UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE LOUIS PASTEUR

Présentée par

Clémence Dro

LIGANDS TRISOXAZOLINES PAR ASSEMBLAGE MODULAIRE D'UNITES BIS- ET MONOOXAZOLINES : SYNTHESE ET UTILISATION EN CHIMIE BIOMIMETIQUE INORGANIQUE

Soutenue le 23 juin 2007 devant la commission d'examen :

Dr. P. Braunstein Dr. M. Mazzanti Prof. P. Pale Prof. G. Süss-Fink Prof. L. H. Gade Dr. S. Bellemin-Laponnaz Université Louis Pasteur, Strasbourg CEA, Grenoble Université Louis Pasteur, Strasbourg Université de Neuchâtel, Suisse Université d'Heidelberg, Allemagne Université Louis Pasteur, Strasbourg

Rapporteur interne Rapporteur externe Examinateur Rapporteur externe Co-directeur de thèse Directeur de thèse

Laboratoire DECOMET (Institut de Chimie)

Remerciements

Ces travaux ont débuté au sein du laboratoire de Chimie Organométallique et de Catalyse dirigé par le professeur Lutz H. Gade et se sont achevés au laboratoire DECOMET dirigé par le professeur Richard Welter à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg.

Je tiens à remercier le professeur Lutz H. Gade pour m'avoir accueillie dans son laboratoire et m'avoir encadrée tout au long de ma thèse.

Je remercie également Stéphane Bellemin-Laponnaz pour son soutien et sa disponibilité au quotidien.

Je suis reconnaissante à Monsieur Pierre Braunstein, à Madame Marinella Mazzanti, à Monsieur Georg Süss-Fink et à Monsieur Patrick Pale pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Je tiens à remercier André deCian, Nathalie Gruber-Kyritsakas et Richard Welter pour la résolution des structures radiocristallographiques, ainsi que toutes les personnes travaillant aux services communs de l'Université Louis Pasteur, notamment Monsieur Jean-Daniel Sauer, Monsieur Maurice Coppe, et Madame Céline Desvignes.

Un grand mercí aux collègues et surtout amís quí ont été d'un grand soutien durant ces années de thèse, je pense en partículier à Hélène (quí n'a malheureusement pas pu m'accompagner jusqu'au bout), Nathanäelle, Nadía et aussí à Alíne, Samuel, Víncent, Carole, Bjöern, Yann, Adelíne, Ben, Macarena, Valéríe, Jean-Thomas, Chrístophe, Georges, Nourí, Mohamed, Benoît, Fabíen, Chrístían, Julíen.

Mercí aussí aux amís non chímistes avec qui il était bon se détendre: Paulíne, Emílie, Evelyne, Yugí et tous les autres.

Je tiens à remercier du fond du cœur mes parents et ma famille pour leur soutien inconditionnel.

Enfin, je ne saurais terminer ces remerciements sans une pensée pour ma fille Ludivine, qui m'a bien aidée à garder le sourire tous les jours.

A mes parents, Agnès et Pierre

SOMMAIRE

Chapitre 1	Introduction	p. 3
Chapitre 2	Synthèse de ligands trisoxazolines	p. 29
Chapitre 3	Etude du comportement en chimie de coordination de différents ligands trisoxazolines	p. 43
Chapitre 4	Utilisation de ligands tripodes en chimie biomimétique inorganique avec du zinc: réaction de transestérification	p. 69
Chapitre 5	Synthèse de complexes polynucléaires de zinc et leur utilisation en hydrolyse de phosphates	p. 105
Conclusion Géné	rale	p. 125
Partie expérimen	itale	p. 129
Publications		p.159

- CHAPITRE 1 -

Introduction

I.	GENERALITES	5
II.	LIGANDS OXAZOLINES POLYDENTATES	6
1.	Intérêt de la symétrie C ₂ et C ₃ d'un point de vue géométrique et théorique	6
2.	Les ligands bisoxazolines	9
3.	Les ligands trisoxazolines	10
	a) Historique	10
	b) Application en catalyse asymétrique	12
III.	PRESENTATION DES TRAVAUX DU LABORATOIRE	15
1.	Exemples de complexes contenant la trisoxazoline 9	16
2.	Applications catalytiques	17
IV.	LE ZINC ET LES TRIPODES	22
1.	Les ligands tripodaux comme modèle de site actif d'enzyme	23
2.	Analogues synthétiques de zinc utilisant des ligands tripodaux	25
V.	PRESENTATION DES RESULTATS	28

Chapitre 1: Introduction

I. GENERALITES

Les molécules chirales sont indispensables pour la synthèse de composés biologiquement actifs pour les industries pharmaceutiques, agrochimiques, alimentaires ou cosmétiques notamment.¹ En effet, deux énantiomères d'une molécule chirale possèdent typiquement des propriétés biologiques différentes.² Par exemple, ils peuvent avoir une odeur et un goût distincts, en interagissant différemment avec les récepteurs chiraux de l'organisme humain.

Parmi les moyens développés pour obtenir des composés énantiopurs, la catalyse asymétrique découverte à la fin des années soixante est vite apparue comme un moyen efficace pour l'obtention de ce genre de produits. Elle fait généralement appel à un complexe métallique avec un ligand chiral. L'importance et l'efficacité de ce concept ont été récompensées par l'attribution du prix Nobel de chimie 2001 à ses pionniers: W. S. Knowles, R. Noyori et K. B. Sharpless pour leurs contributions importantes au développement des réactions catalytiques d'hydrogénation et d'oxydation asymétrique en phase homogène.³ L'impact de la catalyse homogène aujourd'hui peut être mesuré par le nombre de publications scientifiques qui a considérablement augmenté ces dix dernières années.⁴

Le ligand chiral relié au métal tient un rôle prépondérant dans le contrôle de la stéréochimie au cours de la réaction catalytique. La majeure partie des recherches s'est concentrée sur les ligands phosphorés. Ces travaux ont déjà conduit à l'élaboration de systèmes extrêmement efficaces pour de nombreuses réactions.^{4,5} Cependant, les ligands phosphorés requièrent une synthèse généralement assez élaborée et sont souvent sensibles à l'air. Ainsi, en vue d'élaborer de nouveaux ligands ne contenant pas de phosphines, des ligands azotés ont été développés et, parmi eux, les dérivés oxazolines qui ont émergé comme

¹ H. U. Blaser, B. Pugin, F. Splinder, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometalic Compounds* (Ed.: B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, chap. 3.

² E. J. Ariens, J. Med. Res. Rev. **1986**, 6, 451.

³ (a) W. A. Knowles, Angew. Chem. Int. Ed. **2002**, 41, 1998; (b) R. Noyori, Angew. Chem. Int. Ed. **2002**, 41, 2008; (c) K. B. Sharpless, Angew. Chem. Int. Ed. **2002**, 41, 2024.

⁴ Y. Y. Okamoto, T. Nakano, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ed. I. Ojima, Wiley-VCH, New-York, 2000.

⁵ Revues sélectionnées sur la catalyse asymétrique avec des ligands phosphorés: (a) W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029; (b) P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. Dierkes, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2741.

une classe intéressante de ligands.⁶ Le cycle oxazoline occupe depuis près de vingt ans maintenant une place prépondérante dans la conception de nouveaux ligands chiraux.

II. LIGANDS OXAZOLINES POLYDENTATES

Les ligands oxazolines utilisés en synthèse asymétrique sont généralement des ligands polydentates contenant un ou plusieurs fragments oxazolines. Nous nous intéresserons ici aux bisoxazolines qui contiennent deux fragments oxazolines et aux trisoxazolines qui en contiennent trois.

Nous discuterons tout d'abord de l'aspect géométrique de ces deux ligands, pour tenter de démontrer en quoi ils sont intéressants. Puis nous présenterons des exemples trouvés dans la littérature de ligands bisoxazolines tout d'abord puis trisoxazolines ensuite et de leurs applications en catalyse asymétrique.

1. Intérêt de la symétrie C_2 et C_3 d'un point de vue géométrique et théorique

Considérer la symétrie de la molécule est parfois important, car elle peut réduire le nombre d'intermédiaires ou d'états de transition au cours d'un cycle catalytique et ainsi augmenter la probabilité de la réussite d'une réaction asymétrique ou d'autres processus de reconnaissance chirale.⁷ Par définition, la symétrie C_2 est caractérisée par le fait que lors d'une rotation de 180° autour de l'axe de rotation, une espèce de symétrie C_2 se retrouve identique à elle-même. Cela signifie qu'au cours d'une réaction asymétrique, deux complexes identiques dans le cas de la symétrie C_2 seraient des diastéréoisomères dans le cas de la symétrie C_3 , chaque rotation de 120° ramène à une situation identique réduisant ainsi le nombre de complexes isomères.⁸

Considérons le cas d'un complexe plan-carré contenant un ligand de symétrie C_2 (cas a sur la figure 1.2.1). Les deux sites de coordination restants (A et B) sont dits homotopes ou encore identiques car leur environnement spatial est parfaitement similaire. Une autre situation intéressante est créée par un ligand de symétrie C_3 dans un environnement

⁶ Articles de revue sur les ligands azotés: (a) A. Togni, L. M. Venanzi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 497; (b) F. Fache, E. Schultz, M. Lorraine-Tommasino, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159; (c) H. A. McManus, P. J. Guiry, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151.

⁷ (a) C. Moberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 248; (b) C. Moberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4721; (c) S. E. Gibson, M. P. Castaldi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4178.

⁸ L'effet de la symétrie sur la reconnaissance chirale a été précédemment étudié et appliqué pour la séparation chromatographique: R. Isaksson, H. Wennerström, O. Wennerström, *Tetrahedron* **1998**, *44*, 1697.

octaédrique (cas **b**), où les trois positions restantes (A, B et C) sont homotopes. D'un autre côté, ce type de ligands peut aboutir à une situation non favorable dans un arrangement plancarré où le ligand occupe deux sites (cas **c**). Dans ce cas, les deux positions restantes (A et B) sont différentes. Dans un environnement octaédrique, l'introduction d'un ligand bidentate de symétrie C_2 aboutit à un complexe (cas **d**) avec deux types de sites de coordination dont deux paires homotopes (A/D, B/C), et mutuellement diastéréotopes (ex : A/C). L'addition d'un ligand monodentate crée un complexe avec trois sites de coordination différents (cas **e**). D'où la conclusion qu'un ligand de symétrie C_2 possède des propriétés favorables dans des géométries plan-carré ainsi que tétraédrique, tandis qu'un ligand de symétrie C_3 est intéressant dans des complexes octaédriques.



Figure 1.2.1 : Relations entre les sites de coordination vide (A-D) dans des complexes avec un ligand de symétrie C_2 bidentate (I) et un ligand de symétrie C_3 tridentate (II). III : achiral, ligand monodentate.

Prenons maintenant l'exemple d'un cas particulier, celui d'une oléfine prochirale coordinée à un complexe contenant soit un ligand bidentate de symétrie C_2 , soit un ligand tridentate de symétrie C_3 . Cette situation se rencontre lors de processus catalytiques comme l'hydrogénation, l'hydroformylation et l'hydrosilylation.⁹ L'exemple choisi illustré sur la figure 1.2.2 est celui d'une hydrogénation catalytique où la coordination de l'oléfine est présumée se passer avant l'addition oxydante du dihydrogène.

⁹ J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, **1987.**

Avec deux sites homotopes dans un complexe plan-carré contenant un ligand bidentate de symétrie C_2 (figure 1.2.2 gauche), quatre possibilités existent pour la coordination de l'oléfine prochirale puisque la coordination sur le deuxième site aboutirait à une série de complexes identiques dû à la symétrie C_2 du ligand. Après l'addition de H₂ et la formation d'un complexe octaédrique, les deux sites restants pour la coordination de l'oléfine ne sont plus homotopes. En conséquence, huit complexes diastéréoisomères sont possibles. Par comparaison, avec un ligand de symétrie C_3 (figure 1.2.2, droite), seulement quatre complexes octaédriques différents peuvent se former dû à l'équivalence des trois sites restants. La conclusion de cette analyse est qu'un ligand de symétrie C_2 devrait être choisi si la sélectivité est déterminée par un complexe plan-carré, tandis qu'un ligand de symétrie C_3 est le choix à faire si l'étape sélectivement déterminante inclut un complexe octaédrique.



Figure 1.2.2 : Complexe plan-carré coordiné par une oléfine et contenant un ligand soit bidentate de symétrie C_2 (gauche) soit tridentate de symétrie C_3 (droite), et les complexes obtenus après addition oxydante de H₂.

Néanmoins cette conclusion n'a pas pu être vérifiée sans ambiguïté dans la pratique, et il ne peut pas être exclu que le mécanisme d'une réaction puisse changer quand un ligand de symétrie C_2 est remplacé par un ligand de symétrie C_3 .

2. Les ligands bisoxazolines

Ces dix dernières années, une attention toute particulière s'est portée sur le développement et l'application de ligands bisoxazolines.^{10,11} Ils ont été déclinés sous de nombreuses formes. Quelques exemples sont représentés sur la figure 1.2.3 mais ne forment pas une liste exhaustive de toutes les bisoxazolines existantes. Elles ont déjà été employées avec toute une série de métaux de transition dans des réactions catalytiques de formation de liaison C-C telles que aldolisation, Diels-Alder, hétéro-Diels-Alder, Friedel-Crafts, addition de Michael, Mannich, cycloaddition, aziridination, amination, halogénation. Plusieurs revues couvrent ce domaine et tenter d'en faire une liste exhaustive dépasserait de loin le cadre de ce manuscrit.¹¹⁻¹²

 ¹⁰ (a) R. E. Lowenthal, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* 1990, *31*, 6005; (b) R. E. Lowenthal, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* 1991, *32*, 7373; (c) D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, *113*, 726; (d) E. J. Corey, N. Imai, H.Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, *113*, 728; (e) D. Müller, G. Umbricht, B. Weber, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* 1991, *74*, 232; (f) P. Braunstein, F. Maud, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, *40*, 680.

