure de *n*-butylammonium supporté sous 80 atmosphères de CO₂ à 150°C pendant 10h (figure 3.2). Tous les catalyseurs supportés ont donné de très bons rendements, notamment pour les sels de bromure et d'iodure. Le bromure de tétrabutylammonium non supporté a donné également de bons résultats tandis que les autres sels d'halogénure ont donné des rendements inférieurs.¹⁹⁴ Le catalyseur constitué du sel de bromure supporté sur silice peut être facilement recyclé avec seulement une baisse d'activité après recyclage.

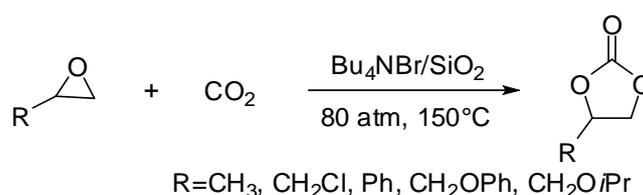


Figure 3.2 : Addition du CO₂ sur les époxydes catalysée par le bromure de tétrabutylammonium supporté sur silice

¹⁹⁰ Whiteoak, C. J.; Kielland, N.; Laserna, V.; Escudero-Adán, E. C.; Martin, E.; Kleij, A. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 1228-1231.

¹⁹¹ Caló, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Fanizzi, A. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2561-2563.

¹⁹² Ju, H.-Y.; Manju, M.-D.; Kim, K.-H.; Park, S.-W.; Park, D.-W. *J. Ind. Eng. Chem.*, **2008**, *14*, 157-160.

¹⁹³ Baba, A.; Nozaki, T.; Matsuda, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 1552-1554.

¹⁹⁴ Wang, J.-Q.; Kong, D.-L.; Chen, J.-Y.; Cai, F.; He, L.-N. *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2006**, *249*, 143-148.

Des bromures de phosphonium ont également été supportés sur silice. Par exemple le 3-(triéthoxysilyl)propyltriphenylphosphonium a été supporté sur silice et s'est révélé être un catalyseur très efficace pour la cycloaddition sur le 1,2-époxyhexane en absence solvant (figure 3.3).¹⁹⁵ Des études de recyclabilité ont montré que le catalyseur peut être réutilisé 10 fois sans baisse notable d'activité.

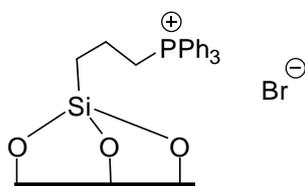


Figure 3.3 : Structure du sel de bromure de phosphonium supporté sur silice

Des sels onium ont également été supportés sur polystyrène et utilisée en tant que catalyseurs pour la synthèse de carbonates cycliques. Le catalyseur [(polystyrène)-(CH₂)₇-P⁺(Bu)₃Cl] s'est révélé être un catalyseur efficace pour l'addition du CO₂ sur le phénylglycidol en utilisant 1 mol% du catalyseur sous une atmosphère à 60°C dans le toluène.¹⁹⁶

Un sel d'iodure d'ammonium quaternaire supporté sur chitosane peut catalyser la synthèse du carbonate de propylène avec une grande sélectivité.¹⁹⁷

Des catalyseurs solides à base de bétaïnes ont révélé des activités modérées pour la cycloaddition du CO₂ sur les époxydes ont été rapportés. Par exemple, le carbonate de propylène a été obtenu avec un rendement de 98% en présence de la bétaïne de la figure 3.4 par réaction réalisée à 140°C et sous 80 atmosphères.¹⁹⁸

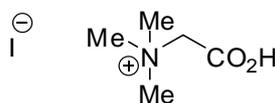


Figure 3.4 : Structure de la bétaïne catalysant la réaction de cycloaddition du CO₂ sur les époxydes

Des organocatalyseurs bifonctionnels possédant une structure de type bétaïne avec un groupement ammonium sur un phénolate. Le catalyseur est suffisamment nucléophile pour attaquer le CO₂ pour former un adduit avec le CO₂ dont la charge négative peut être stabilisée par le groupement ammonium. Il y a ensuite ouverture nucléophile de l'époxyde par cet intermédiaire puis réaction intramoléculaire pour former le carbonate (figure 3.5).¹⁹⁹

¹⁹⁵ Sakai, T.; Tsutsumi, Y.; Ema, T. *Green Chem.*, **2008**, *10*, 337-341.

¹⁹⁶ (a) Nishikubo, T.; Kameyama, A.; Yamashita, J.; Tomoi, M.; Fukuda, W. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **1993**, *31*, 939-947; (b) Nishikubo, T.; Kameyama, A.; Yamashita, J.; Fukumitsu, T.; Maejima, C.; Tomoi, M. *Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **1995**, *33*, 1011-1017.

¹⁹⁷ Zhao, Y.; Tian, J.-S.; Qi, X.-H.; Han, Z.-N.; Zhuang, Y.-Y.; He, L.-N. *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2007**, *271*, 284-289.

¹⁹⁸ Zhou, Y.; Hu, S.; Ma, X.; Liang, S.; Jiang, T.; Han, B. *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2008**, *284*, 52-57.

¹⁹⁹ Tsutsumi, Y.; Yamakawa, K.; Yoshida, M.; Ema, T.; Sakai, T. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5728-2731.

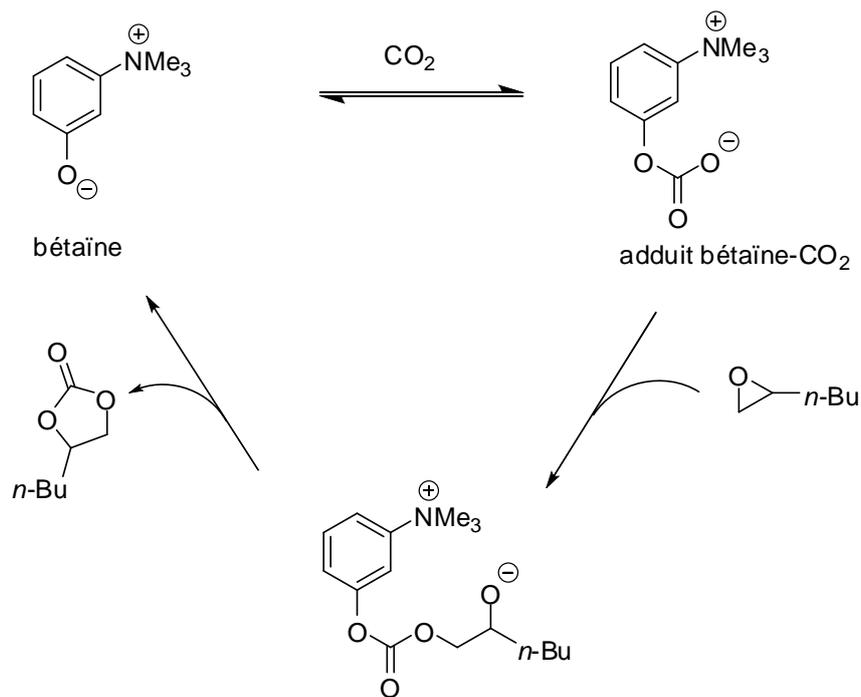


Figure 3.5 : Cycle catalytique proposé pour la synthèse de carbonate cyclique à partir de CO₂ et d'époxydes par les bétaines

Les liquides ioniques ont été aussi utilisés pour la synthèse de carbonates cycliques, également en combinaison avec des sels métalliques. Par exemple, le 1-butyl-3-méthylimidazolium de tétrafluoroborate (figure 3.6) peut catalyser la réaction sous haute pression.²⁰⁰ Les rendements peuvent être améliorés par ajout de sels de zinc tels que ZnBr₂.²⁰¹ Le sel de bromure (figure 3.6) supporté est efficace également en présence de sels de zinc.²⁰²

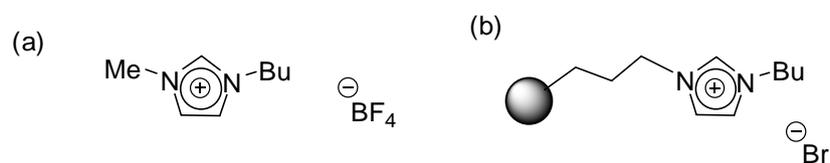


Figure 3.6 : Structures: (a) du sel de tétrafluoroborate et (b) du sel de bromure supporté sur silice

Nous allons nous intéresser maintenant aux organocatalyseurs non ioniques utilisés pour catalyser la réaction.

²⁰⁰ Peng, J.; Deng, Y. *New J. Chem.*, **2001**, 25, 639-641.

²⁰¹ Kim, H. S.; Kim, J. J.; Kim, H.; Jang, H. G. *J. Catal.*, **2003**, 220, 44-46.

²⁰² Xiao, L.-F.; Li, F.-W.; Peng, J.-J.; Xia, C.-G. *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2006**, 253, 265-269.

1.2.1.2 Organocatalyseurs non ioniques

La première utilisation d'un organocatalyseur pour la synthèse de carbonates cycliques a été relatée en 2004. Il s'agit d'une base de Schiff (figure 3.7) qui peut catalyser l'addition du CO₂ en présence de DMAP comme cocatalyseur.²⁰³ La structure du catalyseur fut simplifiée lorsqu'il a été remarqué que les groupements hydroxyle étaient responsables de l'activité catalytique. Récemment, l'équipe de Kleij a utilisé des composés phénoliques en tant qu'organocatalyseurs. Ces derniers catalysent la réaction de formation de carbonates cycliques dans des conditions relativement douces (45°C, 10 bar de CO₂) en présence d'iodure de tétrabutylammonium comme cocatalyseur.²⁰⁴

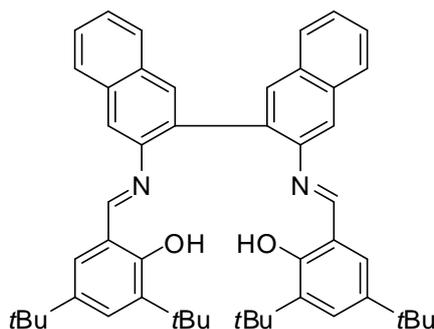


Figure 3.7 : Structure de la base de Schiff utilisée pour la synthèse de carbonates cycliques

L'utilisation de la diméthylaminopyridine (DMAP) a été rapportée par Jones et Shiels en tant que catalyseur efficace pour la synthèse de carbonate de propylène. Un dérivé de la molécule a pu être greffé sur silice afin d'obtenir un catalyseur supporté²⁰⁵ (figure 3.8). Des amines supportées ou non se sont révélés être des catalyseurs efficaces pour la synthèse de carbonates cycliques. Une série d'études sur la nature de l'amine a révélé que le 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]-dec-5-ène (TDB) pouvait catalyser la synthèse du carbonate de propylène après 24 h sous 50 atmosphères de CO₂ à 150°C. L'amine greffée de manière covalente sur silice donna 100% de rendement avec les mêmes conditions réactionnelles. L'amine doit alors jouer le rôle d'activateur du CO₂ sous la forme d'un carbamate, qui peut par la suite ouvrir l'époxyde.²⁰⁶

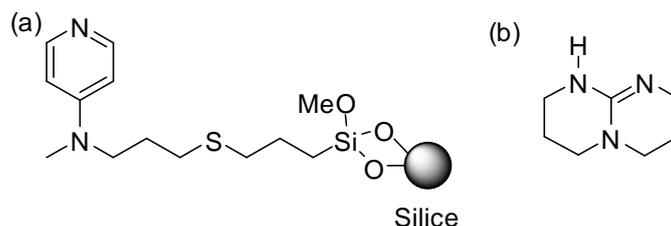


Figure 3.8 : Structures : (a) DMAP supportée sur silice et (b) TBD

²⁰³ Shen, Y.-M.; Duan, W.-L.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 3080-3089.

²⁰⁴ Whiteoak, C. J.; Nova, A.; Maseras, F.; Kleij, A. W. *Chem. Sus. Chem.*, **2012**, *5*, 2032-2038.

²⁰⁵ Shiels, R. A.; Jones, C. W. *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2007**, *261*, 160-166.

²⁰⁶ Yu, K. M K.; Kurcic, I.; Gabriel, J.; Morganstewart, H.; Tsang, S. C. J. *Phys. Chem. A*, **2010**, *114*, 3863-3872.

La figure 3.9 présente le mécanisme de formation des carbonates cycliques catalysée par les sels de type onium.

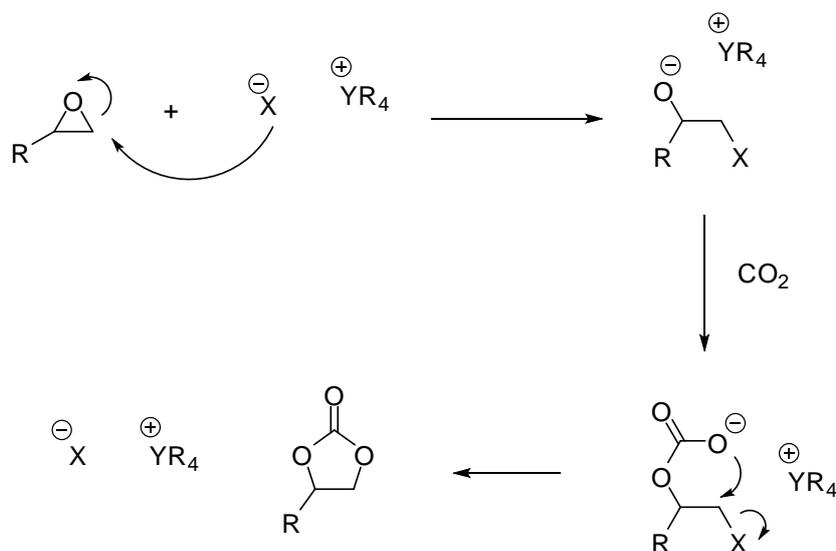


Figure 3.9 : Mécanisme de formation des carbonates cycliques catalysée par les sels de type onium

Les azaphosphatranes qui possèdent une structure mixte entre un sel d'ammonium et de phosphonium et un hydrogène porté par l'atome de phosphore pouvant jouer le rôle de site de coordination peuvent se révéler être des candidats intéressants pour l'activation du CO₂ et la synthèse de carbonates cycliques.

2. Application des azaphosphatranes modèles à la synthèse de carbonates cycliques

2.1 Mise au point des conditions

Trois azaphosphatranes avec des groupements sur les atomes d'azote équatoriaux possédant des encombrements stériques et des propriétés électroniques différentes (figure 3.10) ont été testés pour évaluer leurs performances catalytiques dans la réaction de couplage de l'oxyde de styrène (SO) avec le CO₂. Nous nous sommes d'abord concentrés sur l'activité initiale. Etant donné l'enjeu de travailler à des pressions faibles pour activer le CO₂, nous avons décidé de travailler à pression atmosphérique et d'utiliser 1mol% du catalyseur avec du toluène comme solvant. Enfin, la réaction a été réalisée à 100°C pour permettre d'effectuer des suivis cinétiques dans des délais raisonnables et de discriminer les catalyseurs. Les rendements ont été estimés par RMN ¹H en utilisant un étalon interne, le 2,4-dibromomésitylène.

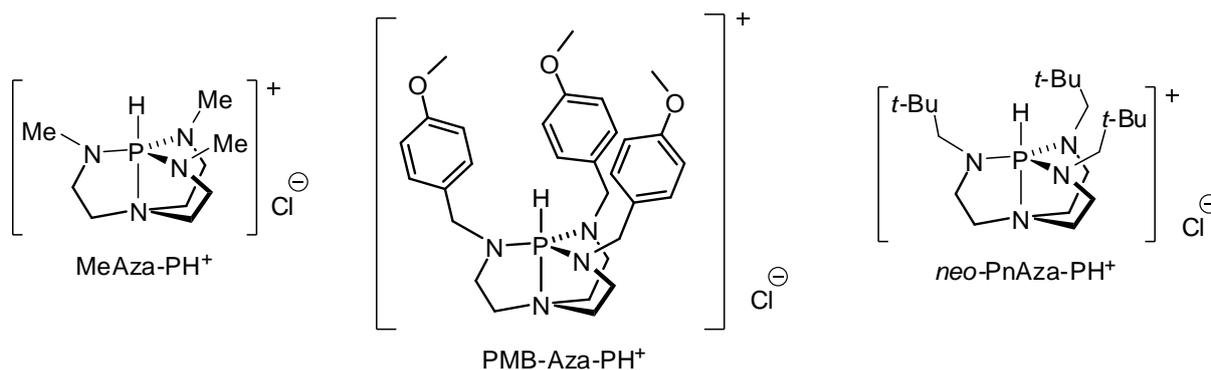


Figure 3.10 : Structures des trois catalyseurs utilisés pour l'étude de la réaction entre l'oxyde de styrène et le CO₂

2.2 Etude avec les azaphosphatranes modèles

La réaction entre le CO₂ et l'oxyde de styrène catalysée par l'azaphosphatrane substitué avec des groupements méthyl MeAza-PH⁺ ne conduit à la formation du carbonate cyclique qu'avec des rendements faibles ne dépassant pas 11% (figure 3.11) alors que les deux autres azaphosphatranes avec des groupements stériquement plus encombrés sur les atomes d'azote (néopentyl et *p*-méthoxybenzyl) donnent des résultats plus satisfaisants avec des rendements autour de 50% après 7 h de réaction. Ces résultats nous ont incités à analyser les mélanges réactionnels après catalyse par RMN ³¹P. Le spectre du mélange réactionnel correspondant à l'azaphosphatrane MeAza-PH⁺ montre la présence de l'azaphosphatrane à -11,0 ppm avec la présence additionnelle de pics à 5,6 et 7,3 ppm, ce qui suggère une dégradation partielle du catalyseur. A l'inverse pour les catalyseurs PMB-Aza-PH⁺ et neo-PnAza-PH⁺, on ne retrouve que les pics correspondant aux azaphosphatranes de départ après catalyse (figure 3.12). Il semble ainsi y avoir une certaine relation entre l'encombrement stérique autour de l'atome de phosphore et la stabilité des catalyseurs. Les rendements isolés ont été déterminés pour les deux catalyseurs PMB-Aza-PH⁺ et neo-PnAza-PH⁺ et sont respectivement de 73% et 75% après 24 h de réaction.

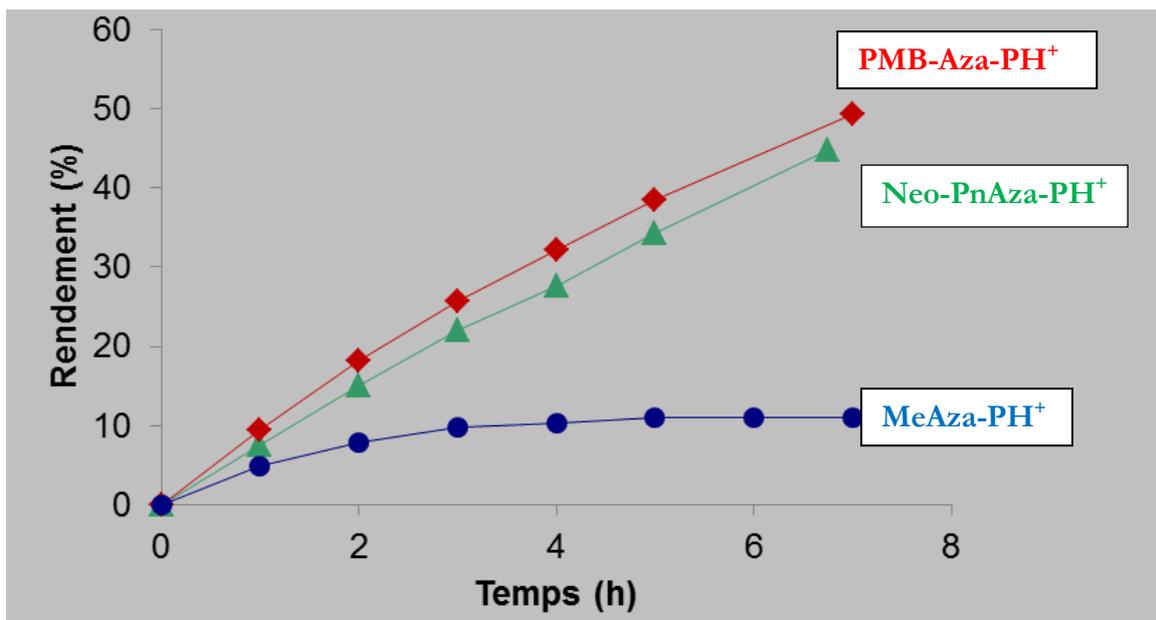


Figure 3.11 : Profils cinétiques initiaux pour la réaction de couplage entre le CO₂ et l'oxyde de styrène. Conditions : Conditions : SO (5mmol), catalyseur (0,05 mmol), CO₂ (1 atmosphère), toluène (1 mL), 100°C. les rendements ont été déterminés par RMN ¹H en utilisant le 2,4-dibromomésitylène (1mmol)

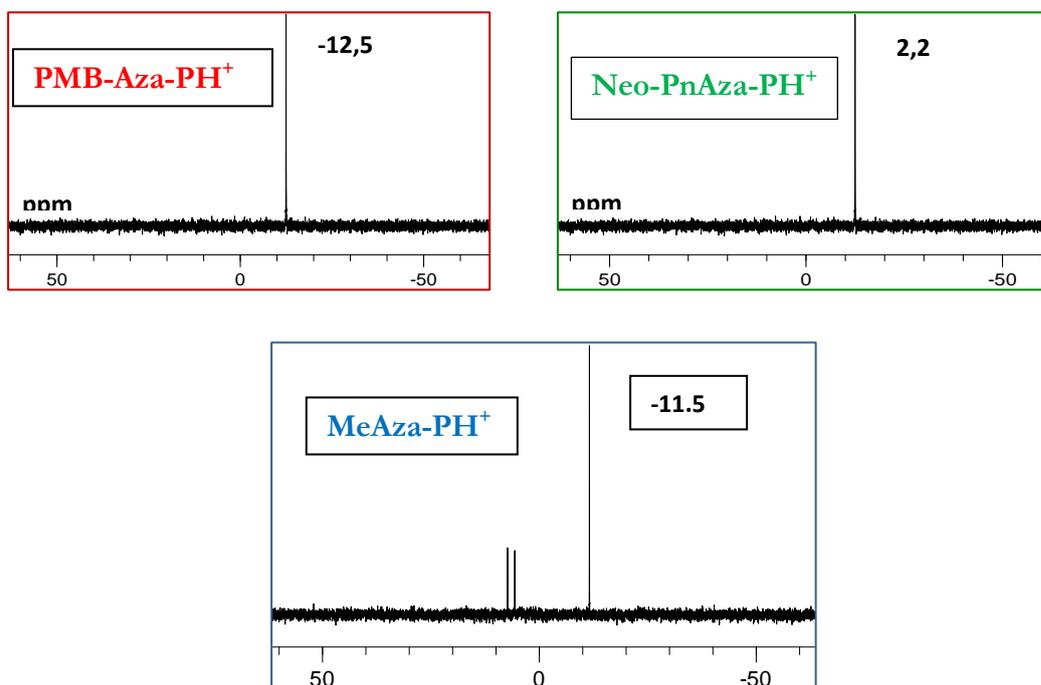


Figure 3.12 : Spectres RMN ³¹P des mélanges réactionnels après catalyse

Puisqu'il semble y avoir une corrélation entre la stabilité et la structure du catalyseur, une deuxième série d'expériences a été réalisée avec les catalyseurs PMB-Aza-PH⁺ et neo-PnAza-PH⁺ pour la même réaction mais sans solvant avec un ratio substrat/catalyseur plus important (1000 :1) et sur une période de quatre jours. On peut espérer ainsi discriminer les catalyseurs et détecter une différence de stabilité. Des prélèvements ont été effectués chaque 24 heures. Après chaque prélèvement, une quantité appropriée d'oxyde de styrène a été rajoutée pour réajuster le ratio substrat/catalyseur à 1000 :1. La figure 3.13 montre l'évolution des TON (turnover number) cumulés au cours du temps.

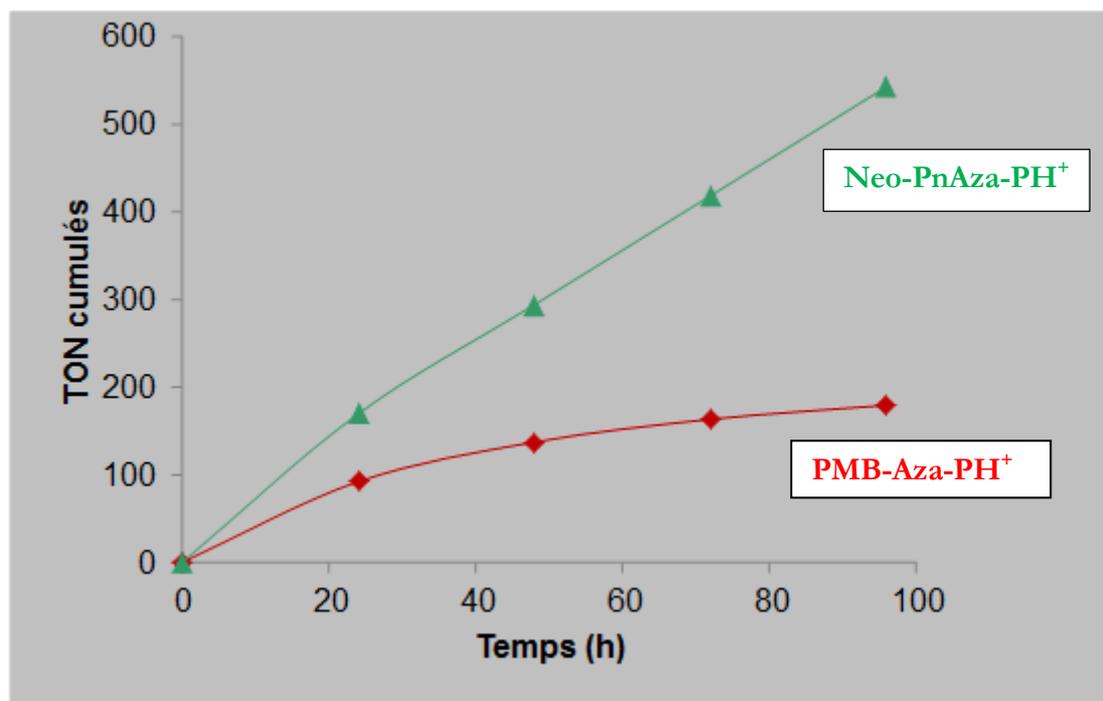


Figure 3.13 : Effet des groupements protecteurs sur les atomes d'azote sur la stabilité des catalyseurs. Conditions: SO (50.0 mmol) catalyseur (0.05 mmol), CO₂ (1atm), 100 °C. Les TON sont estimés par ¹H NMR en utilisant le 2,4-dibromomésitylène (2.0 mmol) comme étalon interne

Le catalyseur PMB-Aza-PH⁺ est initialement actif mais son activité chute au cours de la période de quatre jours. A l'inverse le catalyseur neo-PnAza-PH⁺ démontre une activité constante au cours de l'expérience de quatre jours. Les mélanges réactionnels ont une nouvelle fois été analysés par RMN ³¹P. On observe ainsi seulement le pic correspondant à l'azaphosphatane de départ dans le cas du catalyseur neo-PnAza-PH⁺ alors qu'on observe des produits de dégradation dans le cas du catalyseur PMB-Aza-PH⁺ (figure 3.14). Encore une fois, l'encombrement stérique autour du site réactif semble être corrélé avec la stabilité du catalyseur. En effet le groupement néopentyl semble davantage protéger le site autour du phosphore puisqu'il est plus encombré que le groupement *p*-méthoxybenzyl.

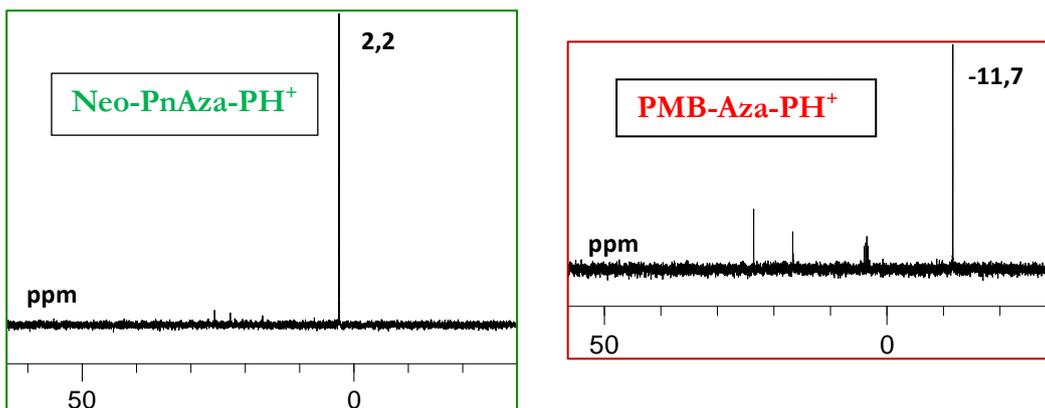


Figure 3.14 : Spectres RMN ^{31}P des mélanges réactionnels après 120 h pour les études de stabilité avec les deux catalyseurs PMB-Aza-PH $^+$ et PMB-Aza-PH $^+$

Afin d'étudier plus précisément la stabilité du catalyseur PMB-Aza-PH $^+$, deux études de stabilité ont été menées avec des époxydes plus réactifs et permettant de travailler à une température moins élevée (80°C). Les deux époxydes utilisés sont l'épichlorhydrine et le glycidylméthyl éther. Le catalyseur montre une stabilité constante au cours de l'étude sur quatre jours pour la conversion des deux époxydes. Le catalyseur peut même atteindre des TON supérieurs à 1000 pour l'épichlorhydrine (figure 3.15).

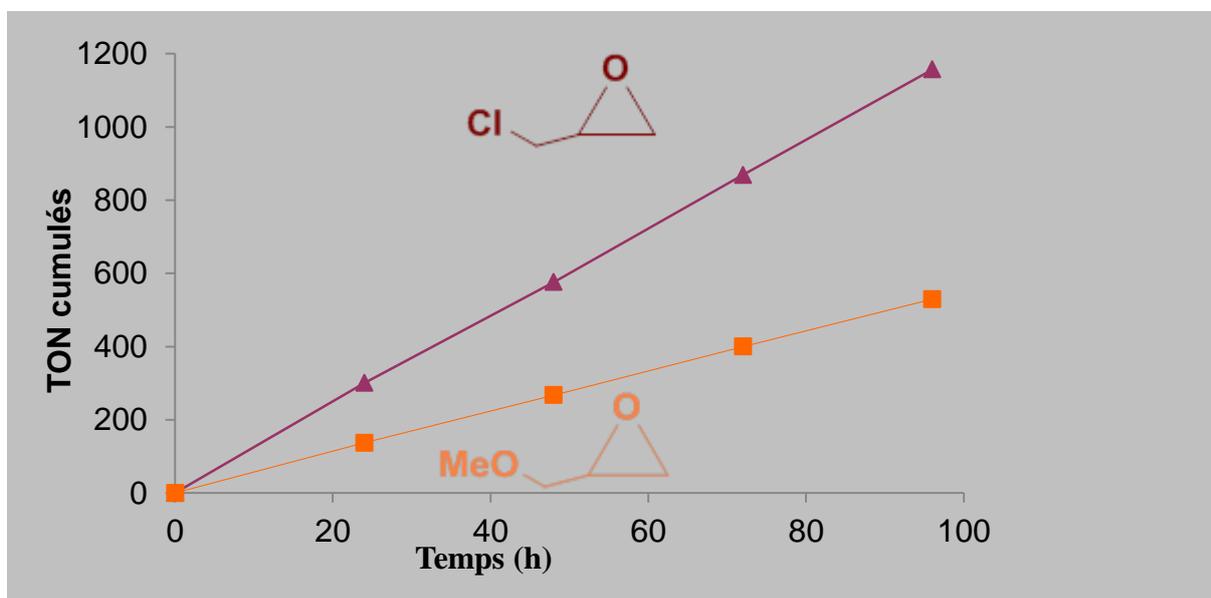


Figure 3.15 : Activité du catalyseur PMB-Aza-PH $^+$ pour deux époxydes. Conditions : époxyde (50.0 mmol), PMB-Aza-PH $^+$ (0.05 mmol), CO $_2$ (1atm), 80°C, 2,4-dibromomésitylène (2.0 mmol)

Dans le but d'étudier le mécanisme de la réaction, des études cinétiques ont été réalisées. Tout d'abord, l'ordre par rapport à l'époxyde a été déterminé. Pour cela, l'étude a été menée avec 5 mmol d'oxyde de styrène, à 100°C, sans solvant, sous une atmosphère de CO $_2$ avec différents pourcentages de catalyseurs : 0,25, 0,5, 1 et 1,5 mol%. Lorsque l'on trace le logarithme népérien

de la quantité d'époxyde restant dans le milieu en fonction du temps, on obtient des droites, ce qui montre que l'on a un ordre 1 par rapport à l'époxyde (figure 3.16).

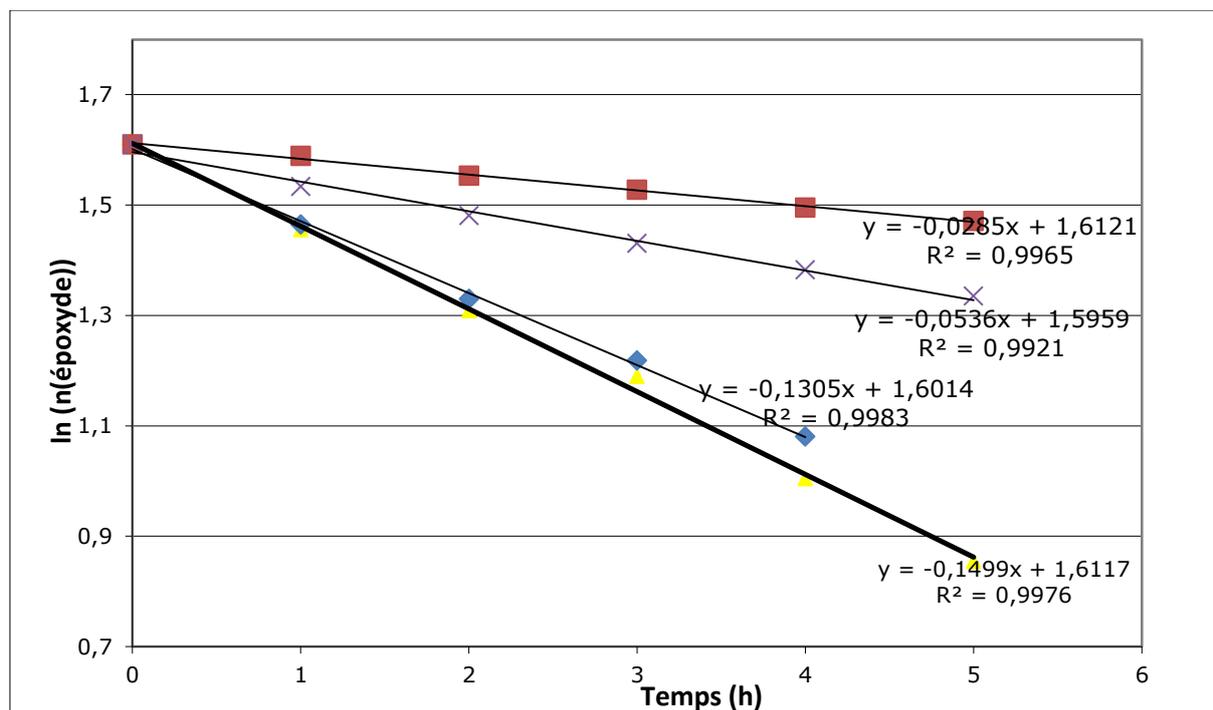


Figure 3.16 : Tracés représentant $\ln(n(\text{époxyde})) = f(t)$ pour différents taux de catalyseurs: carrés : 0,25 mol%, croix: 0,5 mol%, losanges: 1 mol%, triangles : 1,5 mol%. SO : 5 mmol, CO₂ (1 atm.), 100°C

La pente de ces droites donne la valeur de la constante de vitesse apparente k_{obs} des réactions qui vaut : $k_{obs} = k[\text{PMB-Aza-PH}^+]^a[\text{CO}_2]^b$, où a représente l'ordre partiel par rapport au catalyseur et b celui par rapport au CO₂. La constante de vitesse est bien apparente puisque la quantité de catalyseur est constante au cours d'une même expérience et la quantité de gaz dissoute dans la réaction également puisqu'il y a un apport continu. En traçant $\log(k_{obs})$ en fonction du \log de la quantité de catalyseur, on doit obtenir une droite dont la pente nous donne la valeur de l'ordre par rapport au catalyseur. La figure 3.17 donne la droite représentant le double tracé logarithmique. La pente de la droite vaut 1 et l'ordre par rapport au catalyseur est donc 1.

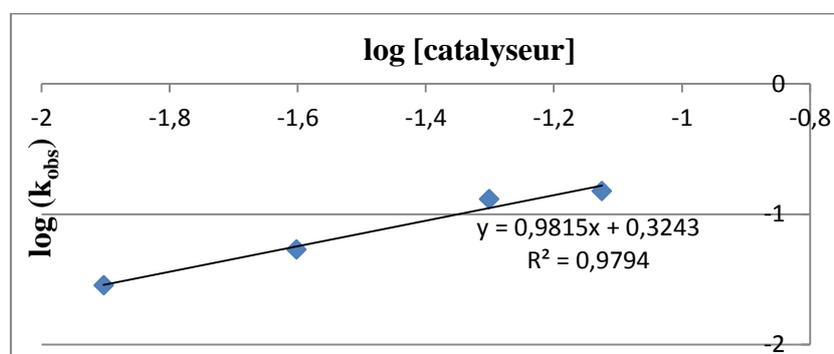


Figure 3.17 : double tracé logarithmique permettant de déterminer l'ordre par rapport au catalyseur

Une dernière série d'expériences a eu pour but de déterminer l'ordre en CO₂. Pour cela, un mélange de deux gaz (diazote et CO₂) a été utilisé. La réaction fait intervenir 5 mmol d'oxyde de styrène, 1 mol% du catalyseur PMB-Aza-PH⁺, à 100°C et un bullage du mélange des deux gaz. Plusieurs réactions ont été réalisées avec des proportions différentes des deux gaz. Les vitesses initiales sont calculées pour les différentes réactions réalisées avec des proportions différentes de gaz. En utilisant la méthode des vitesses initiales, on peut remonter à l'ordre par rapport au CO₂. En effet, la vitesse v de la réaction est donnée par :

$$v = k[\text{CO}_2]^b[\text{PMB-Aza-PH}^+][\text{époxyde}]$$

Le tableau 3.1 donne les pourcentages de CO₂ dans les mélanges de gaz utilisés avec les vitesses initiales correspondantes.