¹¹ Revues sur des ligands oxazolines chiraux en catalyse asymétrique : (a) F. Fache, E. Schulz, M. Lorraine Tommasino, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159 ; (b) M. Gómez, G. Muller, M. Rocamora, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193*, 769 ; (c) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 1, (d) D. Rechavi, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *10*, 3467; (e) H. A. McManus, P. J. Guiry, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151; (f) G. Desmoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561.

¹² Références sélectionnées : (a) <u>Réactions de Michael</u>; D. A. Evans, K. A. Scheidt, J. N. Johnston, M. C. Willis, J. Am Chem. Soc. 2001, 123, 4480; N. Halland, T. Velgaard, K. A. Jørgensen, J. Org. Chem. 2003, 68, 5067; S.-F. Lu, D.-M. Du, J. Xu, and S.-W. Zhang, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 7418; (b) <u>Cycloadditions de silyl kétènes</u>; D. A. Evans, J. M. Janey, Org. Lett. 2001, 3, 2125; (c) <u>Réactions de Henry</u>; C. Christensen, K. Juhl, K. A. Jørgensen, Chem. Commun. 2001, 2222; D. A. Evans, D. Seidel, M. Rueping, H. W. Lam, J. T. Shaw, C. W. Downey, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12692; S.-F. Lu, D.-M. Du, S.-W. Zhang, J. Xu, Tetrahedron: Asymmetry 2004, 15, 3433; (d) <u>Réactions de Friedel-Crafts</u>; W. Zhuangf, N. Gathergood, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, J. Org. Chem. 2001, 66, 1009; S. Yamazaki, Y. Iwata, J. Org. Chem. 2006, 71, 739; P. K. Singh, A. Bisai, V. K. Singh, Tetrahedron Letters 2007, 48, 1127; (e) <u>Réactions hétéro de Diels-Alder</u>; D. A. Evans, J. S. Jonhson, E. J. Olhava, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 1635; A. Landa, B. Richter, R. L. Johansen, A. Minkkilä, K. A. Jørgensen, J. Org. Chem. 2007, 72, 240; (f) <u>Alkylation allylique catalysée par du Molybdène</u>; F. Glorius, A. Pfaltz, Org. Lett. 1999, 1, 141. (g) <u>Amination</u>; L. Bernardi, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 5772 (h) <u>Cyclopropanation</u>; M. Itagakia, Y. Yamamotob, Tetrahedron Lett. 2006, 47, 523; A. B. Charette, M. K. Janes and H. Lebel, Tetrahedron: Asymmetry 2003, 14, 867.



Figure 1.2.3 : Exemples de bisoxazolines.

Les bisoxazolines représentées sur la figure 1.2.3 présentent toutes un axe de rotation C_2 (à l'exception de celle en bas à droite). Dû au succès remporté par ces ligands, aussi bien au niveau de leur diversité synthétique que de leur application en catalyse, la synthèse et l'utilisation de ligands possédant un degré de symétrie plus élevé (C_3) comme les trisoxazolines ont, seulement récemment, commencé à être étudiées.

3. Les ligands trisoxazolines

a) Historique

Les trisoxazolines ont fait leur apparition en 1993, lorsque Sorrel et son équipe ont décrit la synthèse de la trisoxazoline achirale 1 de symétrie $C_{3\nu}$ (figure 1.2.4).¹³ Ils décrivent également la synthèse d'un complexe de cuivre(I) avec le ligand. L'analyse cristallographique révèle un complexe dinucléaire où chaque atome de cuivre est coordiné par deux oxazolines d'un ligand et l'oxazoline d'un deuxième ligand. Cette étude montre malheureusement, l'impossibilité pour leur ligand de former un complexe de cuivre de symétrie C_3 comme espéré.

¹³ T. N. Sorrell, F. C. Pigge, P. S. White, *Inorg. Chim. Acta* **1993**, *210*, 87.



Figure 1.2.4 : Première trisoxazoline de symétrie C_{3v} synthétisée.

C'est en 1995 que la synthèse et l'application d'une version chirale de la trisoxazoline **1**, la trisoxazoline **2a** (figure 1.2.5) dans une réaction de Kharash-Sosnovsky furent accomplies par Katsuki *et al.*¹⁴ Depuis, plusieurs types de trisoxazolines, de symétrie C_3 , de pseudo-symétrie C_3 , homochirale, hétérochirale, ont été développés et ont trouvé des applications en catalyse asymétrique et en reconnaissance moléculaire. Dans plusieurs catalyses asymétriques, les trisoxazolines ont montré une amélioration non négligeable de la sélectivité par rapport aux bisoxazolines. Cela prouve que les propriétés électroniques et stériques des trisoxazolines sont différentes de celles des bisoxazolines, d'où l'attirance pour ces ligands.



Figure 1.2.5 : Exemples de trisoxazolines.

¹⁴ K. Kawasaki, S. Tsumura, T. Katsuki, *Synlett* 1995, 1245.

En 2000, le groupe de Katsuki, également, développe un autre type de trisoxazoline **2b**, similaire à **2a**, où l'atome d'azote au cœur du ligand est remplacé par un atome de carbone.¹⁵ Cette même année, l'équipe de Bolm rapporte la synthèse d'une trisoxazoline de type **3**, composée d'un cyclohexane, rigide, sur lequel sont attachés les trois cycles oxazoline.¹⁶ Toujours en 2000, la trisoxazoline **4**, à cœur benzénique fait son apparition au sein du groupe de Ahn,¹⁷ tandis que l'année suivante un ligand similaire, **5**, à cœur benzénique également, est synthétisé par Hong *et al.*.¹⁸ Enfin, en 2002, Zhou *et al.* décrivent la synthèse de trisoxazolines de pseudo-symétrie C_3 **6** et **7**; avec un carbone supplémentaire sur l'espaceur, la troisième oxazoline peut être considérée comme un bras ajouté à une bisoxazoline classique (figure 1.2.5).¹⁹

La figure 1.2.5 regroupe toutes les trisoxazolines existantes à l'exception de celle développée au sein du laboratoire. Il est étonnant de constater qu'il en existe un si petit nombre comparé aux bisoxazolines alors que, comme nous l'avons montré, elles peuvent présenter des attraits complémentaires à ceux des bisoxazolines.

b) Application en catalyse asymétrique

Les trisoxazolines ont déjà trouvé des applications dans plusieurs réactions asymétriques telles que Kharash-Sosnovsky, Friedel-Crafts, addition de Michael, Kinuigasa, cycloaddition, réaction de Diels-Alder, addition de diéthyle de zinc sur un aldéhyde, cyclopropanation. De bons résultats ont été obtenus dans certaines de ces réactions.

L'examen détaillé de chacun de ces cas n'est pas l'objet de ce manuscrit. On pourra se référer à la revue de Jian Zhou et Yong Tang sur le développement et l'application de trisoxazolines chirales en catalyse asymétrique et en reconnaissance moléculaire pour obtenir toutes les informations à ce sujet.²⁰ Nous donnerons néanmoins deux exemples pour illustrer la chimie des trisoxazolines. Le premier exemple est une réaction de Kharash-Sosnovsky, il a été choisi car c'est la première application des trisoxazolines. Le deuxième exemple est l'addition de diéthyle de zinc sur un aldéhyde car il montre la supériorité des trisoxazolines par rapport aux bisoxazolines dans certaines réactions.

¹⁵ Y. Kohmura, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3941.

¹⁶ T. -H. Chang, J.-M. Fang, C. Bolm, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1627.

¹⁷ S.-G. Kim, K. H. Ahn, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3399.

¹⁸ H.-J. Kim, Y.-H. Kim, J.-I. Hong, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5049.

¹⁹ J. Zhou, Y. Tang, J. Am. Chem. Soc. **2002**, 124, 9030; J. Zhou, M.-C. Ye, Y. Tang, J. Comb. Chem. **2004**, 6, 301.

²⁰ J. Zhou, Y. Tang, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 664.

Réaction de Kharash-Sosnovsky avec la trisoxazoline 2

Après avoir examiné attentivement l'effet du sel métallique, du solvant, de l'oxydant, de la structure du ligand, il fut trouvé que le ligand **2a** substitué par un phényle combiné avec du triflate de cuivre(II) était capable d'oxyder le cyclopentène avec un excès énantiomérique allant jusqu'à 93% avec un rendement de 30%. Cependant, l'utilisation d'autres alcènes cycliques n'a donné que des rendements et sélectivités modestes (figure 1.2.6).^{21,21}

En considérant que l'atome d'azote au cœur de la trisoxazoline 2a' est capable de coordiner le cuivre, il était raisonnable de penser que la structure de l'intermédiaire catalytique dans le cas de la trisoxazoline 2b puisse être différente. Elle fut donc employée dans la même réaction. La configuration absolue du produit obtenu pour l'oxydation du cyclopentène par le ligand 2b' [65% ee, (*R*)] est opposée à celle obtenue par le ligand 2a' [76% ee, (*S*)] sous les mêmes conditions de réaction, et ce bien que la stéréochimie de l'unité oxazoline soit la même pour les deux ligands. Ceci laisse supposer que la géométrie du cuivre coordiné par 2b' est différente de celle de 2a'.



^a donné pour **2b**"

Figure 1.2.6 : Réaction de Kharash-Sosnovsky catalysée par les trisoxazolines 2a' et 2b.

²¹ K. Kawasaki, T. Katsuki, *Tetrahedron* 1997, 53, 6337.

Lors de l'optimisation de la réaction, l'effet du ligand a été étudié en faisant varier les substituants portés par le cycle oxazoline. Le ligand **2b''** a donné les meilleurs résultats en termes de rendement et d'excès énantiomérique. De manière générale, suivant la trisoxazoline employée, des différences notables apparaissaient pour l'activité et la sélectivité. Ceci met en évidence l'influence des substituants qui doivent se trouver suffisamment proche de la sphère de coordination du métal pour influencer l'issue de la réaction.

Il fut également découvert que la réaction pouvait aussi être catalysée par un complexe de cuivre(I) avec le système CuOTf-**2a'**, mais que la sélectivité était moins bonne que dans le cas de Cu(OTf)₂-**2a'**. Au contraire, des complexes de Cu(I)-(bisoxazoline) ont prouvé être plus actifs que des complexes de Cu(II)-(bisoxazoline) comme catalyseur pour l'oxydation allylique asymétrique.

Addition de diéthyle de zinc sur un aldéhyde

Chang *et al.* n'ont pas seulement développé une nouvelle voie de synthèse pour préparer la trisoxazoline **2a** mais l'ont aussi appliqué à l'addition de diéthyle de zinc sur un aldéhyde.²² Les excès énantiomériques pour les alcools obtenus allaient jusqu'à 90%. Dans le cas du benzaldéhyde, l'excès énantiomérique était de 82% (figure 1.2.7).



Figure 1.2.7 : Addition de Et₂Zn sur un aldéhyde.

Il est important de noter que le ligand *i*Pr-PYBOX ne donne que 20% d'excès énantiomérique dans les mêmes conditions opératoires, suggérant que l'environnement spatial créé par la trisoxazoline est plus efficace dans cette réaction que celui de la bisoxazoline.

²² T. H. Chan, G. Z. Zheng, Can. J. Chem. 1997, 75, 629.

III. PRESENTATION DES TRAVAUX DU LABORATOIRE

Nos travaux s'inscrivent dans le cadre du développement de nouveaux ligands azotés oxazoline et ce pour plusieurs raisons:

- une des thématiques du laboratoire est la conception de ligands chiraux basés sur des unités oxazolines et leur utilisation en catalyse homogène asymétrique. Les systèmes développés contiennent notamment les ligands de type pyrrolebisoxazolines,²³ et les ligands carbène-oxazoline.²⁴
- lorsque notre étude a commencé, la chimie des trisoxazolines était encore peu développée comparée à celle des bisoxazolines.
- de plus, si l'on regarde les trisoxazolines synthétisées à ce jour (figure 1.2.5), elles apparaissent toutes très flexibles, et leur mode de coordination sur le centre métallique d'une espèce active au cours d'un cycle catalytique reste jusqu'ici sans réponse.

Au sein du laboratoire, la synthèse d'un ligand 1,1,1-tris(oxazolinyl)éthane ou" trisox" 9 a été mise au point. Il semble posséder une géométrie plus adaptée à une coordination tripodale sur un centre métallique, et être plus apte à conférer un mode de coordination bien défini et relativement rigide (figure 1.3.1).²⁵



Figure 1.3.1 : Ligand trisoxazoline (ou "trisox" 9) développé au sein du laboratoire.

Dans la suite de cette introduction, les travaux déjà réalisés sur cette thématique au sein du laboratoire vont être présentés pour montrer si le ligand répond à nos attentes (i.e. coordination faciale sur un métal de transition et applications catalytiques).

Laponnaz, L. H. Gade, Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 1014.

 ²³ (a) C. Mazet, L. H. Gade, *Chem. Eur. J.* 2002, *8*, 4308; (b) C. Mazet, L. H. Gade, *Chem. Eur. J.* 2003, *9*, 1759.
 ²⁴ (a) V. César, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Organometallics* 2002, *21*, 5204; (b) V. César, S. Bellemin-

²⁵ S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, Chem. Commun. 2002, 1286.

Le nom du ligand sera parfois condensé par la formule schématique R-trisox(C*, C*, C*) où R est le nom du substituant en position 4 du cycle oxazoline et C* la configuration absolue du centre stéréogénique.

1. Exemples de complexes contenant la trisoxazoline 9

Après avoir surmonté les difficultés liées à sa synthèse, la chimie de coordination du ligand trisox a été étudiée.²⁶

Un des premiers complexes synthétisé au sein du laboratoire est un complexe de rhodium(III).²⁶ En faisant réagir dans un mélange stoechiométrique le précurseur de rhodium [RhCl₃(H₂O)₃] et la 1,1,1-tris {2-[(*S*)-4-isopropyl]oxazolinyl}éthane ou *i*Pr-trisox(*S,S,S*), le complexe [RhCl₃-{*i*Pr-trisox(*S,S,S*)}] **10** se forme proprement. Le spectre RMN ¹H obtenu indique une composé de symétrie C_3 en solution. Une étude par diffraction des rayons X a pu être menée et nous renseigne sur la structure à l'état solide du complexe (figure 1.3.2). La vue le long de l'axe de symétrie C_3 du complexe de rhodium prouve qu'à l'état solide aussi la symétrie C_3 du système est présente. L'obtention de cette structure a été très encourageante puisqu'elle a montré, comme nous l'espérions, la capacité du ligand à coordiner un métal de transition de manière faciale.



Figure 1.3.2 : Voie de synthèse et structure moléculaire du complexe [RhCl₃-{*i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*)}] 10.

L'étude de la chimie de coordination de la trisoxazoline a été étendue à toute une série de métaux de transition et a montré la capacité du ligand à coordiner aussi bien des métaux de droite que de gauche du tableau périodique (figure 1.3.3).

²⁶ S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 3473.



Figure 1.3.3 : Exemples de complexes de métaux de transition contenant la trisox.

Le ligand trisoxazoline développé au sein du laboratoire, est le premier ligand trisoxazoline pour lequel une coordination faciale face aux métaux de transition a été fermement établie, préfigurant ainsi l'arrivée de complexes chiraux de symétrie C_3 .

2. Applications catalytiques

Nous décrirons ici deux applications en catalyse asymétrique de la trisox, la première est l'utilisation d'un complexe de cuivre(II) dans une réaction de Mannich énantiosélective,²⁷ la deuxième application est l'utilisation d'un complexe de scandium(III) dans la polymérisation isosélective du 1-hexène.²⁸

Réaction de Mannich

Les ligands bisoxazolines (bisox) ont été intensivement utilisés en catalyse asymétrique d'acide de Lewis avec le cuivre(II). Cependant, la labilité cinétique du centre métallique rend généralement l'utilisation d'une grande quantité de catalyseur nécessaire. Pour

²⁷ C. Foltz, B. Stecker, G. Marconi, H. Wadepohl, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Chem. Commun.* 2005, 5115.

²⁸ a) B. D. Ward, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 1668; b) L. Lukesovà, B. D. Ward, S. Bellemin-Laponnaz, H. Wadepohl, L. H. Gade, *Dalton Trans.* 2007, 920.

remédier à ce problème, il a été envisagé d'utiliser les trisox, ligands faciaux tridentates, dans l'espoir de stabiliser l'espèce précurseur de l'espèce active (encore nommée ici espèce au repos) du complexe de cuivre. La coordination d'une troisième oxazoline devrait inhiber les propriétés d'acide de Lewis du complexe comme montré récemment dans des études théoriques avec des catalyseurs du type Cu(II)-bisoxazoline.²⁹ La transformation de l'espèce au repos en espèce active (à 17 électrons) nécessite la décoordination d'une unité oxazoline et l'ouverture du système (figure 1.3.4). Il est important de noter que grâce à la symétrie C_3 du système, quelle que soit l'oxazoline qui se décoordine, les espèces actives sont équivalentes.



Figure 1.3.4 : Equilibre de coordination et décoordination proposé entre l'espèce précurseur (ou espèce au repos) et l'espèce active.²⁸

Nous avons utilisé des complexes de type Cu(II)-trisoxazoline dans la réaction énantiosélective de Mannich d'un β -cétoester avec une imine activé, le N-tosyl- α -imino méthyle ester. Cette réaction a déjà été étudiée par Jørgensen *et al.* qui ont utilisé des complexes de Cu(II)-bisoxazolines (10 mol%).³⁰ La réaction étudiée est décrite sur la figure 1.3.5 et est catalysée par le complexe [(*i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*))Cu](ClO₄)₂. Après optimisation des conditions expérimentales, le produit est obtenu avec un excès énantiomérique de 90% en utilisant 10 mol% de catalyseur. Malgré une réduction par un facteur de 10³ de la quantité de catalyseur (c'est-à-dire 0.01 mol%), l'excès énantiomérique reste de 90%.

Une comparaison directe avec la bisoxazoline correspondante a été faite avec le catalyseur $[(iPr-bisox(S,S))Cu](ClO_4)_2$. Avec 10 mol% de catalyseur, un excès énantiomérique de 84% a été trouvé pour un rendement de 84%. Pour ce système, une chute de la stéréosélectivité en fonction de la quantité de catalyseur a été observée, avec des excès énantiomériques de 80% et 66% pour des concentrations en catalyseur de 0.1 et 0.01 mol% respectivement.

²⁹ J. Thorhauge, M. Roberson, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, Chem. Eur. J. 2002, 8, 1888.

³⁰ M. Marigo, A. Kjærsgaard, K. Juhl, N. Gathergood, K. A. Jørgensen, Chem. Eur. J. 2003, 9, 2359.

Me	O O + Ts N OEt + CO ₂ E	Cu(C Acetone/éth t	IO ₄) _{2,} L* er diéthylique	Me CO ₂	⊤s CO₂Et Et
		iPr-bi	Sox	iPr-tris	
Entrée	Catalyseur (%)	Rdt (%)	ee (%)	Rdt (%)	ee (%)
1	10	84	84	84	90
2	1	70	84	75	89
3	0.1	56	80	59	91
4	0.01	35	66	36	90

Figure 1.3.5 : réaction énantiosélective de Mannich du 2-méthylacétoacétate éthyle avec le N-tosyl-α-imino méthyle ester catalysée par [(*i*Pr-trisox)Cu](ClO₄)₂ ou par [(*i*Pr-BOX)Cu](ClO₄)₂.

Le système Cu(II)-trisox s'est avéré être plus efficace que son analogue avec une bisoxazoline dans la réaction de Mannich énantiosélective de β-cétoester, tant du point de vue activité que sélectivité. Cette étude montre donc qu'une trisoxazoline de haute symétrie est capable de former un catalyseur de cuivre acide de Lewis, hautement stéréosélectif, basé sur le principe de la coordination et décoordination d'une unité oxazoline pour passer de l'espèce au repos à l'espèce active.

Polymérisation du 1-hexène

La polymérisation de l'ethylène par des complexes de scandium avec des dérivés achiraux de triazacyclononane a été décrite précédemment par les groupes de Bercaw³¹ et Mountford.³²

Le complexe trialkyle $[Sc(iPr-trisox(S,S,S))(CH_2SiMe_3)_3]$ 11 a été préparé en faisant réagir le précurseur trialkyle [Sc(CH₂SiMe₃)₃(THF)₂] avec un équivalent de *i*Pr-trisox(S,S,S).

 ³¹ S. Hejela, W. P. Schaefer, J. E. Bercaw, *J. Organomet. Chem.* 1997, *532*, 45.
 ³² S. L. Lawrence, B. D. Ward, S. R. Dubberley, C. M. Kozak, P. Mountford, *Chem. Commun.* 2003, 2880.

Des monocristaux de qualité suffisante pour une étude par diffraction des rayons X ont pu être obtenus (figure 1.3.6). Le ligand trisoxazoline est coordiné de façon faciale avec les trois unités oxazolines attachées au centre métallique.



Figure 1.3.6: structure moléculaire du complexe [Sc(*i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*))(CH₂SiMe₃)₃] 11.

L'addition d'un équivalent de $[Ph_3C][B(C_6F_5)_4]$ dans le dichlorométhane ou le bromobenzène deutérés au solide **11** a abouti à la formation d'une nouvelle espèce, $[Sc(iPr-trisox(S,S,S))(CH_2SiMe_3)_2]-[B(C_6F_5)_4]$ notée **12** sur la base des spectres RMN ¹H et ¹³C et à la formation d'un équivalent de Ph₃CCH₂SiMe₃ (figure 1.3.7). Des solutions de **12** (préparé *in situ*) dans le chlorobenzène sont actives en polymérisation du 1-héxène mais avec une activité faible (\approx 30 kg.mol⁻¹h⁻¹) et une mauvaise reproductibilité. De plus, les analyses GPC des polymères obtenus montrent des distributions bimodales de la masse moléculaire, indiquant donc la présence de deux espèces catalytiques actives.

Il a été suggéré par Okuda *et al.* qu'une espèce dicationique peut être l'espèce active pour certains catalyseurs de polymérisation à base de terre rare. ³³ La réaction de **11** avec deux équivalents de [Ph₃C][B(C₆F₅)₄] a donc été étudiée. Les études RMN ¹H, ¹³C et ²⁹Si indiquent que dans ce cas deux équivalents de Ph₃CCH₂SiMe₃ se forment aux côtés d'une espèce de symétrie C_3 contenant du scandium, proposée comme étant le complexe dicationique [Sc(*i*Prtrisox(*S*,*S*,*S*)(CH₂SiMe₃)][B(C₆F₅)₄]₂ **13**.

³³ S. Arndt, T. P. Spaniol, J. Okuda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5075.



Figure 1.3.7 : Synthèse d'un complexe de scandium $[Sc(iPr-trisox)(CH_2SiMe_3)_3]$ 11 et sa conversion en catalyseurs mono- et dicationique 12 et 13.²⁷

Le complexe **13** est, contrairement au complexe **12**, très actif dans la polymérisation du 1-hexène et montre un bon contrôle de la tacticité. Les études de polymérisation ont été faites à différentes températures dans C_6H_5Cl et les résultats sont regroupés dans le tableau 1.3.8.

A 21°C, la réaction de polymérisation est extrêmement exothermique, en l'espace de vingt secondes le milieu réactionnel se met à bouillir. Dans ces conditions, la température de réaction ne peut pas être contrôlée. L'activité observée de 36230 kg.mol⁻¹.h⁻¹ est trois fois plus élevée que l'activité obtenue pour le monocation 12 et est comparable aux activités extrêmement fortes obtenues par Kol *et al.* pour des complexes de zirconium avec des ligands du type amine bis(phenoxide).³⁴ Cependant sous ces conditions, la tacticité du poly(1-héxène) obtenu est relativement basse. En diminuant la température jusqu'à -30°C, l'activité chute à 2030 kg.mol⁻¹.h⁻¹, ce qui reste toujours haut pour la polymérisation de l'héxène et autres oléfines.³⁵ A cette température cependant, le poly(1-héxène) obtenu est fortement isotactique.

³⁴ S. Groysman, I. Goldberg, M. Kol, E. Genizi, Z. Goldschmidt, *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *345*, 137.

³⁵ V. C. Gibson, S. K. Spitzmesser, Chem. Rev. 2003, 103, 283.

T (°C)	t (min)	Rdt (g)	Activité (kg.mol ⁻¹ .h ⁻¹)	$M_{\rm w}$	$M_w\!/M_n$
-30	3	1.01	2030	750000	1.18
-20	1.5	1.90	7600	552000	1.87
0	1	2.18	13080	354000	2.36
21	0.5	3.02	36230	227000	2.22

Tableau 1.3.8 : Résultats de la polymérisation du 1-hexène avec 13 (Rdts basés sur 3.4 g d'hexène).

Il a donc été montré ici que le ligand trisox est capable de catalyser la polymérisation d'oléfines avec du scandium, et possède un contrôle stéréosélectif suffisamment fort sur le substrat pour induire une très bonne tacticité de la structure du polymère.

En conclusion, nous pouvons dire qu'au sein du laboratoire, la synthèse d'un ligand trisoxazoline, idéal pour une coordination faciale sur un métal de transition, a été mise au point. Les premières études menées sur des applications en catalyse ont prouvé qu'il jouait bien son rôle de ligand chiral tridentate pour différentes transformations catalytiques dans lesquelles sa coordination faciale est souvent la clé du système.

Mes travaux de thèse m'ont conduit à m'intéresser à la chimie du zinc avec le ligand trisox. Comme il sera développé dans la suite de cette introduction, il a été montré que les tripodes peuvent présenter des caractéristiques intéressantes pour servir de modèle enzymatique et, notamment, des systèmes azotés ont donné des résultats intéressants. Cependant les ligands trisoxazoline n'avaient encore jamais été étudiés dans ce domaine.

IV. LE ZINC ET LES TRIPODES

Le zinc, en tant que constituant de plus de 300 enzymes, joue un rôle important dans les systèmes biologiques.³⁶ Le site actif de la plupart de ces enzymes est composé d'un atome de zinc coordiné de façon tétraédrique et attaché au squelette de la protéine par trois résidus d'acides aminés, le quatrième site étant occupé par une molécule d'eau.³⁶ La fonction spécifique de ces enzymes est déterminée par la nature des résidus qui lient le zinc à la protéine, typiquement histidine (N), acide glutamique (O), acide aspartique (O), cystéine (S),

³⁶ (a) W. N. Lipscomb, N. Sträter, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2375; (b) G. Parkin, *Chem. Commun.* **2000**, 1971; (c) G. Parkin *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 699.

et par la longueur de l'espaceur qui relie entre eux les groupements donneurs coordinés au métal. Généralement deux des groupements coordinants sont séparés par 1 à 3 résidus d'acide aminé, tandis que le troisième est séparé par un long espaceur composé de 5 à 196 résidus (figure 1.4.1).



Figure 1.4.1: Représentation du site actif d'enzymes de zinc.

Il est reconnu que l'utilisation préférentielle du zinc dans les systèmes biologiques est une manifestation due aux caractéristiques uniques associées à l'ion Zn^{2+,37} C'est pour cette raison qu'un certain nombre de groupes de recherche étudie activement la chimie d'analogues synthétiques de zinc (i.e. de petites molécules qui ressemblent aux sites actifs d'enzymes) pour essayer de comprendre comment et pourquoi la chimie du zinc est modulée par son environnement de coordination.