% CO ₂	Vitesse (mmol.L ⁻¹ .s ⁻¹)
10	0.042
20	0.080
50	0.182
100	0.332

Tableau 3.1 : Différents pourcentages de CO₂ utilisés dans les mélanges de gaz et les vitesses initiales associées

Les concentrations en catalyseur sont identiques pour les différentes réactions réalisées et on peut considérer que malgré les différences de concentrations en CO₂ dans les différentes réactions, les concentrations en époxyde ne diffèrent pas trop d'une expérience à l'autre. On peut alors avoir accès à l'ordre partiel en CO₂ par le calcul suivant :

$$b = \frac{\log \frac{v_1}{v_2}}{\log \frac{[\text{CO}_2]_1}{[\text{CO}_2]_2}}$$

Le tableau 3.2 donne les différentes valeurs de b obtenues en faisant le rapport des logarithmes pour deux pourcentages de gaz différents.

$[\text{CO}_2]_1/[\text{CO}_2]_2$	b
50/10	0.91
20/10	0.92
20/50	0.90
100/50	0.87
100/10	0.90
100/20	0.89
Moyenne	0.90

Tableau 3.2 : Rapport des différents pourcentages en CO₂ et valeurs de b associées

On voit ainsi que l'on a un ordre proche de un par rapport au CO₂.

On a donc un ordre 1 par rapport à chacun des réactifs et en se basant sur ces résultats et sur les données de la littérature^{207,208}, nous proposons le mécanisme suivant pour la synthèse des carbonates cycliques catalysée par les azaphosphatranes (figure 3.18). La première étape correspondrait à la formation réversible d'un adduit entre le catalyseur et l'époxyde par liaison hydrogène conduisant à un phosphoryl carbamate tricyclique formé par insertion du CO₂ dans une des liaisons P-N. L'étape suivante ferait intervenir une attaque nucléophile du chlorure sur le carbone le moins substitué de l'époxyde formant un alcoolate qui pourrait ensuite attaquer le carbone électrophile du CO₂ activé. Les deux événements peuvent être concertés étant donné la proximité des deux espèces. Une substitution nucléophile intramoléculaire conduirait enfin à la formation du carbonate cyclique et à la régénération de l'azaphosphatranes. Il est important de noter que l'intermédiaire phosphoryl carbamate est une espèce hautement réactive et donc susceptible de subir l'attaque d'autres nucléophiles présents dans le milieu conduisant ainsi à sa dégradation. Celle-ci pourrait être évitée par la présence de groupements stériquement encombrés autour du site P-H.

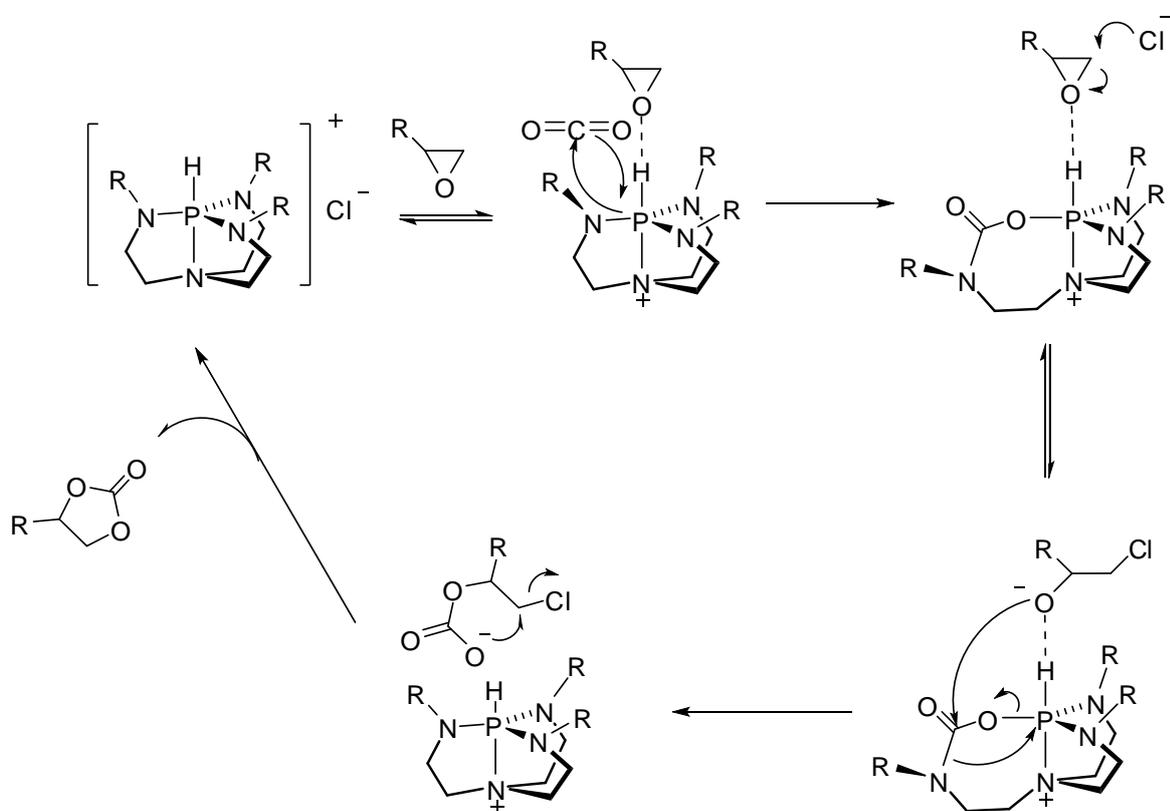


Figure 3.18 : Mécanisme proposé pour la synthèse des carbonates cycliques catalysée par les azaphosphatranes

²⁰⁷ Yang, Z.-Z.; He, L.-N.; Miao, C.-X.; Chanfreau, S. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2233.

²⁰⁸ North, M.; Pasquale, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2946.

L'équilibre entre l'azaphosphatrane et l'époxyde est rapide, de telle sorte que l'insertion du CO₂ dans une des liaisons P-N constitue l'étape cinétiquement déterminante. On a ainsi activation des deux réactifs sur la même molécule de catalyseur.

Nous voyons ainsi que les azaphosphatranes constituent des catalyseurs intéressants pour la synthèse de carbonates cycliques et peuvent se substituer aux sels d'ammonium et de phosphonium. Nous avons vu que les groupements présents sur les atomes d'azote équatoriaux avaient une grande influence sur les performances du catalyseur (activité et stabilité). Nous allons voir maintenant quels sont les effets du confinement du catalyseur dans une structure de type hémicryptophane.

2.3 Etude du confinement dans des structures de type hémicryptophane sur l'activité catalytique

Il a été observé dans l'étude précédente que l'encombrement stérique autour du phosphore stabilisait l'espèce phosphoryl carbamate formée par insertion du CO₂ dans une des liaisons P-N. l'espèce peut en effet être attaquée par d'autres nucléophiles conduisant à l'ouverture de la structure. Le confinement au sein d'une structure de type devrait permettre de stabiliser l'espèce de la même manière que les groupements stériquement encombrés sur les atomes d'azote équatoriaux. Comme nous l'avons vu dans l'introduction, le confinement d'un site actif au sein d'une structure peut modifier la vitesse de la réaction ou induire de nouvelles sélectivités comme cela a été observé dans le cas de la réaction de Diels-Alder avec la superbasse **69** ou bien permettre une stabilisation du catalyseur. Les azaphosphatranes encapsulés dans une structure de type hémicryptophane apparaissent comme des candidats intéressants puisqu'ils combinent un site catalytique et un site de reconnaissance. L'étude vise maintenant à tester les performances catalytiques et la stabilité de différents azaphosphatranes supramoléculaires. Nous allons étudier deux paramètres différents : la taille et la forme de la cavité ainsi que la nature des substituants portés par les cycles aromatiques des bras espaceurs.

2.3.1 Influence de la forme de la cavité

La première étude a été réalisée avec l'azaphosphatrane supramoléculaire [69·H]⁺Cl⁻ en comparaison avec son modèle [75·H]⁺Cl⁻. Les conditions réactionnelles sont les mêmes que pour les études de stabilité menées auparavant, c'est-à-dire un ratio substrat/catalyseur de 1000 :1, une atmosphère de CO₂, 100°C, l'oxyde de styrène est rajouté toutes les 24 h pour ramener le ratio à 1000 :1. Les réactions sont réalisées sans solvant et des prélèvements sont réalisés toutes les 24 h pour estimer le rendement grâce à la présence d'un étalon interne, le 2,4-dibromomésitylène. La figure 3.19 représente les TON cumulés au cours des quatre jours d'expérience. On peut faire deux remarques notables :

- Après 24 h, en considérant le TON, on peut voir que le catalyseur encagé [69·H]⁺Cl⁻ est deux fois plus actif que son modèle [75·H]⁺Cl⁻. On a donc une augmentation d'activité grâce à l'encapsulation. Ceci conforte l'idée que le mécanisme implique une molécule de catalyseur qui active à la fois l'époxyde et le CO₂, sinon une activation de chacun des réactifs par une molécule de catalyseur ne serait pas possible avec un hémicryptophane encombré. L'activité chuterait.
- On note également un déclin d'activité pour le catalyseur modèle au cours du temps, alors que l'on a une courbe presque linéaire dans le cas du catalyseur encagé, qui montre ainsi une stabilité au cours de l'étude de quatre jours. On aboutit alors à un TON six fois plus élevé

avec l'hémicryptophane qu'avec le composé modèle. Une analyse des mélanges réactionnels par RMN ^{31}P montre également une dégradation du catalyseur modèle par rapport au catalyseur supramoléculaire.

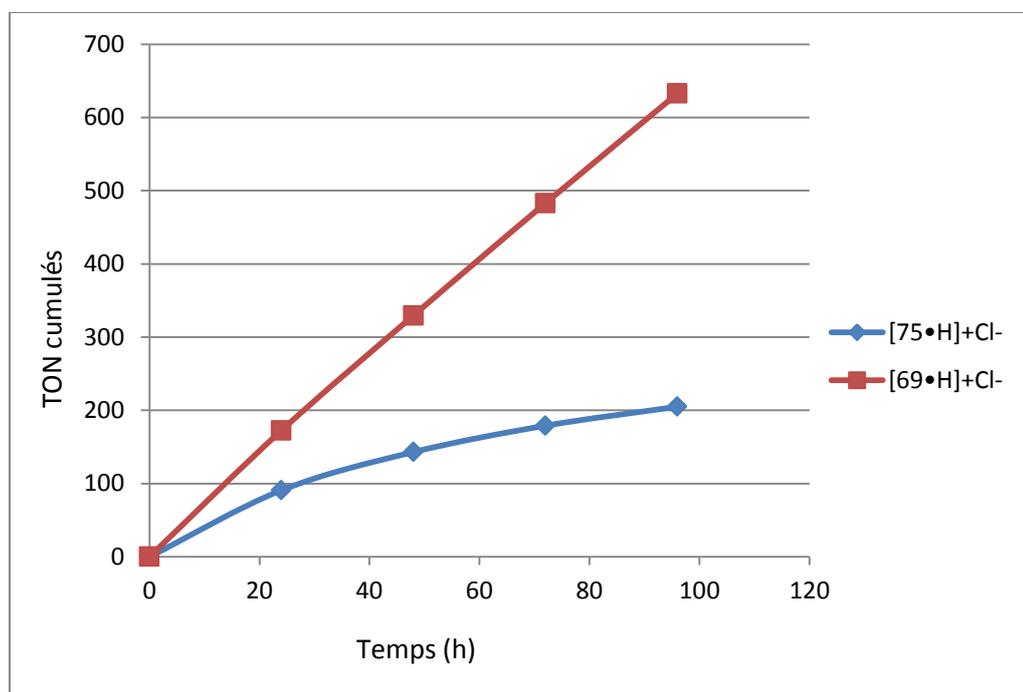


Figure 3.19 : Comparaison des performances des catalyseurs $[\mathbf{69}\cdot\mathbf{H}]^+\text{Cl}^-$ et $[\mathbf{75}\cdot\mathbf{H}]^+\text{Cl}^-$. Conditions : SO (50mmol), catalyseur (0,05 mmol), CO_2 (1 atm.), 100°C . Les TON ont été déterminés par RMN ^1H en utilisant le 2,4-dibromomésitylène comme étalon interne (2 mmol)

Etant donné les effets intéressants du confinement que l'on obtient avec cet azaphosphatane supramoléculaire, nous avons décidé de pousser l'étude plus loin avec d'autres hémicryptophanes possédant des tailles et des formes de cavité variées. C'est ainsi que l'hémicryptophane $[\mathbf{70}\cdot\mathbf{H}]^+\text{Cl}^-$ qui possède des groupements naphthalène ainsi que son modèle $[\mathbf{76}\cdot\mathbf{H}]^+\text{Cl}^-$ ont été testés dans les mêmes conditions (figure 3.20). Le catalyseur modèle présente le même comportement que le catalyseur $[\mathbf{75}\cdot\mathbf{H}]^+\text{Cl}^-$ à savoir une stabilité qui chute au cours de l'étude sur quatre jours mais on constate une diminution très importante de l'activité après le premier jour de réaction. Le spectre RMN ^{31}P après catalyse montre la présence de produits de dégradation qui peuvent provenir de l'attaque nucléophile sur l'espèce activée phosphoryl carbamate à des déplacements chimiques positifs. A l'inverse, le catalyseur encapsulé montre une activité constante au cours de l'expérience de quatre jours bien que son activité initiale soit dix fois moins importante que le catalyseur modèle. On constate alors que si les catalyseurs modèles présentent des comportements similaires, les molécules encagées, quant à elles, ont des activités bien différentes, l'activité du catalyseur $[\mathbf{69}\cdot\mathbf{H}]^+\text{Cl}^-$ étant est quinze fois supérieure à celle du catalyseur $[\mathbf{70}\cdot\mathbf{H}]^+\text{Cl}^-$.

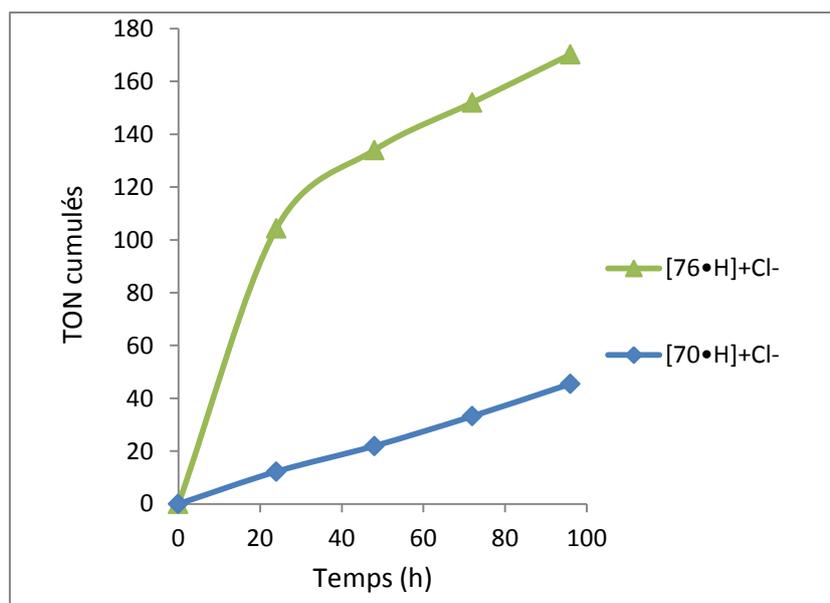


Figure 3.20 : Comparaison des performances des catalyseurs $[70\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ et $[76\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$. Conditions : SO (50mmol), catalyseur (0,05 mmol), CO_2 (1 atm.), 100°C. Les TON ont été déterminés par RMN ^1H en utilisant le 2,4-dibromomésitylène comme étalon interne (2 mmol)

Pour tenter de rationaliser ces résultats, une analyse des structures cristallographiques a été menée. En effet, si on regarde attentivement les structures, on peut observer une augmentation de la longueur de la molécule le long de l'axe C_3 , quand on passe de $[69\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ à $[70\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ mais on constate également un rétrécissement le long de ce même axe. L'accès au phosphore devient alors plus difficile dans le cas de $[70\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$. Ainsi, il n'y a pas suffisamment d'espace disponible au sein de la cavité pour que cette dernière accueille une molécule d'époxyde. Ceci conforte le mécanisme proposé figure 3.18, où l'arrangement hélicoïdal des groupements naphthalène empêcherait l'activation de l'époxyde par liaison hydrogène. Ces résultats supportent ainsi le mécanisme proposé précédemment où l'on a une double activation à la fois du CO_2 et de l'époxyde par une même molécule de catalyseur.

Pour illustrer davantage l'influence de la taille de la cavité sur l'activité des catalyseurs, deux azaphosphatranes $[85\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ et $[86\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ possédant des groupements naphthalène sur les bras espaceurs mais différemment substitués (figure 3.21) permettent de confirmer que la forme de la cavité a bien une influence sur l'activité du catalyseur.

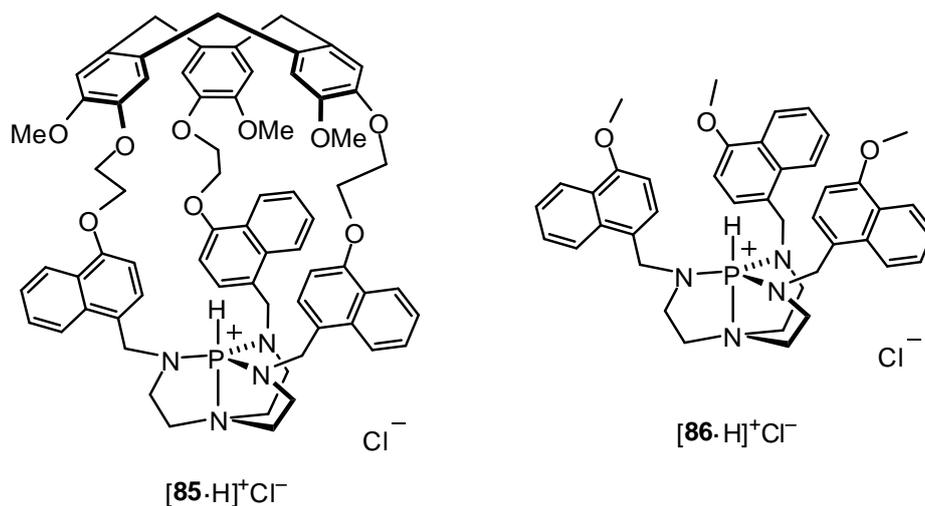


Figure 3.21 : Structures des azaphosphatranes $[85\cdot H]^+Cl^-$ et $[86\cdot H]^+Cl^-$

La figure 3.22 montre les TON cumulés au cours de quatre jours. On peut ainsi remarquer qu'on retrouve une situation similaire par rapport aux catalyseurs $[69\cdot H]^+Cl^-$ et $[75\cdot H]^+Cl^-$. La taille de la cavité de ce nouveau catalyseur encapsulé est certainement plus grande avec les cycles aromatiques des groupements naphthalène pointant à l'extérieur de la cavité. Une stabilité accrue et un gain d'activité dus à l'encapsulation sont observés et une dégradation du catalyseur modèle est également notée.

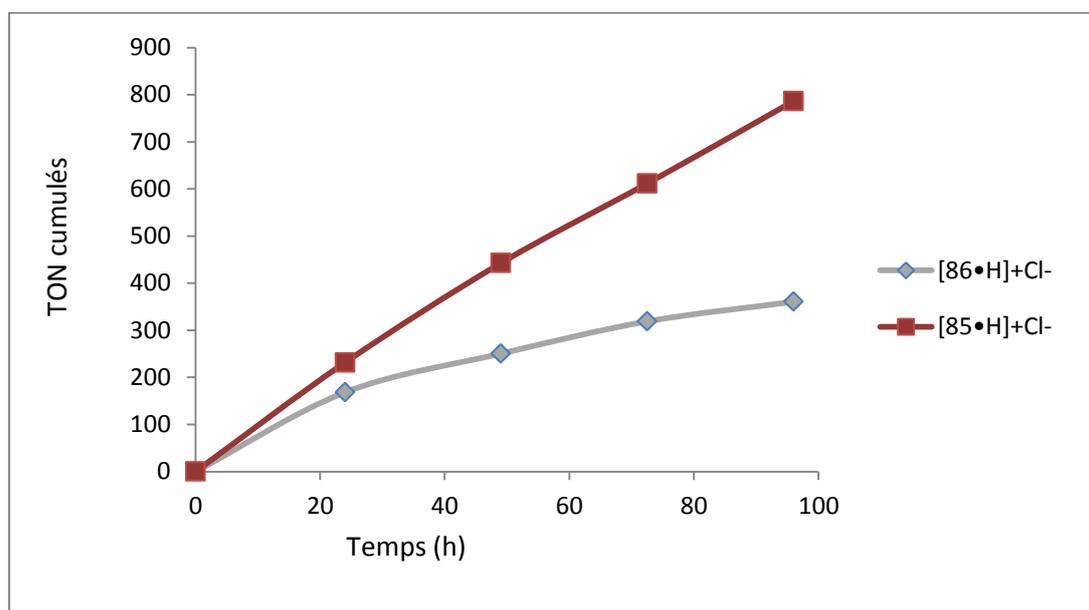


Figure 3.22 : Comparaison des performances des catalyseurs $[85\cdot H]^+Cl^-$ et $[86\cdot H]^+Cl^-$. Conditions : SO (50mmol), catalyseur (0,05 mmol), CO_2 (1 atm.), $100^\circ C$. Les TON ont été déterminés par RMN 1H en utilisant le 2,4-dibromomésitylène comme étalon interne (2 mmol)

Enfin un quatrième catalyseur $[68\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ a été testé. En effet, nous avons vu que la structure de la superbase **68** présentait une taille de cavité importante. Si on fait la supposition qu'il en est de même pour la structure de $[68\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$, alors ce catalyseur devrait avoir des performances satisfaisantes. La figure 3.23 montre les performances catalytiques pour $[68\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ et son modèle $[74\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$.

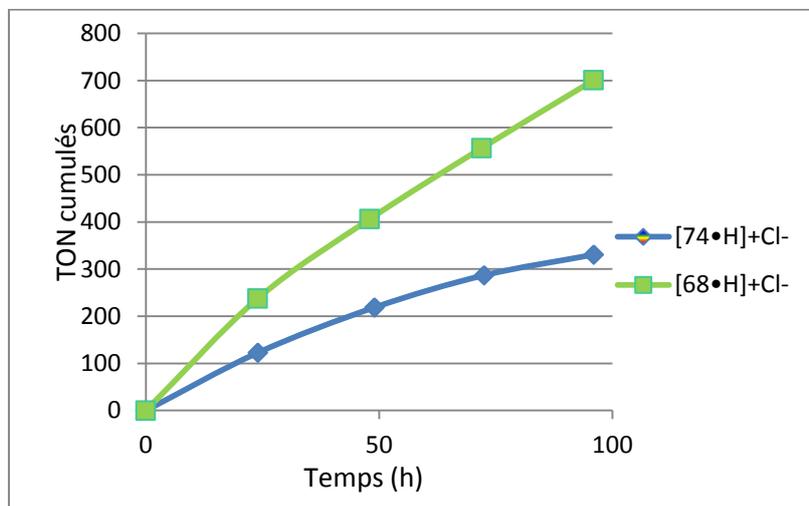


Figure 3.23 : Comparaison des performances des catalyseurs $[68\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ et $[74\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$. Conditions : SO (50mmol), catalyseur (0,05 mmol), CO_2 (1 atm.), 100°C. Les TON ont été déterminés par RMN ^1H en utilisant le 2,4-dibromomésitylène comme étalon interne (2 mmol)

On observe ainsi que la valeur du TON après 24 h pour $[68\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ est 1,5 et 23 fois supérieures à celles déterminées pour $[69\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ et $[70\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ respectivement. L'accès au proton situé sur le phosphore est fortement corrélé avec l'activité du catalyseur. Le comportement de $[74\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ est similaire à ce qui a été observé auparavant avec les différents azaphosphatranes modèles. Le catalyseur engagé est en effet deux fois plus actif initialement que le catalyseur modèle et il garde une stabilité au cours du temps. La protection du site réactif par encapsulation permet d'atteindre des valeurs de TON supérieures à 700. On observe également peu de dégradation par RMN ^{31}P , ce qui fait de $[68\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ un catalyseur supramoléculaire stable et robuste.

On voit ainsi que l'on peut améliorer les performances catalytiques des azaphosphatranes en les confinant au sein de structures de type hémicryptophane. En effet, la préorganisation autour de la cage permet de conserver l'intégrité de la structure atrane. Ces résultats démontrent également que les hémicryptophanes sont des structures intéressantes en tant que catalyseurs supramoléculaires. En effet, un des inconvénients majeurs des catalyseurs supramoléculaires est l'inhibition par les produits de la réaction. Les hémicryptophanes sont des structures flexibles qui permettent notamment de libérer facilement le carbonate cyclique empêchant ainsi l'inhibition. Nous allons voir maintenant qu'il existe un autre moyen d'augmenter les performances des catalyseurs et leurs stabilités sans recourir à la formation de cages.

2.3.2 Influence de la présence de groupements sur les noyaux benzéniques

L'étude précédente sur la nature de l'influence structurale des différents azaphosphatranes encapsulés et de leurs modèles révéla que l'on n'avait pas toujours un gain d'activité et de stabilité entre le catalyseur encapsulé et son modèle. En effet si l'on s'intéresse au catalyseur encapsulé $[79\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ présentant des groupements méthoxy sur les cycles aromatiques et à son modèle $[80\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$, toujours pour la même réaction, on constate qu'il existe peu de différence entre les activités et les stabilités des deux catalyseurs (figure 3.24). En effet, les activités initiales sont presque identiques et la perte d'activité du catalyseur modèle est peu marquée par rapport au catalyseur encapsulé.

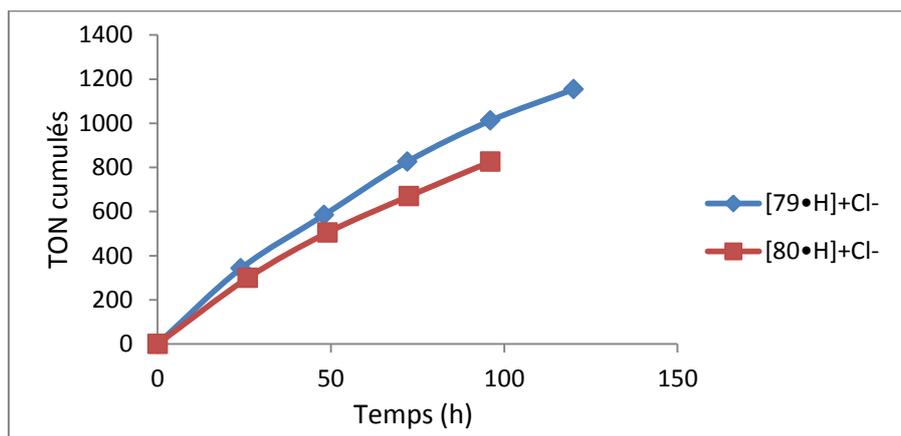


Figure 3.24 : Comparaison des performances des catalyseurs $[79\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ et $[80\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$. Conditions : SO (50mmol), catalyseur (0,05 mmol), CO_2 (1 atm.), 100°C . Les TON ont été déterminés par RMN ^1H en utilisant le 2,4-dibromomésitylène comme étalon interne (2 mmol)

Nous avons donc également décidé d'étudier l'effet de groupements électroattracteurs sur l'activité des catalyseurs afin de voir si un effet similaire était observé. C'est pourquoi les azaphosphatranes $[77\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ et $[78\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ portant des atomes de fluor sur les cycles aromatiques ont été testés en catalyse. La figure 3.25 présente les résultats du suivi des réactions sur cinq jours.

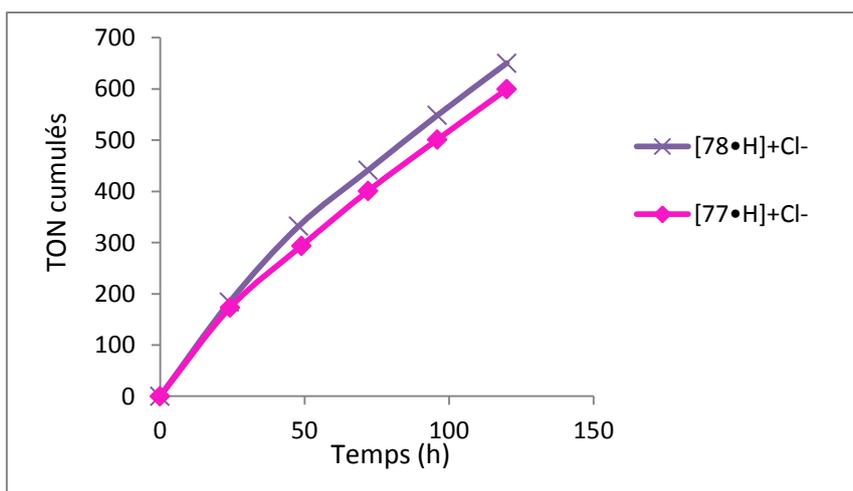


Figure 3.25 : Comparaison des performances des catalyseurs [77·H]⁺Cl⁻ et [78·H]⁺Cl⁻. Conditions : SO (50mmol), catalyseur (0,05 mmol), CO₂ (1 atm.), 100°C. Les TON ont été déterminés par RMN ¹H en utilisant le 2,4-dibromomésitylène comme étalon interne (2 mmol)

Les mêmes observations que pour les azaphosphatranes portant les groupements méthoxy peuvent être notées. Le catalyseur modèle semble peu se dégrader.

Ces résultats montrent que l'encapsulation de ces catalyseurs ne semblent apporter ni stabilisation ni gain d'activité supplémentaire par rapport aux catalyseurs modèles dans ces cas précis. Les groupements électrodonneurs ou électroattracteurs doivent probablement stabiliser l'intermédiaire réactif phosphoryl carbamate par formation de liaison hydrogène entre l'hydrogène présent sur le phosphore et ces groupements en position ortho sur les noyaux aromatiques. Cette liaison hydrogène préorganise probablement les noyaux aromatiques de telle sorte que la molécule présente une forme de cavité.

L'effet du confinement au sein de structures supramoléculaires de type hémicryptophane nous a permis de voir qu'il peut y avoir un effet très important sur l'activité et la stabilité du catalyseur dans certains cas. Nous allons maintenant nous intéresser au confinement des azaphosphatranes au sein des pores d'une silice mésoporeuse.

2.4 Etude du confinement des azaphosphatranes au sein des pores d'une silice mésoporeuse

L'immobilisation de catalyseurs sur support solide est une stratégie prometteuse qui permet la séparation facile des produits du catalyseur. Cependant, cette approche s'accompagne généralement d'une diminution de l'activité du catalyseur et d'une perte de sélectivité. Il a été rapporté que l'immobilisation de sels de phosphonium sur silice permet une augmentation de l'activité du catalyseur par rapport aux sels non supportés.²⁰⁹ Un mécanisme a été proposé par les auteurs pour expliquer cet effet synergique. Les silanols de surface sont faiblement acides et permettraient d'activer l'époxyde (oxyde de propylène) par liaison hydrogène. L'époxyde « activé » pourrait ensuite être attaqué par le contre-ion, générant un alcoolate qui à son tour

²⁰⁹ Takahashi, T.; Watahiki, T.; Kitazume, S.; Yasuda, H.; Sakakura, T. *Chem. Comm.*, **2006**, 1664-1666.

réagirait avec le CO_2 pour conduire au carbonate par substitution intramoléculaire (figure 3.26). L'énergie d'activation apparente pour $\text{SiO}_2\text{-C}_3\text{H}_6\text{-P}(n\text{-Bu})_3\text{Br}$ dans la gamme de température 50-175°C est de 47 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ alors qu'elle est de 86 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ pour $\text{P}(n\text{-Bu})_4\text{Br}$.

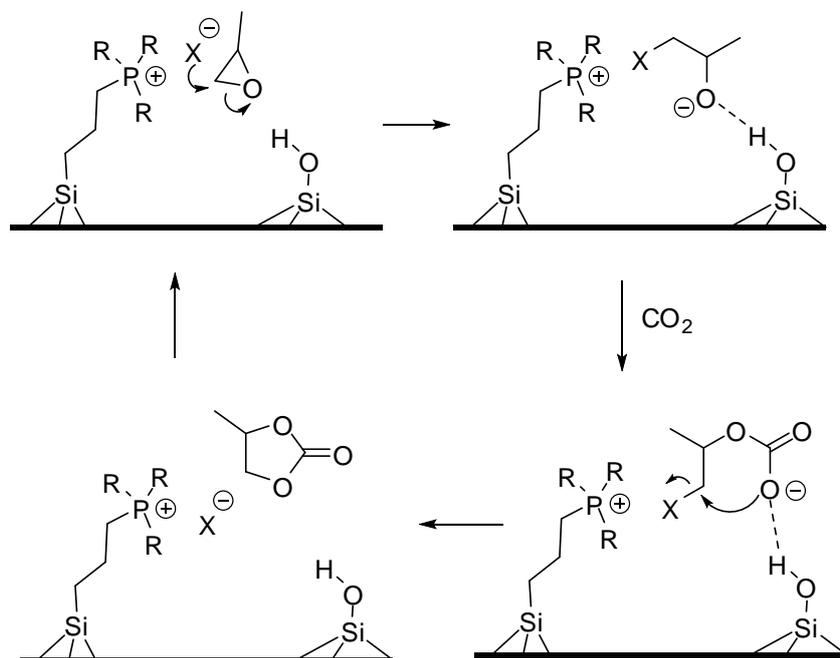


Figure 3.26 : Mécanisme proposé pour expliquer l'effet synergique sur la silice pour la catalyse de carbonates cycliques par les phosphoniums supportés

L'effet synergique observé pour les phosphoniums pourrait être intéressant dans le cas des azaphosphatranes. C'est pourquoi nous avons décidé d'immobiliser un azaphosphatrane au sein des pores d'une silice mésoporeuse. La stratégie vise à réaliser une réaction de « click chemistry » à partir d'un azaphosphatrane présentant un bras propargyle sur une silice mésoporeuse de type SBA-15 fonctionnalisée avec des groupements azidopropyle à sa surface. Les matériaux poreux mésostructurés ont été utilisés dans une large gamme d'application où leurs volumes poreux, leurs surfaces spécifiques internes, l'étroitesse de la distribution de la taille des pores et leur robustesse chimique et mécanique ont été mis à profit (séparation et stockage des gaz, biosenseurs, vecteurs de médicaments, phase stationnaire et chromatographie). Parmi les différents types de matériaux nanostructurés, les silices de type SBA-15 sont particulièrement intéressantes du fait de leur diamètre de pore large (6-7 nm), permettant d'accommoder des molécules d'encombrement stérique variable, et de leur grande surface spécifique (autour de 1000 m^2/g). Il y a également possibilité de jouer sur la taille des pores de la même façon qu'on joue sur la taille de la cavité supramoléculaire.

2.4.1 Synthèse d'un azaphosphatrane désymétrisé présentant un bras propargyle

Nous allons d'abord nous intéresser à la stratégie qui a été mise en place pour synthétiser un azaphosphatrane désymétrisé. La synthèse débute par la protection d'un seul des trois groupements

amine du tren pour aboutir à **85** selon une procédure décrite dans la littérature (figure 3.27).²¹⁰ Les deux fonctions amine restantes peuvent réagir avec le *p*-méthoxybenzaldéhyde par amination réductrice **86**. Les fonctions amine secondaire sont alors protégées par le chlorure d'*o*-nitrobenzylsulfonyle pour éviter qu'elles ne réagissent ensuite lors de l'étape d'amination réductrice qui suivra. On aboutit ainsi à **87**. La fonction amine protégée par la fonction Boc est ensuite déprotégée par l'acide trifluoroacétique (TFA) pour conduire à **88**, les fonctions nosyl résistant aux conditions acides;²¹¹ le composé obtenu peut ensuite réagir sur le *p*-propargyloxybenzaldéhyde par amination réductrice pour aboutir à **89**. Il ne reste plus qu'à déprotéger les fonctions amines protégées. Ceci est réalisé en condition nucléophile grâce à du thiophénol en présence de carbonate de sodium dans le DMF à 50°C. On obtient ainsi le tren désymétrisé **90** dans lequel il ne reste plus qu'à introduire le phosphore dans les conditions classiques pour aboutir à l'azaphosphatrane portant le bras propargyle **91**.

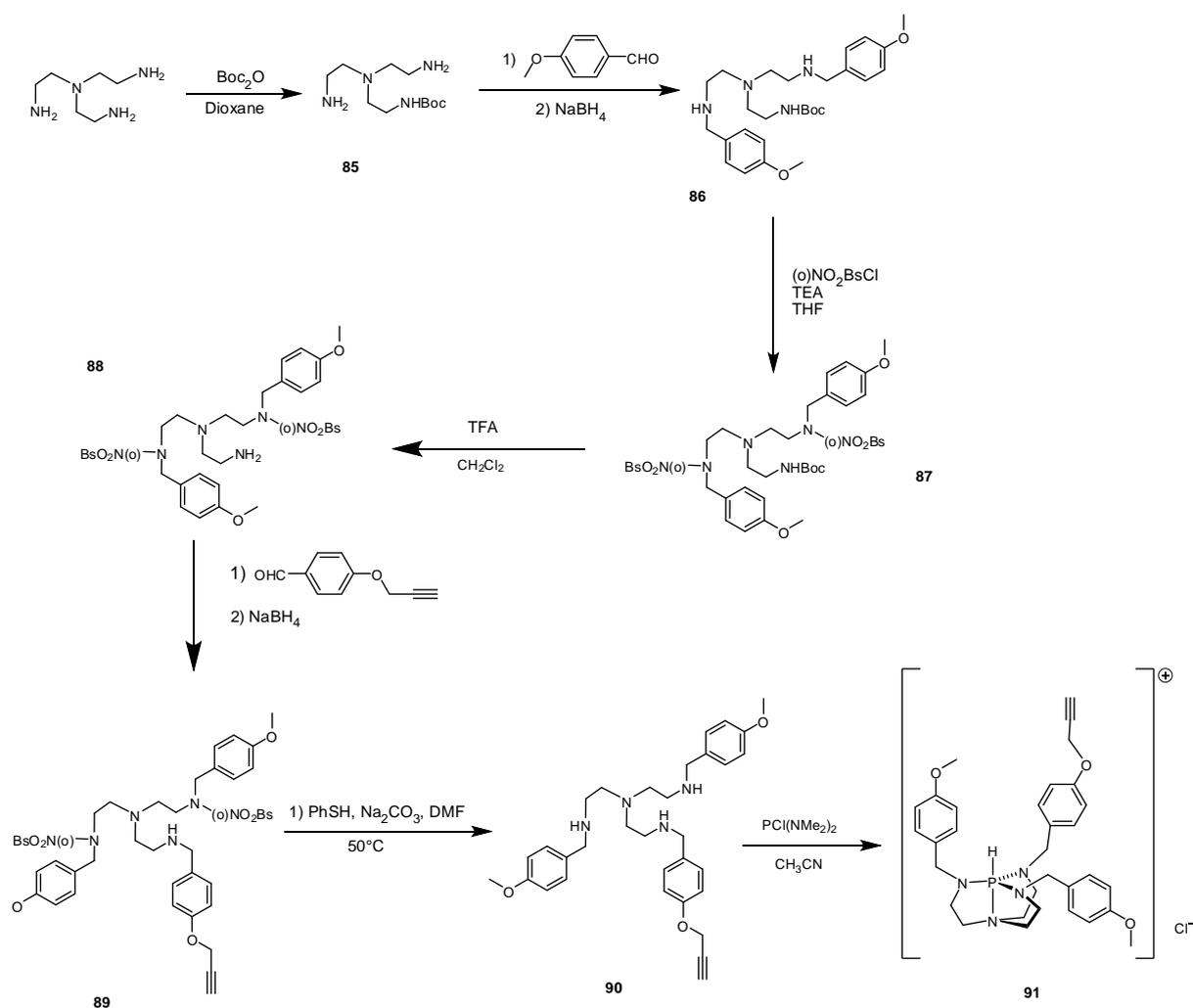


Figure 3.27 : Voie de synthèse permettant d'accéder à l'azaphosphatane désymétrisé possédant un bras propargyle

²¹⁰ DiVittorio, K. M.; Hofmann, F. T.; Johnson, J. R.; Abu-Esba, L.; Smith, B. D. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2009**, *17*, 141-148.