1. Les ligands tripodaux comme modèle de site actif d'enzyme

L'importance d'étudier des analogues synthétiques d'enzymes de zinc réside dans le fait que de telles espèces sont plus simples à étudier d'un point de vue structural, spectroscopique et mécanistique que les enzymes elles-mêmes. Cependant, obtenir des

³⁷ (a) E. Kimura, E. Kikuta, J. Biol. Inorg. Chem. 2000, 5, 139; (b) H. Vahrenkamp, Acc. Chem. Res. 1999, 32, 589; (c) H. Vahrenkamp, Bioinorganic Chemistry-Transition Metals in Biology and their Coordination Chemistry, Wiley-VCH, Weinheim, 1997, pp. 540; (d) R. S. Brown, NATO ASI Ser., Ser. C 1990, 314, 145; (e) L. Banci, C. Luchinat, J. M. Moratal, NATO ASI Ser., Ser. C 1990, 314, 181; (f) G. Parkin, in Probing of Proteins by Metal Ions and Their Low-Molecular-Weight Complexes, Met. Ions Biol. Syst., ed. A. Sigel and H. Sigel, M. Dekker, New York, vol. 38, 2000.

analogues synthétiques d'enzyme de zinc n'est pas facile. En effet, par exemple, tandis que la géométrie pseudo-tétraédrique est prédominante dans les enzymes de zinc, un nombre de coordination plus élevé est répandu pour les complexes de zinc à l'état solide: 3 (0.2%), 4 (42%), 5 (19%), 6 (35%), 7 (4%).³⁸ De plus des complexes octaédriques tels que $[Zn(OH_2)_6]^{2+}$ sont souvent prédominants.³⁹

Comme le site actif de la plupart des enzymes de zinc a pour composition $[{XYZ}Zn^{II}-OH_2]$, où X,Y et Z sont trois résidus de protéine, une approche rationnelle en vue d'obtenir des analogues synthétiques d'enzymes de zinc est d'utiliser des ligands tripodaux qui comportent les groupes donneurs X, Y et Z pour imiter l'attachement de la protéine. De manière plus précise, il faudrait utiliser un ligand tripodal là où les groupements X, Y et Z sont attachés à un centre habituellement tétraédrique.

Il existe au moins trois avantages à utiliser des ligands tripodaux plutôt que des ligands acycliques ou cycliques, pour former des centres de zinc tétraédriques.

 (i) De par sa nature trigonale, un ligand tripodal impose une coordination 'faciale' qui est nécessaire à la création d'un centre métallique tétraédrique. A l'opposé, les ligands tridentates acycliques se coordinent souvent en T ce qui n'a aucun intérêt en biologie.



 (ii) Les ligands tripodaux ne possèdent typiquement qu'une manière de se coordiner tandis que les macrocycliques sont moins prévisibles.

³⁸ (a) J. P. Glusker, *Adv. Protein. Chem.* **1991**, *42*, 1; (b) C. W. Bock, A. K. Katz, J. P. Glusker, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3754.

³⁹ H. Sigel, R. B. Martin, Chem. Soc. Rev. **1994**, 23, 83.

(iii) La nature directionnelle des ligands tripodaux est telle qu'il est possible d'incorporer des substituants influençant directement l'environnement stérique autour du métal. Au contraire, les substituants des macrocycles ne sont pas généralement bien placés pour avoir un impact fort sur l'environnement stérique de la poche de coordination.

2. Analogues synthétiques de zinc utilisant des ligands tripodaux

Vu le grand nombre d'enzymes de zinc existant, il existe des analogues synthétiques pour un certain nombre d'entre elles, allant de l'anhydrase carbonique riche en azote [(His)₃Zn^{II}-OH₂] à la déhydratase 5-aminolevulinate riche en soufre [(Cys)₃Zn^{II}-OH₂].³⁶ Nous ne donnerons pas ici une liste détaillée de tous les analogues d'enzyme de zinc existants, mais nous nous contenterons de parler de l'anhydrase carbonique qui, comme notre ligand, est azotée.

L'anhydrase carbonique de motif [(His)₃Zn^{II}-OH₂].

L'anhydrase carbonique fut la première enzyme à être reconnue comme contenant du zinc. Elle a donc joué un rôle primordial dans le développement de l'étude des enzymes de zinc.⁴⁰

Sa fonction physiologique est de catalyser l'hydratation réversible du dioxyde de carbone (figure 1.4.2). Ainsi l'anhydrase carbonique joue un rôle important dans la respiration et dans l'équilibre intracellulaire entre CO_2 et HCO_3^- .

⁴⁰ Voir par exemple: (a) S. Lindskog, *Pharmacol. Ther.* **1997**, *74*, 1; (b) D. N. Silverman, *Can. J. Bot.* **199**1, *69*, 1070.



Figure 1.4.2: Cycle d'hydratation du CO₂ par l'anhydrase carbonique.

Des études de diffraction par rayons X montrent que le centre de zinc du site actif est relié à la protéine par les groupements imidazole de trois histidines et une molécule d'eau (figure 1.4.3).



Figure 1.4.3: Site actif de l'anhydrase carbonique.³⁶

De nombreuses études ont été menées en utilisant des ligands tridentates azotés donneurs pour modéliser la structure et la fonction du site actif de l'anhydrase carbonique.³⁵ Cependant peu de ces études relatent l'isolement et la caractérisation structurale des complexes mononucléaires de zinc hydroxyde ou aqueux tétracoordiné. Le premier de ces complexes fut obtenu en utilisant le ligand tris(pyrazoyl)borato (ou [Tp^{RR'}]) nommé [Tp^{RR'}]ZnOH.⁴¹ Par exemple, [Tp^{tBu, Me}]ZnOH est le premier complexe monomérique de Zn-

⁴¹ (a) R. Alsfasser, S. Trofimenko, A. Looney, G. Parkin, H. Vahrenkamp, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 4098; (b) R. Alsfasser, M. Ruf, S. Trofimenko, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.-Recl.* **1993**, *126*, 703; (c) A. Looney, R. Han, K. McNeill, G. Parkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4690; (d) N. Kitajima, S. Hikichi, M. Tanaka, Y. Morooka, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5496; (e) M. Ruf, H. Vahrenkamp, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 6571; (f) A. Looney, G. Parkin, R. Alsfasser, M. Ruf, H; Vahrenkamp, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 92.

OH à avoir été isolé (figure 1.4.4). Sa structure a été confirmée par diffraction des rayons X.^{40a}



Figure 1.4.4: Premier complexe de Zn-OH monomérique caractérisé structurellement.^{40a}

Bien que les complexes du type [Tp^{RR'}]ZnOH ont représenté une avancée majeure dans la chimie du zinc, leur similarité vis-à-vis des enzymes est limitée par le fait que les atomes d'azote ne proviennent pas d'unités imidazole mais pyrazolyle. Un complexe tétraédrique de Zn-OH a néanmoins été obtenu en utilisant le ligand phosphine neutre tris[2-(1-isopropyl-4-*tert*-butyl-imidazol)] ou [Pim^{iPr, tBu}].⁴² La structure moléculaire de {[Pim^{iPr, tBu}]ZnOH}⁺ a pu être déterminée par diffraction des rayons X. Comme {[Pim^{iPr, tBu}]ZnOH}⁺ est le seul complexe monomérique de zinc hydroxyde caractérisé jusqu'à présent avec trois groupements imidazoles attachés au zinc, il représente le meilleur modèle structural à ce jour pour l'anhydrase carbonique (figure 1.4.5).



Figure 1.4.5: Meilleur analogue synthétique de l'anhydrase carbonique à ce jour.

⁴² C. Kimblin, W. E. Allen, G. Parkin, J. Chem. Soc., Chem. Comm. 1995, 1813.

D'après les caractéristiques établies jusque là, notre ligand tripodal trisoxazoline, avec ses trois azotes donneurs, semble pouvoir devenir un analogue synthétique intéressant d'enzyme de zinc. Voilà pourquoi étudier la chimie du zinc nous a semblé être intéressant.

V. PRESENTATION DES RESULTATS

La première partie (chapitre 2) de ce manuscrit est consacrée à la synthèse de ligands trisoxazolines appelés "trisox"; une description détaillée pour l'un d'entre eux sera présentée. Ensuite nous montrerons que la méthode de synthèse utilisée permet de créer une collection de ligands trisoxazolines de symétrie C_3 et C_1 , en faisant varier le substituant porté par le centre stéréogénique et sa configuration absolue.

Dans le chapitre 3, nous nous pencherons sur des questions concernant le mode de coordination du ligand en fonction de différentes considérations, comme les besoins électroniques du métal, ou l'encombrement stérique du ligand. Pour mener nos réflexions nous nous appuyerons sur la synthèse de complexes de rhodium, de molybdène, de cobalt et de zinc.

Le chapitre 4 sera centré sur la chimie du zinc. Nous verrons qu'un complexe de zinc contenant le ligand trisox est actif dans une réaction de dédoublement cinétique de transestérification d'esters phénylés. Nous étudierons en détails le mécanisme de la réaction étudiée ainsi que la chimie de coordination du ligand trisox avec différents sels de zinc.

Dans la dernière partie (chapitre 5), nous parlerons de la synthèse d'un tétramère de zinc contenant des ligands dérivés de bisoxazolines. Nous verrons que ces derniers sont obtenus de manière tout à fait originale, et qu'ils présentent des similitudes structurales avec des enzymes et des protéines de zinc. Nous nous sommes donc intéressés à l'utilisation de ces complexes dans des réactions biomimétiques et plus particulièrement en hydrolyse de phosphates.

- CHAPITRE 2 -

Synthèse de ligands trisoxazolines

I. GENERALITES	31
Le cycle oxazoline	
II. SYNTHESE DETAILLEE D'UN LIGAND TRISOX	32
1. Synthèse de l'unité bisoxazoline (1a)	
2. Synthèse de l'unité monooxazoline: la 2-bromooxazoline (2a)	
3. Réaction de couplage et obtention du ligand iPr-trisox(<i>S</i> , <i>S</i> , <i>S</i>) (3a)	
III. INTERET DE LA SYNTHESE MODULAIRE DU LIGANI)35
III. INTERET DE LA SYNTHESE MODULAIRE DU LIGANI 1. Travaux préliminaires	D35
 III. INTERET DE LA SYNTHESE MODULAIRE DU LIGANI 1. Travaux préliminaires	D35
 III. INTERET DE LA SYNTHESE MODULAIRE DU LIGANI 1. Travaux préliminaires	D35
 III. INTERET DE LA SYNTHESE MODULAIRE DU LIGANI 1. Travaux préliminaires	D35
 III. INTERET DE LA SYNTHESE MODULAIRE DU LIGANI 1. Travaux préliminaires	D35

Chapitre 2 : Synthèse des ligands trisoxazolines

I. GENERALITES

Dans cette partie, après avoir exposé quelques généralités sur le cycle oxazoline, nous présenterons la synthèse de ligands trisoxazolines de symétrie C_1 et C_3 . Tout d'abord, nous décrirons le principe d'obtention de ces molécules, puis nous détaillerons la synthèse pour l'une d'entre elles. Ensuite nous discuterons de l'intérêt de la synthèse employée en montrant qu'il est aisé, grâce à elle, de créer une librairie de ligands trisoxazolines assez vaste.

Le cycle oxazoline

Les ligands 4,5-dihydro-1,3-oxazole, plus communément appelés 2-oxazolines ou simplement oxazoline, présentent des caractéristiques particulièrement intéressantes pour leur utilisation en catalyse asymétrique.¹

Le cycle oxazoline, rigide et quasi-planaire, est facilement synthétisé par condensation entre un β -aminoalcool et un dérivé carboxylique (figure 2.1.1).² Bien que sensibles aux acides minéraux et acides de Lewis, les oxazolines présentent une stabilité remarquable envers les nucléophiles, les bases et les radicaux.



4,5-dihydro-1,3-oxazole

dérivé d'acide carboxylique : acide carboxylique, ester, amide primaire, chlorure d'acyle, orthoester, nitrile, imino ester

Figure 2.1.1 : a) Numérotation du cycle 4,5-dihydro-1,3-oxazole. b) Synthèse des oxazolines par condensation

Le centre stéréogénique, voisin de l'atome d'azote coordinant du cycle oxazoline, est maintenu à proximité du métal, exerçant ainsi une influence forte et directe sur l'issue de la

¹ (a) M. Gomez, G. Muller, M. Rocamora, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193-195*, 769; (b) A. K. Gosh, P.

Mathivanan, J. Capiello, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1; (c) H. A. McManus, P. J. Guiry, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151.

² Articles de revues: (a) T. G. Grant, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297; (b) M. Peer, J. C. de Jong, T. Langer, H. Rieck, H. Shell, P. Sennhenn, J. Sprinz, H. Steinhagen, B. Wiese, G. Helmchen, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7547.

sélectivité d'une réaction catalytique. Cet aspect est de toute première importance puisque ce sont souvent de très petits incréments d'énergie (de l'ordre de 2 à 4 kcal.mol⁻¹) qui gouvernent l'énantiosélectivité d'une transformation catalytique asymétrique. De plus la nature du substituant R_2 du centre stéréogénique en position 4 de l'oxazoline peut être modulée très facilement grâce au grand nombre d'aminoalcools et d'acides aminés énantiopurs disponibles dans la nature et dans la panoplie du chimiste organicien.³

II. SYNTHESE DETAILLEE D'UN LIGAND TRISOX

Au départ, la stratégie employée pour la synthèse des trisoxazolines était la formation directe des trois cycles oxazolines en une étape. Cependant toutes les tentatives pour synthétiser les ligands de type 1,1,1-tris(oxazolinyl)éthane, par formation séquentielle de trois oxazolines ont échoué durant la formation du troisième cycle. Une décarboxylation ou une décomposition des précurseurs semblent être à l'origine de l'échec de cette méthode. Une autre méthode a donc été mise au point au sein du laboratoire : elle repose sur le couplage entre une bisoxazoline A et une bromooxazoline B.⁴ Ce dernier réactif était jusqu'alors très peu utilisé en chimie organique.



Figure 2.2.1: principe de synthèse des ligands trixoxazolines.

Cette partie décrit la synthèse d'une trisoxazoline particulière la 1,1,1-tris $\{2-[(S)-4-isopropy]\}$ oxazolylethane ou *i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*).

³ J.-A. Ma, Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 4290 et références citées.

⁴ (a) S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Chem. Comm.* **2002**, 1286; (b) S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3473.

1. Synthèse de l'unité bisoxazoline (1a)

La synthèse de l'unité bisoxazoline **1a** comporte trois étapes: la formation d'une espèce diamide, une activation et une cyclisation permettant la formation des deux cycles oxazolines (figure 2.2.2).⁵



Figure 2.2.2: Synthèse de l'unité bisoxazoline 1a.

La première étape de cette synthèse permet la formation de la liaison amide par réaction d'un aminoalcool, le (*S*)-valinol, sur un malonate en présence d'une quantité catalytique d'hydrure de sodium. La réaction est effectuée sans solvant.