²¹¹ Fukuyama, T.; Jow, C.-K.; Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373-6374.

2.4.2 Fonctionnalisation du matériau mésoporeux

Une fois l'azaphosphatrane obtenu, il ne reste qu'à le greffer sur la silice fonctionnalisée par des groupements N_3 . La silice a été préparée selon une procédure décrite dans la littérature.²¹² Un précurseur de silice, typiquement le tétraéthoxysilane (TEOS) a été condensé en présence d'azidopropyltriéthoxysilane par catalyse acide autour d'un agent directeur de structure de type polymère tribloc. Le Pluronic 123, (poly(éthylèneglycol)-poly(propylèneglycol)-poly(éthylèneglycol)), de masse molaire moyenne de 5 000 g.mol⁻¹, a été utilisé comme gabarit moléculaire pendant la synthèse de l'oxyde puis retiré des pores de la silice obtenue par extraction à l'éthanol en utilisant une technique soxhlet. On obtient ainsi une silice fonctionnalisée avec des groupements azidopropyle sur la surface des pores que l'on nommera $[N_3]@SBA-15$. La réaction de « click chemistry » entre l'azaphosphatrane **91** et les groupements azido à la surface de la silice a été effectuée dans le THF en présence de CuI et de la base de Hünig (diisopropyléthylamine). On aboutit ainsi au matériau catalytique $[91]@SBA-15$ (figure 3.28).

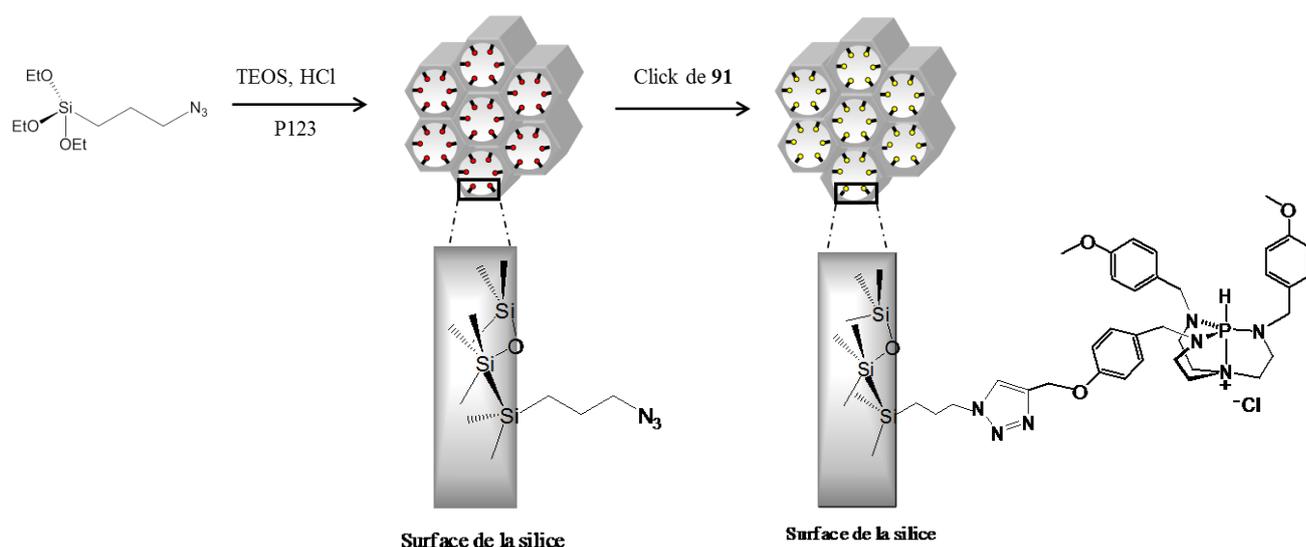


Figure 3.28 : Synthèse de la silice mésoporeuse SBA-15 fonctionnalisée par des groupements azidopropyle et greffage de l'azaphosphatrane **91** par réaction de « click chemistry »

2.4.3 Caractérisation du matériau catalytique obtenu

Le matériau a été tout d'abord caractérisé par une série d'analyses physico-chimiques qui ont pour but d'une part de vérifier la conservation de la structure hexagonale du solide après la réaction click et d'autre part d'évaluer ses nouvelles caractéristiques structurale et texturale. Les deux techniques de choix utilisées sont la diffraction des rayons X aux bas angles et la porosimétrie à l'azote. Nous avons rassemblé dans le tableau 3.3 les différentes données issues de ces deux techniques pour le matériau azide et le matériau « clické ».

²¹² a) Zhao, D.; Feng, J.; Huo Q.; Melosh, N.; Fredrickson, G. H.; Chmelka, B. F.; Stucky, G.D. *Science*, **1998**, 279, 548 ; b) Zhao, D.; Huo Q., Feng, J.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6024 ; c) Zhao, D.; Sun, J.; Li, Q.; Stucky, G. D. *Chem. Mater.*, **2000**, 12, 275.

Tableau 3.3 : Tableau récapitulatif des données structurales et texturales des matériaux

Catalyseur	d_{100}^a (Å)	a_0^b (Å)	Épaisseur des murs (Å)	Volume poreux V_p^d ($\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$)	Diamètre poreux D_p^e (Å)	Surface S_{BET} ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)
[N ₃]@SBA-15	97	112	58	0.89	54	594
[91]@SBA-15	98	113	58	0.65	55	415

^a Distance entre les plans d(100). ^b $a_0 = 2d(100)/\sqrt{3}$, paramètre de maille hexagonale calculée à partir des données de diffraction des rayons X. ^c Calculé par a_0 – taille des pores. ^d Volume poreux total à P/P0 = 0.973. ^e Taille des pores calculée par la méthode BJH.

La diffraction sur poudre des rayons X aux petits angles permet de confirmer qu'il y a bien conservation de la structure hexagonale après la réaction de « click ». La figure 3.29 présente les diffractogrammes pour les deux matériaux [N₃]@SBA-15 et [91]@SBA-15.

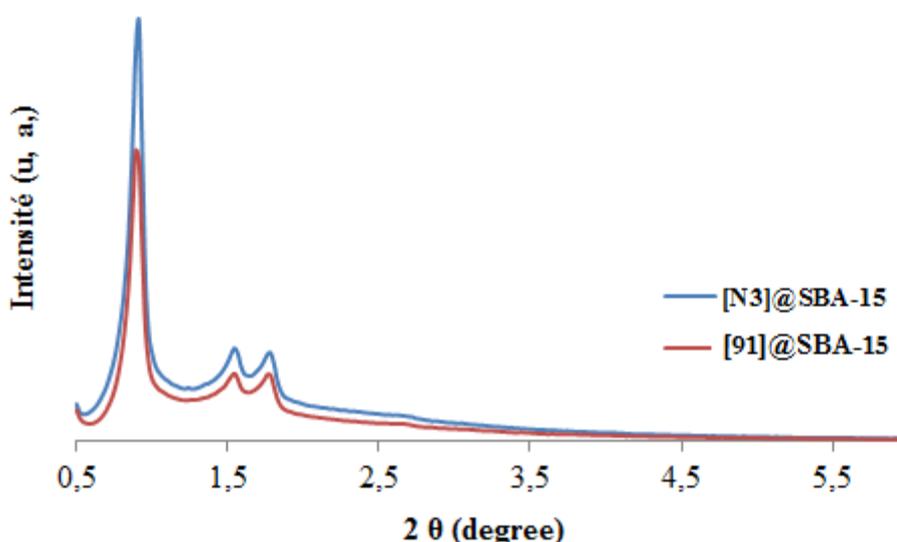


Figure 3.29 : Diffractogramme sur poudre des rayons X de la silice SBA-15 fonctionnalisée par les groupements azido avant et après la réaction de click de 91

La présence sur les diffractogrammes d'une raie intense correspondant au plan réticulaire d'indice (100) et de deux raies de plus faible intensité correspondant aux plans d'indice réticulaire (110) et (200) confirment la conservation de la structure hexagonale et de l'ordre à longue distance dans les silices. La position du premier pic permet d'accéder à la distance d_{100} , et par simple calcul de géométrie, on peut remonter à la distance a_0 qui sépare les centres de deux pores consécutifs. Nous observons qu'il y a peu de variations de cette distance passant de 112 à 113 Å après la réaction de click, la quantité d'azaphosphatane incorporée ne semble donc pas avoir d'effet significatif sur l'état structural du solide.

Ensuite, une étude de porosimétrie (figure 3.30) à l'azote a permis de caractériser les propriétés texturales des matériaux hybrides (taille des pores, surface spécifique et volume poreux). La technique consiste à placer une masse précise de l'échantillon poreux en présence de diazote à une

température fixée. La pression en diazote est augmentée et le diazote est adsorbé dans les pores de la silice puis désorbé. Les deux matériaux montrent une isotherme de type IV selon la classification de Brunauer caractéristique de matériaux mésoporeux.²¹³ avec une marche abrupte à des pressions partielles comprises entre 0.6 et 0.8 ce qui suggère une distribution de taille de pores relativement étroite. Après la réaction de click, on observe une diminution de la surface spécifique (de 594 à 415 m²/g) et du volume poreux (de 0.89 à 0.65 cm³/g) alors que le diamètre de pore semble peu affecté (de 54 à 55 Å), (tableau 3.3).

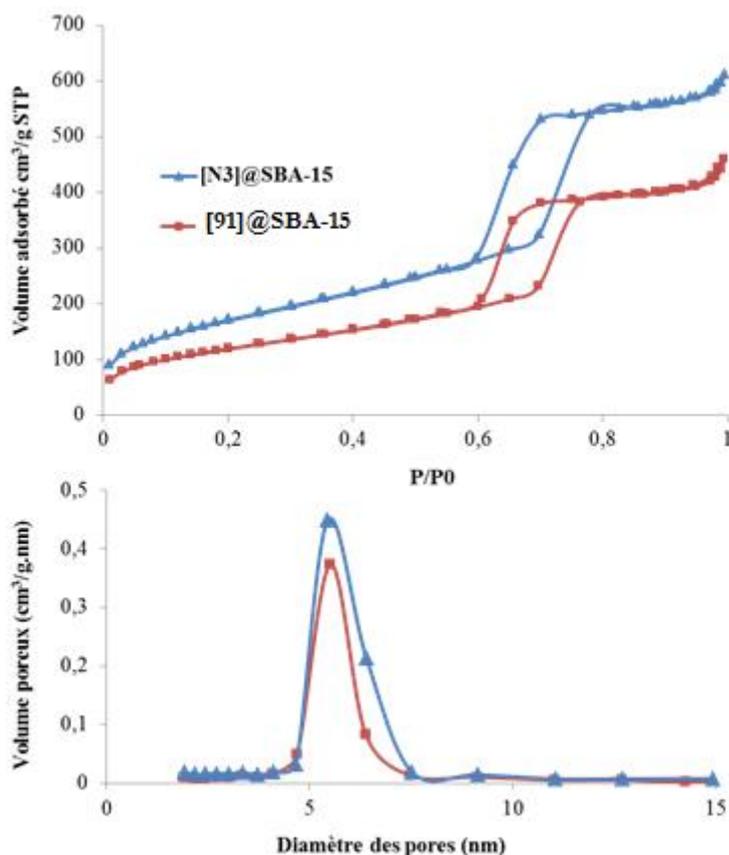


Figure 3.30 : Isothermes d'adsorption et de désorption du diazote à 77 K du matériau avant et après réaction de click et distribution de la taille des pores

Une analyse thermogravimétrique (ATG) permet de mesurer les pertes de masse d'un matériau en fonction de la température lorsque celui-ci est chauffé sous le flux d'un gaz vecteur. La dérivée du signal (DTG) permet de délimiter les zones de pertes de masse pour ainsi les attribuer aux espèces chimiques dégradées. Cette technique permet d'accéder à la masse de silice d'un échantillon (masse résiduelle), à la quantité d'eau retenue (perte de masse entre 20 et 130 °C), et à la quantité de matière organique (perte de masse entre 130 et 700°C). Au-delà, la perte de masse peut être attribuée à la condensation des silanols de surface. La masse résiduelle à 1000°C est considérée comme étant due à la silice (SiO₂) uniquement.

²¹³ Brunauer, S.; Deming, L. S.; Deming, W. E.; Teller, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1723.

La figure 3.31 présente les analyses thermogravimétriques du matériau avant et après réaction de « click chemistry ».

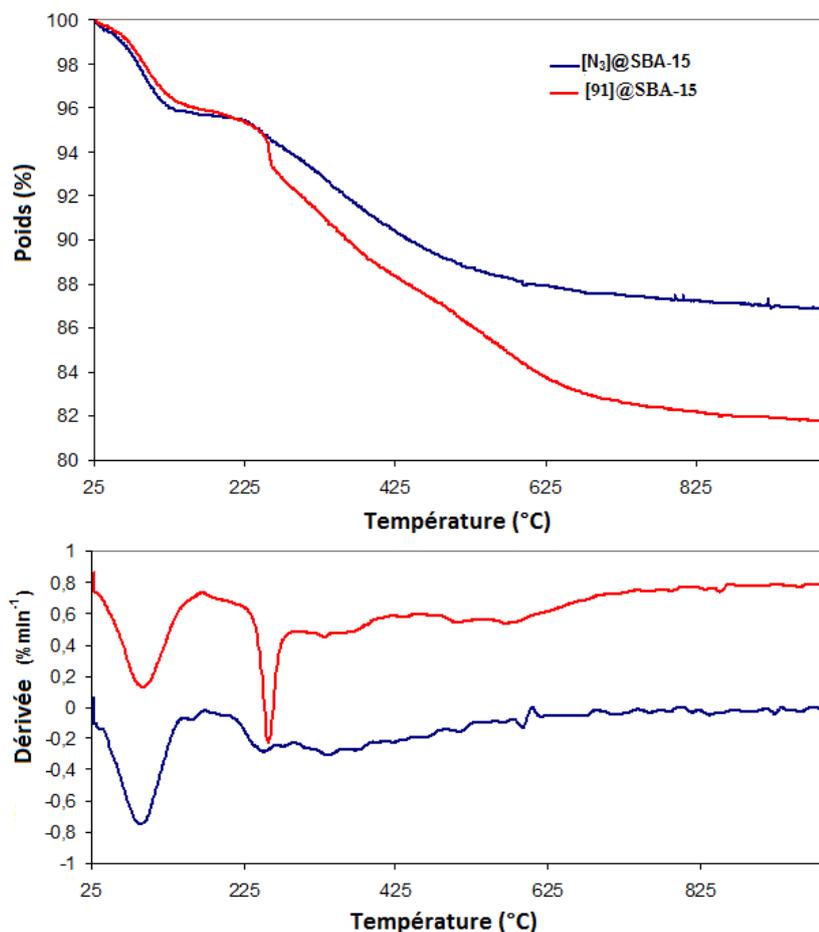


Figure 3.31 : Courbes de perte de poids (haut) et dérivées des courbes (bas) du matériau avant et après réaction de “click chemistry”

Après la réaction de click, on a une masse résiduelle moins importante qu’avant puisque la part d’organique a augmenté. L’analyse de la perte de masse, comprise entre 170 et 700 °C, et normalisée par rapport à la masse de silice sèche (obtenue à 1000°C), montre un taux de fonctions azide de $0.9 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$ de silice sèche pour **[N3]@SBA-15**. Cependant cette perte de masse est largement surestimée puisqu’il reste de l’agent structurant P123 dans les micropores de la silice comme cela a été mis en évidence par RMN solide ^{13}C (voir Figure 3.33). Le taux d’azaphosphatrate incorporé dans **[91]@SBA-15**, quant à lui, a été estimé à $0.1 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$ de silice sèche par simple différence des pertes de masse avant et après réaction click en considérant la même plage de température.

Enfin, des analyses en RMN du solide, en particulier du silicium 29, ont permis de donner des informations sur la nature du lien entre les molécules organiques et la surface de la silice. Cette technique permet, en effet, de distinguer les noyaux de silicium selon leur voisinage immédiat. La figure 3.32 montre le spectre CP-MAS ^{29}Si du matériau avant et après réaction de click. On peut noter la présence de sites de type T (entre -50 et -70 ppm) portant un groupement organique

($\text{Si}(\text{R})(\text{OSi})_m(\text{OH})_{3-m}$) et majoritairement des sites de type Q(entre -95 et -110 ppm) caractéristiques des atomes de silicium provenant du réseau inorganique de silice ($\text{Si}(\text{OSi})_n(\text{OH})_{4-n}$). L'absence de sites T^0 , attendus aux alentours de -40 ppm, indiquent que les groupements organiques sont tous liés de manière covalente à la surface via des liaisons siloxanes Si-O-Si.

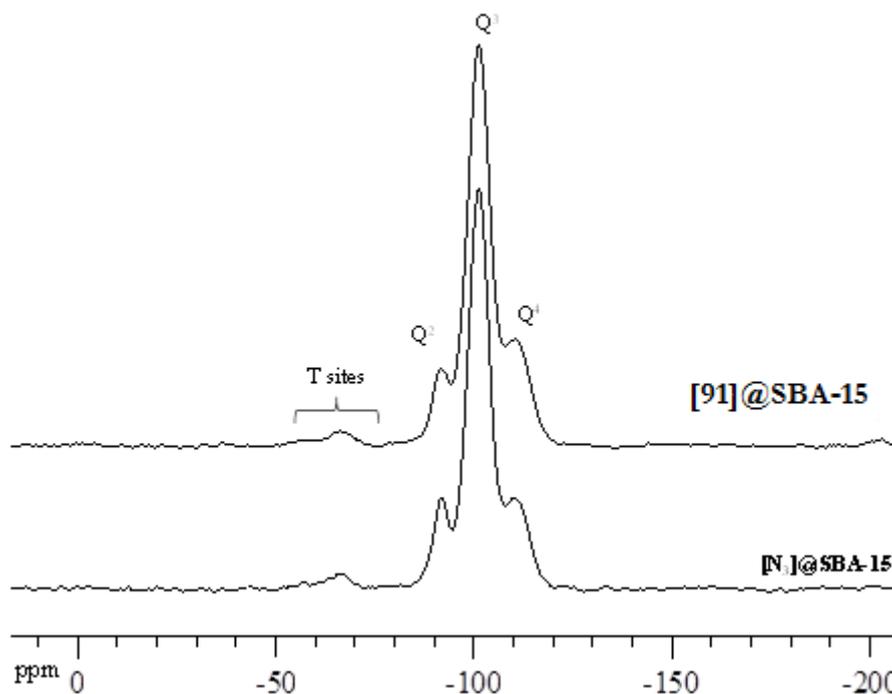


Figure 3.32 : RMN CP MAS ^{29}Si du matériau hybride avant et après réaction de click

On a vu que le matériau mésoporeux n'avait pas subi de dégradation structurale. Il reste donc à montrer que la réaction de click chemistry a bien fonctionné. Pour cela, deux autres expériences de RMN solide furent réalisées sur chacun des matériaux. Une RMN ^{13}C devrait nous montrer la présence de signaux caractéristiques du groupement triazole. Nous avons représenté sur la figure 3.33 les spectres CP-MAS ^{13}C du matériau hybride avant et après la réaction de click ainsi que le spectre RMN ^{13}C liquide de **91** pour comparaison. On peut noter, en plus des résonances typiques de **91**, la présence de deux signaux caractéristiques du groupement triazole à 144.3 et 121.7 ppm indiquant que **91** a été incorporé avec succès par réaction click dans les pores du matériau.

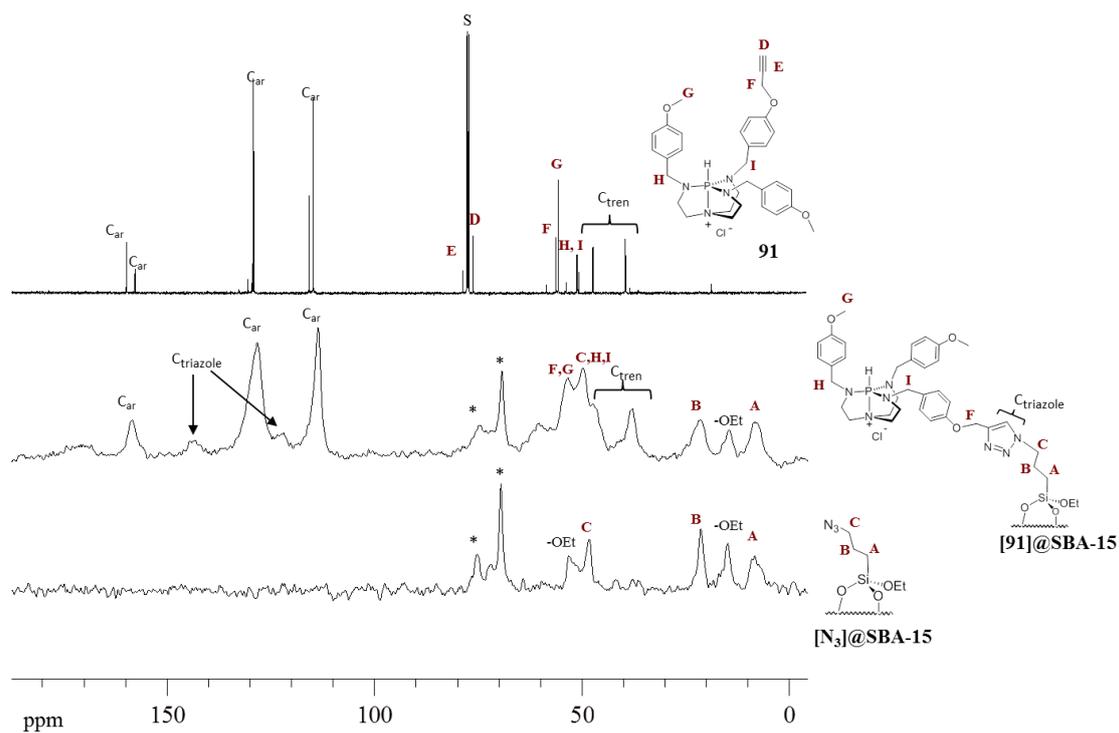


Figure 3.33 : Superposition du spectre de **91** (CDCl_3) et des spectres CP-MAS ^{13}C du matériau hybride avant et après la réaction de click ; * correspond au Pluronic résiduel

Une RMN solide ^{31}P montra que la résonance caractéristique de l'azaphosphatrane était toujours présente à -12.5 ppm mais avec un élargissement du signal du fait d'une mobilité réduite des espèces de surfaces. La figure 3.34 montre la superposition du spectre de **91** en solution dans le chloroforme avec le spectre CP-MAS ^{31}P du matériau après réaction de click.

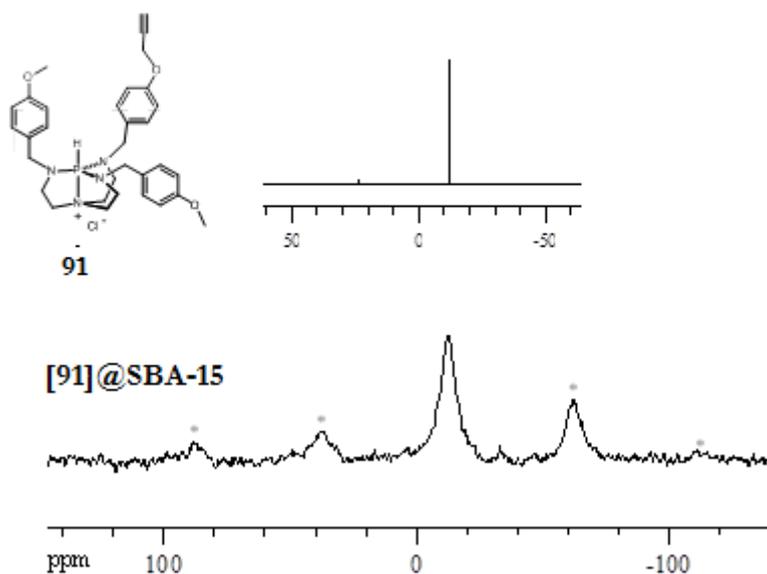


Figure 3.34 : Spectre RMN liquide de l'azaphosphatrane moléculaire **91** et spectre RMN CP-MAS ^{31}P de **[91]@SBA-15**. * correspond aux bandes de rotation

Une fois que le matériau catalytique fut totalement caractérisé, il ne resta plus qu'à le tester en catalyse.

2.4.4 Evaluation des performances du matériau catalytique

Le but étant de comparer les performances catalytiques du matériau avec celle d'un précurseur moléculaire, l'azaphosphatrane a été clické sur l'azidobutane ; on aboutit ainsi au modèle moléculaire qui va nous servir de point de comparaison (figure 3.35).

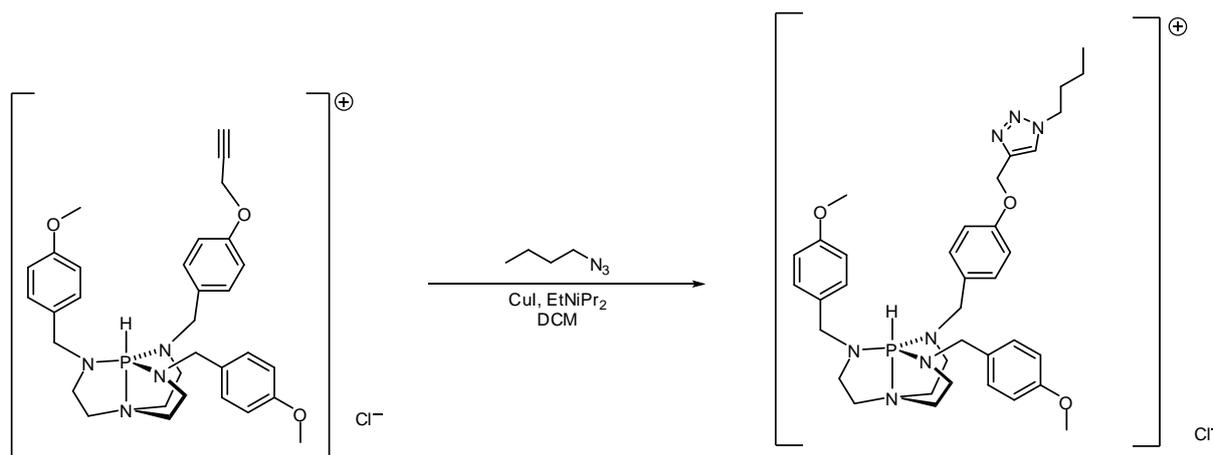


Figure 3.35 : Synthèse de l'azaphosphatrane **92** portant un groupement triazole servant de modèle moléculaire à **[91]@SBA-15**

Le matériau et le précurseur ont été testés dans deux réactions : l'une avec l'épichlorhydrine et l'autre avec l'oxyde de styrène. Cette fois-ci, nous avons travaillé sous pression dans un autoclave avec du toluène comme solvant. La procédure est la suivante : le catalyseur immobilisé (1mol%) sur silice ou le précurseur moléculaire ainsi l'époxyde (5 mmol), le toluène (1mL) et l'étalon interne (1mmol) sont introduits dans l'autoclave en acier inoxydable. Ce dernier est purgé avec 10 bar de CO₂ trois fois puis chargé avec 20 bar de CO₂ puis le mélange réactionnel est amené à 80°C pour l'épichlorhydrine ou 100°C pour l'oxyde de styrène. Après 24 h de réaction, le réacteur est refroidi à température ambiante puis avec un bain de glace et le gaz est ensuite libéré. Dans le cas du catalyseur solide, ce dernier est lavé avec du chloroforme. Le mélange est alors centrifugé et le liquide est récupéré. La procédure est alors répétée trois fois. Les filtrats sont collectés et le solvant est évaporé pour permettre une estimation par RMN ¹H. Le tableau 3.4 présente les résultats obtenus en catalyse pour le matériau et son modèle pour les deux époxydes.

Tableau 3.4 : Résultats catalytiques de l'azaphosphatane supporté sur SBA15 et du modèle moléculaire. Conditions : époxyde (5 mmol), CO₂ (20 bar), toluène (1mL), 2,4-dibromomésitylène (1 mmol)

	92	[91]@SBA-15
épichlorhydrine	99%	49%
Oxyde de styrène	99%	21%

On constate que les rendements avec le catalyseur supporté sont plutôt modestes alors que les rendements avec le précurseur moléculaire sont très bons. Une des hypothèses que l'on peut avancer pour expliquer les mauvais rendements est la trop petite taille des pores de la silice utilisée et l'encombrement de la molécule greffée qui obstrue les pores. Une des solutions serait de réaliser un greffage de l'azaphosphatane sur une silice possédant une taille de pores plus importante.

3. Conclusion et perspectives

Ce chapitre nous a permis d'aborder la valorisation des azaphosphatranes en tant que catalyseurs efficaces pour la synthèse de carbonates cycliques à partir d'époxydes et de CO₂.

Dans un premier temps, plusieurs azaphosphatranes modèles ont été utilisés. Cette première étude nous a permis de voir le rôle très important joué par les groupements présents sur les atomes d'azote équatoriaux. On a pu également proposer un mécanisme au cours duquel une molécule de catalyseur active à la fois l'époxyde par liaison hydrogène et le CO₂.

Une seconde étude a permis de mettre en évidence le rôle crucial joué par la cavité des azaphosphatranes supramoléculaires encapsulés dans des structures de type hémicryptophane. En effet, un gain sur l'activité et sur la stabilité des catalyseurs a été observé dans la majorité des cas. Cependant, il a été observé également que la présence de groupements électroattracteurs et électrodonneurs sur les cycles aromatiques des bras espaceurs permet d'augmenter également la stabilité et l'activité des catalyseurs modèles et que la présence de la cavité n'apporte rien dans ces cas particuliers.

Enfin, un azaphosphatrane possédant un bras propargyle a été synthétisé, ce qui a permis de le fixer sur une silice mésoporeuse de type SBA-15 fonctionnalisée par des groupements azido par une réaction de « click chemistry ». Les premiers tests catalytiques ne sont pas très concluants étant donné que le modèle moléculaire donne de biens meilleurs rendements après 24 heures de réaction.

Nous envisageons la conception d'un nouveau matériau catalytique possédant des pores de taille plus importante. Il est également possible d'envisager l'utilisation des azaphosphatranes énantio-purs encapsulés dans les structures de type hémicryptophane pour réaliser des dédoublements de mélanges racémiques d'époxydes.

Conclusion générale et perspectives

Les objectifs de cette thèse étaient multiples :

- La mise au point d'une synthèse modulable d'hémicryptophanes permettant de faire varier les bras espaceurs afin de moduler le volume de la cavité ainsi que sa forme.
- Synthétiser de nouveaux azaphosphatranes encapsulés dans les structures de type hémicryptophanes nouvellement synthétisées et évaluer les cinétiques de transfert de proton ainsi que les conséquences thermodynamiques avec les mesure de pKa. L'étude a été menée en comparaison avec des azaphosphatranes modèles ne possédant pas de cavité.
- La comparaison de l'activité catalytique d'une superbases engagée pour deux réactions en comparaison avec l'activité de son modèle.
- L'obtention de ligands ou d'azaphosphatranes énantiopurs par dédoublement de racémiques ou introduction de centres stéréogènes supplémentaires de configuration contrôlée.
- La valorisation des azaphosphatranes en tant qu'organocatalyseurs pour la synthèse de carbonates cycliques à partir d'époxydes et d'un gaz à effet de serre : le dioxyde de carbone (CO₂).

Nous nous sommes d'abord intéressés à l'étude d'azaphosphatranes encapsulés dans des structures de type hémicryptophane présentant des tailles et des formes différentes. Le confinement au sein de ces structures a pu mettre en évidence un effet considérable sur la cinétique de transfert de proton. Les résultats ont pu être rationalisés grâce aux structures cristallographiques des azaphosphatranes. On voit que l'on peut ainsi modifier la cinétique en modifiant la structure de la cavité comme peuvent le faire les entités moléculaires particulièrement complexes que sont les enzymes. La catalyse avec une superbases engagée a permis de voir que les cinétiques des deux réactions testées, réaction de Diels-Alder basico-catalysée et réaction de silylation d'alcools, étaient diminuées. La diastéréosélectivité a pu également être augmentée dans le cas de la réaction de Diels-Alder, ce qui constitue un résultat intéressant puisque l'on peut augmenter une diastéréosélectivité grâce à une structure supramoléculaire.

La chiralité a également été abordée selon deux types d'approche : le dédoublement d'un mélange racémique d'azaphosphatranes engagé et l'introduction de centres stéréogènes supplémentaires de configuration contrôlée sur les ligands. Deux azaphosphatranes supramoléculaires énantiopurs ont pu ainsi être synthétisés. Les superbases n'ont pas pu être testées en catalyse asymétrique. Néanmoins, les ligands ont pu être utilisés pour la reconnaissance stéréosélective de sucres. Ils ont ainsi démontré une énantiodiscrimination efficace pour les glucopyranosides. Une voie de synthèse intéressante aboutissant à l'obtention unique d'un diastéréoisomère énantiomériquement pur a été mise au point.

Enfin, les azaphosphatranes se sont révélés être des organocatalyseurs efficaces pour la synthèse de carbonates cycliques à partir d'époxydes et de dioxyde de carbone (CO₂). Des études cinétiques ont permis de proposer un mécanisme impliquant une molécule de catalyseur pouvant activer à la fois l'époxyde et le dioxyde de carbone. Les activités et les stabilités de divers catalyseurs engagés ont été comparées avec celles de leurs modèles. Il a été ainsi montré que la cavité

surmontant le site catalytique jouait un rôle clé en limitant sa décomposition. La présence de groupements électrodonneurs ou électroattracteurs sur les noyaux aromatiques semble être une approche prometteuse pour stabiliser les catalyseurs et la présence de la cavité ne semble pas être utile dans ces cas précis. Un azaphosphatane portant un bras propargyl a été synthétisé et a pu être immobilisé au sein des pores d'une silice mésoporeuse de type SBA-15 fonctionnalisée par des groupements azido par une réaction de « click chemistry ».

Les objectifs de cette thèse sont donc globalement satisfaits. Néanmoins, les travaux entrepris peuvent être encore approfondis. La diminution de l'activité catalytique des superbases encagées laisse entrevoir de l'optimisme pour l'utilisation des superbases énantiopures en catalyse asymétrique. L'immobilisation d'un azaphosphatane sur une silice mésoporeuse présentant des pores plus larges permettrait certainement d'obtenir des meilleures activités catalytiques.

Enfin, il reste à introduire un métal dans la cage présentant des fonctionnalités de type aryle. Si de l'aluminium est introduit par exemple, on pourrait aboutir ainsi à des catalyseurs supramoléculaires intéressants pouvant être utilisés pour la synthèse de carbonates cycliques.

Partie expérimentale

Généralités

La majorité des produits chimiques commerciaux utilisés en synthèse ont été commandés chez les fournisseurs Sigma-Aldrich, Acros et Alfa Aesar puis utilisés en l'état. Les solvants organiques anhydres ont été séchés sur tamis moléculaire et/ou passage sur des colonnes d'alumine activée dans des stations de séchage avant utilisation.

Les colonnes de chromatographie ont été montées avec de la silice Merck Si 60 (40-63 nm) et les chromatographies sur couches minces ont été effectuées sur des plaques de silice 60 F₂₅₄ de chez Merck.

Les analyses RMN ¹H, ¹³C et ³¹P ont été réalisées à 500,1, 125,7 et 202,4 MHz respectivement. Les RMN 19F ont été réalisées à 282 MHz et la référence choisie est l'acide trifluoroacétique. Les valeurs de déplacement chimique sont données en partie par million (ppm) et référencées par rapport au signal résiduel du solvant protoné.

Les mesures de pouvoirs rotatoires ont été menées à 25°C sur des solutions à ~ 1 mg/mL dans du chloroforme ou du dichlorométhane pour spectroscopie grâce à un polarimètre JASCO P-1010 et au logiciel Spectra Manager.

Les études de dichroïsme circulaire ont été effectuées à l'aide d'un spectromètre Chirascan. Les spectres ont été tracés à 20°C pour des solutions de concentrations ~0,05 mg/mL dans du chloroforme ou dichlorométhane pour spectroscopie, à l'aide de cuves en quartz d'épaisseur 0,1 mm.

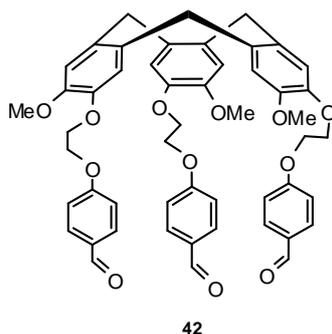
Les spectres Proche-IR/visible ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Jasco V-570.

Les résolutions des structures par diffraction des rayons X ont été faites soit par le Pr. Heinz Gornitzka de l'université Paul Sabatier de Toulouse soit par les Dr. Erwann Jeanneau et Guillaume Pilet à l'université Claude Bernard de Lyon.