La deuxième étape est une réaction de mésylation des groupements OH générant des groupements partants permettant, dans une troisième étape, la cyclisation nécessaire à la formation des deux cycles oxazolines. Toutes ces étapes ont été menées sans purification du brut de réaction. Seul le produit final obtenu avec un rendement de 40% pour les trois étapes sous forme d'une huile incolore, est purifié par distillation cryogénique.

2. Synthèse de l'unité monooxazoline: la 2-bromooxazoline (2a)

Ce réactif est synthétisé par une procédure précédemment développée par Meyers *et coll.* en 1996 (figure 2.2.3).⁶

La synthèse de l'unité monooxazoline se déroule en deux étapes pour donner la 2Hoxazoline. Une dernière étape permet de convertir cette dernière en 2-bromooxazoline.

⁵ S. E. Denmark, C. M. Stiff, J. Org. Chem. 2000, 65, 5875.

⁶ A. I. Meyers, K. A. Novachek, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1747.


Figure 2.2.3 : synthèse de 2-bromooxazoline 2a.

Après formation de la formamidine à partir du (*S*)-valinol, une deuxième étape consiste en une cyclisation en milieu acide pour former la 2H-oxazoline. Cette dernière est ensuite déprotonée en position 2, puis l'oxazoline lithiée intermédiaire est bromée à l'aide du réactif 1,2-dibromo-1,1,2,2-tétrafluoroéthane qui est formellement un donneur d'ion « Br^+ ». La bromooxazoline est obtenue par évaporation des solvants, suivie d'une distillation rapide qui permet de la séparer des sous-produits fluorés formés. La solution finale obtenue contient toujours un mélange bromooxazoline/THF et il convient de doser le pourcentage massique en bromooxazoline dans cette solution par RMN avant de l'utiliser.

3. Réaction de couplage et obtention du ligand iPr-trisox(S,S,S) (3a)

Notre ligand est obtenu, dans une dernière étape de couplage, par lithiation de la bisoxazoline **1a** à basse température puis par réaction avec la 2-bromooxazoline **2a** (figure 2.2.4).



Figure 2.2.4 : Réaction de couplage conduisant à la trisoxazoline 3a.

Les trisoxazolines sont stables à l'air et peuvent être conservées des mois durant au congélateur sans observation de décomposition.

Les spectres RMN ¹H et ¹³C sont en accord avec la symétrie C_3 du ligand. Les groupements isopropyles résonnent sous forme de deux doublets à 0,86 et 0,91 ppm et intègrent pour 18 protons. Le singulet du groupement méthyle à 1,98 ppm est confondu avec le massif correspondant aux protons C<u>H</u>(*i*Pr)₂. Enfin on retrouve deux autres massifs à 4 et 4.3 ppm correspondant aux protons du cycle oxazoline (figure 2.2.5).



Figure 2.2.5 : Spectre RMN ¹H de la *i*Pr-trisox(S,S,S).

Ce composé a également été caractérisé par les autres méthodes d'analyse usuelle, à savoir spectrométrie de masse, analyse élémentaire, spectroscopie infrarouge.

III. INTERET DE LA SYNTHESE MODULAIRE DU LIGAND

Les substituants portés, d'une part, par la bisoxazoline et, d'autre part, par la bromooxazoline en position 4 sont facilement et indépendamment variables. Cette méthode modulaire de condensation [2+1] permet de synthétiser des trisoxazolines homo- et

hétérochirales, et ainsi d'obtenir aisément une grande diversité de ligands. Elle est devenue maintenant une méthode classique pour réaliser un criblage à haut débit de ligands en catalyse asymétrique.^{7,8}

1. Travaux préliminaires

a) Construction d'une collection de ligands homochiraux

Les groupements portés par le centre stéréogénique des unités oxazolines ont pu être aisément modulés en utilisant, pour la synthèse, différents aminoalcools de départ. Ainsi, au sein du laboratoire, nous sommes en possession de cinq trisoxazolines de symétrie C_3 . Ces trisoxazolines portent donc sur leurs cycles le même substituant. Les cinq ligands sont représentés sur la figure 2.3.1 avec leur rendement respectif et avec, comme substituant, un groupement isopropyle (**3a**), tertiobutyle (**3b**), phényle (**3c**), benzyle (**3d**) et indanyle (**3e**).⁹



Figure 2.3.1: trisoxazolines synthétisées au laboratoire avec leur rendement respectif.

⁷ Exemples récents: (a) K. E. Murphy, A. H. Hoveyda, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 4690; (b) M. Locatelli, P. G. Cozzi, Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 4928; (c) M. P. Sibi, R. Zhang, S. Manyern, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 9306; (d) M. T. powell, D.-R. Hou, M. C. Perry, X. Cui, K. Burgess, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 8878; (e) V. César, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, Organometallics 2002, 21, 5204.

⁸ Florio et al., Ahn et al., Zhou et al. utilisèrent par la suite également cette méthode pour la création de ligand trisoxazoline: (a) M. T. Rochetti, V. Fino, V. Capriati, S. Florio, R. Luisi, *J. Org. Chem.* **2003**, *41*, 3473; (b) S.-G. Kim, R. H. Seong, J. Kim, K. H. Ahn, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6835; (c) J. Zhou, Y. Tang, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 664.

⁹ C. Foltz, M. Enders, S. Bellemin-Laponnaz, H. Wadepohl, L. H. Gade, *Chem. Eur. J.* 2007, sous presse.

b) Synthèse de ligands trisoxazoline à groupements mixtes

La méthode de synthèse utilisée permet d'accéder à des trisoxazolines de symétrie C_3 comme montré précédemment. Elle permet en outre la synthèse de tripodes de symétrie C_1 incluant des groupements mixtes. Ils sont obtenus en condensant une bisoxazoline et une bromooxazoline portant des groupements différents comme montré sur la figure 2.3.2 pour le couple isopropyle/tertbutyle. En appliquant cette méthode, deux trisoxazolines de symétrie C_1 ont été synthétisées avec de bons rendements; l'une portant deux groupements isopropyles et un groupement tertiobutyle (**3f**), l'autre portant deux groupements tertiobutyles et un groupement isopropyle (**3g**).



Figure 2.3.2: synthèse de ligands trisoxazoline à groupements identiques et à groupements mixtes: démonstration de la synthèse modulaire.

L'utilisation des différents tripodes dans la réaction de cyclopropanation du styrène avec du cuivre a permis d'observer une forte préférence pour l'isomère *trans* (trans/cis: 80/20).^{4b} La stéréosélectivité est donc dépendante de la combinaison des substituants, ce qui démontre d'une part l'influence des substituants du ligand sur l'environnement du métal, et

d'autre part l'importance de posséder une librairie de ligands pour l'optimisation d'une réaction.

Cette méthode modulaire a également permis la synthèse d'un autre ligand trisoxazoline à groupement mixte en utilisant comme réactif non plus une bromooxazoline mais la chlorobenzoxazole, disponible commercialement.

Le ligand 1,1-bis{2-[(S)-4-isopropyl]oxazolinyl}-1-{2-benzoxazol}ethane 4 a été obtenu par couplage entre la *i*Pr-bisox(*S*,*S*) et la chlorobenzoxazole à basse température en présence de *t*BuLi dans du THF à 80°C pendant trois jours (figure 2.3.3).



Figure 2.3.3 : synthèse du ligand 1,1-bis {2-[(S)-4-isopropyl]oxazolinyl}-1-{2-benzoxazol}ethane 4

Le ligand est purifié par chromatographie sur colonne et est obtenu sous forme d'un solide jaune-brun avec un rendement de 67%.

Les spectres RMN ¹H et ¹³C sont représentatifs d'une symétrie C_1 pour le ligand. En effet, sur le spectre RMN ¹H les signaux correspondant aux groupements isopropyles sont plus complexes que dans le cas du ligand *i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*) ce qui nous indique qu'ils ne sont plus équivalents. On trouve également entre 7.3 et 7.8 ppm les multiplets correspondants aux protons du cycle benzénique. Sur le spectre RMN ¹³C les signaux sont détriplés, par exemple on retrouve trois signaux à 164.6, 164.2 et 164.1 ppm pour le carbone de la liaison C=N des oxazolines et de la benzoxazole.

Nous pouvons relever en infrarouge une bande large entre 1670 et 1680 cm⁻¹ ce qui est un peu plus élevé que la valeur caractéristique de l'élongation de la liaison C=N du cycle oxazoline (habituellement de 1660 cm⁻¹). Cette bande doit correspondre à l'élongation de la liaison C=N de la benzoxazole. Cette bande présente un épaulement vers 1660 cm⁻¹ et doit donc cacher l'élongation de la liaison C=N du cycle oxazoline car elle est plus intense.

La spectrométrie de masse (FAB+) permet de détecter le pic moléculaire [M+H]⁺ à 370.1 u.m.a (unité de masse atomique).

2. Synthèse de ligands de configuration mixte.

La synthèse des ligands *i*Pr-trisox sous leur forme racémique a été réalisée en partant, pour la synthèse des unités mono- et bisoxazoline, de la valine sous forme racémique. Cette synthèse a permis d'accéder à des trisoxazolines dont le centre stéréogénique adjacent à l'atome d'azote possède différentes configurations absolues au sein même du ligand, d'où le nom de ligands de configuration mixte.

La réaction de la bisoxazoline stéréochimiquement non-uniforme avec la bromooxazoline correspondante sous forme racémique a abouti à un mélange de trisoxazolines de symétrie C_3 (R,R,R) + (S,S,S) sous forme racémique et de trisoxazolines de symétrie C_1 sous forme racémique également (R,R,S) + (S,S,R) (figure 2.3.4). Le rapport C_1/C_3 fut de 3:1 ce qui est en accord avec le rapport statistique prévu (si l'on considère que tous les diastéréoisomères réagissent à la même vitesse). Les deux diastéréoisomères ont été séparés aisément et isolés par chromatographie sur colonne de silice (éluant: EtOAc/MeOH).



Figure 2.3.4: synthèse du ligand *i*Pr-trisox sous forme racémique.

Caractérisation du ligand *i*Pr-trisox(*rac-C*₃)

Toutes les données spectroscopiques collectées pour le ligand *i*Pr-trisox(*rac-C*₃) sont identiques à celles de son analogue chiral, la *i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*) et possède donc un spectre RMN ¹H de haute symétrie.

On note cependant que le ligand *i*Pr-trisox(*rac-C*₃) est obtenu sous forme d'un solide cristallin à température ambiante, contrairement à son analogue énantiopur qui est une huile. Une étude par diffraction des rayons X a pu être menée sur le racémate donnant les détails de la structure du ligand libre (*vide infra*, figure 2.3.5).



Figure 2.3.5: Représentation ORTEP du ligand *i*Pr-trisox(*rac-C*₃)

Caractérisation du ligand *i*Pr-trisox(*rac-C*₁)

Le ligand *i*Pr-trisox(*rac-C₁*) se distingue du ligand de symétrie C_3 par un abaissement de la symétrie visible sur les spectres RMN ¹H et ¹³C.



Sur le spectre RMN ¹H, les signaux sont plus complexes, ce qui est très visible si l'on se focalise sur les signaux correspondants aux groupements isopropyles (figure 2.3.6). On note également sur le spectre RMN ¹³C un dédoublement des signaux, caractéristique de la perte de la symétrie C_3 .

Les autres données de caractérisation sont identiques à celles recueillies pour le ligand énantiopur.

IV. CONCLUSION

Dans cette partie, le principe de synthèse des ligands a été décrit et permet donc de synthétiser un ligand comprenant trois unités oxazolines attachées sur un seul atome de carbone de manière élégante et aisée avec de bons rendements. Les ligands trisox sont obtenus à partir d'un couplage entre une bisoxazoline, obtenue en trois étapes, et une bromooxazoline, obtenue en trois étapes également. Les ligands trisox sont stables à l'air et purifiables par chromatographie sur colonne de silice.

Le concept modulaire de la synthèse a pu également être validé par la création d'une librairie de ligands de symétrie C_3 et C_1 à groupements mixtes et configurations mixtes. Ces ligands serviront par la suite à l'élaboration de systèmes pour la catalyse asymétrique.

- CHAPITRE 3 -

Etude du comportement en chimie de coordination de différents ligands trisoxazolines.

I.	GENERALITES	45
II.	D'UNE COORDINATION BI- A TRIDENTATE DU LIGAND	45
1.	Influence des besoins électroniques du métal	45
	a) Synthèse d'un complexe de rhodium(I)	46
	b) Oxydation du complexe de rhodium(I) en un complexe de rhodium(III)	49
2.	Chimie de coordination du ligand 1,1-bis{2-[(S)-4-isopropyl]oxazolinyl}-1-{2-	
be	enzoxazol}ethane (4)	51
	a) Synthèse d'un complexe de cuivre	51
	b) Synthèse d'un complexe de molybdène	53
III.	FAISABILITE D'ESPECES {M(trisox) ₂ }	55
1.	Introduction	55
2.	Chiralité C ₃ vs. C ₁ : Assemblage modulaire du ligand	57
3.	Stabilité et instabilité de fragments {M(trisox) ₂ }	60
	a) Essai de coordination sur du zinc(II)	60
	b) Essai de coordination sur du nickel(II)	62
	c) Essai de coordination sur du cobalt(II)	64
IV.	CONCLUSION	68

Chapitre 3: Etude du comportement en chimie de coordination de différents ligands trisoxazolines

I. GENERALITES

Dans le chapitre précédent, nous avons décrit la synthèse de ligands trisoxazolines de symétrie C_1 et C_3 . Ces ligands ont déjà été employés dans des réactions stéréosélectives avec du Cu(I),¹ du Sc(III) ou des lanthanides,² du Cu(II)³ ou encore dans des réactions de transestérification avec du Zn(II), qui seront décrites dans le chapitre suivant.

La catalyse asymétrique avec les ligands trisoxazolines a donc fait participer plusieurs métaux du bloc d ainsi que des lanthanides pour lesquels le centre métallique peut varier grandement en termes de degré d'oxydation, de rayon ionique ou atomique. Nous nous sommes dès lors posés cette question: dans quelle mesure les trisoxazolines s'adaptent-elles aux besoins du métal et à la structure de la sphère de coordination restante ?

Nous tenterons dans ce chapitre de répondre à cette question en nous appuyant sur des exemples de complexes comprenant des ligands trisoxazoline. Nous allons, dans un premier temps, étudier l'influence du choix du métal sur le mode de coordination du ligand, puis nous pencher sur la question de la faisabilité d'une espèce {M(trisox)₂}, c'est-à-dire une espèce où deux trisoxazolines serait coordinées sur un même centre métallique, qui pourrait se former *in situ* et qui représenterait en catalyse une espèce inactive.

II. D'UNE COORDINATION BI- A TRIDENTATE DU LIGAND

1. Influence des besoins électroniques du métal

Les ligands tripodes sont généralement employés pour favoriser la coordination faciale de leurs trois atomes coordinants sur le centre métallique.^{4,5} La formation de cette structure peut être empêchée si le centre métallique favorise fortement électroniquement une sphère de

¹ S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, Angew. Chem. Int Ed. 2002, 41, 3473.

² (a) B. D. Ward, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1668; (b) L. Lukesovà, B. D. Ward, S. Bellemin-Laponnaz, H. Wadepohl, L. H. Gade, *Dalton Trans.* **2007**, 920.

³ C. Foltz, B. Stecker, G. Marconi, H. Wadepohl, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Chem. Commun.* 2005, 5115.

⁴ A. von Zelewsky, Stereochemistry of Coordination Compounds, Wiley, Chichester, 1996.

⁵ L. H. Gade, *Koordinationschemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.

coordination non octaédrique. C'est généralement le cas pour les atomes ou ions métalliques de configuration électronique d⁸ du fait de leur préférence pour des géométries de coordination plan-carré. Cependant, il existe des cas où cette règle est transgressée soit à cause de la forte tendance des fonctions donneuses du ligand à se coordiner, soit parce que les angles même du ligand sont bien inférieurs à 90° ce qui renforce le besoin de coordination du ligand. Un exemple pour cela est la chimie des complexes de Rh(I) avec le ligand triphos et ses dérivés.⁶

Par contre les tripodes à base d'azotes donneurs ont tendance à favoriser une coordination bidentate sur le rhodium(I), laissant un "bras" du ligand non coordiné. Ceci a été observé pour des complexes de rhodium(I) trispyridylméthane⁷ et trispyrazolylméthane,⁸ ainsi que pour leurs analogues monoanioniques trispyrazolylborate.⁹

Afin de déterminer le comportement de coordination des ligands trisoxazolines vis-àvis d'un centre métallique qui favorise ou défavorise une coordination faciale, en fonction de son état d'oxydation (et donc du décompte électronique), nous avons étudié la chimie de coordination de *i*Pr-trisox avec le rhodium(I) et (III).

a) <u>Synthèse d'un complexe de rhodium(I)</u>

La *i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*) **3a** est mise à réagir avec $[Rh(COD)_2]BF_4$ dans du dichlorométhane et aboutit à la formation de [Rh(*i* $Pr-trisox)(COD)](BF_4)$ **5** (figure 3.2.1) isolé sous forme d'une poudre jaune cristalline.

⁶ (a) C. Bianchini, A. Meli, M. Peruzzini, F. Vizza, F. Zanobini, *Coord. Chem Rev.* 1992, *120*, 193; (b) H. A. Mayer, W. C. Kaska, *Chem. Rev.* 1994, *94*, 1239; (c) C. Bianchini, D. G. Burnaby, J. Evans, P. Frediani, A. Meli, W. Oberhauser, R. Psaro, L. Sordelli, F. Vizza, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, *121*, 5961; (d) C. Bianchini, V. Dal Santo, A. Meli, W. Oberhauser, R. Psaro, F. Vizza, *Organometallics* 2000, *19*, 2433; (e) P. Schober, G. Huttner, L. Zsolnai, A. Jacobi, *J.Organomet. Chem.* 1998, *571*, 279; (f) C. Bianchini, M. Frediani, F. Vizza, *Chem. Commun.* 2001, 479; (g) C. Bianchini, M. Frediani, G. Mantovani, F. Vizza, *Organometallics* 2001, *20*, 2660; (h) R. A. Findeis, L. H. Gade, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2003, 99.

⁷ J. A. Casares, P. Espinet, J. M. Martin-Alvarez, G. Espino, M. Pérez-Manrique, F. Vattier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 289.

⁸ M. A. Esteruelas, L. A. O. C. A. Apreda, C. Foces-Foces, F. H. C. M. Claramunt, C. L. Elguero, M. Begtrup, J. Organomet. Chem. **1988**, 344, 93.

⁹ S. Trofimenko, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 943.



Figure 3.2.1: Synthèse de [Rh(*i*Pr-trisox)(COD)](BF₄) 5.

Des cristaux de qualité suffisante pour une étude par diffraction des rayons X ont été obtenus par diffusion lente de d'éther diéthylique dans une solution de THF. La structure du complexe **5** est représentée dans la figure 3.2.2 avec les principaux angles et longueurs de liaison (tableau 3.2.3).



Figure 3.2.2: Représentation ORTEP du cation [Rh(*i*Pr-trisox)(COD)]⁺ de **5**.

Par souci de clarté le contre-anion n'a pas été représenté.

Longueurs de liaison (Å)		Angles de liaison (°)	
Rh-N(1)	2.11(1)	N(1)-Rh-N(2)	85.1(6)
Rh-N(2)	2.09(1)	C(21)-Rh-C(26)	80.9(7)
Rh-N(3)	3.70(1)	C(22)-Rh-C(25)	81.6(8)
Rh-C(21)	2.13(2)		
Rh-C(22)	2.14(2)		
Rh-C(25)	2.18(2)		
Rh-C(26)	2.09(2)		

Tableau 3.2.3: Longueurs de liaison (en Å) et angles (en degrés) sélectionnés.

Le complexe **5** à 16 électrons et de configuration électronique d⁸ adopte une géométrie plan carré déformée, et non pas une bipyramide à base trigonale ou une pyramide à base carrée, comme dans le cas de dérivés de bisoxazolines décrits par Pregosin.¹⁰ Deux des groupements oxazolines sont coordinés sur le centre métallique (longueurs de liaison Rh-N: 2.11 et 2.09 Å); la troisième oxazoline est orientée orthogonalement par rapport aux deux autres avec le groupement isopropyle se situant le plus loin possible du métal. L'angle azotemétal-azote est d'environ de 85.2°. Le ligand 1,5-COD est légèrement tordu certainement dû aux répulsions stériques des groupements isopropyles portés par les cycles oxazolines du ligand. Le cycle à 6 atomes formé par le métal et le ligand chélatant adopte une conformation bateau.

Il est à noter que l'arrangement global de l'unité bisoxazoline coordinée dans 5 est tel que le cycle oxazoline non coordiné pointe vers l'atome de rhodium. Ainsi, l'oxazoline non liée semble bien placée pour s'échanger avec les hétérocycles coordinés suggérant une structure fluxionnelle avec une très faible barrière d'activation. Le spectre RMN ¹H enregistré à 298 K est hautement symétrique et donc en accord avec une symétrie C_3 ponctuelle pour le ligand trisoxazoline (figure 3.2.4).



Figure 3.2.4: Spectre RMN ¹H de 5 à différentes températures (solvant CD₂Cl₂).

¹⁰ D. Schott, P. S. Pregosin, Organometallics 2006, 25, 1749.

L'équivalence des trois oxazolines sur l'échelle de temps de la RMN prouve le processus suggéré ci-dessus. Même en abaissant la température jusqu'à 193K aucun élargissement des pics n'est observé s'accordant avec l'idée d'un échange dynamique très rapide

La spectrométrie de masse (FAB+) permet de détecter le pic moléculaire [M]+ à m/z = 704.5 u.m.a.

b) Oxydation du complexe de rhodium(I) en un complexe de rhodium(III)

Une possibilité pour obtenir trois oxazolines de *i*Pr-trisox coordinées au rhodium est l'oxydation du complexe de rhodium(I) en rhodium(III). Une oxydation propre de **5** a été effectuée par réaction d'une quantité stoechiométrique de CsBr₃, qui joue à la fois le rôle d'oxydant et d'échangeur de ligand (figure 3.2.5).





Le complexe de Rh(III) formé [RhBr₃(*i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*))] **6** a été obtenu, lors d'un premier essai, avec un rendement de 15% dans le dichlorométhane. Celui-ci a pu être amélioré en utilisant le THF et le toluène comme solvant (respectivement 30 et 42 % de rendement). Le CsBr₃ s'est aussi révélé être un bon réactif.

Le complexe **6**, qui pourrait aussi être obtenu par réaction de *i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*) avec [Rh Br₃ (H₂O)₃], a des données spectroscopiques similaires à son analogue chloré déjà décrit¹ et a pu être entièrement caractérisé notamment par diffraction des rayons X. Sa structure moléculaire est représentée sur la figure 3.2.6 avec les principaux angles et longueurs de liaison (tableau 3.2.7).



Figure 3.2.6: Représentation ORTEP de [RhBr₃(*i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*)] 6.

Longueurs de liaison (A)		Angles de liaison (°)	
Rh-Br(1)	2.4673(5)	Br(1)-Rh- $Br(2)$	89.59(2)
Rh-Br(2)	2.4715(5)	Br(1)-Rh- $Br(3)$	90.49(2)
Rh-Br(3)	2.4636(6)	Br(2)-Rh- $Br(3)$	92.35(2)
Rh-N(1)	2.073(4)	N(1)-Rh- $N(2)$	85.9(1)
Rh-N(2)	2.091(4)	N(1)-Rh-N(3)	86.3(1)
Rh-N(3)	2.084(3)	N(2)-Rh-N(3)	84.1(1)

Tableau 3.2.7: Longueurs de liaison (en Å) et angles (en degrés) sélectionnés.

Le composé **6** possède une structure de symétrie C_3 . Tous les paramètres métriques et en particulier les longueurs de liaison Rh-Br de 2.46 Å sont de l'ordre de grandeur attendu (Rh-Br = 2.433-2.723 Å, i.e. 2.528 Å en moyenne pour 110 exemples).¹¹

La spectrométrie de masse, qui permet de détecter le pic moléculaire $[M]^+$ à 704.5 u.m.a, ainsi que l'analyse élémentaire confirme l'assignation de cette structure. Le composé a

¹¹ (a) F. H. Allen, O. Kennard, *Chemical Design Automation News* **1993**, *8*, 1 and 31; (b) D. A. Fletcher, R. F. McMeeking, D. J. Parkin, *Chem. Inf. Comput. Sci.* **1996**, *36*, 746.

également été caractérisé par spectroscopie RMN ¹H et ¹³C, qui confirme la symétrie C_3 ponctuelle pour le complexe également en solution.

La transformation décrite dans cette section a montré que le mode de coordination du ligand trisoxazoline s'adapte en fonction des demandes stéréoélectroniques du centre métallique et peut changer au cours d'une transformation élémentaire telle que l'addition oxydante de brome. Celle-ci peut être vue comme une réaction modèle pour de telles étapes au cours d'un cycle catalytique. Si l'étape déterminante de la stéréosélectivité implique une espèce octaédrique, la coordination faciale du ligand trisox avec sa symétrie C_3 ponctuelle simplifiera la "stéréosélection" de la réaction, tandis que la symétrie du ligand agira de façon dynamique pour des espèces dans lesquelles il est bidentate. Cette dernière observation a été vue dans des transformations catalysées par du Cu(II)³ et du Pd(0/II).¹²

2. Chimie de coordination du ligand 1,1-bis{2-[(S)-4-isopropyl]oxazolinyl}-1-{2-benzoxazol}ethane (4)

La chimie de coordination du ligand 4 a été étudiée afin de déterminer son mode de coordination vis-à-vis de différents sels métalliques qui ont été ici le sulfate de cuivre et le molybdène hexacarbonyles.

a) Synthèse d'un complexe de cuivre

Le ligand **4** est mis à réagir avec du sulfate de cuivre dans le méthanol à température ambiante. Cette réaction a abouti à la formation du complexe **7** avec un rendement de 60% (figure 3.2.8).



Figure 3.2.8: Synthèse du complexe de cuivre 7 avec le ligand 4.

¹² C. Foltz, M. Enders, S. Bellemin-Laponnaz, H. Wadepohl, L. H. Gade, Chem. Eur. J. 2007, sous presse.

Des monocristaux de qualité suffisante pour une étude par diffractions des rayons X sont obtenus par diffusion d'éther diéthylique dans une solution de 7 dans le méthanol. La structure moléculaire du complexe de cuivre obtenu est représentée dans la figure 3.2.9 avec les principaux angles et longueurs de liaisons (tableau 3.2.10).



Figure 3.2.9: Représentation ORTEP du complexe de cuivre 7.

Longueurs de liaisons (Å)		Principaux angles(°)	
Cu-N(2)	1.940 (6)	N(2)-Cu-N(1)	91.7 (3)
Cu-N(1)	1.972 (6)	N(2)-Cu-O(4)	94.4 (2)
Cu-O(6)	1.987 (5)	O(6)-Cu-O(4)	98.4 (2)
Cu-O(5)	2.007 (5)	O(6)-Cu-O(5)	72.7 (2)
Cu-O(4)	2.212 (5)	O(6)-S-O(5)	102.3 (3)
S-O(5)	1.522 (5)		
O(4)-C(22)	1.428 (9)		

Tableau 3.2.10: Longueurs de liaison (en Å) et angles (en degrés) sélectionnés.

L'analyse cristallographique de ces cristaux révèle un complexe où l'atome de cuivre est pentacoordiné par le ligand, un anion sulfate et une molécule de méthanol dans un environnement pyramidal à base carrée. Le ligand **4** est relié au centre métallique par ses deux oxazolines portant des groupements isopropyles, laissant la benzoxazole non coordinée au centre métallique.

La spectrométrie de masse détecte la présence d'un pic moléculaire à 529.2 u.m.a et confirme la formation du complexe ci-dessus.