Synthèse de composés

General procedure for the syntheses of precursors 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 55, 56, 58.

A solution of CTV bearing 3 bromine atoms, aldehyde (3.3 eq) and Cs_2CO_3 (4.41 eq) in DMF was stirred overnight at 80°C . The mixture was cooled to room temperature, the solvent was evaporated off and distilled water was added (100 mL). The aqueous mixture was extracted with ethyl acetate and/or CH_2Cl_2 . The combined organic phases were washed with 10% aqueous NaOH (200 mL) and with distilled water (200 mL), then dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvent was removed under vacuum to give the precursor of cyclization, which was then reacted in the next step without further purification.



Compound 42.

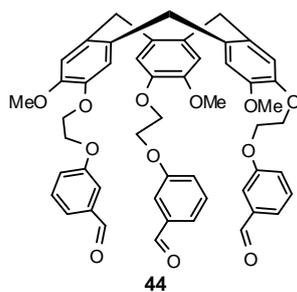
^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, 500.1 MHz) δ : 9,90 (s, 3H, CHO) ; 7,81 (d, $J = 5$ Hz, 6H, ArH) ; 7,02-6,95 (m, 9H, ArH) ; 6,86 (s, 6H, ArH) ; 4,78 (d, $J = 13,8$ Hz, 3H, ArCH_2Ar) ; 4,43-4,32 (m, 12 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$) ; 3,79 (s, 9H, OCH_3) ; 3,57 (d, $J = 13,8$ Hz, ArCH_2Ar).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, 125.7 MHz) δ : 190.80 (CHO) ; 163.62 (C_{Ar}) ; 148.86 (C_{Ar}) ; 146.70 (C_{Ar}) ; 133.52 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 131.96 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 131. ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 130.33 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 117.25 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 114.89 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 114.04 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 68.18 (OCH_2) ; 66.93 (OCH_2) ; 56.22 (OCH_3) ; 36.48 (ArCAr).

ESI-MS m/z obsd 875.3025 ($[M+\text{Na}]^+$, calcd 875.3038 for $\text{C}_{51}\text{H}_{48}\text{O}_{12}\text{Na}$).

IR (KBr) $\bar{\nu}$ = 2931; 2831; 1685; 1601; 1577; 1510 cm^{-1} .

mp > 300°C .



Compound 44.

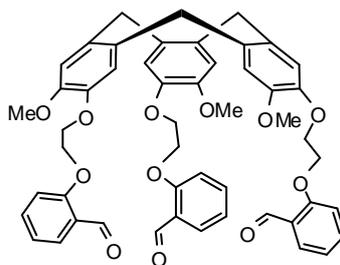
^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, 500.1 MHz) δ 9.93 (s, 3H, CHO) ; 7.38-7.46 (m, 9H, ArH) ; 7.16 (dd, 3H, $J = 8.2$ and 2.6 Hz, ArH) ; 6.94 (s, 3H, ArH) ; 6.82 (s, 3H, ArH) ; 4.75 (d, 3H, $J = 13.9$ Hz, ArCH_2Ar) ; 4.31-4.37 (m, 12H, OCH_2) ; 3.75 (s, 9H, OCH_3) ; 3.54 (d, 3H, $J = 13.9$ Hz, ArCH_2Ar).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, 125.7 MHz) δ 192.2 (CHO) ; 159.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 148.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 146.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 137.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 133.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 132.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 130.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 123.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 122.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 117.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 114.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 113.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 68.5 (OCH_2) ; 67.1 (OCH_2) ; 56.4 (OCH_3) ; 36.6 (ArCAr).

ESI-MS m/z obsd 853.3186 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd 853.3146 for $\text{C}_{51}\text{H}_{48}\text{O}_{12}$).

IR (KBr) $\bar{\nu} = 2931; 2730; 1693; 1596; 1509$ cm^{-1} .

mp $> 300^\circ\text{C}$.



46

Compound 46.

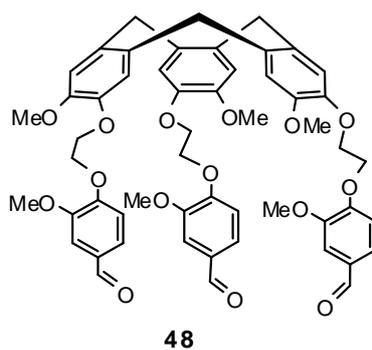
^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, 500.1 MHz) δ 10.44 (s, 3H, CHO) ; 7.83 (dd, 3H, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.8$ Hz ArH) ; 6.91 (ddd, 3H, $J = 7.3$, 1.8 and 1.2 Hz, ArH) ; 7.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, ArH) ; 7.00 (d, 3H, $J = 7.5$ Hz, ArH) ; 6.93 (s, 3H, ArH) ; 6.82 (s, 3H, ArH) ; 4.75 (d, 3H, $J = 13.7$ Hz, ArCH_2Ar) ; 4.32-4.43 (m, 12H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$) ; 3.74 (s, 9H, OCH_3) ; 3.54 (d, 3H, $J = 13.7$ Hz, ArCH_2Ar).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, 125.7 MHz) δ 189.8 (CHO) ; 161.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 148.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 146.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 135.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 133.6 (C_{Ar}) ; 131.9 (C_{Ar}) ; 128.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 125.1 (C_{Ar}) ; 121.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 117.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 113.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 112.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 68.3 (OCH_2) ; 67.4 (OCH_2) ; 56.1 (OCH_3) ; 36.7 (ArCAr).

ESI-MS m/z obsd 853.3188 ($[M+H]^+$, calcd 853.3219 for $\text{C}_{51}\text{H}_{49}\text{O}_{12}$).

IR (KBr) $\bar{\nu} = 2929$; 2865; 1685; 1598; 1509 cm^{-1} .

mp > 300°C.



Compound 48.

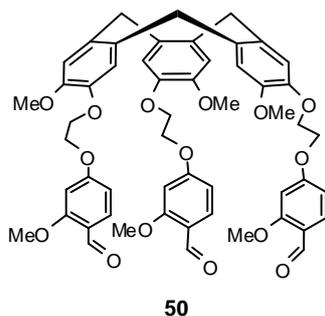
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, 500.1 MHz) δ 9.85 (s, 3H, CHO) ; 7.42 (m, 6H, ArH) ; 7.03 (d, 3H, $J = 8.7$, ArH) ; 7.01 (s, 3H, ArH) ; 6.85 (s, 3H, ArH) ; 4.76 (d, 3H, $J = 13.7$ Hz, ArCH_2Ar) ; 4.37-4.46 (m, 12H, OCH_2) ; 3.89 (s, 9H, OCH_3) ; 3.74 (s, 9H, OCH_3) ; 3.54 (d, 3H, $J = 13.7$ Hz, ArCH_2Ar).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, 125.7 MHz) δ 190.8 (CHO) ; 153.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 150.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 148.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 146.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 133.4 (C_{Ar}) ; 132.0 (C_{Ar}) ; 130.6 (C_{Ar}) ; 126.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 117.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 114.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 112.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 109.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 68.4 (OCH_2) ; 67.8 (OCH_2) ; 56.3 (OCH_3) ; 56.0 (OCH_3) ; 36.4 (ArCAr).

ESI-MS m/z obsd 943.3514 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd 943.3535 for $\text{C}_{54}\text{H}_{55}\text{O}_{15}$).

IR (KBr) $\bar{\nu} = 2933$; 1683; 1587; 1511; 1267 cm^{-1} .

mp > 300°C.



Compound 50.

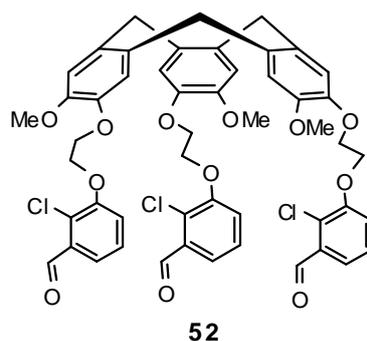
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, 500.1 MHz) δ 10.25 (s, 3H, CHO) ; 7.75 (d, 3H, $J = 8.7$ Hz, ArH) ; 6.91 (s, 3H, ArH) ; 6.81 (s, 3H, ArH) ; 6.50 (dd, 3H, $J = 8.7$ and 1.9 Hz, ArH) ; 6.44 (d, 3H, $J = 1.9$ Hz, ArH) ; 4.72 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz, ArCH_2Ar) ; 4.27-4.35 (m, 12H, OCH_2) ; 3.80 (s, 9H, OCH_3) ; 3.73 (s, 9H, OCH_3) ; 3.53 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz, ArCH_2Ar).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, 125.7 MHz) δ 188.3 (CHO) ; 165.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 163.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 148.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 148.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 133.5 (C_{Ar}) ; 132.0 (C_{Ar}) ; 130.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 119.4 (C_{Ar}) ; 117.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 114.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 106.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 98.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 68.3 (OCH_2) ; 66.9 (OCH_2) ; 56.2 (OCH_3) ; 55.6 (OCH_3) ; 36.6 (ArCAr).

ESI-MS m/z obsd 943.3535 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd 943.3535 for $\text{C}_{54}\text{H}_{55}\text{O}_{15}$).

IR (KBr) $\bar{\nu} = 2935$; 2854; 1675; 1602; 1577; 1512 cm^{-1} .

mp > 300°C.



Compound 52.

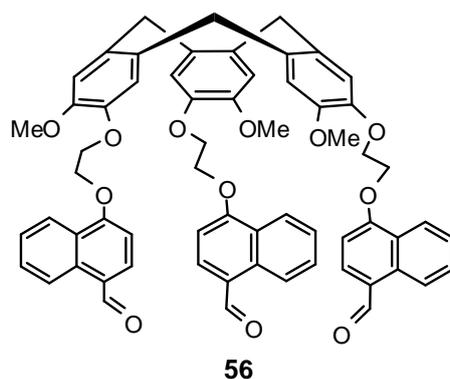
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, 500.1 MHz) δ 10.44 (s, 3H, CHO) ; 7.50 (dd, 3H, $J = 7.7$ Hz and 1.35 Hz, ArH) ; 7.27 (t, 3H, $J = 7.7$ Hz, ArH) ; 7.19 (dd, 3H, $J = 7.7$ Hz and 1.35 Hz, ArH) ; 6.98 (s, 3H, ArH) ; 6.83 (s, 3H, ArH) ; 4.73 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz, ArCH_2Ar) ; 4.38-4.42 (m, 12H, OCH_2) ; 3.80 (s, 9H, OCH_3) ; 3.75 (s, 9H, OCH_3) ; 3.54 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz, ArCH_2Ar).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, 125.7 MHz) δ 190.2 (CHO) ; 154.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 148.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 146.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 133.7 (C_{Ar}) ; 133.5 (C_{Ar}) ; 131.8 (C_{Ar}) ; 127.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 121.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 118.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 117.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 114.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 68.6 (OCH_2) ; 68.4 (OCH_2) ; 56.3 (OCH_3) ; 36.4 (ArCAr).

ESIMS m/z obsd 977.1884 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, calcd 977.1869 for $\text{C}_{51}\text{H}_{45}\text{Cl}_3\text{O}_{12}\text{Na}$).

IR (KBr) $\bar{\nu} = 2931$; 2867; 1687; 1608; 1573; 1510 cm^{-1} .

mp = 317°C.



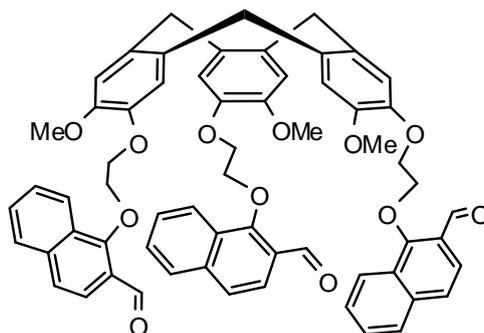
Compound 56.

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, 500.1 MHz) δ 10.15 (s, 3H, CHO) ; 9.23 (d, 3H, $J = 8.5$ Hz, ArH) ; 8.11 (d, 3H, $J = 8.5$ Hz, ArH) ; 7.84 (d, 3H, $J = 8.0$ Hz, ArH) ; 7.60 (t, 3H, $J = 8.5$ Hz, ArH) ; 7.29 (t, 3H, $J = 8.5$ Hz, ArH) ; 6.99 (s, 3H, ArH) ; 6.84 (d, 3H, $J = 8.0$ Hz, ArH) ; 6.81 (s, 3H, ArH) ; 4.76 (d, 3H, $J = 13.7$ Hz, ArCH_2Ar) ; 4.43-4.53 (m, 12H, OCH_2) ; 3.64 (s, 9H, OCH_3) ; 3.54 (d, 3H, $J = 13.7$ Hz, ArCH_2Ar).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, 125.7 MHz) δ 192.2 (CHO) ; 159.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 149.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 146.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 139.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 133.7 (C_{Ar}) ; 132.1 (C_{Ar}) ; 131.9 (C_{Ar}) ; 129.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 126.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 125.5 (C_{Ar}) ; 125.3 (C_{Ar}) ; 124.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 122.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 117.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 114.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 103.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 68.3 (OCH_2) ; 67.5 (OCH_2) ; 56.2 (OCH_3) ; 36.5 (ArCH_2Ar).

ESI-MS m/z obsd 1003.3657 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd 1003.3688 for $\text{C}_{63}\text{H}_{55}\text{O}_{12}$).

IR (KBr) $\bar{\nu}$ = 2931; 1677; 1573; 1510 cm^{-1} .



58

Compound 58.

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, 500.1 MHz) δ 10.74 (s, 3H, CHO) ; 8.39 (d, 3H, $J = 8.6$ Hz, ArH) ; 7.86-7.89 (m, 6H, ArH) ; 7.68 (d, 3H, $J = 8.6$ Hz, ArH) ; 7.61 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, ArH) ; 7.49 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, ArH) ; 7.02 (s, 3H, ArH); 6.89 (s, 3H, ArH); 4.80 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz, ArCH_2Ar) ; 4.52-4.60 (m, 6H, OCH_2) ; 4.39-4.49 (m, 6H, OCH_2) ; 3.79 (s, 9H, OCH_3) ; 3.60 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz, ArCH_2Ar).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, 125.7 MHz) δ 190.3 (CHO) ; 161.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 149.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 146.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 138.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 133.7 (C_{Ar}) ; 132.0 (C_{Ar}) ; 129.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) 128.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$); 128.1 (C_{Ar}) ; 127.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 125.4 (C_{Ar}); 125.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 123.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 122.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$); 117.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 114.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 69.3 (OCH_2) ; 66.1 (OCH_2) ; 56.3 (OCH_3) ; 36.7 (ArC_{Ar}).

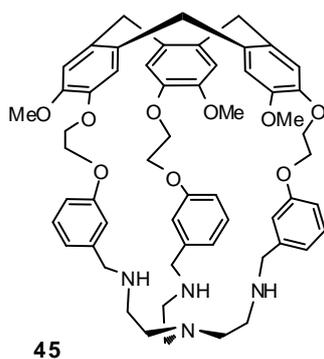
ESI-MS m/z obsd 1003.3653 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd 1003.3688 for $\text{C}_{63}\text{H}_{55}\text{O}_{12}$).

IR (KBr) $\bar{\nu} = 2929$; 2864; 1674; 1621; 1508 cm^{-1} .

mp > 300°C.

General procedure for the syntheses of hemicryptophanes 43, 45, 47, 49, 51, 53, 57, 59.

To a solution of the precursor of cyclization, (200 mg, 1 eq) in a mixture of chloroform and methanol (80 mL, v/v 1/1) was added dropwise a solution of tris(2-aminoethyl)amine (1.1 eq) in a mixture of chloroform and methanol (40 mL, v/v 1/1) for 2 hours and the mixture was stirred overnight. Sodium borohydride (30 eq) was added to the reaction mixture cooled to 0°C, which was then allowed to warm up to room temperature and stirred for 3 h. The solvents were removed under vacuum. The residue was dissolved in chloroform (50 mL) and 10% aqueous NaOH (50 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with chloroform (2×50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the organic solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using a 90:10:2 mixture of dichloromethane, methanol and triethylamine as eluent to give the hemicryptophane host.



Compound 45.

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, 500.1 MHz) δ 6.89 (s, 3H, ArH) ; 6.86 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, ArH) ; 6.75 (d, (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, ArH) ; 6.73 (s, 3H, ArH) 6.70 (s, 3H, ArH) ; 6.38 (dd, 3H, $J = 8.1$ and 2.0 Hz, ArH) ; 4.71 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz, ArCH_2Ar) ; 4.26-4.41 (m, 9H, OCH_2) ; 4.09 (dt, 3H, $J = 10.3$ and 4.5 Hz, OCH_2) ; 3.65 (broad, 6H, ArCH_2N) ; 3.53 (s, 9H, OCH_3) 3.50 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz, ArCH_2Ar) ; 2.35-2.56 (m, 12H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, 125.7 MHz) δ 158.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 148.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 146.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 142.1 (C_{Ar}) ; 133.0 (C_{Ar}) ; 131.7 (C_{Ar}) ; 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 120.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 116.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 113.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 113.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 113.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 67.6 (OCH_2) ; 65.9 (OCH_2) ; 55.8 (OCH_3) ; 53.9 (ArCH_2N) ; 53.5 (NCH_2CH_2) ; 46.6 (NCH_2CH_2) ; 36.3 (ArCAr).

ESI-MS m/z obsd 951.4906 ($[M+H]^+$, calcd 951.4830 for $\text{C}_{57}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_9$).

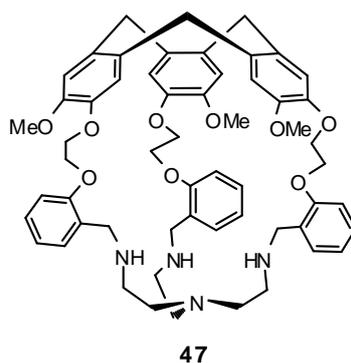
IR (KBr) $\bar{\nu} = 2929$; 2852; 2834; 1608; 1589; 1509 cm^{-1} .

mp > 300°C.

Table 1 : Structure cristallographique de $[\mathbf{45} \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}]$

molecular formula	$\text{C}_{61}\text{H}_{78}\text{N}_4\text{O}_{11}$
formula weight	1043.31
crystal system	Triclinic
space group	$P-1$ (No. 2)
Z	2
a (Å)	11.2482(9)
b (Å)	11.8225(11)
c (Å)	21.9395(13)
α (°)	74.709(7)
β (°)	80.080(6)
γ (°)	85.305(7)
V (Å ³)	2770.2(4)
T (K)	100
λ (K α)	0.7107
D_c (g cm^{-3})	1.251
μ (mm^{-1})	0.086
h	-15 - 15
k	-14 - 14
l	-29 - 30

parameters 883
absorption correction analytical
reflections 13526
unique reflections $I > 2\sigma(I)$ 8964
θ_{\max} ($^{\circ}$) 29.6
R_{int} 0.049
Goodness-of-fit 0.979
R_1 ($I > 2\sigma(I)$) 0.066
wR_2 ($I > 2\sigma(I)$) 0.102
$\Delta\rho_{\min} / \Delta\rho_{\max}$ ($e \text{ \AA}^{-3}$) -0.69 / 0.72



Compound 47.

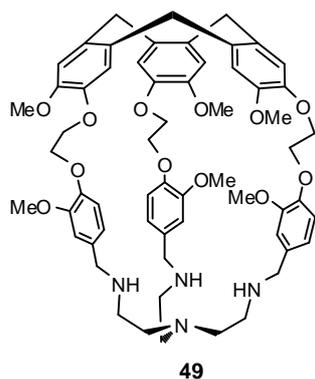
^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, 500.1 MHz) δ 7.17 (m, 6H, ArH) ; 6.88 (m, 6H, ArH) ; 6.85 (d, 3H, $J = 8.0$, ArH) ; 6.81 (s, 3H, ArH) ; 4.78 (d, 3H, $J = 13.7$ Hz, ArCH₂Ar) ; 4.31-4.46 (m, 12H, OCH₂) ; 3.68 (s, 9H, OCH₃) ; 3.55 (d, 3H, $J = 13.7$ Hz, ArCH₂Ar) ; 3.40 (6H, $J = 12.4$ and 43.2 Hz, ArCH₂N) ; 2.08 (m, 6H, NCH₂CH₂N) ; 1.96 (m, 3H, NCH₂CH₂N) ; 1.93 (m, 3H, NCH₂CH₂N).

^{13}C NMR (MeOD, 298 K, 125.7 MHz) δ 157.6 (C_{Ar}O) ; 148.0 (C_{Ar}O) ; 146.8 (C_{Ar}O) ; 133.5 (C_{Ar}) ; 132.9 (C_{Ar}) ; 131.2 (C_{Ar}H) ; 130.6 (C_{Ar}H) ; 121.1 (C_{Ar}H) ; 115.0 (C_{Ar}H) ; 113.7 (C_{Ar}H) ; 112.1 (C_{Ar}H) ; 67.6 (OCH₂) ; 67.1 (OCH₂) ; 55.4 (OCH₃) ; 53.5 (ArCH₂N) ; 50.2 (NCH₂CH₂) ; 44.8 (NCH₂CH₂) ; 35.3 (ArCAr).

ESI-MS m/z obsd 951.4886 ($[M+H]^+$, calcd 951.4903 for C₅₇H₆₇N₄O₉).

IR (KBr) $\bar{\nu} = 2933$; 2869; 1606; 1509; 1452 cm⁻¹.

mp = 205°C.



Compound 49.

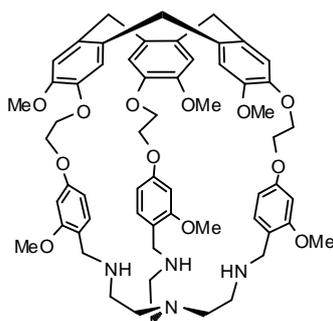
^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, 500.1 MHz) δ 6.96 (s, 3H, ArH) ; 6.79 (s, 3H, ArH) δ 6.60 (d, 3H, $J = 7.5$ Hz, ArH) ; 6.60 (s, 3H, ArH) ; 6.48 (d, 3H, $J = 7.5$, ArH) ; 4.74 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz, ArCH_2Ar) ; 4.35-4.42 (m, 6H, OCH_2) ; 4.28-4.32 (m, 3H, OCH_2) ; 4.17-4.21 (m, 3H, OCH_2) ; 3.61 (s, 9H, OCH_3) ; 3.52 (t, 6H, $J = 14.0$ Hz, ArCH_2N) ; 3.44(d, 6H, $J = 13.8$ Hz ArCH_2Ar) ; 3.28 (s, 9H, OCH_3) ; 2.48 (broad, 12H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, 125.7 MHz) δ 149.9 (C_{ArO}) ; 148.7 (C_{ArO}) ; 147.6 (C_{ArO}) ; 146.6 (C_{ArO}) ; 133.2 (C_{Ar}) ; 131.9 (C_{Ar}) ; 129.9 (C_{Ar}) ; 121.8 (C_{ArH}) ; 117.2 (C_{ArH}) ; 115.6 (C_{ArH}) ; 113.9 (C_{ArH}) ; 113.8 (C_{ArH}) ; 68.5 (OCH_2) ; 63.3 (OCH_2) ; 56.2 (OCH_3) ; 55.8 (OCH_3) ; 52.9 (ArCH_2N) ; 52.2 (NCH_2CH_2) ; 45.9 (NCH_2CH_2) ; 36.3 (ArCAr).

ESI-MS m/z obsd 1041.5238 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd 1041.5220 for $\text{C}_{60}\text{H}_{73}\text{N}_4\text{O}_{12}$).

IR (KBr) $\bar{\nu} = 2956$; 2925; 2362; 1510; 1460; 1263 cm^{-1} .

mp = 236°C.



51

Compound 51.

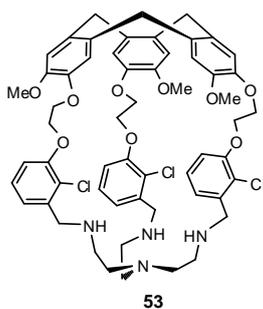
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, 500.1 MHz) δ 7.05 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, ArH) ; 7.02 (s, 3H, ArH) ; 6.85 (s, 3H, ArH) ; 6.29 (dd, 3H, $J = 7.2$ and 1.8 Hz, ArH) ; 5.93 (d, 3H, broad, ArH) ; 4.76 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz, ArCH_2Ar) ; 4.44-4.48 (m, 3H, OCH_2) ; 4.27-4.34 (m, 6H, OCH_2) ; 4.19-4.24 (m, 3H, OCH_2) ; 3.67 (s, 9H, OCH_3) ; 3.56 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz, ArCH_2Ar) ; 3.42 (broad, 6H, ArCH_2N) ; 2.91 (s, 9H, OCH_3) ; 2.59 (broad, 12H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, 125.7 MHz) δ 159.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 158.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 148.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 146.8 (C_{Ar}) ; 133.0 (C_{Ar}) ; 131.9 (C_{Ar}) ; 131.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 116.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 114.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 106.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 99.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 68.2 (OCH_2) ; 68.1 (OCH_2) ; 56.1 (OCH_3) ; 54.5 (OCH_3) ; 53.3 (ArCH_2N) ; 46.7 (NCH_2CH_2) ; 46.5 (NCH_2CH_2) ; 36.5 (ArCAr).

ESI-MS m/z obsd 1041.5238 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd 1041.5220 for $\text{C}_{60}\text{H}_{73}\text{N}_4\text{O}_{12}$).

IR (KBr) $\bar{\nu} = 2962$; 2931; 2834; 1610; 1589; 1509 cm^{-1} .

mp = 292°C.



Compound 53.

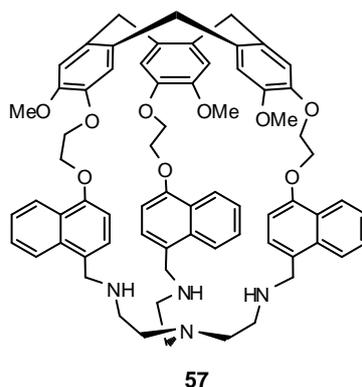
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, 500.1 MHz) δ 6.82-6.84 (m, 9H, ArH) ; 6.78 (s, 3H, ArH) ; 6.59- 6.61 (m, 3H, ArH) ; 4.68 (d, 3H, $J = 13.7$ Hz, ArCH_2Ar) ; 4.24-4.39 (m, 12H, OCH_2) ; 3.74 (s, 9H, OCH_3) ; 3.7 (s, 6H, ArCH_2N); 3.48 (d, 3H, $J = 13.7$ Hz, ArCH_2Ar); 2.41-2.53 (m, 12H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, 125.7 MHz) δ 154.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 148.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 146.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 139.3 (C_{Ar}) ; 133.1 (C_{Ar}) ; 132.1 (C_{Ar}) ; 126.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 122.8 (C_{Ar}); 122.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 116.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 114.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 112.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 67.8 (OCH_2) ; 67.3 (OCH_2) ; 56.8 (OCH_3) ; 55.4 (ArCH_2N); 51.6 (NCH_2CH_2); 47.3 (NCH_2CH_2); 36.4 (ArCAr).

ESI-MS m/z obsd 1053.3759($[M+H]^+$, calcd 1053.3733 for $\text{C}_{57}\text{H}_{64}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_9$).

IR (KBr) $\bar{\nu} = 2966$; 2935; 2885; 2829; 1608;1575; 1508 cm^{-1} .

mp > 300°C.



Compound 57.

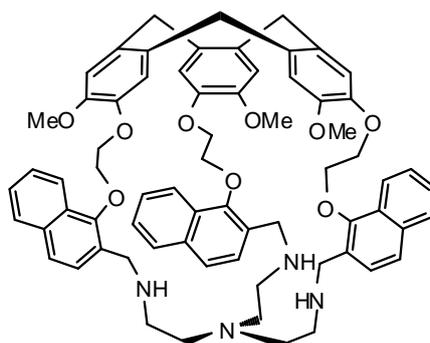
^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, 500.1 MHz) δ 7.51 (t, 3H, $J = 8.1$ Hz, ArH) ; 7.03 (s, 3H, ArH) ; 7.00 (td, 3H, $J = 7.8$ et 1.2 Hz, ArH) ; 6.92 (d, 3H, $J = 7.8$ Hz, ArH) ; 6.84 (s, 3H, ArH) ; 6.41 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, ArH) ; 6.29 (d, 3H, $J = 7.8$ Hz, ArH) ; 4.81 (d, 3H, $J = 13.7$ Hz, ArCH_2Ar) ; 4.30-4.45 (m, 6H, OCH_2) ; 4.00-4.20 (m, 6H, OCH_2) ; 3.74 (b, 6H, ArCH_2N) ; 3.59 (d, 3H, $J = 13.7$ Hz, ArCH_2Ar) ; 3.52 (s, 9H, OCH_3) ; 2.52 (m, 12H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, 125.7 MHz) δ 153.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 149.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 147.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 133.6 (C_{Ar}) ; 132.3 (C_{Ar}) ; 132.2 (C_{Ar}) ; 126.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 125.8 (C_{Ar}) ; 125.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 124.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 122.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 122.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 117.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 114.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 104.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 68.6 (OCH_2) ; 67.6 (OCH_2) ; 56.0 (OCH_3) ; 50.7 (NCH_2Ar) ; 47.8 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 36.6 (ArCH_2Ar).

ESI-MS m/z obsd 1101.5339 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd 1101.5372 for $\text{C}_{69}\text{H}_{73}\text{N}_4\text{O}_9$).

IR (KBr) $\bar{\nu} = 3448$; 2925; 1509; 1272 cm^{-1} .

mp > 310°C.



59

Compound 59.

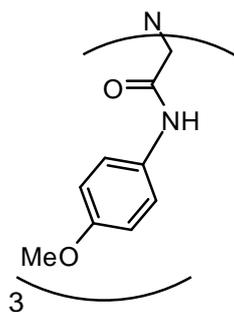
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, 500.1 MHz) δ 8.17 (d, 3H, $J = 8.2$ Hz, ArH) ; 7.85 (d, 3H, $J = 8.2$ Hz, ArH) ; 7.61 (d, 3H, $J = 8.2$ Hz, ArH) ; 7.53 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, ArH) ; 7.48 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, ArH) ; 7.43 (broad, 3H, Ar) ; 7.13 (s, 3H, ArH) ; 6.82 (s, 3H, ArH) ; 4.80 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz, ArCH_2Ar) ; 4.50-4.58 (m, 6H, OCH_2) ; 4.35-4.43 (m, 6H, OCH_2) ; 3.93 (d, 3H, $J = 12.5$ Hz, ArCH_2N) ; 3.69 (d, 3H, $J = 12.5$ Hz, ArCH_2N) ; 3.60 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz, ArCH_2Ar) ; 3.44 (s, 9H, OCH_3) ; 1.95-2.05 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 1.65 (broad, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 1.55 (broad, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, 125.7 MHz) δ 152.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 148.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 147.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 134.5 (C_{Ar}) ; 133.3 (C_{Ar}) ; 131.9 (C_{Ar}) ; 128.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 128.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 128.1 (C_{Ar}) ; 125.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 125.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 124.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 122.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 117.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 113.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 74.2 (OCH_2) ; 70.0 (OCH_2) ; 55.5 (OCH_3) ; 53.6 (ArCH_2N) ; 46.6 (NCH_2CH_2) ; 47.1 (NCH_2CH_2) ; 36.5 (ArCAr).

ESI-MS m/z obsd 1101.5354 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd 1101.5372 for $\text{C}_{69}\text{H}_{73}\text{N}_4\text{O}_9$).

IR (KBr) $\bar{\nu} = 2929$; 2864; 1510; 1261 cm^{-1} .

mp $>300^\circ\text{C}$.



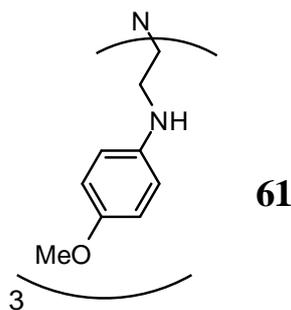
60

To a solution of nitrilotriacetic acid (9.0 g, 47 mmol) in pyridine (80 mL) was added under inert atmosphere *p*-anisidine (17.8 g, 146 mmol). The solution was warmed to 70°C and triphenylphosphite (49 mL, 187 mmol) was added. The mixture was heated at 105 ° C and stirred for one day and then the pyridine was removed under vacuum. The orange residue was dissolved in chloroform (200 mL) and was successively washed with 10% aq. NaHCO₃ (2 x 200 mL) and distilled water (1 x 200 mL). The organic layer was dried with Na₂SO₄ and solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in chloroform and precipitated with petroleum ether to give a white powder (16.6 g, 70 % yield).

ESI-MS m/z obsd 529.2033 ($[M+Na]^+$, calcd 529.2058.5372 for C₂₇H₃₀N₄NaO₆).

¹H NMR (CD₂Cl₂, 298 K, 497.8 MHz) δ 9.07 (broad, 3H, NH) ; 7.55 (d, 6H, *J* = 8.9 Hz, ArH) ; 6.89 (d, 6H, *J* = 8.9 Hz, ArH) ; 3.81 (s, 9H, OMe) ; 3.62 (s, 6H, COCH₂).

¹³C NMR (CD₂Cl₂, 298 K, 125.2 MHz) δ 168.5 (CONH) ; 156.6 (C_{Ar}O) ; 130.8 (C_{Ar}) ; 121.5 (C_{Ar}H) ; 114.0 (C_{Ar}H) ; 61.7 (NCH₂CO) ; 55.4 (OCH₃).

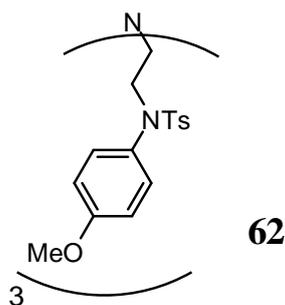


5 g of **60** (9.87 mmol) were dissolved in 147 mL of a solution of $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (147 mmol) and the mixture was heated at reflux overnight. The reaction mixture was hydrolyzed with HCl 1N. The solvents were evaporated and the residue was partitioned between NaOH 10% and CHCl_3 . The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude compound was then used without further purification.

ESI-MS m/z obsd 465.2852 ($[M+H]^+$, calcd 465.2860 for $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_3$).

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, 497.8 MHz) δ 6.71 (broad, 12H, ArH) ; 3.71 (s, 9H, OMe) ; 3.27 (t, broad, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.01 (t, broad, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, 125.2 MHz) δ 153.6 (C_{Ar}) ; 139.6 (C_{Ar}) ; 116.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 115.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 55.6 (OCH_3) ; 53.5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 43.3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$).

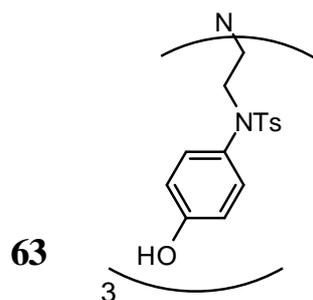


To a solution of **61** (4.18 g, 8.99 mmol) dissolved in 65 mL of dried dichloromethane was added triethylamine (4.4 mM, 32.3 mmol) and TsCl (6.17 g, 32.3 mmol). The reaction mixture was stirred overnight. NaOH 10% (100 mL) was added and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (2× 100mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude compound was purified by column chromatography eluting with CH₂Cl₂/MeOH (97/3) to give pure **62** (6.88 g; 83% yield).

ESI-MS m/z obsd 927.3081 ($[M+H]^+$, calcd 927.3126 for C₄₈H₅₅N₄O₉S₃).

¹H NMR (CDCl₃, 298 K, 497.8 MHz) δ 7.42 (d, 6H, $J = 8.4$ Hz, ArH) ; 7.23 (d, 6H, $J = 8.4$ Hz, ArH) ; 6.83 (d, 6H, $J = 9.0$ Hz, ArH) ; 6.75 (d, 6H, $J = 9.0$ Hz, ArH) ; 3.79 (s, 9H, OMe) ; 3.36 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 6H, NCH₂CH₂N) ; 2.49 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 6H, NCH₂CH₂N); 2.42 (s, 9H, ArCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 298 K, 125.2 MHz) δ 158.9 (C_{Ar}) ; 143.3 (C_{Ar}) ; 135.2 (C_{Ar}) ; 132.0 (C_{Ar}) ; 130.0 (C_{Ar}H) ; 129.4 (C_{Ar}H) ; 127.8 (C_{Ar}H) ; 114.2 (C_{Ar}H) ; 55.4 (OCH₃) ; 53.2 (NCH₂CH₂N) ; 49.2 (NCH₂CH₂N) ; 21.6 (ArCH₃).

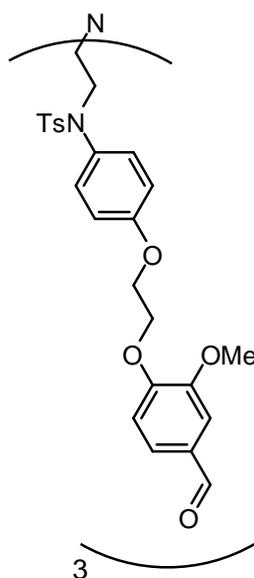


A 1M boron tribromide solution in CH_2Cl_2 (43 mL, 200 mmol) was added dropwise at -78°C under inert atmosphere to a well-stirred solution of **62** (688 g, 7.42 mmol) in CH_2Cl_2 (90 mL). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 hours. The solution was cooled to 0°C and quenched by slow addition of methanol. 10% aqueous solution of NaHCO_3 was added to reach $\text{pH} \sim 7-8$. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure to give **63** that was then used without further purification.

ESI-MS m/z obsd 885.2625 ($[M+H]^+$, calcd 885.2656 for $\text{C}_{45}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}_3$).

^1H NMR (MeOD, 298 K, 497.8 MHz) δ 7.33 (d, 6H, $J = 8.4$ Hz, ArH) ; 7.24 (d, 6H, $J = 8.4$ Hz, ArH) ; 6.61 (d, 6H, $J = 8.7$ Hz, ArH) ; 6.55 (d, 6H, $J = 8.7$ Hz, ArH) ; 3.28 (broad, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 2.42 (broad, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 2.32 (s, 9H, ArCH_3).

^{13}C NMR (MeOD, 298 K, 125.2 MHz) δ 157.1 (C_{Ar}) ; 143.8 (C_{Ar}) ; 135.0 (C_{Ar}) ; 130.5 (C_{Ar}) ; 129.8 (C_{ArH}) ; 129.2 (C_{ArH}) ; 127.5 (C_{ArH}) ; 114.2 (C_{ArH}) ; 53.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 20.2 (ArCH_3).