Une bande intense et large est observée à 1677 cm⁻¹ par spectroscopie infrarouge et correspond probablement à l'élongation de la liaison C=N de la benzoxazole. Elle se situe dans l'ordre de grandeur trouvé pour le ligand libre, ce qui n'est pas étonnant puisque l'oxazole n'est pas coordinée au centre métallique. Cette bande présente un épaulement vers des fréquences plus basses que l'on peut attribuer aux élongations des liaisons C=N des cycles oxazolines.

Dans cette structure, le ligand ne remplit pas son rôle de ligand tripode, car l'oxazole n'est pas coordinée. Il était donc intéressant d'essayer de synthétiser un autre complexe susceptible de montrer que le ligand est capable de se coordiner de manière faciale. Pour cela, nous avons choisi de changer de métal et d'utiliser du molybdène.

b) Synthèse d'un complexe de molybdène

La réaction du ligand **4** avec du molybdène hexacarbonyles dans l'acétonitrile à 80°C a abouti à la formation du complexe **8** quantitativement (figure 3.2.11). Après évaporation à sec et lavage, une poudre orange est obtenue.



Figure 3.2.11: Synthèse du complexe de molybdène 8 avec le ligand 4.

La détection du pic moléculaire m/z = 550.2 u.m.a par spectrométrie de masse confirme la formation du composé 8. Ce dernier a également été caractérisé par RMN ¹H et ¹³C.

Des cristaux de qualité suffisante pour une étude par diffraction des rayons X ont pu être obtenus par diffusion lente de pentane dans une solution de dichlorométhane (figure 3.4.5). Trois complexes de molybdène apparaissent dans l'unité asymétrique. Nous avons choisi de n'en représenter et de n'en décrire qu'un seul, les deux autres étant quasiment identiques.



Figure 3.4.5: Représentation ORTEP du complexe de molybdène 8.

8 (16)
4 (15)
3 (16)
91 (13)
0(13)
3 (13)
4 (10)
6 (10)
5 (11)

Tableau 3.4.6: Longueurs de liaison (en Å) et angles (en degrés) sélectionnés.

L'analyse révèle un complexe de molybdène octaédrique déformé coordiné de manière faciale par le ligand **4** et dont la sphère de coordination est complétée par trois ligands carbonyles. Les longueurs de liaison N_{oxazoline}-Mo(1) et Mo(1)-C sont de 2.27 et 1.93 Å respectivement. Comme dans les autres complexes de molybdène décrits plus haut, les angles N_{oxazoline}-Mo-N'_{oxazoline} dévient légèrement d'angles droits attendus à cause des contraintes stériques du ligand et du large rayon atomique du métal.

Le spectre infrarouge du complexe montre des bandes qui correspondent aux ligands carbonyles typiques d'unités $Mo(CO)_3$ (1905 et 1869 cm⁻¹).

Il a donc été démontré par ces deux exemples que le mode de coordination du ligand 4 est influencé par le choix du sel métallique et peut être bis- ou triscoordiné sur le métal. Il a notamment été montré qu'il était aussi capable de coordiner de manière faciale un centre métallique avec la synthèse d'un complexe de molybdène.

III. FAISABILITE D'ESPECES {M(trisox)₂}

1. Introduction

Un point clé des ligands trisoxazoline est l'orientation des substituants au niveau du centre chiral en position 4 du cycle oxazoline. L'encombrement stérique des substituants employés ici, ainsi que leur orientation par rapport à l'axe de la molécule, rend la formation d'une espèce { $M(trisox)_2$ } homoleptique non favorable et donc privilégie une sphère de coordination qui comprend le tripode "stéréodirecteur" et trois sites de coordination potentiellement actifs. Ceci est le cas lorsque l'on utilise les ligands de symétrie C_3 énantiomériquement purs ou les dérivés "mélangés" stéréochimiquement (de symétrie C_1) énantiomériquement purs ou sous forme racémique.

Les différentes combinaisons possibles entre les ligands trisox en fonction de la configuration absolue de leur centre stéréogénique sont représentées sur la figure 3.3.1.



Figure 3.3.1: Différentes combinaisons possibles entre deux trisoxazolines dans {M(trisox)₂}.

Seul pour le racémate (R,R,R + S,S,S) du ligand de symétrie C_3 la formation d'un tel complexe hexacoordiné semble favorable (voir en haut à gauche). Dans de tels complexes { $M(trisox)_2$ }ⁿ⁺ méso, l'orientation des substituants en position 4 de l'oxazoline est complémentaire et évite des interactions répulsives importantes. Par contre, la combinaison de deux ligands de symétrie C_3 homochiraux va créer trois interactions répulsives inter-ligand (en haut, deuxième en partant de la gauche) et est donc défavorisée. C'est exactement la situation qui pourrait être rencontrée lors d'application en catalyse de trisoxazolines de symétrie C_3 énantiopures. Des interactions répulsives sont aussi rencontrées lors de combinaisons hétéro- ou homochirales de ligand de symétrie C_1 de configuration mixte comme représenté dans le troisième et le quatrième exemple en haut de la figure. Ce phénomène a récemment été discuté par Takacs en relation avec des complexes de symétrie C_2 .¹³

2. Chiralité C_3 vs. C_1 : Assemblage modulaire du ligand

La possibilité de combiner des oxazolines, pour lesquelles le centre stéréogénique adjacent à l'atome d'azote donneur possède différentes configurations absolues, au sein du ligand trisoxazoline, tout en conservant leur aptitude à coordiner de manière tripodale, a été démontrée en faisant réagir la *i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*) de symétrie C_3 et la *i*Pr-trisox(*S*,*S*,*R*) de symétrie C_1 toutes deux énantiomériquement pures avec [Mo(CO)₃(NCMe)₃] (figure 3.3.2). Dans les deux cas, les produits de la réaction sont des complexes de molybdène tricarbonyles **9a** et **9b**, contenant les ligands trisox coordinés de manière faciale ce qui indique l'absence d'interactions répulsives significatives entre les substituants.



Figure 3.3.2: Synthèse de C_3 -[Mo{*i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*)}(CO)₃] chiral (9a) et de son analogue de symétrie C_1 [Mo{*i*Pr-trisox(*S*,*S*,*R*)}(CO)₃](9b).

¹³ (a) J. M. Takacs, D. S. Reddy, S. A. Moteki, D. Wu, H. Palencia, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, *126*, 4494; (b) J. A. Takacs, P. M. Hrvatin, J. M. Atkins, D. S. Reddy, J. L. Clark, *New J. Chem.* 2005, *29*, 263; (c) J. M. Atkins, S. A. Moteki, S. G. DiMagno, J. M. Takacs, *Org. Lett.* 2006, *8*, 2759.

Tandis que les spectres RMN ¹H et ¹³C de **9a** sont hautement symétriques comme attendus, et donc en accord avec une symétrie C_3 , les spectres RMN de **9b** indiquent que la symétrie du système est diminuée ce qui est déjà apparent dans les données concernant le ligand libre de configuration "mixte" *i*Pr-trisox(*S*,*S*,*R*) (figure 3.3.3). Les spectres infrarouge des deux complexes montrent des bandes qui correspondent aux ligands carbonyles typiques d'unités Mo(CO)₃ (**9a**: 1889,1852; **9b**: 1902, 1890 cm⁻¹).



Afin de comparer en détail les structures moléculaires des deux complexes, une analyse sur monocristal par diffraction des rayons X a été menée. Des vues le long de l'axe de

symétrie C_3 des complexes (qui passe par l'atome apical du ligand et le métal) sont représentées dans la figure 3.3.4. Les représentations des structures sont en accord avec l'indépendance prédite des substituants des oxazolines et l'absence significative de répulsion inter-oxazoline. Ceci est confirmé par les angles N-Mo-N' de la structure de symétrie C_1 **9b** qui ne dévient que légèrement de ceux de la structure de symétrie C_3 **9a** (tableau 3.3.5).



Figure 3.3.4: représentation ORTEP de C_3 -[Mo{*i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*)}(CO)₃] chiral (**9a**) et de son analogue de symétrie C_1 [Mo{*i*Pr-trisox(*S*,*S*,*R*)}(CO)₃] (**9b**).

Longueurs de liaisons (Å)		Principaux angles (°)		
9a:	Mo(1)-C(1)	1.949(3)	C(3)-Mo(1)-C(2)	86.06(13)
	Mo(1)-C(2)	1.944(3)	C(3)-Mo(1)-C(1)	89.55(12)
	Mo(1)-C(3)	1.939(3)	C(2)-Mo(1)-C(1)	85.43(12)
	Mo(1)-N(1)	2.245(2)	C(1)-Mo(1)-N(1)	99.99(11)
	Mo(1)-N(2)	2.268(2)	C(2)-Mo(1)-N(2)	104.14(11)
	Mo(1)-N(3)	2.288(3)	C(3)-Mo(1)-N(3)	103.43(11)
			N(1)-Mo(1)-N(2)	79.53(9)
			N(1)-Mo(1)-N(3)	79.25(9)
			N(2)-Mo(1)-N(3)	76.68(9)
9b:	Mo(1)-C(1)	1.945(8)	C(1)-Mo(1)-C(2)	86.6(3)
	Mo(1)-C(2)	1.949(8)	C(2)-Mo(1)-C(3)	83.9(3)
	Mo(1)-C(3)	1.924(9)	C(1)-Mo(1)-C(3)	85.9(3)
	Mo(1)-N(1)	2.281(6)	C(1)-Mo(1)-N(2)	97.6(3)
	Mo(1)-N(2)	2.286(6)	C(2)-Mo(1)-N(1)	97.2(2)
	Mo(1)-N(3)	2.265(5)	C(3)-Mo(1)-N(3)	97.2(3)
			N(1)-Mo(1)-N(2)	78.7(2)
			N(2)-Mo(1)-N(3)	79.7(2)
			N(1)-Mo(1)-N(3)	78.4(2)

Tableau 3.3.5: Longueurs de liaison (en Å) et angles (en degrés) sélectionnés pour 9a et 9b.

Les deux molécules ont une géométrie octaédrique déformée avec en moyenne des longueurs de liaisons $N_{oxazoline}$ -Mo et Mo-C de 2.32 Å et 1.93Å, respectivement.¹⁴ Les angles $N_{oxazoline}$ -Mo-N'_{oxazoline} allant de 78.1 à 79.4° dévient légèrement d'angles droits attendus dans un environnement octaédrique idéal, dû aux contraintes stériques du ligand et du large rayon atomique du métal de transition. Les angles entre les ligands carbonyles monodentates sont proches de 90°.

Après avoir vérifié par ces exemples de complexes de molybdène que les ligands de configuration mixtes conservaient leur caractère tripodal, nous avons essayé de voir si une espèce $\{M(trisox)_2\}$ pouvait se former et dans quelles conditions.

3. Stabilité et instabilité de fragments {M(trisox)₂}

De posséder la *i*Pr-trisox(rac- C_3) nous a permis de faire des expériences relatives aux considérations stéréochimiques évoquées dans l'introduction de cette partie.

Plusieurs tentatives ont été effectuées en utilisant différents métaux, le zinc, le nickel et enfin le cobalt. Les résultats seront présentés dans cet ordre.

a) Essai de coordination sur du zinc(II)

Notre choix s'est tout d'abord porté sur le zinc. D'une part, car cela était dans la continuité de mon travail de thèse, à savoir l'étude de la chimie des trisoxazolines avec le zinc et, d'autre part, le travail réalisé par Takacs¹³ déjà cité plus haut sur la formation de complexes hétérochiraux de zinc avec des bisoxazolines nous a encouragé dans cette voie. Nous avons alors choisi plus spécifiquement le zinc avec des triflates comme contre-anions (ou Zn(OTf)₂, OTf étant le trifluorométhanesulfonyle), car peu coordinants et ainsi susceptibles de ne pas gêner l'introduction d'un deuxième ligand.

Si l'on fait réagir deux équivalents du ligand *i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*) énantiomériquement pur avec du triflate de zinc, nous obtenons une huile (figure 3.3.6, en haut). Après lavage de cette huile, nous obtenons une poudre blanche dont nous avons pu obtenir des cristaux de qualité suffisante pour une étude par diffraction des rayons X. Nous obtenons un complexe de zinc dinucléaire comprenant un seul ligand trisoxazoline par centre métallique (cette structure sera décrite plus en détails dans le chapitre suivant). Dans le filtrat, nous retrouvons du ligand libre *i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*).

¹⁴ Voir pour comparaison: P. J. Heard, D. A. Tocher, J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1998, 2169.

Par contre, si un équivalent du ligand *i*Pr-trisox sous forme racémique est mis à réagir avec du triflate de zinc nous obtenons non plus une huile mais une poudre blanche (figure 3.3.6, en bas) ce qui nous porte à croire qu'une espèce différente s'est formée.



Figure 3.3.6: Coordination sur du zinc du ligand *i*Pr-trisox(S,S,S) énantiopur (en haut) et de son analogue racémique *i*Pr-trisox(rac- C_3) (en bas).

Nous n'avons pas réussi à obtenir de cristaux pour une étude par diffraction des rayons X à partir de cette poudre blanche, qui aurait pu nous révéler directement la nature de cette espèce formée. Les spectres RMN ne sont pas interprétables à cause d'une mauvaise définition des signaux, indication d'un probable mélange. La seule donnée tangible possédée pour l'analyse de cette poudre est un spectre de masse de type ESI (figure 3.3.7).

Deux pics moléculaires principaux sont observés. Le pic le plus important de poids moléculaire 678.3579 u.m.a. correspond à un complexe de zinc pentacoordiné par une bisoxazoline et une trisoxazoline, toutes deux portant des groupements isopropyles: [(*i*Pr-trisox)(*i*Pr-bisox)Zn]⁺. La présence d'une bisoxazoline peut-être expliquée de plusieurs manières: une décomposition, durant la synthèse du complexe, de la trisoxazoline en bisoxazoline, ou une fragmentation lors de l'acquisition du spectre de masse. Ce résultat n'est pas surprenant dans la mesure où nous avons observé déjà la décomposition de la trisox en bisoxazolineau sein du laboratoire.



Figure 3.3.7: Spectre de masse (ESI) du complexe 10.