64

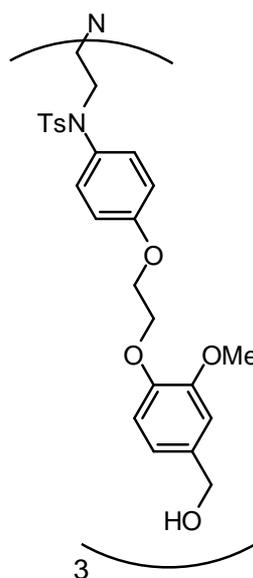
Compound 64

Compound **63** (6.94 g, 7.84 mmol), compound **A** (8.12 g, 31.35 mmol) and Cs_2CO_3 (15.32 g, 47.02 mmol) were stirred in 100 mL of dry DMF at 80°C overnight. DMF was evaporated off and the residue was portioned between water (150 mL) and ethyl acetate (150 mL). The aqueous phase was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude compound was chromatographed over silica gel eluting with a mixture 98:2 of dichloromethane and methanol to give pure a pure brown oil (7.62 g, yield 68 %).

ESI-MS m/z obsd 710.2299 ($[M+2H]^{2+}$, calcd 710.2309 for $\text{C}_{75}\text{H}_{80}\text{N}_4\text{O}_{18}\text{S}_3$).

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, 497.8 MHz) δ 9.84 (s, 3H, CHO) ; 7.46-7.39 (m, 12H, ArH) ; 7.22 (d, 6H, $^3J = 8.0$ Hz, ArH) ; 7.00 (d, 3H, $^3J = 8.0$ Hz, ArH) ; 6.85-6.81 (m, 12H, ArH) ; 4.43-4.42 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$) ; 4.38-4.36 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$) ; 3.88 (s, 9H, OCH_3) ; 3.36 (t, 6H, $^3J = 6.7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 2.39 (t, 6H, $^3J = 6.7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 2.40 (s, 9H, ArCH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, 125.2 MHz) δ 190.9 (CHO) ; 157.9 (C_{Ar}) ; 153.5 (C_{Ar}) ; 150.0 (C_{Ar}) ; 143.4 (C_{Ar}) ; 135.1 (C_{Ar}) ; 132.5 (C_{Ar}) ; 130.6 (C_{Ar}) ; 130.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 129.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 127.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 126.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 115.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 112.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 109.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 67.5 (OCH_2) ; 66.4 (OCH_2) ; 56.0 (OCH_3) ; 53.2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 49.2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 21.6 (ArCH_3).



64-bis

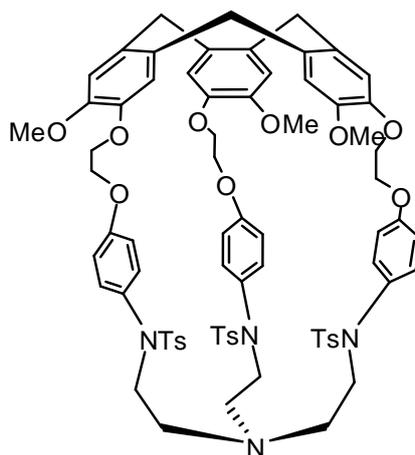
Compound 64-bis

To an ice-cooled solution of compound **64** (7.60 g, 5.36 mmol) dissolved in 150 mL of a 1:1 mixture of chloroform/methanol, was added NaBH_4 (1.610 g, 32.16 mmol). The reaction mixture was stirred for one hour and then warmed up to room temperature. Solvents were removed under vacuum and the residue was dissolved in dichloromethane and NaOH 10%. The aqueous phase was extracted three times with dichloromethane. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude compound was chromatographed over silica gel eluting with a mixture of dichloromethane/methanol 95:5 to give pure **64-bis** (6.3 g, 82%).

ESI-MS m/z obsd 724.2450 ($[M+H+Na]^{2+}$, calcd 724.2454 for $\text{C}_{75}\text{H}_{80}\text{N}_4\text{O}_{18}\text{S}_3$).

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, 497.8 MHz) δ 7.40 (d, 6H, $^3J = 8.15$ Hz, ArH) ; 7.22 (d, 3H, $J^3 = 8.15$ Hz, ArH) ; 6.92-6.78 (m, 21H, ArH) ; 4.59 (s, CH_2OH) ; 4.35-4.26 (m, 12H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$) ; 3.82 (s, 9H, OCH_3) ; 3.36 (t, 6H, $^3J = 6.81$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 2.49 (t, 6H, $^3J = 6.81$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 2.40 (s, 9H, ArCH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, 125.2 MHz) δ 158.0 (C_{Ar}) ; 149.9 (C_{Ar}) ; 147.5 (C_{Ar}) ; 143.4 (C_{Ar}) ; 135.1 (C_{Ar}) ; 134.9 (C_{Ar}) ; 132.2 (C_{Ar}) ; 129.9 (C_{ArH}) ; 129.5 (C_{ArH}) ; 127.7 (C_{ArH}) ; 119.5 (C_{ArH}) ; 115.0 (C_{ArH}) ; 114.2 (C_{ArH}) ; 111.1 (C_{ArH}) ; 67.9 (OCH_2) ; 66.7 (OCH_2) ; 65.1 (CH_2OH) ; 55.9 (OCH_3) ; 53.2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 49.2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 21.6 (ArCH_3).



65

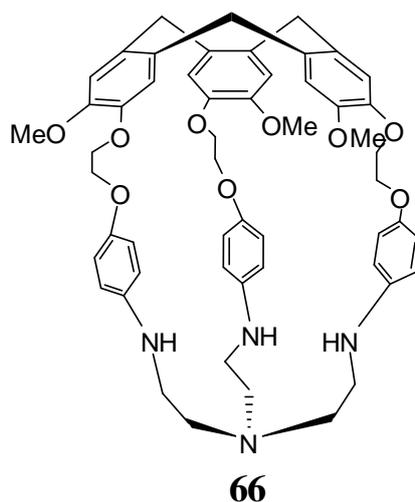
Compound 65.

Compound **64-bis** (2.20 g, 1.54 mmol) was dissolved in formic acid (2000 mL) and the reaction mixture was stirred for 7 days at room temperature. Formic acid was evaporated and the residue was dissolved in dichloromethane and K_2CO_3 10%. The aqueous phase was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum to give pure **65** as a brown solid (1.90 g, 90%).

1H NMR (CD_2Cl_2 , 298 K, 500.1 MHz) δ 7.36 (d, 6H, $J^3 = 8.4$ Hz, ArH) ; 7.21 (d, 6H, $J^3 = 8.4$ Hz, ArH) ; 6.73 (s, 3H, ArH) ; 6.71 (s, 3H, ArH) ; 6.58 (m, 12H, ArH) ; 4.63 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz, $ArCH_2Ar$) ; 4.28-4.23 (m, 6H, OCH_2) ; 4.12-4.16 (m, 6H, OCH_2) ; 3.67 (s, 9H, OCH_3) ; 3.41 (d, 3H, $J = 13.7$ Hz, $ArCH_2Ar$) ; 3.37-3.30 (m, 3H, NCH_2CH_2N) ; 3.13-3.05 (m, 3H, NCH_2CH_2N) ; 2.35 (s, $ArCH_3$) ; 2.16-2.09 (m, 3H, NCH_2CH_2N) ; 2.03-1.95 (m, 3H, NCH_2CH_2N)

^{13}C NMR (CD_2Cl_2 , 298 K, 125.7 MHz) δ 157.7 (C_{Ar}) ; 148.5 (C_{Ar}) ; 146.2 (C_{Ar}) ; 143.6 (C_{Ar}) ; 135.3 (C_{Ar}) ; 132.7 (C_{Ar}) ; 132.3 (C_{Ar}) ; 132.1 (C_{Ar}) ; 129.7 ($C_{Ar}H$) ; 129.5 ($C_{Ar}H$) ; 127.6 ($C_{Ar}H$) ; 115.3 ($C_{Ar}H$) ; 114.6 ($C_{Ar}H$) ; 114.5 ($C_{Ar}H$) ; 67.2 (OCH_2) ; 66.2 (OCH_2) ; 56.4 (OCH_3) ; 49.0 (NCH_2CH_2N) ; 36.2 ($ArCH_2Ar$) ; 21.3 ($ArCH_3$).

ESI-MS m/z obsd 697.2300 ($[M+Na+H]^2+$, calcd 697.2295 for $C_{75}H_{79}N_4NaO_{15}S_3$).



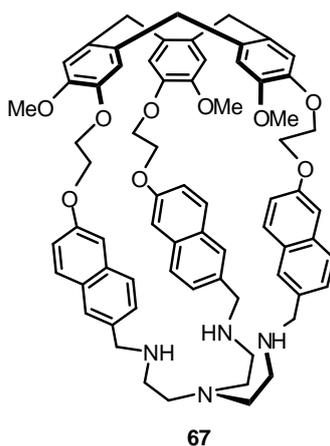
Sodium (350 mg, 15.22 mmol) and naphthalene (2.25 g, 17.55 mmol) were stirred in 75 mL of THF until a dark green color appeared (after 2.5 hours). The 0.2 M solution of naphthalenide obtained was added to a solution of compound **66** (500 mg, 0.363 mmol) in 15 mL of THF was cooled to -78°C . The mixture was stirred for 15 min at -78°C and then warmed up to 0°C . Water was then added until the green color disappeared. Dichloromethane was then added and the aqueous phase was extracted 3 times with dichloromethane. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvents were removed under vacuum. The crude compound was chromatographed over silica gel eluting with a mixture 98:5 of $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ to give a brown solid (80 mg, 24%).

Compound 66.

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, 500.1 MHz) δ 6.91 (s, 3H, ArH) ; 6.66 (s, 3H, ArH) ; 6.15 (d, 6H, $J^p = 8.8$ Hz, ArH) ; 5.87 (d, 6H, $J^p = 8.8$ Hz, ArH) ; 4.55 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz, ArCH_2Ar) ; 4.28-4.21 (m, 3H, OCH_2) ; 4.05-3.96 (m, 6H, OCH_2) ; 3.92-3.86 (m, 3H, OCH_2) ; 3.41 (s, 9H, OCH_3) ; 3.34 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz, ArCH_2Ar) ; 2.75-2.70 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 2.49-2.37 (m, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, 125.7 MHz) δ 151.5 (C_{Ar}) ; 148.7 (C_{Ar}) ; 146.9 (C_{Ar}) ; 143.0 (C_{Ar}) ; 117.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 117.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 114.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 113.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 69.8 (OCH_2) ; 66.3 (OCH_2) ; 56.0 (OCH_3) ; 52.2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 42.6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 36.7 (ArCH_2Ar).

ESI-MS m/z obsd 909.4401 ($[M+H]^+$, calcd 909.4433 for $\text{C}_{54}\text{H}_{61}\text{N}_4\text{O}_9$).



Compound 67.

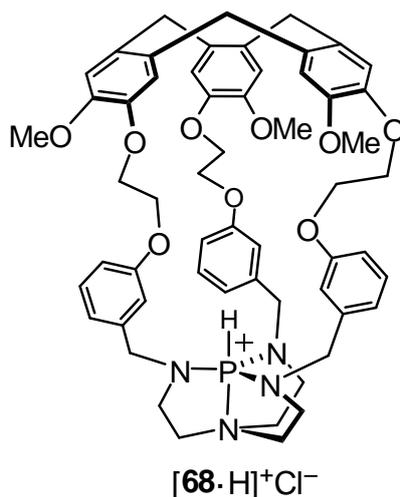
^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, 500.1 MHz) δ 7.30 (d, 3H, $J = 8.4$ Hz, ArH) ; 7.03-7.09 (m, 9H, ArH) ; 7.05 (s, 3H, ArH) ; 6.85 (s, 6H, ArH) ; 6.60 (dd, 3H, $J = 8.9$ and 2.2 Hz, ArH) ; 4.79 (d, 3H, $J = 13.7$ Hz, ArCH_2Ar) ; 4.50-4.55 (m, 6H, OCH_2) ; 4.34-4.40 (m, 3H, OCH_2) ; 4.22 (t, 6H, $J = 4.90$ Hz, OCH_2) ; 3.64 (s, 9H, OCH_3) ; 3.63 (d, 3H, $J = 13.3$ Hz, ArCH_2N) ; 3.57 (d, 3H, $J = 13.7$ Hz, ArCH_2Ar) ; 3.52 (d, 3H, $J = 13.3$ Hz, ArCH_2N) ; 2.54-2.69 (m, 12H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, 125.7 MHz) δ 156.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 148.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 146.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 133.6 (C_{Ar}) ; 133.2 (C_{Ar}) ; 131.9 (C_{Ar}) ; 129.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 128.9 (C_{Ar}) ; 127.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 126.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 126.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 119.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 116.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 113.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 107.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 67.6 (OCH_2) ; 67.5 (OCH_2) ; 56.0 (OCH_3) ; 52.9 (ArCH_2N) ; 47.7 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 36.7 (ArCH_2Ar).

ESI-MS m/z obsd 1101.5632 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd 1101.5372 for $\text{C}_{69}\text{H}_{73}\text{N}_4\text{O}_9$).

IR (KBr) $\bar{\nu} = 2931; 2829; 1606; 1508; 1263$ cm^{-1} .

mp $>300^\circ\text{C}$.



Compound [68·H]⁺Cl⁻.

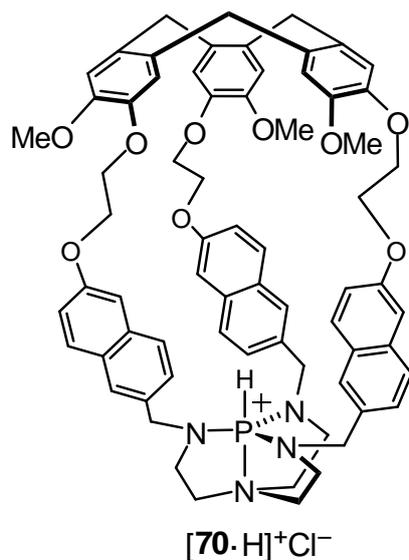
In an ice-bath cooled round bottom flask, tris(dimethylamino)phosphine (0.135 mL; 0.75 mmol) was dissolved in acetonitrile (10 mL) and phosphorous trichloride (0.033 mL; 0.35 mmol) was then added drop-wise. The reaction mixture was vigorously stirred at 0°C for 0.5 h, and a solution of hemicryptophane **45** (710 mg; 0.75 mmol) in acetonitrile (6 mL) was added dropwise. The mixture was then heated to 40°C for 2 days. The solvent was then removed under vacuum and the residue was purified by column chromatography eluting with CH₂Cl₂/MeOH (15/1) to give pure [68·H]⁺Cl⁻ (267 mg; 35% yield) as a white solid.

ESI-HRMS m/z calcd for C₅₇H₆₄N₄O₉P (M⁺) 979.4405, found 979.4358.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.10 (t, ³J = 7.98 Hz, 3H, ArH); 6.80 (s, 3H, ArH); 6.73-6.71 (m, 3H, ArH); 6.69 (s, 3H); 6.61 (broad, 3H); 5.32 (d, ¹J_{P-H} = 503 Hz, 1H, P-H); 4.86 (d, ²J = 13.8 Hz, 3H, Ha); 4.66 (d, ²J = 13.8 Hz, 3H, Ha); 4.36-4.26 (m, 6H, O(CH₂)₂O); 4.26-4.12 (m, 6H, O(CH₂)₂O); 3.88-3.76 (m, 3H, N(CH₂)₂N); 3.62 (s, 9H, ArOCH₃); 3.42 (d, ²J = 13.8 Hz, 3H, He); 3.81 (d, ³J_{P-H} = 19.22 Hz, 6H, NCH₂Ar); 3.42-3.36 (m, 3H, N(CH₂)₂N); 3.15-3.07 (m, 6H, N(CH₂)₂N);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.5; 148.7; 146.6; 139.1; 133.1; 131.9; 129.6; 118.8; 116.8; 115.0; 114.4; 114.1; 68.0; 66.6; 56.2; 50.8; 46.6; 39.8; 36.3.

³¹P NMR (CDCl₃): δ -14.31 (d, ¹J_{P-H} = 503 Hz).



Compound [70·H]⁺Cl⁻:

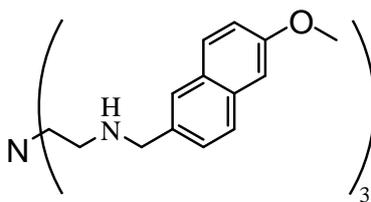
In an ice-bath cooled round bottom flask, tris(dimethylamino)phosphine (0.151 mL; 0.83 mmol) was dissolved in acetonitrile (14 mL) and phosphorous trichloride (0.040 mL; 0.47 mmol) was then added drop-wise. The reaction mixture was vigorously stirred at 0°C for 0.5 h, and a solution of hemicyptophane **67** (900 mg; 0.817 mmol) in acetonitrile (7 mL) was added dropwise. The mixture was then heated to 40°C for 2 days. The solvent was then removed under vacuum and the residue was purified by column chromatography eluting with CH₂Cl₂/MeOH (15/2) to give pure [70·H]⁺Cl⁻ (333 mg; 35% yield) as a white solid.

ESI-HRMS m/z calcd for C₆₉H₇₀N₄O₉P (M⁺) 1129.4875, found 1129.4864.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.63 (d, ³J = 8.48 Hz, 3H, ArH); 7.44 (s, 3H, ArH); 7.28 (d, ³J = 8.58 Hz, 3H, ArH); 7.04 (s, 3H, ArH); 6.94 (broad, 3H, ArH); 5.76-5.74 (m, 3H); 5.10-5.06 (m, 3H), 4.97 (d, ³J = 9.17 Hz); 4.93 (d, ³J = 13.5 Hz, 3H); 4.57 (d, ¹J_{P-H} = 497 Hz, 1H, P-H); 4.52 (s, 3H); 4.44-4.37 (m, 6H); 4.32 (d, ²J = 13.5 Hz, 3H); 3.73-3.56 (m, 9H, O(CH₂)₂O); 3.54 (s, 9H, ArOCH₃); 3.42-3.39 (m, 3H); 3.39-3.24 (m, 9H); 3.13 (t, ³J_{P-H} = 14 Hz, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 157.6; 147.0; 146.7; 133.6; 133.2; 131.7; 131.4; 129.8; 120.0; 127.0; 126.6; 125.7; 119.0; 114.4; 112.9; 105.5; 70.6; 64.7; 55.2; 51.2; 47.5; 43.2; 37.0.

³¹P NMR (CDCl₃): δ -35.74 (d, ¹J_{P-H} = 497 Hz).



73

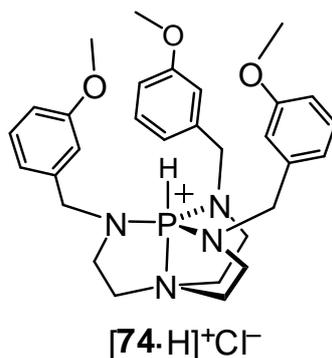
Compound 73.

In a round bottom flask, tris(2-aminoethyl)amine (tren) (334 mg; 2.29 mmol) was dissolved in methanol (10 mL) and ice-bath cooled. Then, a solution of 6-hydroxy-2-naphtaldehyde (1.70 g; 9.14 mmol) in a 1:1 mixture of chloroform/methanol (10mL) was added drop-wise. The reaction was slowly warmed to room temperature for three hours, and methanol (10 mL) was then added. Subsequent portions of NaBH₄ (700 mg; 18.3 mmol) were added over a thirty-minute period. Solvents were evaporated A solution of 10% NaOH in water was added (25 mL), and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) and the combined organic layers were then washed with a 10% aqueous solution of NaI (50 mL). The organic layers were dried over Na₂SO₄, filtrated, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude compound was purified by column chromatography on silica gel eluting with a 90:10:2 dichloromethane/methanol/triethylamine solution to give a white-off solid (4.20 g; 88 % yield).

ESI-HRMS m/z calcd for C₄₂H₄₈N₄O₃ (MH⁺) 657.3799, found 657.3766.

¹H NMR(CDCl₃): δ 7.57 (d, ³J = 9.17 Hz, 3H, ArH); 7.56 (s, 3H, ArH); 7.52 (d, ³J = 8.40 Hz, 3H, ArH); 7.30 (d, ³J = 8.40 Hz, 3H, ArH); 7.09 (d, ³J = 9.17 Hz, 3H, ArH); 7.03 (s, 3H, ArH); 3.87 (s, 9H, ArOCH₃); 3.82 (s, 6H, ArCH₂N); 2.71 (t, ³J = 5.37 Hz, 6H, N(CH₂)₂N); 2.61 (t, ³J = 5.37 Hz, 6H, N(CH₂)₂N).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 157.5; 134.8; 133.8; 129.2; 128.9; 127.1; 127.0; 126.6; 118.8; 105.7, 55.3; 54.1; 53.8; 47.04.



Compound [74·H]⁺Cl⁻:

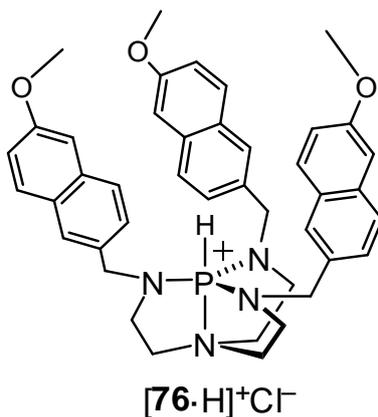
In an ice-bath cooled round bottom flask, tris(dimethylamino)phosphine (2.40 mL, 13.21 mmol) was dissolved in acetonitrile (100 mL). Phosphorus trichloride (0.58 mL, 6.64 mmol) was then added drop-wise. The reaction mixture was vigorously stirred at 0 °C for 0.5 h, and a solution of tren (9.18 g; 18.12 mmol) in acetonitrile (40 mL) was added drop-wise. The reaction mixture was then stirred overnight at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting yellow oil was dissolved in CH₂Cl₂ (100 mL). The organic phase was successively washed with a 10% aqueous solution of NaOH (2 x 20 mL), brine (20 mL), and then concentrated in vacuo to give a yellow oil which was purified by column chromatography eluting with 15:1 dichloromethane/methanol to give pure [74·H]⁺Cl⁻ (2,8 g; 77 % yield).

ESI-HRMS m/z calcd for C₃₀H₄₀N₄O₃P (M⁺) 535.2833, found 535.2820.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.26 (t, ³J = 7.82 Hz, 3H, ArH); 6.83 (dd, ³J = 8.16 Hz, ³J = 8.16 Hz, 3H, ArH); 6.74 (d, ³J = 7.77 Hz, 3H, ArH), 5.73 (d, ¹J_{P-H} = 498 Hz, 1H, P-H); 4.12 (d, ³J_{P-H} = 17.65 Hz, 6H, ArCH₂N); 3.76 (s, 9H, ArOCH₃); 3.70-3.74 (m, 6H, N(CH₂)₂N); 3.14-3.07 (m, 6H, N(CH₂)₂N).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 160.2; 138.8; 130.1; 119.4; 113.4; 112.7; 55.2; 51.3; 47.1; 39.3.

³¹P NMR (CDCl₃): δ -11.37 (d, ¹J_{P-H} = 496 Hz).



Synthesis of [76·H]⁺Cl⁻:

In an ice-bath cooled round bottom flask, tris(dimethylamino)phosphine (0.203 mL, 1.11 mmol) was dissolved in acetonitrile (10 mL). Phosphorus trichloride (0.049 mL, 0.56 mmol) was then added drop-wise. The reaction mixture was vigorously stirred at 0 °C for 0.5 h, and a solution of ligand (1.00 g; 1.52 mmol) in acetonitrile (4 mL) was added drop-wise. The reaction mixture was then stirred for 3 days at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting yellow oil was purified by column chromatography eluting with 17:2 dichloromethane/methanol solution to give pure [76·H]⁺Cl⁻ as a yellow powder (2,8 g; 77 % yield).

ESI-HRMS m/z calcd for C₄₂H₄₆N₄O₃P (M⁺) 685.3302, found 685.3293.

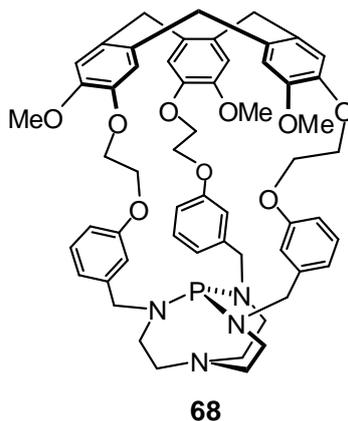
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.67 (d, ³J = 8.56 Hz, 3H, ArH); 7.59 (d, ³J = 8.56 Hz, 3H, ArH); 7.53 (s, 3H, ArH); 7.22 (dd, ³J=8.46 Hz, ⁴J= 1.50 Hz, 3H, ArH); 7.13 (dd, ³J=8.46 Hz, ⁴J= 2.44 Hz, 3H, ArH); 7.11 (d, ³J=2.44 Hz, 3H, ArH); 5.99 (d, ¹J_{P-H} = 496 Hz, 1H, P-H); 4.32 (d, ³J_{P-H} =17.05 Hz, 6H, ArCH₂N); 3.92 (s, 9H, ArOCH₃); 3.70-3.62 (m, 6H, N(CH₂)₂N); 3.20-3.13 (m, 6H, N(CH₂)₂N).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.1; 134.2; 132.1; 129.2; 128.8; 127.9; 126.3; 125.6; 119.5; 105.8; 55.4; 51.7; 47.7; 39.5.

³¹P NMR (CDCl₃): δ -11.96 (d, ¹J_{P-H} = 496Hz).

General procedure for the synthesis of the superbases

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

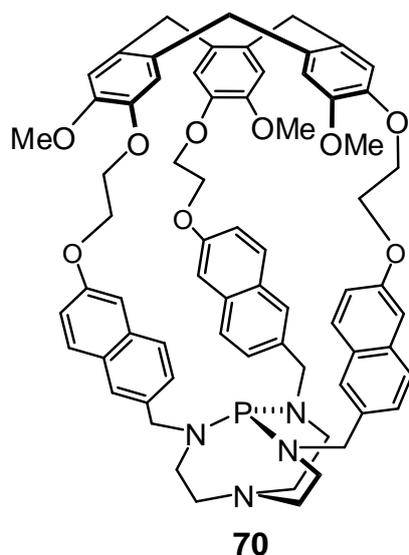


Compound 68

^1H NMR (THF-*d*₈): δ 7.01 (t, $^3J = 7.93$ Hz, 3H, ArH); 6.97 (s, 3H, ArH); 6.91 (s, 3H, ArH); 6.75-6.73 (m, 3H, ArH); 6.66-6.64 (m, 3H, ArH); 4.75 (d, $^2J = 13.50$ Hz, 3H, Ha); 4.30-4.10 (m, 12H, O(CH₂)₂O); 3.95 (dd, 3H, ArCH₂N); 3.63 (s, 9H, ArOCH₃); 3.50 (d, $^2J = 13.50$ Hz, 3H, He); 2.85-2.70 (m, 12H, N(CH₂)₂N).

^{13}C NMR (THF-*d*₈): δ 157.0; 147.2; 145.0; 141.2; 141.2; 131.4; 130.2; 126.5; 118.3; 115.7; 112.6; 111.0; 66.1; 53.8; 51.2; 50.9; 49.1; 44.1; 44.1; 33.6.

^{31}P NMR (THF-*d*₈): δ 124.02.

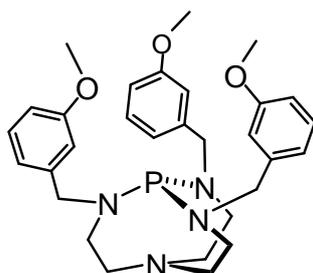


Compound 70

^1H NMR (THF- d_6): δ 7.47 (d, $^3J = 8.50$ Hz, 3H, ArH); 7.22 (s, 3H, ArH); 7.16 (d, $^3J = 8.50$ Hz, 3H, ArH); 7.14 (s, 3H, ArH); 7.03 (s, 3H); 4.86 (d, $^2J = 13.50$ Hz, 3H, Ha); 4.66-4.56 (m, 3H, O(CH $_2$) $_2$ O); 4.49-4.40 (m, 6H, O(CH $_2$) $_2$ O); 4.32-4.23 (m, 3H, O(CH $_2$) $_2$ O); 3.90 (dd, 3H, ArCH $_2$ N); 3.68 (s, 9H, ArOCH $_3$); 3.67 (dd, 3H, ArCH $_2$ N); 3.60 (d, $^2J = 13.50$ Hz, 3H, He); 3.19-3.10 (m, 3H, N(CH $_2$) $_2$ N); 3.01-2.94 (m, 3H, N(CH $_2$) $_2$ N); 2.94-2.86 (m, 3H, N(CH $_2$) $_2$ N).

^{13}C NMR (THF- d_6): δ 154.64; 146.81; 145.44; 133.72; 131.50; 130.88; 130.23; 127.16; 126.80; 125.73; 123.91; 116.57; 114.85; 133.05; 105.54; 65.26; 55.89; 55.55; 53.66; 50.31; 47.30; 34.12.

^{31}P NMR (THF- d_6): δ 108.16.



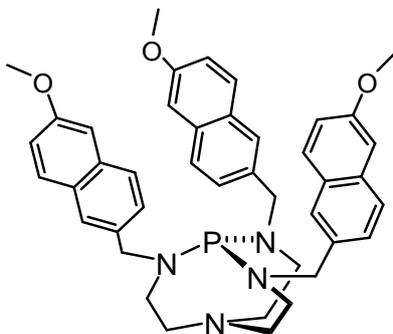
74

Compound 74:

$^1\text{H NMR}$ (THF- d_8): δ 7.85 (t, $^3J = 7.85$ Hz, 3H, ArH); 7.05-7.01 (m, 6H, ArH); 6.84 (dd, 3H, ArH); 4.28 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 9.25$ Hz, 6H, ArCH $_2$ N); 3.80 (s, 9H, ArOCH $_3$); 2.95-2.88 (m, 6H, N(CH $_2$) $_2$ N); 2.86-2.82 (m, 6H, N(CH $_2$) $_2$ N).

$^{13}\text{C NMR}$ (THF- d_8): δ 158.2; 141.2; 127.0; 118.1; 118.2; 110.3; 52.4; 51.0; 48.9; 43.7.

$^{31}\text{P NMR}$ (THF- d_8): δ 126.13.



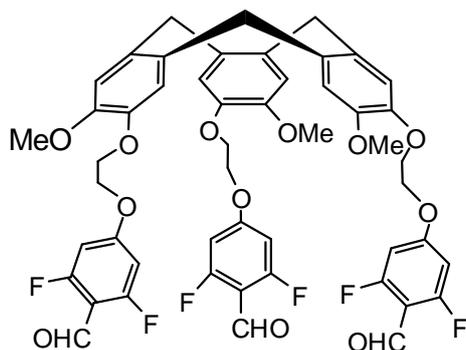
76

Compound 76:

$^1\text{H NMR}$ (benzene- d_6): δ 7.74 (dd, $^3J = 8.25$ Hz, $^4J = 1.50$ Hz, 3H, ArH); 7.69 (s, 3H, ArH); 7.66 (d, $^3J = 8.25$ Hz, 3H, ArH); 7.55 (d, $^3J = 8.90$ Hz, 3H, ArH); 7.18 (dd, $^3J = 8.90$ Hz, $^4J = 2.52$ Hz, 3H, ArH); 7.07 (d, $^3J = 7.60$ Hz, 3H, ArH); 4.40 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 9.43$ Hz, 6H, ArCH $_2$ N); 3.35 (s, 9H, ArOCH $_3$); 2.83-2.80 (m, 6H, N(CH $_2$) $_2$ N); 2.65-2.63 (m, 6H, N(CH $_2$) $_2$ N).

$^{13}\text{CNMR}$ (benzene- d_6): δ 157.8; 136.7; 134.3; 129.3; 129.3; 127.4; 127.1; 126.7; 119.0; 105.9; 54.5; 53.9; 51.0; 45.3.

$^{31}\text{P NMR}$ (benzene- d_6): δ 128.12.



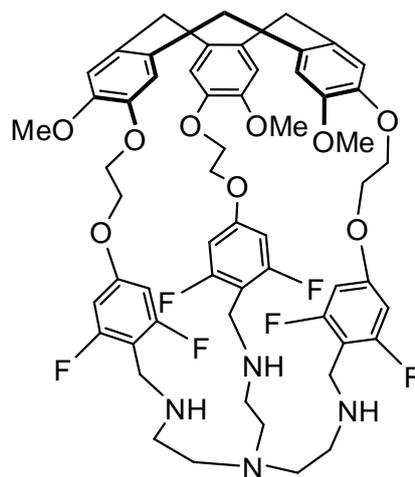
A solution of CTV bearing 3 bromine atoms (2.60 g, 3.57 mmol), 2,6-difluoro-4-hydroxybenzaldehyde (1.86 g, 11.78 mmol) and Cs_2CO_3 (5.10g, 15.74 mmol) in DMF (25 mL) was stirred overnight at 80°C. The mixture was cooled to room temperature, the solvent was evaporated off and distilled water was added (100 mL). The aqueous mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with 10% aqueous NaOH (200 mL) and with distilled water (200mL), then dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvent was removed under vacuum to give the precursor of cyclization (2.62 g, 76% yield), which was then reacted in the next step without further purification.

ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{42}\text{F}_6\text{NaN}_4\text{O}_{12}$ $[\text{MNa}]^+$ 983.2473, found 983.2444.

^1H NMR (CDCl_3): δ 10.17 (s, CHO); 6.90(s, 3H, ArH); 6.82 (s, 3H, ArH); 6.50 (d, $^3J_{\text{F-H}}=8.74$ Hz, 6H, ArH); 4.74 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz, ArCH_2Ar); 4.36-4.27 (m, 3H, OCH_2); 4.33 (s, 9H, OCH_3); 3.79 (s, 9H, OCH_2); 3.53 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz, ArCH_2Ar).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 185.5 (CHO); 165.6 (d, $J = 9.2$ Hz); 165.0 (t, $J = 14.9$ Hz); 163.5 (d, $J = 9.0$ Hz); 148.8 (C_{Ar}); 146.5 (C_{Ar}); 133.7 (C_{Ar}); 131.9 (C_{Ar}); 117.3 (C_{ArH}); 114.1(C_{ArH}); 99.4 (d = 27.2 Hz); 68.1 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 68.0 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 56.2 (OCH_3); 39.5 (ArCH_2Ar).

mp=330°C.



Procedure for the synthesis of hemicryptophane tren

To a solution of aldehyde, (2.52g, 2.62 mmol 1 eq) in 800 mL of a mixture of chloroform and methanol (v/v, 1/1) was added dropwise a solution of tris(2-aminoethyl)amine (420 mg, 2.88 mmol 1.1 eq) in 400 mL of a mixture of chloroform and methanol (v/v, 1/1) and the mixture was stirred during 24h. Sodium borohydride (3 g, 79.3 mmol, 30 eq) was added to the reaction mixture cooled to 0°C which was then allowed to warm up to room temperature and stirred for 3 h. The solvents were removed under vacuum. The residue was dissolved in chloroform (300 mL) and aqueous NaOH (10%, 300 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with chloroform (2×300 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the organic solvent was removed under vacuum. The crude compound was chromatographed on silica gel eluting with chloroform/methanol/NH₃ in methanol 5M 95/5/3 to give the ligand as an off-white solid (510 mg, 18% yield).

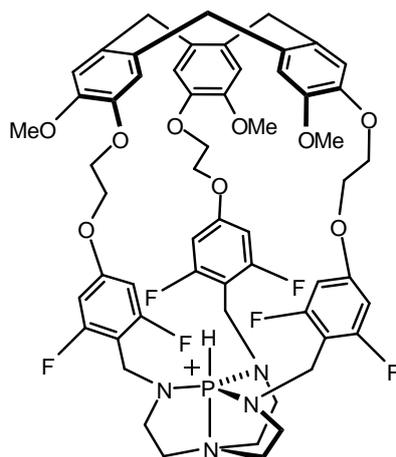
ESI-HRMS m/z calcd for C₅₇H₆₂F₆N₄O₉ [M+2H]²⁺ 530.2205, found 530.2205.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.02 (s, 3H, ArH); 6.88 (s, 3H, ArH); 6.19 (d, ³J_{F-H}=8.74 Hz, 6H, ArH); 4.79 (d, 3H, *J* = 13.8 Hz, ArCH₂Ar); 4.81-4.78 (m, 3H, OCH₂); 4.46-4.32 (m, 3H, OCH₂); 4.25-4.23 (m, 3H, OCH₂); 3.83 (s, 9H, OCH₃); 3.69-3.65 (m, 6H, ArCH₂N); 3.59 (d, 3H, *J* = 13.8 Hz, ArCH₂Ar); 2.44-2.33 (m, 12H, NCH₂CH₂N).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 162.9 (d, *J* = 13.09 Hz); 161.0 (d, *J* = 13.09 Hz); 159.0 (m); 148.8; 146.6.8; 133.5; 131.9; 117.8; 113.8; 98.7 (d = 30.0 Hz); 68.6; 46.3; 39.8; 36.5; 29.7.

IR (KBr) = 2937; 1636; 1586; 1506; 1443; 1262; 1145 cm⁻¹.

Decomposition at 340°C.



[77·H]⁺Cl

Compound [77·H]⁺Cl:

In an ice-bath cooled round bottom flask, tris(dimethylamino)phosphine (0.075 mL; 0.41 mmol) was dissolved in acetonitrile (6 mL) and phosphorous trichloride (0.020 mL; 0.23 mmol) was then added drop-wise. The reaction mixture was vigorously stirred at 0°C for 0.5 h, and a solution of hemicryptophane ligand (490 mg; 0.46 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added dropwise. The mixture was then heated to 40°C for 2 days. The solvent was then removed under vacuum and the residue chromatographed on silica gel eluting with CHCl₃/MeOH (15/2) to give pure [77·H]⁺Cl⁻ (166 mg; 32% yield).

ESI-HRMS m/z calcd for C₅₇H₅₈F₆N₄O₉P (M⁺) 1087.3840, found 1087.3803.

¹H (500.1 MHz, 298 K, CDCl₃) δ : 6.85 (s, 3H, ArH) ; 6.74 (s, 3H, ArH) ; 6.22-6.20 (d, J=9.6 Hz, 6H, ArH) ; 5.51 (d, ¹J_{P-H} = 497 Hz, 1H, P-H) ; 4.68 (d, J = 13.7 Hz, 3H, ArCH₂Ar) ; 4.33-4.17 (m, 12 H, OCH₂CH₂O) ; 3.85-3.64 (m, 6H, ArCH₂N) ; 3.77 (s, OCH₃) ; 3.57-3.41 (m, 6H, NCH₂CH₂N) ; 3.48 (d, J=13.7 Hz, ArCH₂Ar) ; 3.15-2.95 (m, 6H, NCH₂CH₂N).

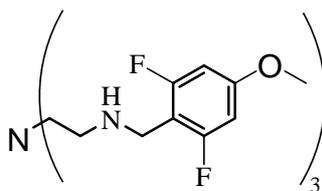
¹³C NMR (CDCl₃, 298 K, 125.7 MHz) δ : 162.4 (C_{Ar}) ; 160.5 (C_{Ar}) ; 159.8 (C_{Ar}) ; 148.9 (C_{Ar}) ; 146.2 (C_{Ar}) ; 117.5 (C_{ArH}) ; 113.3 (C_{ArH}) ; 99.4 (d, C_{ArH}) ; 117.25 (C_{Ar}H) ; 69.2 (OCH₂) ; 68.6 (OCH₂) ; 56.8 (OCH₃) ; 46.2; 39.7; 38.3; 36.3.

³¹P NMR (298 K, CDCl₃) δ : -25.7 (d, ¹J_{P-H} = 497 Hz).

¹⁹F NMR (282MHz, 298 K, CDCl₃) δ : -114.2 ppm

IR (KBr) = 2934; 1636; 1506; 1442; 1262; 1145; 1040 cm⁻¹.

Mp > 400°C.



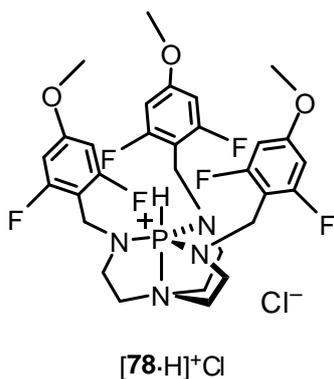
Synthesis of tris(2,6-difluoro-4-methoxybenzyl)trien :

In a round bottom flask, tris(2-aminoethyl)amine (tren) (546 mg; 3.74 mmol) was dissolved in methanol (10 mL) and ice-bath cooled. Then, a solution of 2,6-difluoro-4-methoxybenzaldehyde (2.00 g; 11.6 mmol, 3.1 eq) in a 1:1 (v/v) mixture of chloroform/methanol (10 mL) was added drop-wise. The reaction was slowly warmed to room temperature and stirred overnight. Methanol (10 mL) was then added. Subsequent portions of NaBH₄ (878 mg; 23.2 mmol) were added over a thirty-minute period. Solvents were evaporated. A solution of 10% NaOH in water was added (25 mL), and the resulting mixture was extracted with toluene (3 x 30 mL). The combined organic phases were extracted with HCl 1M (3 x 50mL) and the combined aqueous phases were then basified with an aqueous 10% NaOH solution. The solution was then extracted with toluene (3 x 100 mL) and the organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure to give a pale yellow oil (1.88 g, 82%).

ESI-HRMS m/z calcd for C₃₀H₃₇F₆N₄O₃(MH⁺) 615.2764, found 615.2745.

¹H NMR(CDCl₃, 298 K, 500.1 MHz): δ 6.41 (d, ³J_{H-F} = 9.18 Hz, 6H, ArH) ; 3.76 (s, 9H, ArOCH₃) ; 3.75 (s, 6H, ArCH₂N) ; 2.58 (t, ³J = 6.01 Hz, 6H, N(CH₂)₂N); 2.50 (t, ³J = 5.80 Hz, 6H, N(CH₂)₂N).

¹³C NMR (CDCl₃, 298 K, 125.7 MHz) δ 163.2 (d, J = 12.6 Hz, C_{Ar}) ; 161.2 (d, J = 12.6 Hz, C_{Ar}) ; 160.0 (t, J=14.6 Hz, C_{Ar}) ; 97.7 (d, J = 30.4 Hz, C_{Ar}H) ; 55.7 (OCH₃) ; 54.4 (ArCH₂N) ; 46.5 (NCH₂CH₂N) ; 40.2 (NCH₂CH₂N).



Compound [78·H⁺]Cl⁻.

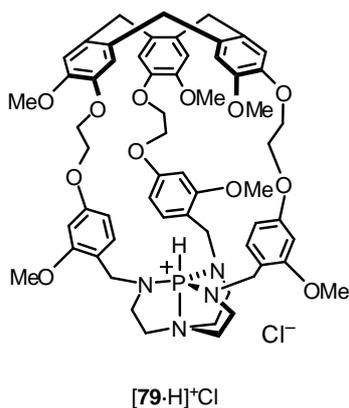
In an ice-bath cooled round bottom flask, tris(dimethylamino)phosphine (0.410 mL, 2.25 mmol) was dissolved in acetonitrile (15 mL). Phosphorus trichloride (98 μ L, 1.12 mmol) was then added drop-wise. The reaction mixture was vigorously stirred at 0 °C for 0.5 h, and a solution of ligand (1.88 g; 3.06 mmol) in acetonitrile (10 mL) was added drop-wise. The reaction mixture was then stirred overnight at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude compound was chromatographed on silica gel eluting with CHCl₃/MeOH 15/1 to give pure [78·H]⁺Cl⁻ as an off-white powder (1.01 g; 49 % yield).

ESI-HRMS m/z calcd for C₃₀H₃₄F₆N₄O₃P (M⁺) 643.2267, found 643.2236.

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.48 (d, ³J_{H-F} = 9.57 Hz, 6H, ArH), 6.00 (d, ¹J_{P-H} = 508 Hz, 1H, P-H); 4.09 (d, ³J_{P-H} = 14.60 Hz, 6H, ArCH₂N); 3.79 (s, 9H, ArOCH₃); 3.49-3.46 (m, 6H, N(CH₂)₂N); 2.97-2.92 (m, 6H, N(CH₂)₂N).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 163.2 (d, J = 11.7 Hz, C_{Ar}); 161.3 (d, J = 11.7 Hz, C_{Ar}); 161.2 (d, J = 14.5 Hz, C_{Ar}); 98.2 (d, J = 29.06 Hz, C_{Ar}H); 55.9 (OCH₃); 46.6 (d, J = 7.09 Hz, N(CH₂)₂N); 38.5 (d, J = 6.71 Hz, N(CH₂)₂N); 38.1 (d, J = 20.4 Hz, ArCH₂N).

³¹P NMR (298 K, CDCl₃) δ : -14.4 (d, ¹J_{P-H} = 508 Hz).



Compound [79·H⁺]Cl⁻.

In an ice-bath cooled round bottom flask, tris(dimethylamino)phosphine (0.172 mL; 0.94 mmol) was dissolved in acetonitrile (14 mL) and phosphorous trichloride (0.046 mL; 0.53 mmol) was then added drop-wise. The reaction mixture was vigorously stirred at 0°C for 0.5 h, and a solution of hemicryptophane **51** (958 mg; 0.921 mmol) in acetonitrile (7 mL) was added dropwise. The mixture was then heated to 40°C for 2 days. The solvent was then removed under vacuum and the residue was purified by column chromatography eluting with CH₂Cl₂/MeOH (15/2) to give pure [79·H]⁺Cl⁻ (573 mg; 56% yield) as a white solid.

ESI-HRMS m/z calcd for C₆₀H₇₀N₄O₁₂P (M⁺) 1069.4728, found 1069.4683.

¹H NMR (CDCl₃, 298 K, 500.1 MHz): δ 7.00 (s, 3H, ArH); 6.81 (s, 3H, ArH); 6.29 (d, ³J = 8.28 Hz, 3H, ArH); 6.15 (d, ⁴J = 2.24 Hz, 3H, ArH); 5.97 (d, ³J = 8.28 Hz, ⁴J = 2.24 Hz, 3H, ArH); 5.03 (d, ¹J_{P-H} = 502 Hz, 1H, P-H); 4.77 (d, ²J = 13.7 Hz, 3H); 4.47-4.39 (m, 3H); 4.33 (d, ²J = 13.7 Hz, 3H); 4.31-3.56 (m, 6H, O(CH₂)₂O); 3.63 (s, 9H, ArOCH₃); 3.59-3.51 (m, 9H); 3.47-3.40 (m, 9H); 3.37 (s, 9H, ArOCH₃); 3.13 (t, ³J = 14 Hz, 3H); 3.17-3.08 (m, 3H); 3.06-2.98 (m, 3H).

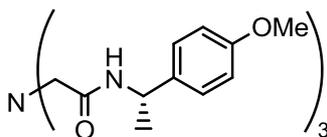
¹³C NMR (CDCl₃, 298 K, 125.7 MHz) δ : 159.5 (C_{Ar}) ; 158.3 (C_{Ar}) ; 148.4 (C_{Ar}) ; 146.4 (C_{Ar}) ; 133.1 (C_{Ar}) ; 131.9 (C_{Ar}) ; 130.0 (C_{Ar}H) ; 118.9 (C_{Ar}) ; 116.8 (C_{Ar}H) ; 113.7 (C_{Ar}H) ; 106.8 (C_{Ar}H) ; 98.83 (C_{Ar}H) ; 68.1 (OCH₂) ; 67.9 (OCH₂) ; 55.8 (OCH₃) ; 54.9 (OCH₃) ; 46.8; 46.7; 40.9; 36.6.

³¹P NMR (298 K, CDCl₃) δ : -28.7 (d, ¹J_{P-H} = 502 Hz).

IR (KBr) = 3378; 1610; 1509; 1455; 1254; 1197; 1041; 1117 cm⁻¹.

Mp=327°C.

2,2',2''-nitrilotris(N-((S)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl)acetamide)



To a solution of nitrilotriacetic acid (10.7 g, 56 mmol) in pyridine (120 mL) was added under inert atmosphere (*S*)-4-methoxy- α -methylbenzylamine (25 g, 165 mmol). The solution was warmed to 50°C and triphenylphosphite (55 mL, 203 mmol) was added. The mixture was heated at 110 °C and stirred for one day and then the pyridine was removed under vacuum. The orange residue was dissolved in chloroform (400 mL) and was successively washed with 10% aq. NaHCO₃ (2 x 200 mL) and distilled water (1 x 200 mL). The organic layer was dried with Na₂SO₄ and solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane with 0 to 10% methanol) to give the acetamide as a beige powder (23.3 g, 74 %).

¹H NMR (CDCl₃, 298 K, 497.8 MHz) δ 7.60 (d, 3H, J = 7.0 Hz, CONH) ; 7.19 (d, 6H, J = 8.5 Hz, ArH) ; 6.79 (d, 6H, J = 8.5 Hz, ArH) ; 5.04 (m, 3H, ArCHN) ; 3.75 (s, 9H, OMe) ; 3.16 (s, 6H, COCH₂) ; 1.40 (d, 9H, J = 7.0 Hz, CH₃).

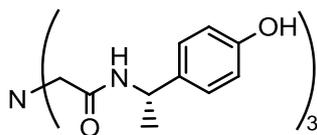
¹³C NMR (CDCl₃, 298 K, 125.2 MHz) δ 169.4 (CONH) ; 158.5 (C_{Ar}O) ; 135.5 (C_{Ar}) ; 127.5 (C_{Ar}H) ; 114.1 (C_{Ar}H) ; 60.9 (NCH₂CO) ; 55.4 (OCH₃) ; 48.5 (NHCH₂Ar) ; 22.1 (CH₃).

ESI-MS m/z : 591.3156 [$M+H$]⁺ (calculated : 591.3177 for C₃₃H₄₃N₄O₆).

IR (KBr) $\bar{\nu}$ = 3068, 2981, 2931, 2833, 1650, 1546, 1512, 1245 cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{25}$ = -90 (c = 0.06 ; CH₂Cl₂).

2,2',2''-nitrilotris(N-((S)-1-(4-hydroxyphenyl)ethyl)acetamide)



A 1M boron tribromide solution in CH_2Cl_2 (200 mL, 200 mmol) was added dropwise at -78°C under inert atmosphere to a well-stirred solution of protected acetamide (20.0 g, 33.8 mmol) in CH_2Cl_2 (200 mL). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 hours. The solution was cooled to 0°C and quenched by slow addition of methanol. 10% aqueous solution of NaHCO_3 was added to reach $\text{pH} \sim 7-8$. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 500 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure to give deprotected as a white solid (15 g, 80 %).

^1H NMR (DMSO-*d*₆, 298 K, 497,8 MHz) δ 9.23 (s, 3H, ArOH) ; 8.47 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CONH) ; 7.09 (d, 6H, $J = 8.5$ Hz, ArH) ; 6.67 (d, 6H, $J = 8.5$ Hz, ArH) ; 4.86 (m, 3H, ArCHN) ; 3.24 (s, 6H, COCH_2) ; 1.29 (d, 9H, $J = 7.0$ Hz, CH_3).

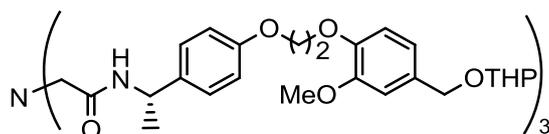
^{13}C NMR (DMSO-*d*₆, 298 K, 125.2 MHz) δ 169.8 (CONH) ; 156.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 135.0 (C_{Ar}) ; 127.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 115.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$) ; 58.7 (NCH_2) ; 47.5 (NCH) ; 22.9 (CH_3).

ESI-MS m/z : 549.2688 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calculated : 549.2708 for $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_6$).

IR (KBr) $\bar{\nu} = 3313, 2973, 2933, 1654, 1542, 1515, 1240 \text{ cm}^{-1}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -138$ ($c = 0.1$; CH_2Cl_2).

Cyclization precursor (**9**)



Deprotected acetamide (15 g, 27.3 mmol) and protected vanillic alcohol (31.1 g, 89.9 mmol) and Cs_2CO_3 (35 g, 108 mmol) were dissolved in DMF (85 mL). The solution was heated at 80° C and stirred for one day. The mixture was cooled to room temperature and distilled water (250 mL) was added. The aqueous mixture was then extracted with ethyl acetate (4 x 150 mL). The combined organic layers were washed with distilled water (2 x 150 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane with 0 to 4% methanol) to give cyclisation precursor as a brown oil (24 g, 65 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, 497,8 MHz) δ 7.59 (d, 3H, $J = 8.0$ Hz, CONH) ; 7.16 (d, 6H, $J = 8.5$ Hz, ArH) ; 6.86-6.90 (m, 9H, ArH) ; 6.80 (d, 6H, $J = 8.5$ Hz, ArH) ; 5.01 (m, 3H, ArCHN) ; 4.69 (d, 3H, $J = 11.7$ Hz, ArCH₂O) ; 4.66 (m, 3H, OTHP) ; 4.41 (d, 3H, $J = 11.7$ Hz, ArCH₂O) ; 4.20-4.32 (m, 12H, O(CH₂)₂O) ; 3.90 (m, 3H, OTHP) ; 3.79 (s, 9H, OMe) ; 3.52 (m, 3H, OTHP) ; 3.12 (s, 6H, COCH₂) ; 1.68-1.86 (m, 18H, OTHP) ; 1.26 (d, 9H, $J = 7.0$ Hz, CH₃).

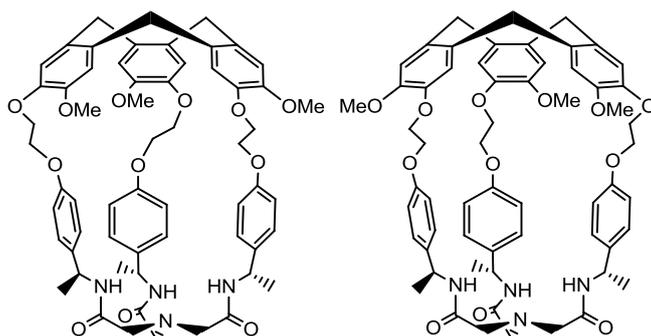
^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, 125.2 MHz) δ 169.8 (CONH) ; 157.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 149.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 147.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 136.0 (C_{Ar}) ; 131.9 (C_{Ar}) ; 127.6 (C_{Ar}) ; 120.6 (C_{Ar}) ; 114.8 (C_{Ar}) ; 114.1 (C_{Ar}) ; 112.2 (C_{Ar}) ; 97.8 (OCO) ; 68.8 (CH₂O) ; 67.9 (CH₂O) ; 66.6 (CH₂O) ; 62.4 (CH₂O) ; 61.1 (NCH₂) ; 56.0 (OMe) ; 48.4 (NCH) ; 30.7 (OTHP) ; 25.6 (OTHP) ; 22.1 (CH₃) ; 19.6 (OTHP).

ESI-MS m/z : 1341.6754 [$M+H$]⁺ (calculated : 1341.6792 for $\text{C}_{75}\text{H}_{97}\text{N}_4\text{O}_{18}$).

IR (KBr) $\bar{\nu} = 3058, 2937, 2871, 1645, 1610, 1511$ cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -27$ ($c = 0.1$; CH_2Cl_2).

Methyltriamide hemicryptophanes *P*-*SSS*-**81** and *M*-*SSS*-**81**



Cyclisation precursor (2.50 g, 1.86 mmol) was dissolved in formic acid (2.5 L). The mixture was stirred for one day at room temperature, and then the formic acid was removed under vacuum. The brown residue was dissolved in chloroform (100 mL) and aqueous K_2CO_3 (10%, 50 mL) was added. The organic layer was washed with aqueous K_2CO_3 (10%, 50 mL) and the aqueous phases was extracted with chloroform (2 x 100 mL). The combined organic layers were dried with Na_2SO_4 and solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane/diethyl ether/methanol 60/40/5 then 60/40/10) to give a mixture of *M*-*SSS*-**81** and *P*-*SSS*-**81** (674 mg, 35 %).

Both diastereomers were separated by three successive migrations on an alumina preparative TLC ($m = 30$ mg, chloroform/diethyl ether/methanol 70/30/5).

M-*SSS*-**81** hemicryptophane (1st eluted)

1H NMR ($CDCl_3$, 298 K, 497.8 MHz) δ 7.04 (s, 3H, ArH) ; 6.82 (s, 3H, ArH) ; 6.79 (d, 6H, $J = 8.5$ Hz, ArH) ; 6.59 (d, 3H, $J = 7.5$ Hz, CONH) ; 6.41 (d, 6H, $J = 8.5$ Hz, ArH) ; 4.85 (m, 3H, NCH) ; 4.78 (d, 3H, $J = 14.5$ Hz, $ArCH_2Ar$) ; 4.43-4.47 (m, 3H, $O(CH_2)_2O$) ; 4.31-4.35 (m, 3H, $O(CH_2)_2O$) ; 4.19-4.23 (m, 3H, $O(CH_2)_2O$) ; 4.07-4.11 (m, 3H, $O(CH_2)_2O$) ; 3.63 (s, 9H, OMe) ; 3.55 (d, 3H, $J = 14.5$ Hz, $ArCH_2Ar$) ; 3.15 (d, 3H, $J = 16.0$ Hz, $COCH_2$) ; 3.02 (d, 3H, $J = 16.0$ Hz, $COCH_2$) ; 1.14 (d, 9H, $J = 7.7$ Hz, CH_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 298 K, 125.2 MHz) δ 168.7 (CONH) ; 157.9 ($C_{Ar}O$) ; 148.6 ($C_{Ar}O$) ; 146.7 ($C_{Ar}O$) ; 135.7 (C_{Ar}) ; 133.2 (C_{Ar}) ; 131.9 (C_{Ar}) ; 127.2 (C_{Ar}) ; 117.2 (C_{Ar}) ; 115.3 (C_{Ar}) ; 113.9 (C_{Ar}) ; 68.1 (OCH_2) ; 67.9 (OCH_2) ; 59.9 (NCH₂) ; 55.9 (OMe) ; 48.1 (NCH) ; 36.6 ($ArCAr$) ; 21.0 (CH_3).

ESI-MS m/z : 1035.4730 $[M+H]^+$ (calculated : 1035.4750 for $C_{60}H_{67}N_4O_{12}$).

IR (KBr) $\bar{\nu} = 3300, 3058, 1656$ cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25} = -128$ ($c = 0.1$; CH_2Cl_2).

P-*SSS*-**81** hemicryptophane (2nd eluted)

1H NMR ($CDCl_3$, 298 K, 497.8 MHz) δ 6.94 (m, 9H, ArH) ; 6.89 (d, 3H, $J = 7.9$ Hz, CONH) ; 6.81 (s, 3H, ArH) ; 6.52 (d, 6H, $J = 8.0$ Hz, ArH) ; 4.89 (m, 3H, NCH) ; 4.73 (d, 3H, $J = 14.8$ Hz, $ArCH_2Ar$) ; 4.27-4.35 (m, 6H, $O(CH_2)_2O$) ; 4.14-4.21 (m, 6H, $O(CH_2)_2O$) ; 3.75 (s, 9H, OMe) ; 3.53 (d, 3H, $J = 14.8$ Hz, $ArCH_2Ar$) ; 3.20 (d, 3H, $J = 16.0$ Hz, $COCH_2$) ; 3.08 (d, 3H, $J = 16.0$ Hz, $COCH_2$) ; 1.29 (d, 9H, $J = 7.9$ Hz, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, 125.2 MHz) δ 169.0 (CONH) ; 157.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 149.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 146.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 135.9 (C_{Ar}) ; 133.5 (C_{Ar}) ; 132.2 (C_{Ar}) ; 127.1 (C_{Ar}) ; 117.6 (C_{Ar}) ; 115.4 (C_{Ar}) ; 114.3 (C_{Ar}) ; 68.8 (OCH_2) ; 67.4 (OCH_2) ; 59.9 (NCH_2) ; 56.5 (OMe) ; 48.3 (NCH) ; 36.5 (ArCAr) ; 21.9 (CH_3).

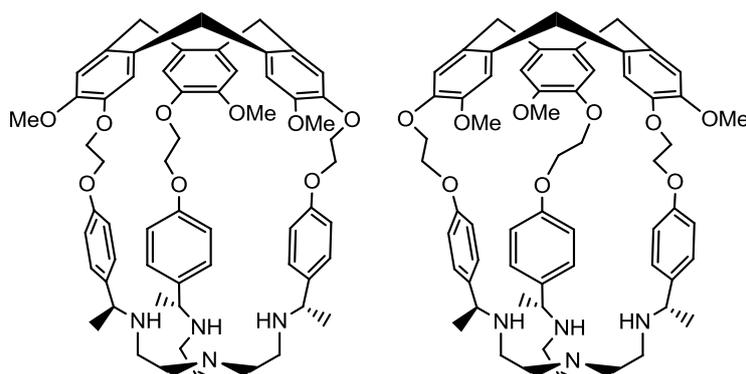
ESI-MS m/z : 1035.4728 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calculated : 1035.4750 for $\text{C}_{60}\text{H}_{67}\text{N}_4\text{O}_{12}$).

IR (KBr) $\bar{\nu}$ = 3305, 3055, 1654 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +22$ ($c = 0.1$; CH_2Cl_2).

M-RRR and *P*-RRR enantiomers have been synthesized thanks to the same procedure, using the enantiomer of cyclisation precursor. ^1H , ^{13}C NMR, ESI-MS and IR spectroscopy gave the same results. Specific rotation analysis gave : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -29$ and $+137$ ($c = 0.1$; CH_2Cl_2) for *M*-RRR-**81** and *P*-RRR-**81** respectively.

Methyltren hemicryptophanes *P*-*SSS*-82 and *M*-*SSS*-82



307 mg (0.296 mmol) of the previously obtained *M*-*SSS*-81/*P*-*SSS*-81 mixture was dissolved under inert atmosphere in a 2M solution of $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ in THF (15 mL). The solution was stirred for four days at 65 °C, then additional 8 mL of the borane solution were added and the solution was stirred for 2 more days. After cooling to room temperature, methanol (8 mL) and aqueous 1M HCl (1 mL) were successively added drop wise. The solution was then heated at 40 °C for one day. The solvents were removed under vacuum, the residue was dissolved in chloroform (10 mL), methanol (7 mL) and aqueous 1M HCl (1 mL) and the mixture was stirred for two days at 60 °C. The solvents were removed and the crude products of four parallel reactions were dissolved in chloroform (50 mL) and aqueous 1M NaOH (50 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with chloroform (3 x 40 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (chloroform/methanol/triethylamine 90/10/2) to give *M*-*SSS*-82 and *P*-*SSS*-82 separately as white solids (142 mg, 12% for *M*-*SSS*-82 and 140 mg, 12% for *P*-*SSS*-82).

M-*SSS*-82 hemicryptophane (1st eluted)

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, 497.8 MHz) δ 6.97 (s, 3H, ArH) ; 6.93 (d, 6H, $J = 8.0$ Hz, ArH) ; 6.80 (s, 3H, ArH) ; 6.57 (d, 6H, $J = 8.0$ Hz, ArH) ; 4.74 (d, 3H, $J = 13.7$ Hz, ArCH_2Ar) ; 4.37-4.41 (m, 3H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$) ; 4.30-4.34 (m, 3H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$) ; 4.15-4.21 (m, 6H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$) ; 3.64 (s, 9H, OMe) ; 3.52 (m, 6H, ArCH_2Ar and NCH) ; 2.36 (b, 6H, NCH_2) ; 2.24 (b, 6H, NCH_2) ; 1.19 (d, 9H, $J = 6.5$ Hz, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, 125.2 MHz) δ 157.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 148.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 146.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$) ; 138.2 (C_{Ar}) ; 133.4 (C_{Ar}) ; 132.0 (C_{Ar}) ; 127.5 (C_{Ar}) ; 117.5 (C_{Ar}) ; 115.2 (C_{Ar}) ; 114.0 (C_{Ar}) ; 68.2 (OCH_2) ; 67.4 (OCH_2) ; 57.7 (NCH_2) ; 56.1 (OMe) ; 54.9 (NCH_2) ; 45.6 (NCH) ; 36.6 (ArC_{Ar}) ; 23.6 (CH_3).

ESI-MS m/z : 993.5349 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calculated : 993.5372 for $\text{C}_{60}\text{H}_{73}\text{N}_4\text{O}_9$).

IR (KBr) $\bar{\nu} = 2930, 2863, 2832, 1608, 1509, 1457, 1261, 1218 \text{ cm}^{-1}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -94$ ($c = 0.1$; CH_2Cl_2).

P-*SSS*-82 hemicryptophane (2nd eluted)

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, 497.8 MHz) δ 7.05 (s, 3H, ArH) ; 6.85 (s, 3H, ArH) ; 6.77 (d, 6H, $J = 8.0$ Hz, ArH) ; 6.44 (d, 6H, $J = 8.0$ Hz, ArH) ; 4.78 (d, 3H, $J = 13.6$ Hz, ArCH_2Ar) ; 4.51-4.55 (m, 3H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$) ; 4.36-4.40 (m, 3H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$) ; 4.20-4.24 (m, 3H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$) ; 4.11-4.16 (m,

3H, O(CH₂)₂O) ; 3.65 (s, 9H, OMe) ; 3.57 (d, 3H, J = 13.6 Hz, ArCH₂Ar) ; 3.26 (m, 3H, NCH) ; 2.27-2.40 (m, 8H, NCH₂) ; 2.11 (b, 4H, NCH₂) ; 1.16 (d, 9H, J = 6.5 Hz, CH₃).

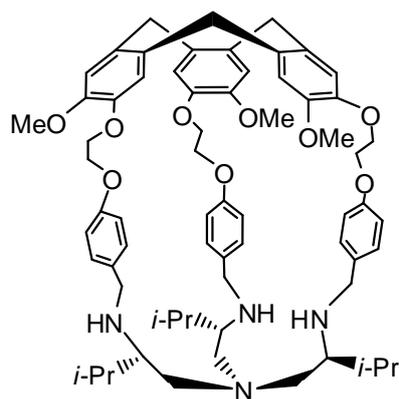
¹³C NMR (CDCl₃, 298 K, 125.2 MHz) δ 157.5 (C_{Ar}O) ; 148.6 (C_{Ar}O) ; 146.4 (C_{Ar}O) ; 138.4 (C_{Ar}) ; 133.0 (C_{Ar}) ; 131.9 (C_{Ar}) ; 127.5 (C_{Ar}) ; 116.9 (C_{Ar}) ; 115.2 (C_{Ar}) ; 113.9 (C_{Ar}) ; 67.9 (OCH₂) ; 67.6 (OCH₂) ; 57.5 (NCH₂) ; 56.0 (OMe) ; 54.3 (NCH₂) ; 45.8 (NCH) ; 36.7 (ArCAr) ; 21.5 (CH₃).

ESI-MS m/z: 993.5370 [M+H]⁺ (calculated : 993.5372 for C₆₀H₇₃N₄O₉).

IR (KBr) $\bar{\nu}$ = 2956, 2854, 1608, 1509, 1457, 1261, 1216 cm⁻¹.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +58$ (c = 0.1 ; CH₂Cl₂).

M-RRR-**82** and *P*-RRR-**82** enantiomers have been synthesized thanks to the same procedure, using *M*-RRR-**82** and *P*-RRR-**82** as reactants. ¹H, ¹³C NMR, ESI-MS and IR spectroscopy gave the same results. Specific rotation analysis gave : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -50$ and $+78$ (c = 0.1 ; CH₂Cl₂) for *M*-RRR-**82** and *P*-RRR-**82** respectively



M-SSS-84

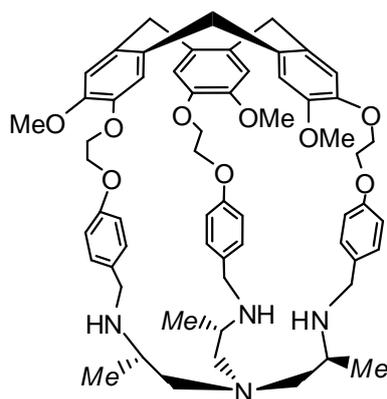
$^1\text{H NMR}$ (CD_2Cl_2 , 298 K, 500.1 MHz): δ 7.14 (s, 3H, ArH); 6.90 (s, 3H, ArH); 6.53 (d, $^3J = 8.80$ Hz, 6H, ArH); 6.24 (d, $^3J = 8.80$ Hz, 6H, ArH); 4.81 (d, $^2J = 13.7$ Hz, 3H); 4.82-4.71 (m, 3H); 4.30-4.27 (m, 3H); 4.23-4.20 (m, 3H); 4.06 (s, 9H, OCH_3 (m, 3H)); 3.40 (d, $^2J = 13.7$ Hz, 3H); 2.78 (d, $J = 13.7$ Hz, 3H); 2.36-2.14 (m, 9H); 1.83 (m, 3H); 0.88 (d, $^3J = 6.93$ Hz, Me); 0.83 (d, $^3J = 6.93$ Hz, Me).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_2Cl_2 , 298 K, 125.7 MHz) δ : 157.4 (C_{Ar}); 147.7 (C_{Ar}); 146.5 (C_{Ar}); 134.0 (C_{Ar}); 132.0 (C_{Ar}); 131.6 (C_{Ar}); 128.5 (C_{ArH}); 115.0 (C_{Ar}); 114.0 (C_{ArH}); 113.5 (C_{ArH}); 68.5 (OCH_2); 65.6 (OCH_2); 60.3 (CH); 55.5 (OCH_3); 50.4; 36.4; 28.0; 18.8 (CH_3); 15.8 (CH_3).

ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{66}\text{H}_{85}\text{N}_4\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1077.6311, found 1077.6305.

IR (KBr) = 3448; 2954; 1608; 1509; 1452; 1257; 1216; 1145; 1091 cm^{-1} .

Mp=307°C.



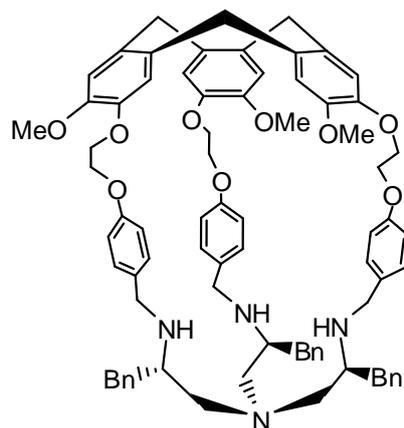
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.30 (s, 3H, ArH); 6.94 (s, 3H, ArH); 6.34 (d, $^3J = 8.50$ Hz, 6H, ArH); 6.10 (d, $^3J = 8.50$ Hz, 6H, ArH); 4.93-4.89 (m, 3H); 4.86 (d, $^2J = 13.7$ Hz, 3H); 4.33-4.24 (m, 9H); 4.12-4.09 (m, 6H); 3.63 (d, $^2J = 13.8$ Hz) 3.54 (s, 9H, OCH_3); 2.49-2.38 (m, 9H); 2.16-2.11 (m, 3H); 0.88 (d, $^3J = 6.18$ Hz, Me).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, 125.7 MHz) δ : 157.7 (C_{Ar}); 147.4 (C_{Ar}); 146.5 (C_{Ar}); 133.4 (C_{Ar}); 131.9 (C_{Ar}); 131.3 (C_{Ar}); 128.9 (C_{ArH}); 115.0 (C_{Ar}); 114.0 (C_{ArH}); 112.9 (C_{ArH}); 69.7 (OCH_2); 65.5; 65.2; 55.2 (OCH_3); 51.2; 50.4; 36.7; 29.7; 17.8.

ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{60}\text{H}_{73}\text{N}_4\text{O}_9$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 993.5372, found 993.5364.

IR (KBr) = 3448; 2958; 2927; 1610; 1511; 1452; 1145; 1089 cm^{-1} .

Mp=312°C.



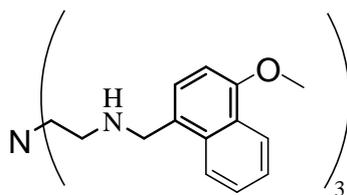
^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, 500.1 MHz): δ 7.23 (s, 3H, ArH); 7.20-7.05 (m, 9H, ArH); 6.99 (d, $^3J = 7.14$ Hz, 6H, ArH); 6.90 (s, 3H, ArH); 6.34 (d, $^3J = 8.57$ Hz, 6H, ArH); 6.12 (d, $^3J = 8.57$ Hz, 6H, ArH); 4.88-4.78 (m, 3H); 4.82 (d, $^2J = 13.7$ Hz, 3H); 4.35-4.15 (m, 9H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.12-4.04 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.64-3.56 (m, 6H, ArCH_2NH); 3.54 (s, 9H, OCH_3); 3.42 (d, $^2J = 13.8$ Hz); 2.73-2.58 (m, 6H, CH_2Ph); 2.33-2.26 (m, 3H, NCHCH_2N); 2.17-2.11 (m, 3H, NCHCH_2N); 1.90-1.82 (m, 3H, NCHCH_2N).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, 125.7 MHz) δ : 157.8 (C_{Ar}); 147.5 (C_{Ar}); 146.5 (C_{Ar}); 139.0 (C_{Ar}); 133.2 (C_{Ar}); 132.0 (C_{Ar}); 131.4 (C_{Ar}); 129.5 (C_{ArH}); 128.8 (C_{ArH}); 128.2 (C_{ArH}); 126.0 (C_{ArH}); 115.0 (C_{ArH}); 114.0 (C_{ArH}); 113.0 (C_{ArH}); 69.5 (OCH_2); 65.6; 61.5; 56.9; 55.4 (OCH_3); 50.2; 38.7; 36.8.

ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{78}\text{H}_{85}\text{N}_4\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1221.6311, found 1221.6305.

IR (KBr) = 3436; 2927; 2850; 1608; 1509; 1452; 1259; 1090 cm^{-1} .

Mp=331°C.



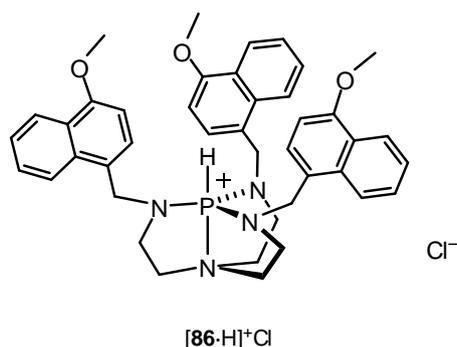
In a round bottom flask, tris(2-aminoethyl)amine (tren) (412 mg; 2.82 mmol) was dissolved in methanol (10 mL) and ice-bath cooled. Then, a solution of aldehyde (2.10 g; 11.3 mmol, 4.0 eq) in a 1:1 (v/v) mixture of chloroform/methanol (10 mL) was added drop-wise. The reaction was slowly warmed to room temperature and stirred overnight. Methanol (10 mL) was then added. Subsequent portions of NaBH₄ (878 mg; 23.2 mmol) were added over a thirty-minute period. Solvents were evaporated. A solution of 10% NaOH in water was added (25 mL), and the resulting mixture was extracted with toluene (3 x 30 mL). The combined organic phases were extracted with HCl 1M (3 x 50mL) and the combined aqueous phases were then basified with an aqueous 10% NaOH solution. The solution was then extracted with toluene (3 x 100 mL) and the organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure to give a pale yellow oil (1.44 g, 78 %).

¹H NMR (CDCl₃, 298 K, 500.1 MHz): δ 8.32-8.30 (m, 3H); 7.96-7.94 (m, 3H); 7.48-7.46 (m, 6H); 7.26 (d, ³J = 7.80 Hz, 3H, ArH); 6.55 (d, ³J = 7.80 Hz, 3H, ArH); 4.07 (s, 6H ArCH₂N); 3.93 (s, 9H, ArOCH₃); 2.76 (t, ³J = 5.97 Hz, 6H, NCH₂CH₂N); 2.65 (t, ³J = 5.97 Hz, 6H, NCH₂CH₂N).

¹³C NMR (CDCl₃, 298 K, 125.7 MHz) δ : 154.9 (C_{Ar}) ; 132.6 (C_{Ar}) ; 127.5 (C_{Ar}) ; 126.6 (C_{Ar}H) ; 126.1 (C_{Ar}H) ; 125.9 (C_{Ar}) ; 125.0 (C_{Ar}H) ; 123.4 (C_{Ar}H) ; 122.6 (C_{Ar}H) ; 103.1 (C_{Ar}H) ; 55.4 (OCH₃) ; 54.4 ; 51.0 ; 47.5.

ESI-HRMS *m/z* calcd for C₄₂H₄₉N₄O₃ [M+H]⁺ 657.3799, found 657.3776.

Mp=122°C.



Compound [86·H⁺]Cl⁻.

In an ice-bath cooled round bottom flask, tris(dimethylamino)phosphine (0.273 mL, 1.50 mmol) was dissolved in acetonitrile (15 mL). Phosphorus trichloride (65 μ L, 0.75 mmol) was then added drop-wise. The reaction mixture was vigorously stirred at 0 °C for 0.5 h, and a solution of ligand (1.338 g; 2.04 mmol) in acetonitrile (10 mL) was added drop-wise. The reaction mixture was then stirred overnight at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude compound was chromatographed on silica gel eluting with CHCl₃/MeOH 15/1 to give pure [86·H]⁺Cl⁻ as an off-white powder (663 mg; 45 % yield).

ESI-HRMS m/z calcd for C₄₂H₄₆N₄O₃P [M]⁺ 685.3302, found 685.3271.

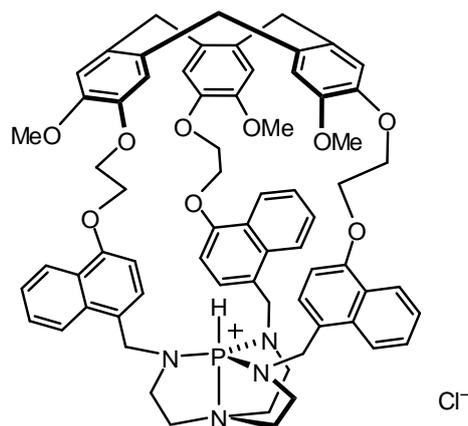
¹H NMR (CDCl₃, 298 K, 500.1 MHz): δ 8.34 (d, ³J = 8.10 Hz, 3H, ArH); 7.75 (d, ³J = 8.12 Hz, 3H, ArH); 7.52-7.45 (m, 6H); 7.18 (d, ³J = 7.81 Hz, 3H, ArH); 6.71 (d, ³J = 7.81 Hz, 3H, ArH); 6.04 (d, ¹J_{P-H} = 494 Hz, 1H, PH); 4.42 (d, ³J_{P-H} = 14.47 Hz, 6H ArCH₂N); 4.00 (s, 9H, ArOCH₃); 3.71-3.68 (m, 6H, NCH₂CH₂N); 3.19-3.15 (m, 6H, NCH₂CH₂N).

¹³C NMR (CDCl₃, 298 K, 125.7 MHz): δ 155.4 (C_{Ar}); 131.9 (C_{Ar}); 126.8 (C_{Ar}H); 126.0 (C_{Ar}); 125.8 (C_{Ar}H); 125.3 (C_{Ar}H); 124.0 (C_{Ar}); 123.0 (C_{Ar}H); 122.4 (C_{Ar}H); 103.2 (C_{Ar}H); 55.6 (OCH₃); 49.0 (ArCH₂N); 47.5 (NCH₂CH₂N); 39.9 (NCH₂CH₂N).

³¹P NMR (298 K, CDCl₃) δ : -16.8 (d, ¹J_{P-H} = 494 Hz).

IR (KBr) = 1584;1461; 1391; 1272; 1113; 1087 cm⁻¹.

Mp= 320°C.



[85·H]⁺Cl⁻

Compound [85·H⁺]Cl⁻.

In an ice-bath cooled round bottom flask, tris(dimethylamino)phosphine (0.151 mL; 0.83 mmol) was dissolved in acetonitrile (14 mL) and phosphorous trichloride (0.040 mL; 0.47 mmol) was then added drop-wise. The reaction mixture was vigorously stirred at 0°C for 0.5 h, and a solution of hemicryptophane **57** (898 mg; 0.816 mmol) in acetonitrile (7 mL) was added dropwise. The mixture was then heated to 40°C for 2 days. The solvent was then removed under vacuum and the residue was purified by column chromatography eluting with CH₂Cl₂/MeOH (15/2) to give pure [85·H]⁺Cl⁻ (226 mg; 24% yield) as a light brown solid.

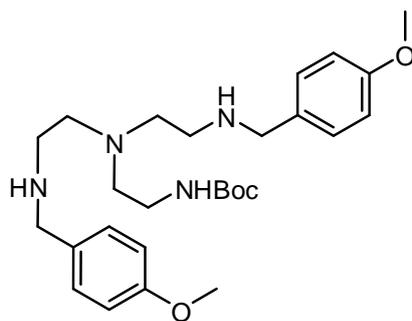
¹H NMR (C₂D₂Cl₄, 362 K, 501.1 MHz): δ 7.54 (broad, 3H); 7.15 (broad, 3H); 6.92 (s, 3H, ArH); 6.80 (broad, 6H); 6.68 (s, 3H, ArH); 6.48 (broad, 3H); 6.24 (d, *J* = 7.78 Hz); 5.41 (d, ¹*J*_{P-H} = 509 Hz, 1H, P-H); 4.74 (d, ²*J* = 13.7 Hz, 3H); 4.44-4.41 (m, 3H, OCH₂CH₂); 4.30-4.23 (m, 9H, OCH₂CH₂); 4.03 (t, *J* = 15.97 Hz, 3H); 3.90 (t, *J* = 15.97 Hz, 3H); 3.53-3.49 (m, 9H); 3.25 (s, 9H, OCH₃); 3.25-3.16 (m, 6H).

¹³C NMR (CDCl₃, 298 K, 125.7 MHz): δ 154.2; 149.5; 146.6; 134.2; 132.5; 131.8; 126.9; 126.0; 125.1; 123.6; 122.8; 122.3; 119.4; 116.5; 114.8; 103.5; 68.6; 67.2; 56.0; 50.3; 47.8; 36.7.

³¹P NMR (298 K, CDCl₃) δ : -28.5 (d, ¹*J*_{P-H} = 509 Hz).

ESI-HRMS *m/z* calcd for C₆₉H₇₀N₄O₉P [M]⁺ 1129.4875, found 1129.4833.

IR (KBr) = 1582; 1507; 1460; 1394; 1264; 1086; 722 cm⁻¹.



86

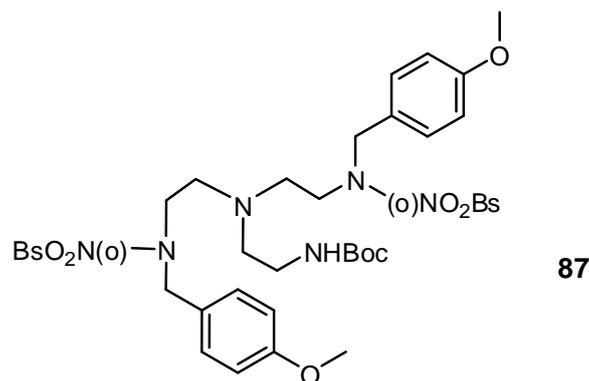
Compound 86

p-anisaldehyde (9.6 mL, 78.9 mmol) was added to a solution of protected tren **85** (8.00 g, 32.5 mmol) in 250 mL of methanol. The reaction mixture was stirred overnight. NaBH₄ (5.96 g, 157.8 mmol) was then added to the ice-cooled solution. The mixture was then allowed to warm up to room temperature and the solvent was then evaporated. 10% aqueous NaOH (250 mL) was then added and the mixture was extracted with dichloromethane (3×200 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under vacuum. The crude compound was purified by column chromatography on silica gel using a 90:10:2 mixture of dichloromethane, methanol and triethylamine as eluent to give compound **86** as a yellow oil (12.18 g, 77% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 298 K, 500.1 MHz) δ 7.22 (d, 4H, ³J=8.77 Hz, ArH) ; 6.84 (d, 4H, ³J = 8.77 Hz, ArH) ; 3.78 (s, 6H, OCH₃) ; 3.70 (s, 4H, NCH₂Ar) ; 2.66-2.63 (m, 5H, NCH₂CH₂N) ; 2.60-2.57 (m, 5H, NCH₂CH₂N) ; 2.55-2.53 (m, 2H, NCH₂CH₂N) ; 1.43 (broad, 9H, NBoc).

¹³C NMR (CDCl₃, 298 K, 125.7 MHz) δ 158.7 (C=O) ; 156.3 (C_{Ar}) ; 131.9 (C_{Ar}) ; 129.5 (C_{Ar}H) ; 113.9 (C_{Ar}H) ; 78.9 ; (C(CH₃)₃) ; 55.3 (OCH₃) ; 54.1 (NCH₂Ar) ; 54.0 (NCH₂CH₂N). 53.1 (NCH₂CH₂N). 46.8 (NCH₂CH₂N) ; 39.07 (NCH₂CH₂N) ; 28.5 (-CH₃)₃.

ESI-MS *m/z* obsd 487.3271 ([M+H]⁺, calcd 486.3206 for C₂₇H₄₂N₄O₄).



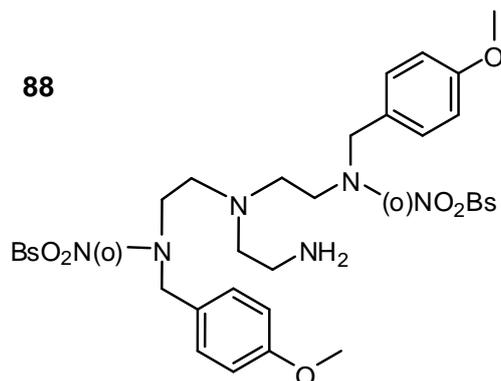
Compound 87

To an ice-cooled solution of compound **86** (12.182 g, 25.03 mmol) in 80 mL of dry THF was added triethylamine (9.8 mL, 72.58 mmol). *o*-nitrobenzenesulfonylchloride (12.594 g, 56.82 mmol) was then added portionwise to the mixture. The reaction mixture was then allowed to warm up to room temperature and was stirred overnight. The solvent was removed under vacuum and the residue was dissolved with 10% aqueous K_2CO_3 (250 mL) and the mixture was extracted with dichloromethane (3×250 mL). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvent was removed under vacuum. The crude compound was purified by column chromatography on silica gel using a 98:2 mixture of dichloromethane and methanol as eluent to give compound **87** as a yellow oil (17.34 g, 77% yield).

1H NMR ($CDCl_3$, 298 K, 500.1 MHz) δ 7.95 (d, 2H, $^3J=7.60$ Hz); 7.70-7.63 (m, 6H, ArH); 7.14 (d, 4H, $^3J=8.59$ Hz, ArH); 6.81 (d, 4H, $^3J = 8.59$ Hz, ArH); 4.36 (s, 4H, NCH_2Ar); 3.77 (s, 6H, OCH_3); 3.17 (t, 4H, $^3J=7.50$ Hz, NCH_2CH_2N); 2.90-2.89 (m, 2H, NCH_2CH_2N); 2.30-2.27 (m, 6H, NCH_2CH_2N); 1.43 (broad, 9H, NBoc).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 298 K, 125.7 MHz) δ 159.5 (C=O); 156.0 (C_{Ar}); 148.0 (C_{Ar}); 133.5 ($C_{Ar}H$); 133.4 ($C_{Ar}H$); 131.9 ($C_{Ar}H$); 130.9 ($C_{Ar}H$); 129.9 ($C_{Ar}H$); 127.4 (C_{Ar}); 124.2 ($C_{Ar}H$); 114.2 ($C_{Ar}H$); 79.0 ($C(CH_3)_3$); 55.3 (OCH_3); 53.9 (NCH_2Ar); 52.3 (NCH_2CH_2N); 51.8 (NCH_2CH_2N); 45.5 (NCH_2CH_2N); 38.3 (NCH_2CH_2N); 28.4 ($-CH_3$)₃.

ESI-MS m/z obsd 857.2809 ($[M+H]^+$), calcd 857.2844 for $C_{39}H_{49}N_6O_{12}S_2$.



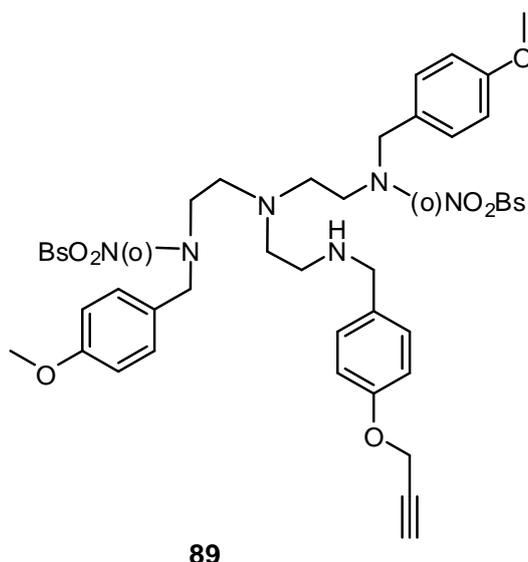
Compound 88

To an ice-cooled solution of compound **87** (17.24 g, 20.12 mmol) in 135 mL of dichloromethane was added 135 mL of trifluoroacetic acid. The reaction mixture was stirred for one hour at 0°C and then let warm up to room temperature. The solvents were evaporated. Aqueous 10% NaOH was added and the mixture was extracted with dichloromethane (3×250 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under vacuum to give 14.71 g of a yellow oil (96.6 %), which was then used without further purification.

¹H NMR (CDCl₃, 298 K, 500.1 MHz) δ 7.98 (d, 2H, ³J=7.60 Hz) ; 7.67-7.60 (m, 6H, ArH) ; 7.14 (d, 4H, ³J=8.73 Hz, ArH) ; 6.80 (d, 4H, ³J = 8.73 Hz, ArH) ; 4.35 (s, 4H, NCH₂Ar) ; 3.76 (s, 6H, OCH₃) ; 3.25 (t, 3H, ³J=7.22 Hz, NCH₂CH₂N) ; 2.66 (t, 2H, ³J=5.50 Hz, NCH₂CH₂N) ; 2.45-2.43 (m, 3H, NCH₂CH₂N) ; 2.29 (t, 4H, ³J=7.22 Hz, NCH₂CH₂N).

¹³C NMR (CDCl₃, 298 K, 125.7 MHz) δ 159.5 (C_{Ar}) ; 148.0 (C_{Ar}) ; 133.6 (C_{Ar}H) ; 133.1 (C_{Ar}) ; 132.1 (C_{Ar}H) ; 131.9 (C_{Ar}H) ; 130.9 (C_{Ar}H) ; 130.0 (C_{Ar}H) ; 129.9 (C_{Ar}H) ; 127.4 (C_{Ar}) ; 124.2 (C_{Ar}H) ; 114.2 (C_{Ar}H) ; 55.3 (OCH₃) ; 54.0 (NCH₂Ar) ; 52.4 (NCH₂CH₂N). 51.7 (NCH₂CH₂N) ; 45.8 (NCH₂CH₂N) ; 38.5 (NCH₂CH₂N).

ESI-MS *m/z* obsd 757.2315 ([M+H]⁺, calcd 757.2320 for C₃₄H₄₁N₆O₁₀S₂).



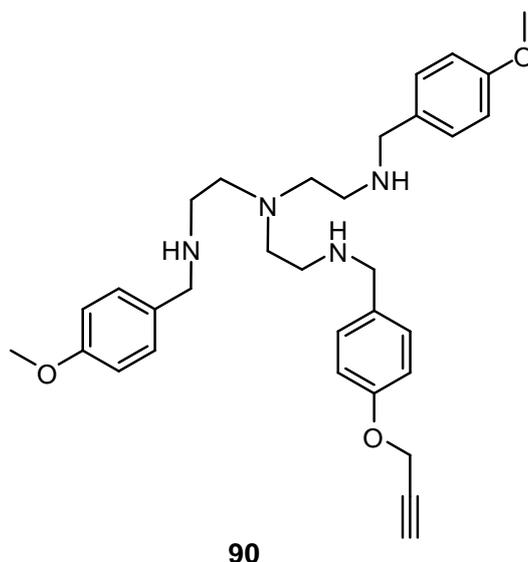
Compound 89

p-propargyloxybenzaldehyde (3.708, 23.15 mmol) were added to a solution of compound **88** (14.60 g, 19.29 mmol) in 80 mL of methanol. The reaction mixture was stirred overnight. NaBH₄ (1.751 g, 46.30 mmol) was then added to the ice-cooled solution. The mixture was then allowed to warm up to room temperature and the solvent was then evaporated. 10% aqueous NaOH (250 mL) was then added and the mixture was extracted with dichloromethane (3×200 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under vacuum. The crude compound was purified by column chromatography on silica gel using a 96:4 mixture of dichloromethane and methanol as eluent to give compound **89** as a yellow oil (16.19 g, 93% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 298 K, 500.1 MHz) δ 7.95-7.93 (m, 2H, ArH) ; 7.70-7.61 (m, 6H, ArH) ; 7.30 (d, 2H, ³J=8.54 Hz, ArH) ; 7.10 (d, 4H, ³J = 8.73 Hz, ArH) ; 6.91 (d, 2H, ³J=8.65 Hz, ArH) ; 6.78 Hz (d, 4H, ³J=8.73 Hz) ; 4.66 (d, 2H, ³J=2.35 Hz) ; 4.33 (s, 4H, NCH₂Ar) ; 3.75 (s, 8H, OCH₃, NCH₂Ar) ; 3.17 (t, 4H, ³J=7.30 Hz, NCH₂CH₂N) ; 2.51 (t, 1H, ³J = 2.35 Hz, C≡C-H) ; 2.48 (t, 4H, ³J = 2.35 Hz, NCH₂CH₂N) ; 2.29 (t, 4H, ³J = 7.30 Hz, NCH₂CH₂N).

¹³C NMR (CDCl₃, 298 K, 125.7 MHz) δ 159.5 (C_{Ar}) ; 157.2 (C_{Ar}) ; 148.0 (C_{Ar}) ; 133.3 (C_{Ar}) ; (133.6 (C_{Ar}H) ; 133.2 (C_{Ar}) ; 132.0 (C_{Ar}H) ; 130.9 (C_{Ar}H) ; 130.0 (C_{Ar}H) ; 128.6 (C_{Ar}H) ; 127.4 (C_{Ar}) ; 124.3 (C_{Ar}H) ; 115.0 (C_{Ar}H) ; 114.2 (C_{Ar}H) ; 78.6 (C≡C-H) ; 75.7 (C≡C-H) ; 55.9 (OCH₂C≡H) ; 55.3 (OCH₃) ; 53.5 (NCH₂Ar) ; 52.6 (NCH₂N) ; 52.3 (NCH₂CH₂N) . 51.7 (NCH₂CH₂N) ; 46.1 (NCH₂CH₂N) ; 45.7 (NCH₂CH₂N).

ESI-MS *m/z* obsd 901.2873 ([M+H]⁺, calcd 901.2895 for C₄₄H₄₉N₆O₁₁S₂).



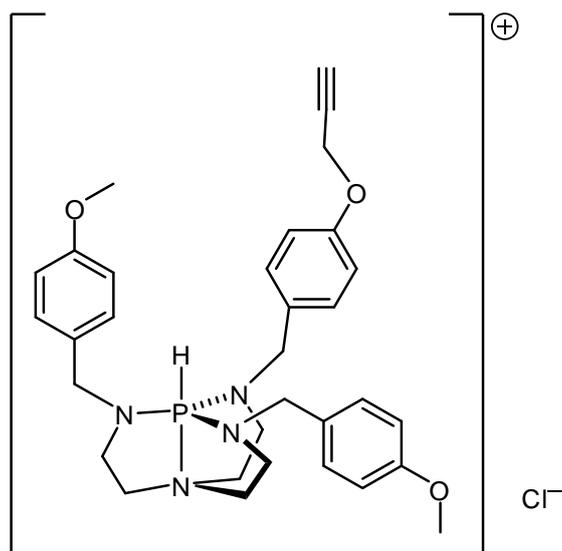
Compound 90

To a solution of compound **89** (16.09 g, 17.86 mmol) in 300 mL of DMF was added Na_2CO_3 (18.08g, 170.5 mmol). Thiophenol (10.1 mL, 98.68 mmol) was added under vigorous stirring. The reaction mixture was heated to 50°C for 24 h. The solvent was evaporated and water (300 mL) was added to the residue and the mixture was extracted with dichloromethane (3×300 mL). The solvent was evaporated up to 200 mL and the organic phase was extracted with 1N aqueous HCl. NaOH pellets were added to the combined aqueous phases until pH 12 was reached. The solution was extracted with dichloromethane (3×200 mL). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvent was removed under vacuum to give 5.433 g (57%) of compound **90** as yellow oil, which was then used without further purification.

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, 500.1 MHz) δ 7.19-7.15 (m, 6H, ArH) ; 6.87 (d, 2H, $^3J = 8.58$ Hz, ArH) ; 7.81 (d, 4H, $^3J = 8.65$ Hz, ArH) ; 4.62 (d, 2H, $^4J = 2.35$ Hz, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$) ; 3.77 (s, 6H, OCH_3) ; 3.66 (s, 6H, NCH_2Ar) ; 2.66 (t, 6H, $^3J = 5.50$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 2.58 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 2.49 (t, 1H, $^3J = 2.35$ Hz, $\text{C}\equiv\text{C-H}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, 125.7 MHz) δ 158.7 (C_{Ar}) ; 156.7 (C_{Ar}) ; 132.9 (C_{Ar}) ; 131.8 (C_{ArH}) ; 129.5 (C_{ArH}) ; 129.5 (C_{ArH}) ; 114.8 (C_{ArH}) ; 113.8 (C_{ArH}) ; 78.6 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) ; 75.6 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) ; 55.8 ($\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C-H}$) ; 55.3 (OCH_3) ; 54.1 (NCH_2Ar) ; 54.0 (NCH_2Ar) ; 53.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 46.9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 46.8 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$).

ESI-MS m/z obsd 531.3318 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd 531.3330 for $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_3$).



91

Compound 91

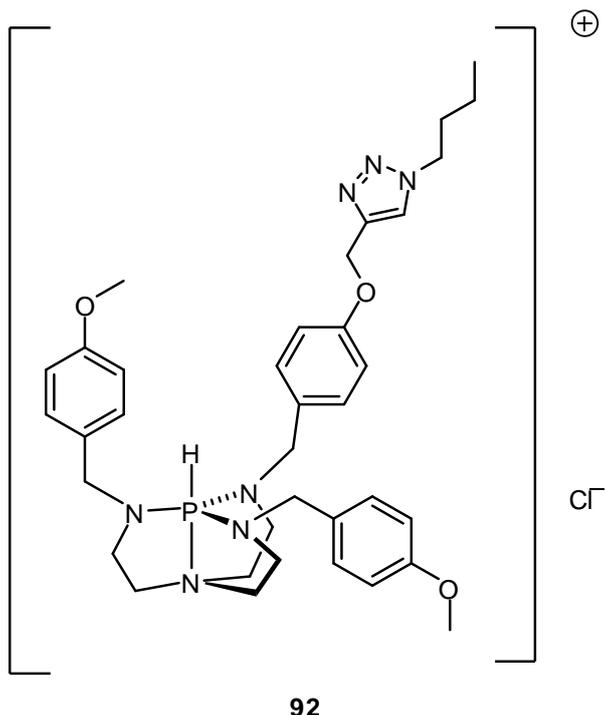
In an ice-bath cooled round bottom flask, tris(dimethylamino)phosphine (1.340 mL, 7.37 mmol) was dissolved in acetonitrile (70 mL). Phosphorus trichloride (0.322 mL, 3.69 mmol) was then added drop-wise. The reaction mixture was vigorously stirred at 0 °C for 0.5 h, and a solution of **90** (5.33 g; 10.05 mmol) in acetonitrile (35 mL) was added drop-wise. The reaction mixture was then stirred for 2 days at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting yellow oil was purified by column chromatography on silica gel using a 15:1 mixture of dichloromethane and methanol as eluent to give compound **91** as an orange oil (3.41 g, 60 % yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K, 500.1 MHz) δ 7.08 (d, 2H, $^3J=8.64$ Hz, ArH) ; 7.06 (d, 4H, $^3J=8.60$ Hz, ArH) ; 6.94 (d, 2H, $^3J=8.64$ Hz, ArH) ; 6.85 (d, 4H, $^3J=8.68$ Hz) ; 5.79 (d, 1H, $^1J_{\text{P-H}}=497$ Hz) ; 4.68 (d, 2H, $^4J=2.38$ Hz, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$) ; 4.11 (d, $^3J_{\text{P-H}}=16.90$ Hz, 2H, ArCH₂N) ; 4.06 (d, $^3J_{\text{P-H}}=17.10$ Hz, 4H, ArCH₂N) ; 3.80 (s, 6H, OCH_3) ; 3.60-3.58 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 3.07-3.03 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 2.53 (t, 1H, $^4J=2.35$ Hz, $\text{C}\equiv\text{C-H}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 298 K, 125.7 MHz) δ 158.7 (C_{Ar}) ; 156.7 (C_{Ar}) ; 132.9 (C_{Ar}) ; 131.8 (C_{ArH}) ; 129.5 (C_{ArH}) ; 129.5 (C_{ArH}) ; 114.8 (C_{ArH}) ; 113.8 (C_{ArH}) ; 78.6 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) ; 75.6 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$) ; 55.8 ($\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{H}$) ; 55.3 (OCH_3) ; 54.1 (NCH_2Ar) ; 54.0 (NCH_2Ar) ; 53.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 46.9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; 46.8 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 298 K, 202.4 MHz): δ -12.13 (d, $^1J_{\text{P-H}}=497$ Hz).

ESI-MS m/z obsd 559.2829 [M] $^+$, calcd 559.2833 for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3\text{P}^+$.



Compound 92

To a solution of compound **91** (274 mg, 0.460 mmol) in 6 mL of dichloromethane was added diisopropylethylamine (0.5 mL, 2.76 mmol), 92 mg of azidobutane (0.92 mmol) and a catalytic quantity of CuI. The reaction mixture was stirred overnight. The organic phase was washed with a diluted aqueous ammonia solution, 2 times with water, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under vacuum. The crude compound was purified by column chromatography on silica gel using a 10:1 mixture of dichloromethane and methanol as eluent to give compound **92** as a brown oil (220 mg, 69% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 298 K, 500.1 MHz) δ 7.65 (s, triazole), 7.11-7.08 (m, 6H, ArH); 6.98 (d, 2H, ³J=8.52 Hz, ArH); 6.87 (d, 4H, ³J=8.56 Hz, ArH); 5.79 (d, 1H, ¹J_{P-H}=497 Hz); 5.21 (s, 2H, OCH₂triazole); 4.37 (t, 2H, ³J=7.33 Hz, triazoleCH₂); 4.13 (d, ³J_{P-H} = 16.92 Hz, 6H, ArCH₂N); 3.81 (s, 6H, OCH₃); 3.52 (broad, 6H, NCH₂CH₂N); 3.10 (broad, 6H, NCH₂CH₂N); 1.90 (q, 2H, ³J=7.43 Hz, triazoleCH₂CH₂); 1.37 (sex, 2H, ³J=7.45 Hz, triazoleCH₂CH₂CH₂); 0.96 (t, 3H, ³J=7.45, triazoleCH₂CH₂CH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 298 K, 125.7 MHz) δ 159.4 (C_{Ar}); 158.2 (C_{Ar}); 143.9 (C_{Ar}); 129.9 (C_{Ar}H); 129.2 (C_{Ar}); 129.0 (C_{Ar}H); 123.0 (triazoleC_{Ar}H); 115.5 (C_{Ar}H); 114.6 (C_{Ar}H); 62.3 (OCH₂triazole); 55.6 (OCH₃); 51.1 (NCH₂Ar); 50.4 (triazoleCH₂); 47.9 (NCH₂CH₂N); 39.5 (NCH₂CH₂N); 32.4 (triazoleCH₂CH₂); 19.9 (triazoleCH₂CH₂CH₂); 13.6 (triazoleCH₂CH₂CH₂CH₃).

³¹P NMR (CDCl₃, 298 K, 202.4 MHz): δ -12.19 (d, ¹J_{P-H} = 497 Hz).

ESI-MS *m/z* obsd 658.3602 [M]⁺, calcd 658.3629 for C₃₆H₄₉N₇O₃P⁺.

Catalysis

Cycloaddition of Hydroxy Pyrone and N-Methyl Maleimide: In a 10 ml round bottom flask, 30 mg (0,268 mmol) of the hydroxy pyrone, dibromomesitylene (as an internal standard) and 1mol% of base catalyst were successively added, followed by 1 mL of THF before stirring of the whole mixture. Then, 30 mg (0,270 mmol) of N-methyl maleimide were added and the reaction was allowed to proceed. After 15 minutes, 5 microliters of a 4 M HCl solution in 1,4-dioxane were added in order to quench the reaction. Volatiles were reduced in vacuo and the final solid residue was dissolved in DMSO- d_6 to allow the estimation of the reaction yield via NMR quantification.

Cycloaddition of Hydroxy Pyrone and Dimethyl fumarate: In a 10 ml round bottom flask, 30 mg (0,268 mmol) of the hydroxy pyrone, dibromomesitylene (as an internal standard) and 1mol% of superbases catalyst were successively added, followed by 1 mL of THF before stirring of the whole mixture. Then, 30 mg (0,270 mmol) of dimethyl fumarate were added and the reaction was allowed to proceed. After 15 minutes, 5 microliters of a 4 M HCl solution in 1,4 dioxane were added in order to quench the reaction. Volatiles were reduced in vacuo and the final solid residue was dissolved in CDCl₃ to allow the estimation of the reaction yield via NMR quantification.

Cycloaddition of Anthrone and N-Methyl Maleimide: In a 10 mL round bottom flask, 25 mg (0,129 mmol) of anthrone, dibromomesitylene (as an internal standard) and 1mol% of superbases catalyst were successively added. The round bottom flask was put in an ice-bath and 1,2 mL of THF were added before stirring of the whole mixture. Then, 14.3 mg (0,129 mmol) of N-methyl maleimide were added and the reaction was allowed to proceed. After 10 minutes, 5 microliters of a 4 M HCl solution in 1,4 dioxane were added in order to quench the reaction. Volatiles were removed in vacuo and the final solid residue was dissolved in CDCl₃ to allow the determination of the reaction yield via NMR quantification.

Cycloaddition of Anthrone and Dimethyl Fumarate: In a 10 mL round bottom flask, 25 mg (0,129 mmol) of anthrone, dibromomesitylene (as an internal standard) and 1mol% of superbases catalyst were successively added, followed by 1 mL of THF. Then, 18.6 mg (0,129) mmol of dimethyl fumarate were added and the reaction was allowed to proceed. After 1 hour, 5 microliters of a 4 M HCl solution in 1,4 dioxane were added in order to quench the reaction. Volatiles were removed in vacuo and the final solid residue was dissolved in CDCl₃ to allow the estimation of the reaction yield via NMR quantification.

General procedure for silylation of alcohols: In a 5 ml round bottom flask, 2-methoxynaphthalene (as an internal standard), 13.3 mg of TBDMSCl (0.0806 mmol), 9 mg of Et₃N (0.0886 mmol), 10 mol% of the superbases catalyst (0.00805 mmol), 500 μ L of CD₃CN and finally alcohol (0.0805 mmol) were successively added. Aliquots were withdrawn from the reaction mixture and quenched with 5 microliters of a 4 M HCl solution in 1,4 dioxane and dissolved in CD₃CN to allow estimation of the reaction yield via ¹H NMR quantification.

Catalytic procedures for the synthesis of cyclic carbonates

General remarks

The toluene was synthesis grade and dried over 4Å molecular sieves prior to use. The stirring in the reaction vessel was performed at a stirring speed of 1000 rounds min^{-1} . Yields were estimated from the ^1H NMR spectra using 2,4-dibromo-mesitylene as an internal standard. The ^1H and ^{31}P NMR spectra were recorded with a Bruker *Avance 300* spectrometer at 300 and 120 MHz respectively.

Reactions were carried out in a 5 mL Schlenk tube equipped with a rubber septum. In a typical run, the reactor was charged with the required quantity of styrene oxide, 0.05 mmol of catalyst, toluene (if required, 1 mL) and 2,4-dibromo-mesitylene (internal standard). Carbon dioxide was first bubbled into the solution for five minutes to saturate the liquid phase. A balloon filled with carbon dioxide was then connected to the Schlenk through a needle to maintain a constant atmosphere of carbon dioxide during the course of the reaction. The mixture was placed in a thermostatic oil bath at the required temperature. Aliquots were withdrawn through the septum port, dissolved in CDCl_3 and analyzed by ^1H NMR.

In the case of the long period stability studies, after each 24 hour period, after analysis of an aliquot by ^1H NMR, the reaction mixture was cooled to room temperature. Based on the SO integrated intensity in the NMR spectrum, additional substrate was added to the mixture to re-establish the initial substrate to catalyst ratio. Carbon dioxide was bubbled through the solution for fifteen minutes at room temperature, the CO_2 reservoir was connected to the reaction vessel, and it was returned to the thermostatic bath.

Procedure for the catalytic activity of immobilized catalyst

The azaphosphatrane-immobilized catalyst **[91]@SBA-15** (597 mg containing 0,05 mmol of azaphosphatrane) or compound **92** (34.7 mg, 0.05 mmol), epichlorhydrin (392 μL , 5 mmol), dibromomesitylene (as internal standard) were loaded into a 30 mL stainless autoclave, then the reactor was flushed three times at room temperature with 10 bar of CO_2 to remove air from the vessel before further charged to 20 bar of CO_2 and raised to 80°C. After 24 h, the reactor was cooled to room temperature and then with an ice bath before the pressure was released. In the case of the immobilized catalyst, the solid was washed with chloroform and the mixture was centrifuged and the supernatant was collected. The procedure was repeated three times. The solvent was evaporated to allow estimation of the reaction yield by ^1H NMR. In the case of the heterogeneous catalysis, a sample of the reaction mixture was withdrawn and analyzed by ^1H NMR to determine the conversion.

Annexes

Annexe A1

General procedure for the determination of pK_a

To a solution of **16** (15.2 mg 0.070 mmol) in dry CD_3CN (0.40 mL) in an NMR tube was added about 0.011 mmol of the azaphosphatrane. The thermodynamic equilibration was reached once the values of the integration of the ^{31}P NMR signals were constant. The $pK_a = -\log K_a$ was then calculated.

Kinetic experiments

Rate constants of proton transfer for **68** and **70** were determined using the same procedure as those described for pK_a measurement, except that ^{31}P and 1H NMR spectra were taken at different times. The values of the integration of the NMR signals were substituted for the concentrations of the individual species.

- Kinetic study of azaphosphatrane hemicryptophane $[68 \cdot H]^+ Cl^-$

$[5]/[5 \cdot H^+]$	t (min)	$d([68]/[68 \cdot H^+])/dt$	$1+[68]/[68 \cdot H^+]$	$[16 \cdot D^+]/[16]$	$k_1 K_e / K_a^{[16 \cdot H]^+}$
0,0338947	12		1,0338947	3,8184955	
0,09569377	35	0,00268692	1,09569377	3,3869	0,00830553
0,1562744	55	0,00302903	1,1562744	3,7329	0,00977888
0,214241	79	0,00241528	1,214241	4,47189	0,00889514
0,320607	102	0,00420461	1,310947	4,3411512	0,0139234
0,429756	178	0,00454788	1,429756	6,24325	0,019859
0,496184	201	0,00288817	1,496184	7,208874	0,01391572
0,56135	225	0,00271525	1,56135	7,5183946	0,01307479
0,62511	249	0,00265667	1,62511	8,34483	0,0136418
0,737802	273	0,0046955	1,737802	9,3687928	0,02531426
0,78264	320	0,00166923	1,78264	10,4747977	0,00980842
0,97934464	368	0,00125634	1,97934464	15,117	0,00959514
1,39881855	465	0,00282691	2,39881855	19,1917245	0,02261666
1,5090057	533	0,0016204	2,5090057	28,53841	0,01843105
				average	0,01439691

$$k_1 \frac{K_e}{K_a^{1 \cdot H^+}} = 2.399 \cdot 10^{-4} L \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}$$

$$k_1 = 4.791 \cdot 10^{-5} L \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}$$



$$k_1 = 4.791 \cdot 10^{-5} L \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}$$

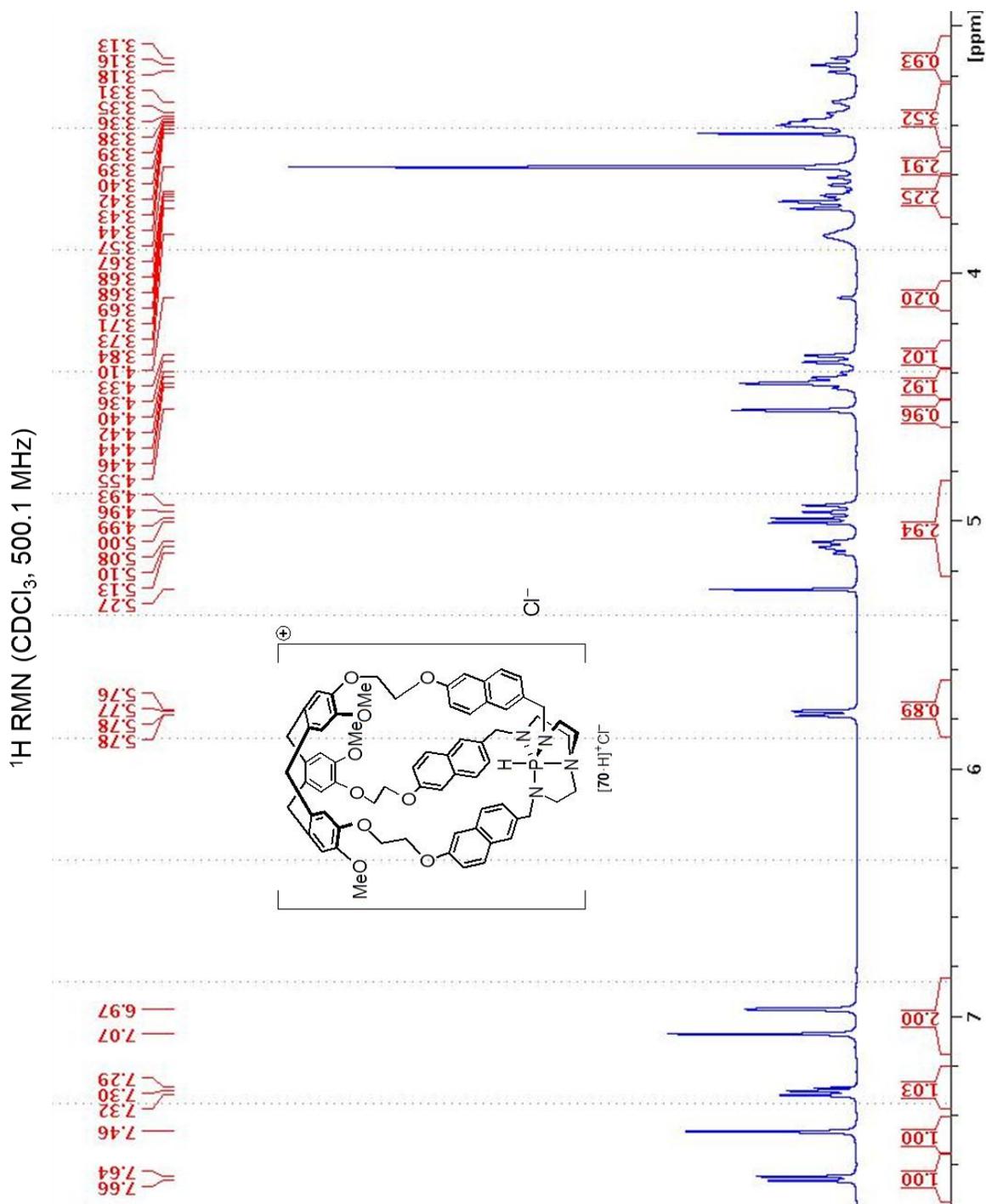
$$k_{-1} = \frac{K_e}{K_a^{5 \cdot H^+}} k_1 = 6.77 \cdot 10^{-6} L \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}$$

$$(with K_e = 10^{-32.2})$$

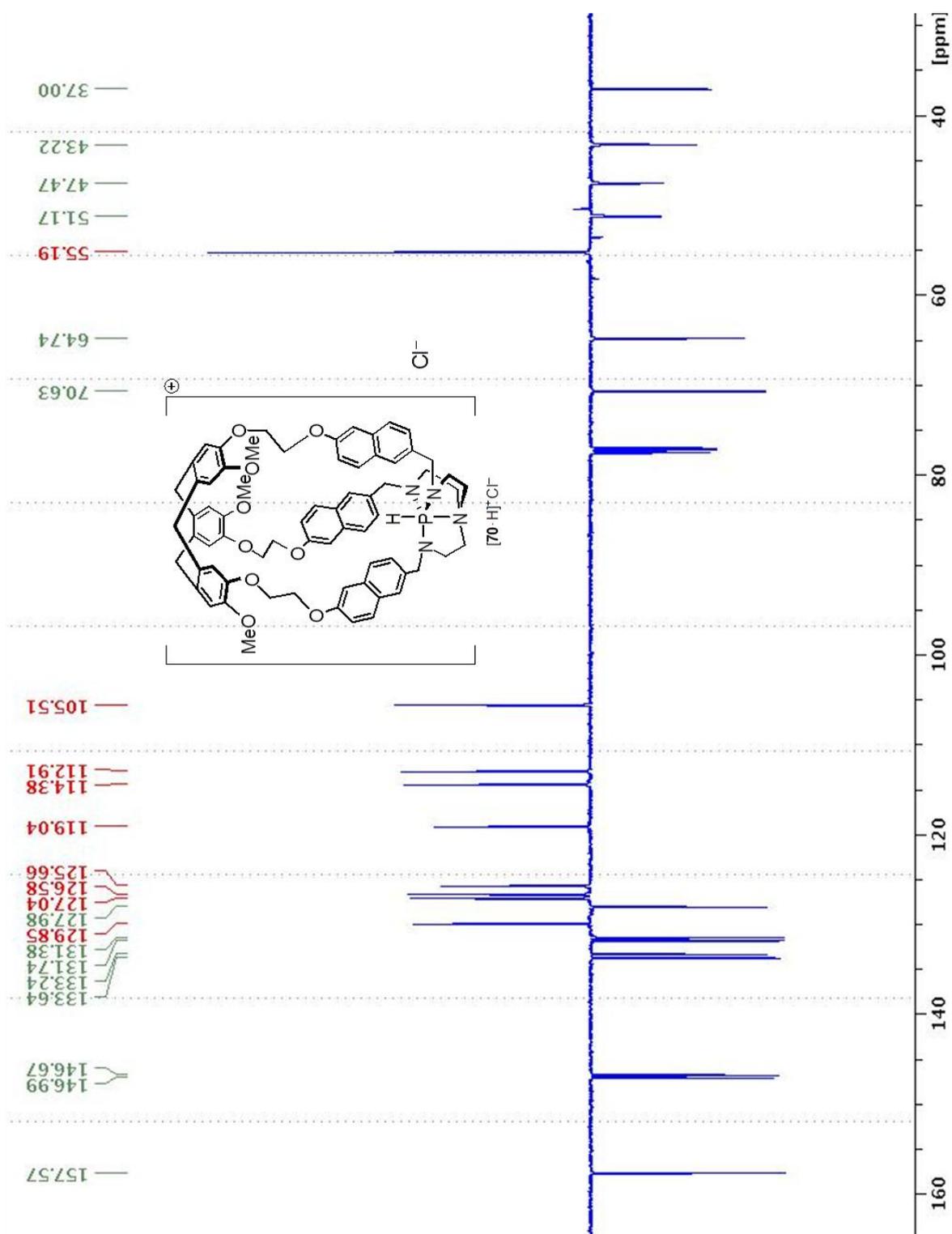
• Kinetic study of azaphosphatrane hemicryptophane $[70 \cdot H^+]Cl^-$

$[7]/[7H^+]$	t (min)	$d([70]/[70 \cdot H^+])/dt$	$1+[70]/[70H^+]$	$[16D^+]/[16]$	k_1K_e/Ka^{16H^+}
0,12301957	0		1,12301957	1,1223	
0,17892311	800	6,98794E-05	1,17892311	1,1756	$6,96824 \cdot 10^{-5}$
0,23154683	1600	6,57796E-05	1,23154683	1,1479	$6,13119 \cdot 10^{-5}$
0,26895147	2244	5,80817E-05	1,26895147	1,1327	$5,18453 \cdot 10^{-5}$
0,31658964	2992	6,36874E-05	1,31658964	1,1951	$5,78106 \cdot 10^{-5}$
				average	$6.016 \cdot 10^{-5}$

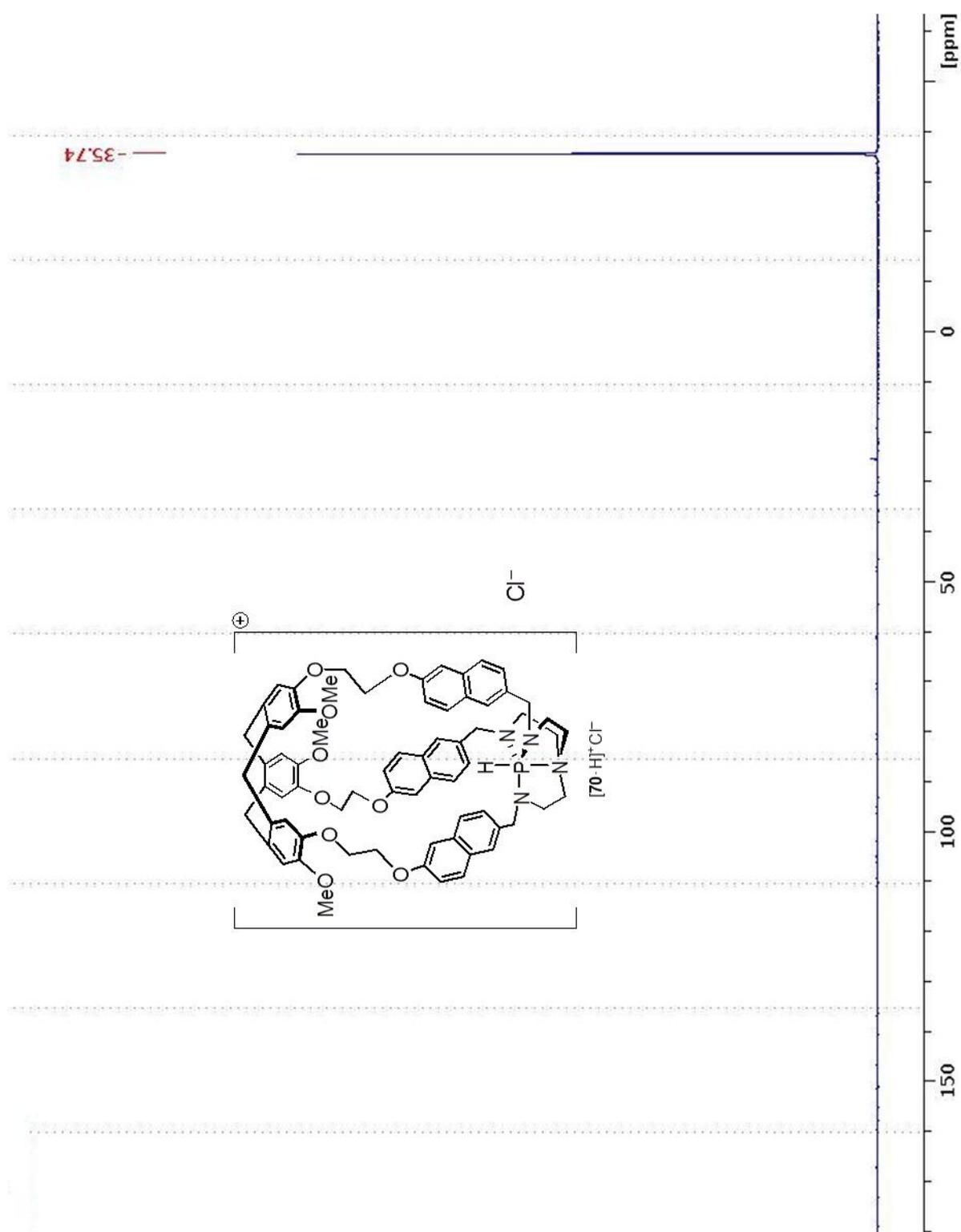
Annexe A2 : Spectres RMN



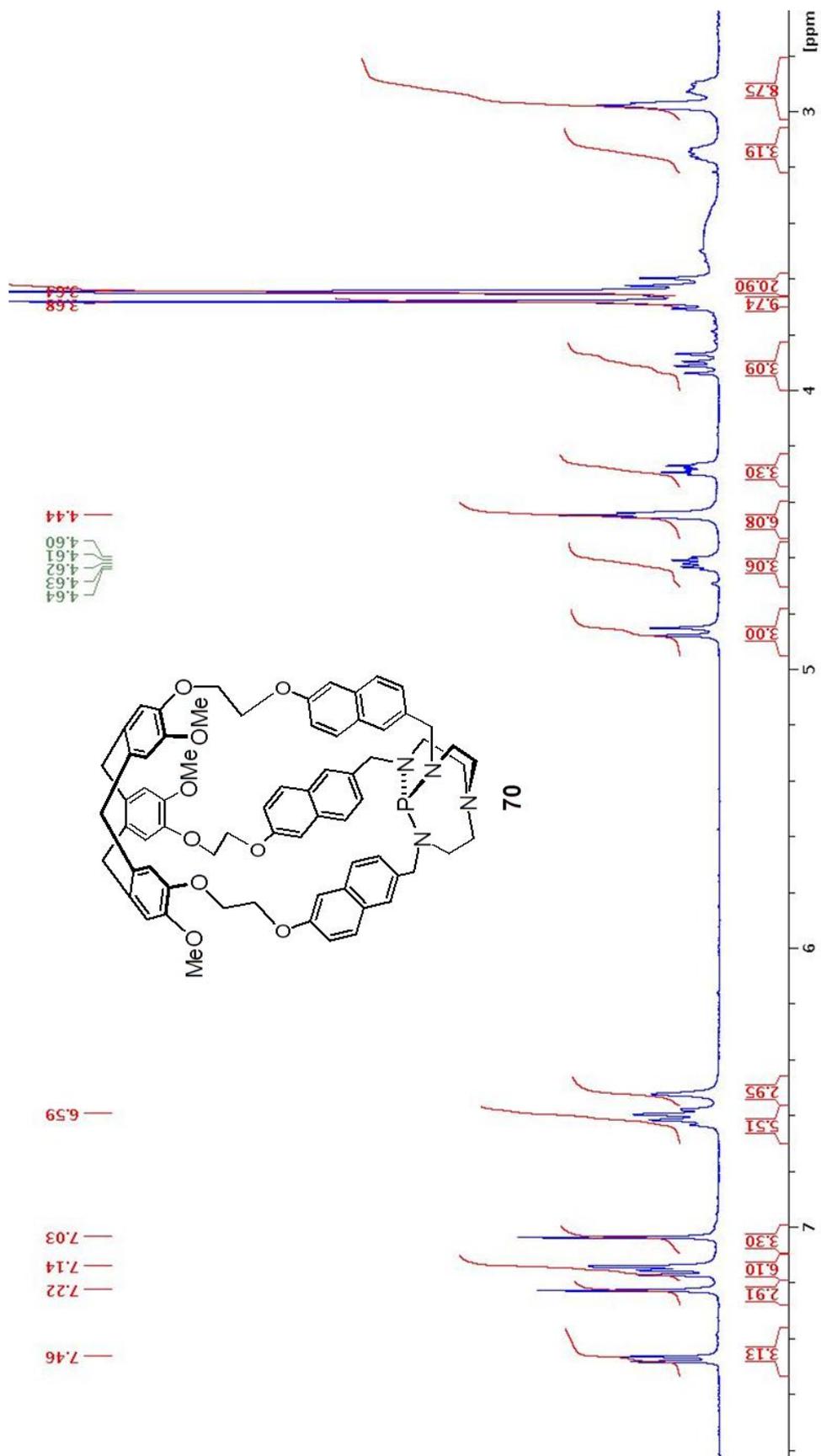
¹³C NMR (CDCl₃, 125.75 MHz)



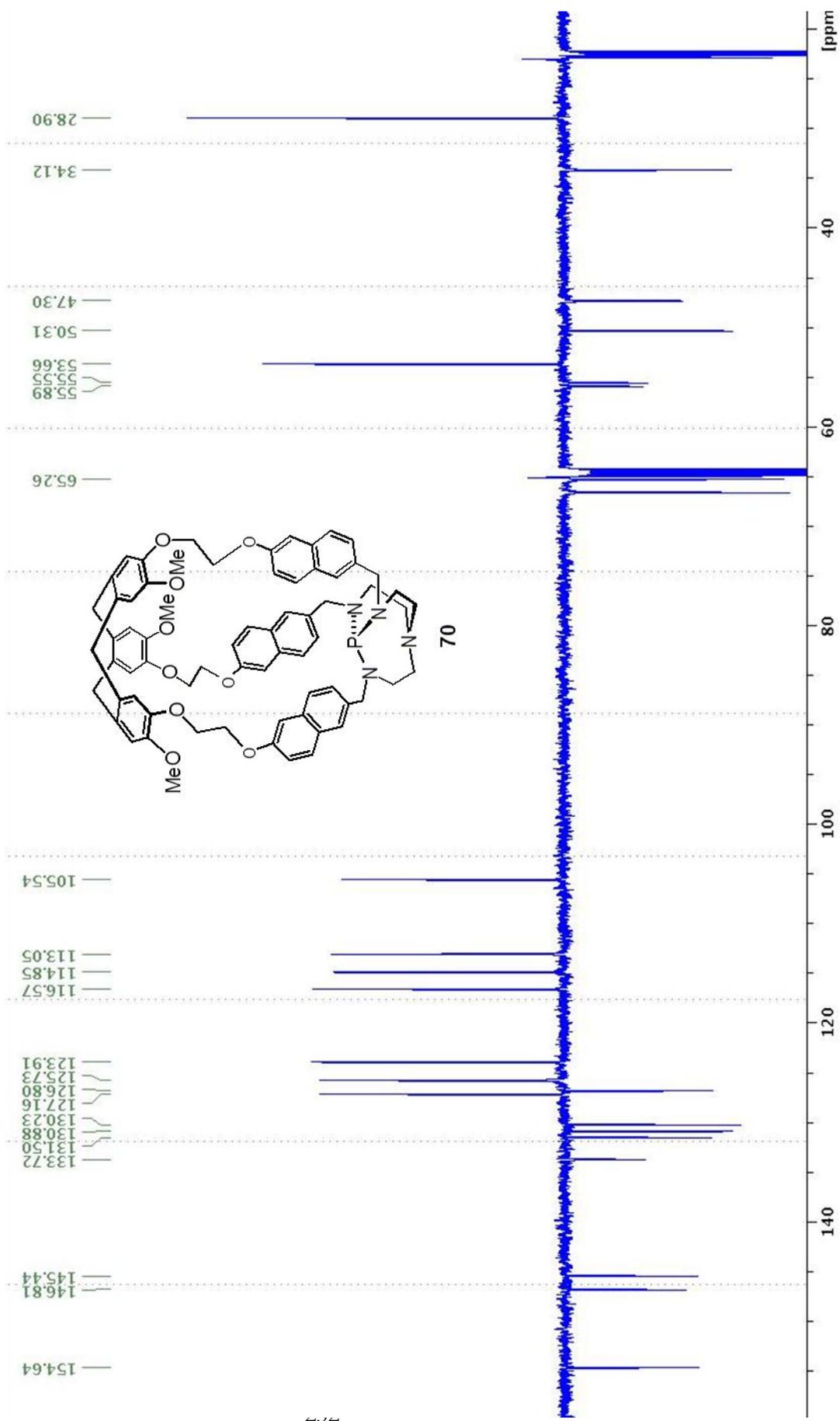
^{31}P RMN (CDCl_3 , 202.4 MHz)



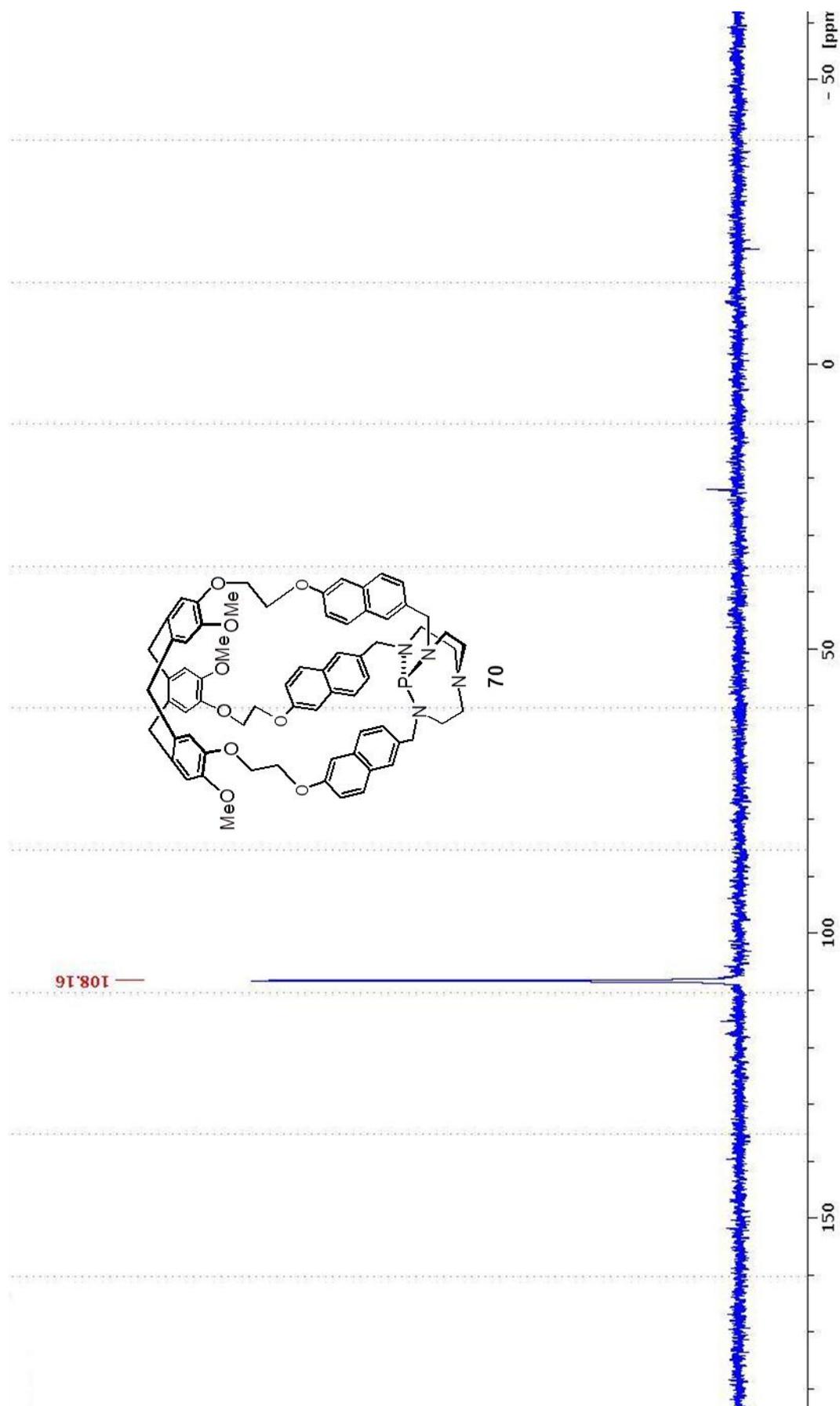
¹H RMN (THF-d₈, 500.1 MHz)



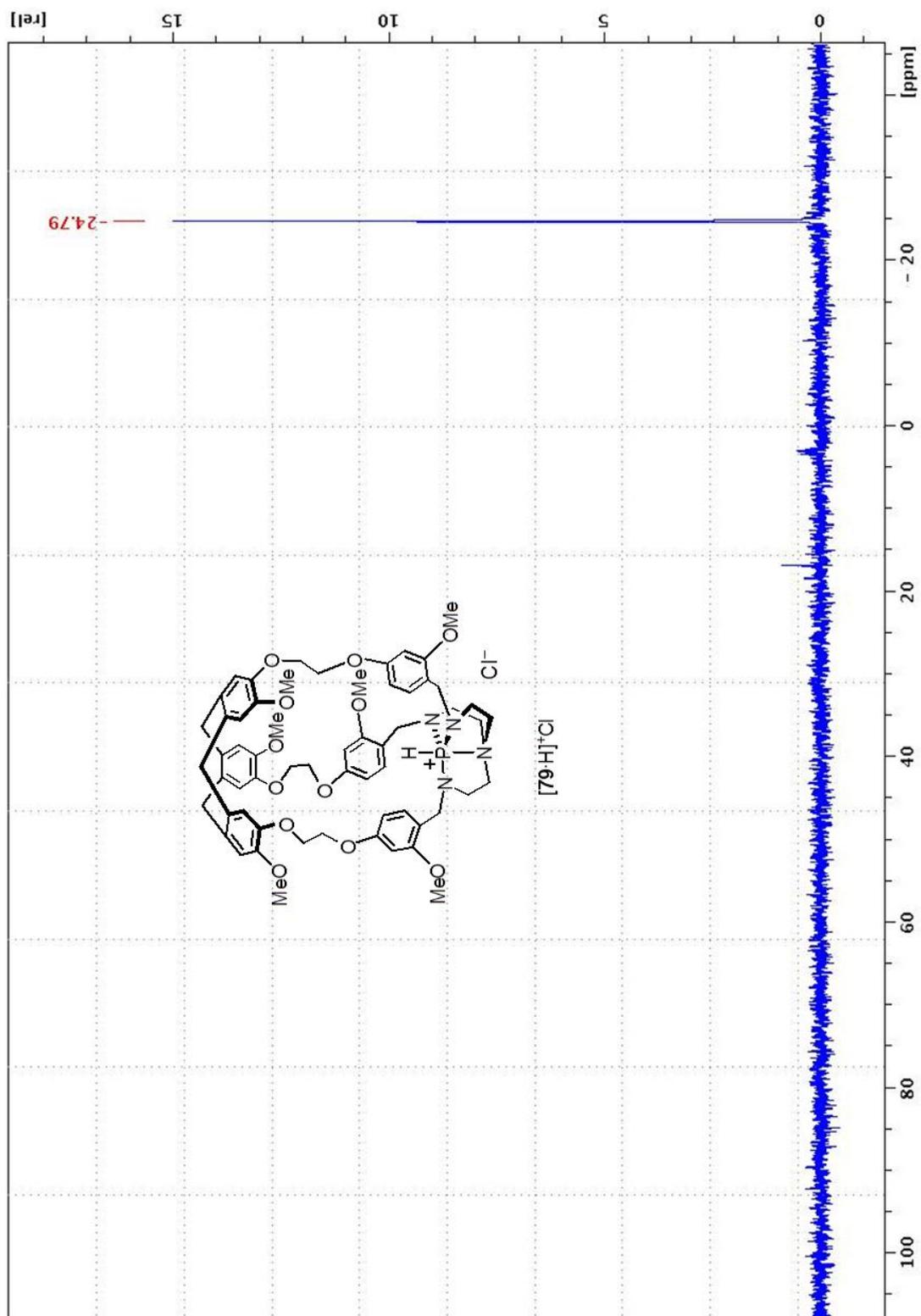
¹³C NMR (THF-d₈, 125.75 MHz)



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

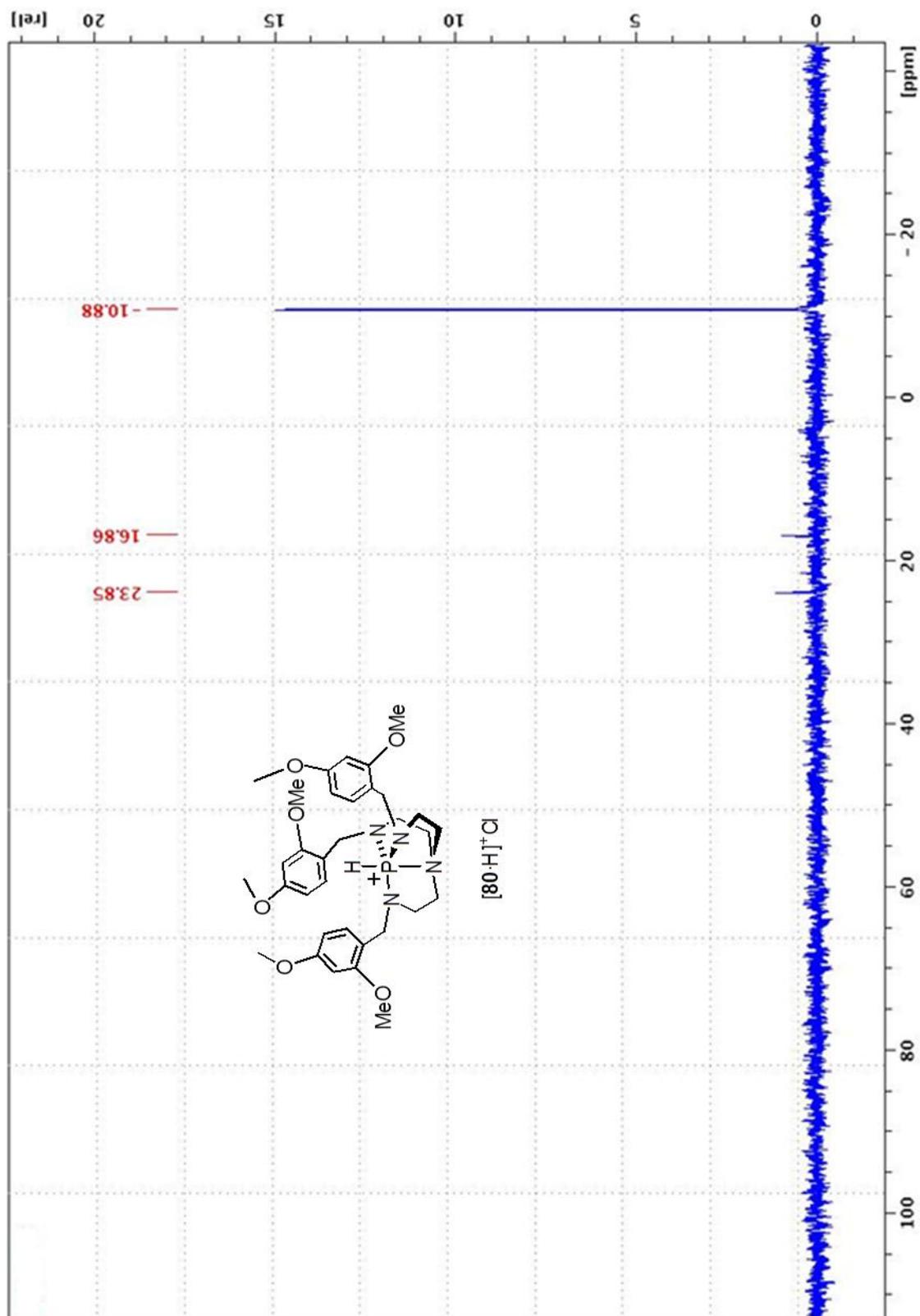


^{31}P RMN (CDCl_3 , 202.4 MHz)



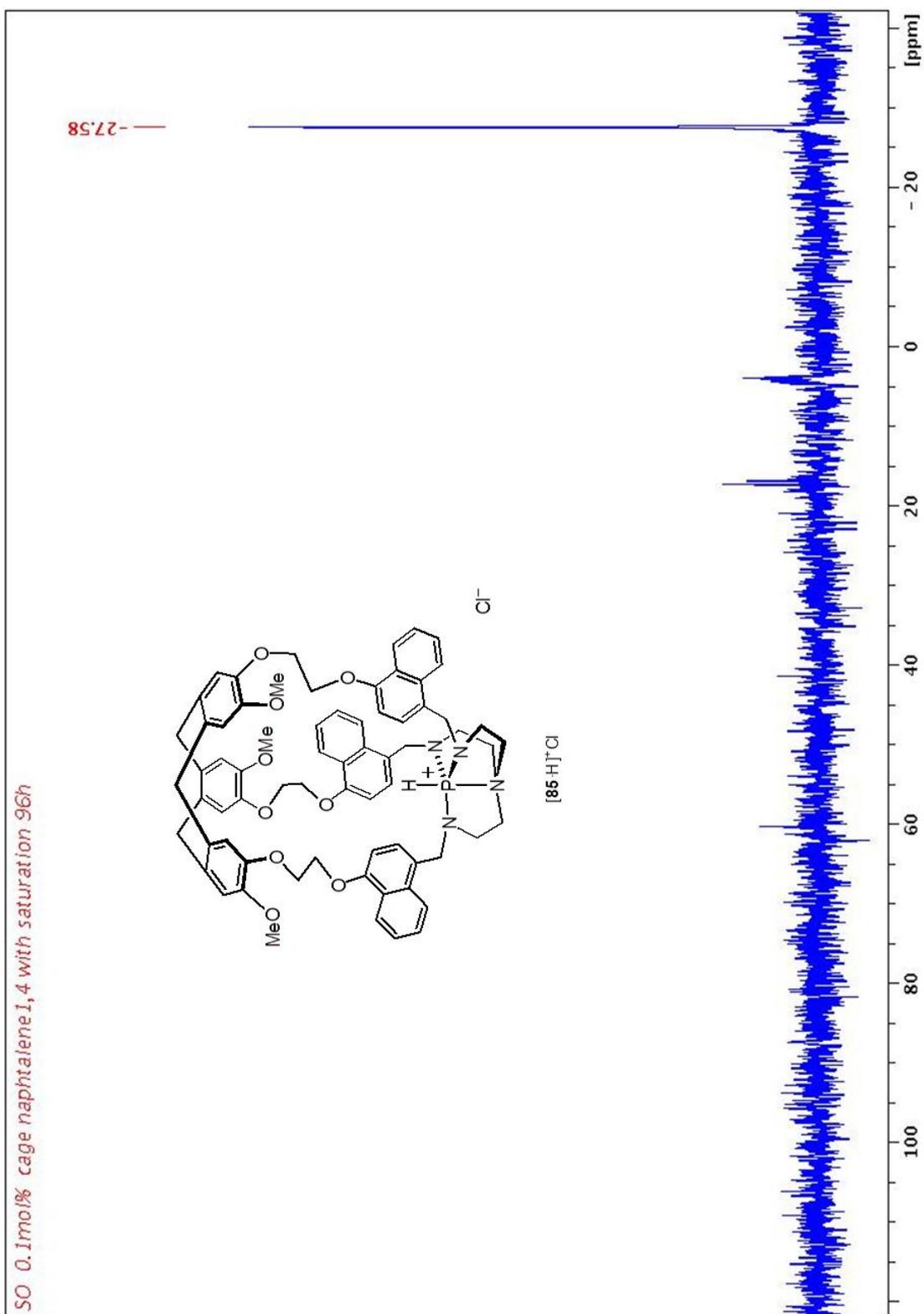
Spectre ^{31}P de $[\mathbf{79}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ après 96 heures de réaction avec l'oxyde de styrène et le CO_2 .

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



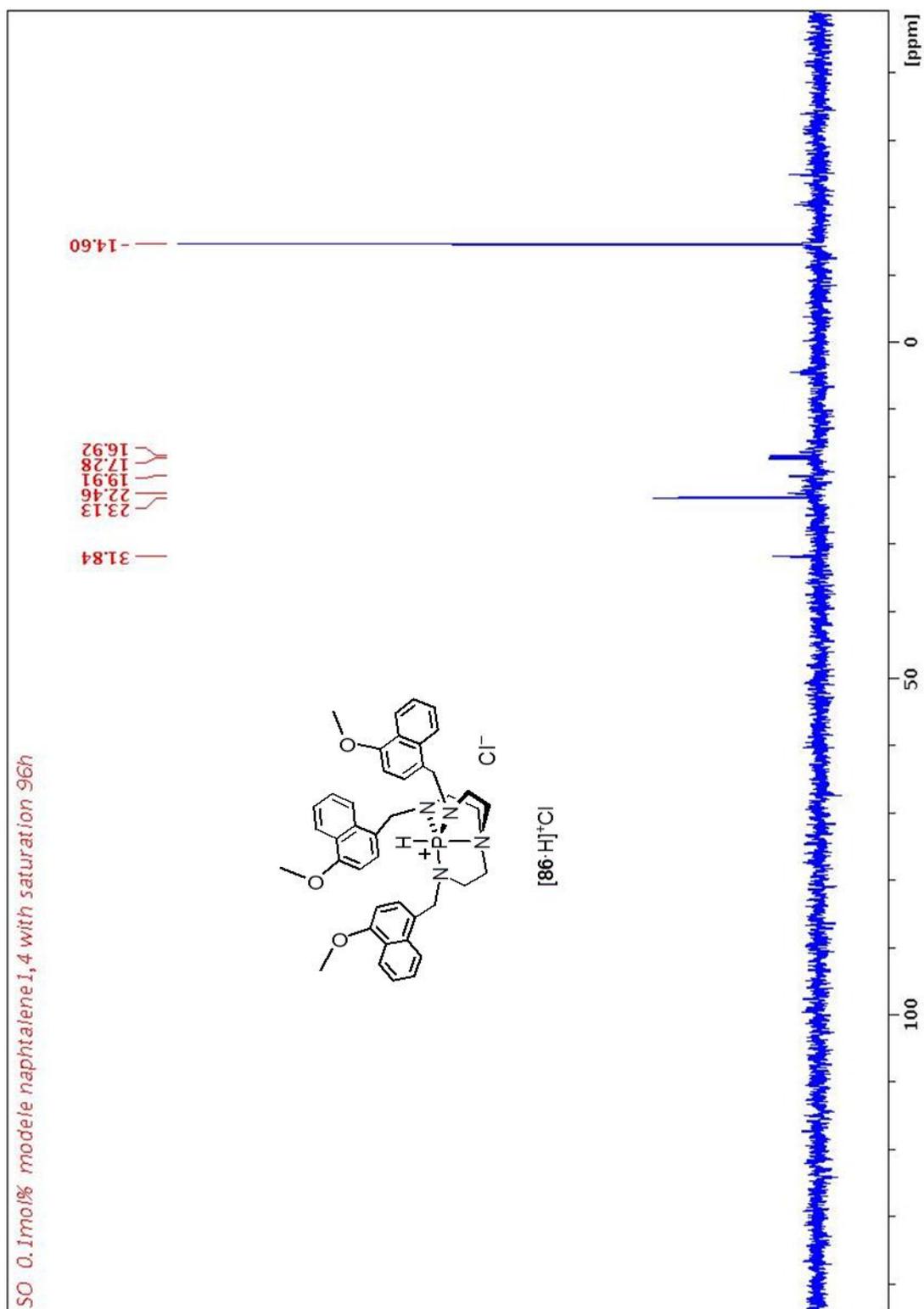
Spectre ^{31}P de $[\mathbf{80}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ après 96 heures de réaction avec l'oxyde de styrène et le CO_2 .

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



Spectre ^{31}P de $[\text{85}\cdot\text{H}]^+\text{Cl}^-$ après 96 heures de réaction avec l'oxyde de styrène et le CO_2 .

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



Spectre ^{31}P de $[\mathbf{86}\text{-H}]^+\text{Cl}^-$ après 96 heures de réaction avec l'oxyde de styrène et le CO_2

RESUME

Les proazaphosphatranes sont des entités phosphorées bicycliques superbasiques également connues sous le nom de superbases de Verkade et les azaphosphatranes constituent leurs acides conjugués. Les travaux de cette thèse porte sur l'étude des propriétés de ces molécules en milieu confiné. Premièrement, le confinement des superbases a été étudié au sein de structure de type hémicryptophane (molécules possédant des cavités dissymétriques formées à partir d'une unité cyclotrivratriylène et d'une seconde unité de symétrie C_3). Une modulation de la basicité a pu être notamment observée dans les différentes structures étudiées possédant des tailles de cavité différentes par comparaison avec les superbases modèles dépourvues de cavité. L'activité catalytique d'une superbase engagée a pu être testée dans deux réactions de catalyse nucléophile et basique. Puis les azaphosphatranes, acides faibles aux structures robustes, jusque-là peu utilisés en organocatalyse ont été valorisés pour la synthèse de carbonates cycliques à partir d'époxydes et de dioxyde de carbone (CO_2). Un effet sur la stabilité des catalyseurs engagés a pu être démontré. Enfin un catalyseur hétérogène a pu être mis au point par immobilisation d'un azaphosphatrane sur silice mésoporeuse de type SBA-15.

MOTS-CLES :

Chimie supramoléculaire, Hémicryptophanes, Superbase, Azaphosphatrane, Organocatalyse, Catalyse supramoléculaire, Reconnaissance moléculaire, Dioxyde de carbone, Carbonates cycliques, Matériau mésoporeux

ABSTRACT

Proazaphosphatranes are highly reactive phosphorous bicyclic compounds also called Verkade's superbases and azaphosphatranes are their acidic counterparts. The goal of the work is to investigate the modifications of the properties of these compounds when they are in confined space. Firstly, the superbases were encapsulated into hemicryptophane host compounds (molecular containers created from the association of a cyclotrivratriylene unit with another C_3 -symmetric moiety). Modifications in the basicity and in the proton transfer kinetics of the supramolecular superbases depending on the substitution pattern around the phosphorous were evidenced compare to the molecules lacking the cavity. The catalytic activity of a superbase was investigated on a nucleophilic and a basic reaction. The azaphosphatranes were then used to catalyze the cycloaddition of carbon dioxide (CO_2) to epoxides to form a cyclic carbonate. Enhancements of the stability of engaged catalyst were demonstrated. Finally, an azaphosphatrane was immobilized on mesoporous silica leading to a heterogeneous catalyst.

KEYWORDS:

Supramolecular chemistry, Hemicryptophanes, Superbase, Azaphosphatrane, Organocatalysis, Supramolecular catalysis, Molecular recognition, Carbon dioxide, Cyclic carbonates, Mesoporous materials