Le deuxième pic de poids moléculaire de 939.3844 u.m.a correspond à l'espèce souhaitée, c'est-à-dire à un atome de zinc coordiné par deux ligands *i*Pr-trisox, un agrandissement, à droite de la figure, montre la répartition isotopique obtenue (en haut) et celle attendue (en bas). Les deux spectres se confondent presque parfaitement, ce qui appuie l'idée qu'il est possible de greffer deux trisoxazolines sur un même centre métallique. Malheureusement, nous n'avons pas pu caractériser cette espèce d'une autre manière malgré de nombreuses tentatives de formation de monocristaux.

Divers essais avec d'autres sels de zinc ont eux aussi échoués. Nous nous sommes ainsi tournés vers un autre métal, le nickel.

b) Essai de coordination sur du nickel(II)

Dans la littérature, il existe des exemples de complexes de nickel hexacoordinés portants deux ligands de symétrie C_3 , comme l'hydrotris(1,4-dihydro-3-methyl-4-phenyl-5-thioxo-1,2,4-triazolyl)borato (Tr^{Ph,Me}) (figure 3.3.8).¹⁵

¹⁵ M. Lanfranchi, L. Marchiò, C. Mora, M. A. Pellinghelli, Inorg. Chim. Acta 2004, 367.



Figure 3.3.8: Ligand hydrotris(1,4-dihydro-3-methyl-4phenyl-5-thioxo-1,2,4-triazolyl)borato (Tr^{Ph,Me}).

Nous avons fait réagir le ligand *i*Pr-trisox(*rac-C*₃) avec du tétrafluoroborate de nickel(II) hexahydraté dans du dichlorométhane. La solution se colore en violet. Après évaporation des solvants et lavage au pentane une poudre violette est obtenue. Lors d'une tentative de cristallisation par diffusion lente de pentane dans une solution du dichlorométhane, quelques cristaux verts se sont formés de qualité suffisante pour une étude par diffraction des rayons X. La structure moléculaire du complexe obtenu **11** est représenté dans la figure 3.3.9 ci-dessous.



Figure 3.3.9: Représentation ORTEP du complexe de nickel formé 11. Par souci de clarté les groupements isopropyles n'ont pas été représentés et sont indiqués par le symbole*.

Longueurs de liaison (Å) Angles de liaison (°) Ni(1)-O(2)1.991 (3) N(1)-Ni(1)-N(3)111.82 (19) Ni(1)-N(1)2.034 (5) O(2)-Ni(1)-N(2)177.92 (17) Ni(1)-N(2)2.070 (5) N(1)-Ni(1)-N(2)89.00 (19) Ni(1)-O(1)2.083(3)N(3)-Ni(1)-N(2)88.4 (2) Ni(1)-F(1) 2.303 (4) O(2)-Ni(1)-O(1)81.47 (13) Ni(1)-Ni(2)2.8725 (9) N(1)-Ni(1)-O(1) 80.57 (15) Ni(2)-O(2) 1.988 (3) O(2)-Ni(1)-F(1)78.81 (13) O(1)-C(1)1.390 (6) N(3)-Ni(1)-F(1) 92.00 (17)

Tableau 3.3.10: Longueurs de liaison (en Å) et angles (en degrés) sélectionnés pour 11.

L'étude révèle la formation d'un complexe dinucléaire, où chaque atome de nickel est coordiné par deux oxazolines d'un ligand *i*Pr-trisox. Les deux atomes de nickel sont reliés entre eux par une bisoxazoline, un oxygène pontant et un contre-anion tetrafluoroborate. L'environnement autour des atomes de nickel est un octaèdre déformé probablement à cause des contraintes stériques imposées par les ligands. La bisoxazoline résulte probablement de la décomposition d'un ligand trisoxazoline qui a subi le remplacement d'un de ses cycles par un oxygène. Nous ne possédons pas d'autres données spectroscopiques sur ce composé.

Nous avons également demandé des spectres de masse de la poudre violette obtenue précédemment et fait d'autres tentatives de complexation avec un autre sel de nickel, le sulfate de nickel. Toutes ces autres tentatives n'ont rien donné de concluant, nous nous sommes tournés vers un autre métal, le cobalt.

c) Essai de coordination sur du cobalt(II)

La réaction de *i*Pr-trisox(*rac-C*₃) avec un équivalent de $[Co(ClO_4)_2].6H_2O$ dans l'acétonitrile a abouti à la formation de *rac-* $[Co(iPr-trisox)(NCCH_3)_3](ClO_4)_2$ isolé sous la forme d'un solide rose pâle (figure 3.3.11, en haut). Des cristaux de qualité suffisante pour une étude par diffraction des rayons X ont pu être obtenus à partir de diffusion lente d'éther diéthylique dans l'acétonitrile. La structure du complexe est représentée sur la figure 3.3.12 avec les principaux angles et longueurs de liaison (tableau 3.3.13).



Figure 3.3.11: Complexation de cobalt(II) avec la *i*Pr-trisox racémique dans un solvant coordinant (CH₃CN) et un solvant non-coordinant (CH₂Cl₂).

Deux complexes apparaissent dans l'unité asymétrique, l'un portant un ligand *i*Pr-trisox(S,S,S), l'autre portant un ligand *i*Pr-trisox(R,R,R).



Figure 3.3.12: Représentation ORTEP de rac-[Co(*i*Pr-trisox)(NCCH₃)₃]²⁺ **de 12**. Par souci de clarté les contre-anions n'ont pas été représentés.

Longueurs de liaison (Å)

Angles de liaison (°)

Co(1)-N(1)	2.120(2)	N(1)-Co(1)-N(2)	83.99(8)
Co(1)-N(2)	2.125(2)	N(2)-Co(1)-N(3)	84.84(8)
Co(1)-N(3)	2.144(2)	N(1)-Co(1)-N(3)	84.84(8)
Co(1)-N(4)	2.154(2)	N(4)-Co(1)-N(5)	88.87(9)
Co(1)-N(5)	2.139(2)	N(4)-Co(1)-N(5)	88.87(9)
Co(1)-N(6)	2.121(2)	N(4)-Co(1)-N(6)	86.10(9)
Co(2)-N(7)	2.097(2)	N(7)-Co(2)-N(9)	86.00(9)
Co(2)-N(8)	2.187(2)	N(7)-Co(2)-N(8)	83.77(9)
Co(2)-N(9)	2.134(2)	N(8)-Co(2)-N(9)	83.99(8)
Co(2)-N(10)	2.140(2)	N(10)-Co(2)-N(12)	87.37(9)
Co(2)-N(11)	2.168(3)	N(11)-Co(2)-N(12)	91.18(9)
Co(2)-N(12)	2.104(3)	N(10)-Co(2)-N(11)	85.80(9)

Tableau 3.3.13: Longueurs de liaison (en Å) et angles (en degrés) sélectionnés pour 12.

Comme attendu, l'environnement géométrique autour du métal est octaédrique et déformé avec le ligand trisoxazoline coordiné de manière faciale, la sphère de coordination est complétée par trois molécules d'acétonitrile. Les distances moyennes Co-N_{acétonitrile} et Co-N_{oxazoline} sont toutes les deux de 2.1 Å.

Une réaction analogue entre *i*Pr-trisox(*rac*- C_3) et un équivalent de [Co(ClO₄)₂].6H₂O a été effectuée dans le dichlorométhane, solvant non-coordinant (figure 3.3.11, en bas). Même après agitation prolongée pendant plusieurs heures, environ 50% du [Co(ClO₄)₂] de départ reste en suspension, tandis que 0.5 équivalent molaire de Co^{2+} s'est rapidement dissous. Après avoir retiré le $[Co(ClO_4)_2]$ en excès et évaporation à sec, une poudre rose intense est obtenue. Un spectre de masse de méthode d'ionisation FAB de ce complexe de cobalt isolé, qui possède les caractéristiques d'un complexe de Co(II) octaédrique de haut spin,¹⁶ montre un pic moléculaire à 785.5 u.m.a. qui correspond au cation de $\{Co(iPr-trisox)_2\}$. La distribution isotopique du pic moléculaire de cet ion ainsi que l'analyse élémentaire du complexe isolé de $[Co{iPr-trisox(R,R,R)}{iPr-}$ formule pour 13 sont en accord avec une trisox(S,S,S)}](ClO₄)₂. Le même produit est obtenu de façon quantitative par rapport à Co²⁺ si le ligand et le sel employés dans la synthèse sont utilisés dans un ratio 2:1. Malheureusement, toutes les tentatives pour obtenir des cristaux pour une étude par diffraction des rayons X ont échoué.

Par contre, la réaction de *i*Pr-trisox(S,S,S) sous sa forme chirale énantiopure avec un demi-équivalent de [Co(ClO₄)₂].6H₂O dans le dichlorométhane a abouti à la formation d'un

¹⁶ R. J. Deeth, *Comprehensive Coordination Chemistry II, Vol. 2*, Pergamon Press, Oxford, 2004.

mélange de complexes de Co(trisox). Le spectre de masse d'ionisation FAB montre un pic à 520.9 u.m.a. correspondant à un fragment $[(trisox)Co(ClO_4)]^+$. On note l'absence totale d'ion $[Co(trisox)_2]^{+/2+}$ ce qui est en accord avec sa déstabilisation due aux répulsions stériques entre les tripodes homochiraux, comme discuté prédemment dans l'introduction de cette partie.

Des calculs ont été effectués sur les différentes combinaisons possibles entre les trisoxazolines dans les complexes $[Co(iPr-trisox)_2]^{2+.17}$ Ils ont été simulés en utilisant un logiciel de calculs de mécanique moléculaire (UFF) (figure 3.3.14).



énergies en kcal.mol⁻¹

Figure 3.3.14: Etudes de mécanique moléculaire (UFF) des énergies relatives de plusieurs combinaisons homo- et hétérochirales de ligands *i*Pr-trisox de symétrie C_3 et C_1 dans $[Co(iPr-trisox)_2]$ illustrant la déstabilisation relative de toutes les combinaisons par rapport au complexe méso- $[Co(iPr-trisox(S,S,S))(iPr-trisox(R,R,R)]^{2+}$ sur la gauche.

La stabilité des complexes décroît suivant l'ordre {S,S,S-R,R,R}, {S,S,R-R,R,S}, {S,S,R-R,R,S}, {S,S,R-S,S,R}, {S,S,S-S,S,S}, en accord avec un accroissement du nombre d'interactions défavorables (0, 1, 2, et 3, respectivement, figure 3.3.1) entre les substituants des oxazolines. L'observation la plus remarquable est que l'énergie de l'isomère {S,S,S-S,S,S} (trois interactions répulsives non favorables) est quasiment identique à celle de l'isomère {S,S,R-S,S,R} (seulement deux interactions répulsives). Une analyse de la structure dont l'énergie calculée a été minimisée indique que les cycles oxazolines sont, de façon significative, plus

¹⁷ B. D. Ward, résultats non publiés.

"tordus" pour le complexe {S,S,S-S,S,S} (pour alléger les gênes stériques) que pour le complexe {S,S,R-S,S,R}. Ceci explique la faible différence d'énergie entre les deux.

IV. CONCLUSION

L'adaptation des ligands trisoxazolines, développés et étudiés au sein du laboratoire, à divers centres métalliques a été montrée en partie ici et décrite avec plus de détails et d'exemples dans la littérature.¹⁸ Sa synthèse modulaire mise à part, le point le plus important pour son application en catalyse est sa non-complémentarité dans des complexes de type {M(trisox)₂}, si utilisé sous sa forme énantiopure. Ceci nous apparaît comme un prérequis essentiel pour l'utilisation de tels ligands stéréodirecteurs dans des réactions catalytiques asymétriques, dans lesquelles une partie de la sphère de coordination doit demeurer "active".

Pour des métaux de transition, pour lesquels une sphère de coordination octaédrique est fortement favorisée, l'impossibilité de former des complexes du type $\{M(trisox)_2\}$ avec des tripodes énantiomériquement purs aboutira à une stabilisation alternative de la coordination. Par ailleurs, si une coordination octaédrique est défavorable pour un centre métallique, d'autres types de structure sont observés.

¹⁸ L. H. Gade, G. Marconi, C. Dro, B. D. Ward, M. Poyatos, S. Bellemin-Laponnaz, H. Wadepohl, L. Sorace, G. Poneti, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3058.

- CHAPITRE 4 -

Utilisation de ligands trisoxazolines en chimie biomimétique inorganique avec du zinc: réaction de transestérification

I.	GENERALITES	71
II.	TRANSESTERIFICATION ASYMETRIQUE. RAPPELS	
BII	BLIOGRAPHIQUES ET RESULTATS PRELIMINAIRES	71
1	. Rappels bibliographiques	71
	a) Dédoublement cinétique, facteur de sélectivité	71
	b) Réaction de transestérification	74
2	Système d'étude et mode opératoire	75
	a) Premiers essais	75
	b) Conditions générales d'étude	77
	c) Suivi de la réaction	77
3	. Résultats préliminaires	77
III.	. OPTIMISATION DE LA REACTION DE TRANSESTERI	FICATION
AS	YMETRIQUES D'ESTERS	78
1	. Variation de la température	78
2	Evaluation du champ d'application du système	79
	a) Variation du substrat	79
	b) Variation du réactif	80
3	Variation du sel précurseur	81
	a) Influence du contre-anion	81
	b) Influence du métal	82
4	Variation du ligand	83
5	Variation du solvant	
IV. ETUDES CINETIQUES DE LA REACTION DE

TRANSESTERIFICATION	86
1. Conditions opératoires	87
2. Détermination de la loi cinétique	87
a) Ordre en catalyseur	87
b) Ordre en MeOH	88
c) Ordre en substrat	88
3. Recherche d'un effet non linéaire	89
a) Rappels bibliographiques: effet non linéaire en catalyse asymétrique	89
b) Effet non linéaire en dédoublement cinétique	91
4. Discussion	94

V. CHIMIE DE COORDINATION DU LIGAND TRISOXAZOLINE

AVE	C LE ZINC96
1.	Etude de la chimie de coordination de iPr-trisox(S,S,S) avec le triflate de zinc96
2.	Etude de la chimie de coordination de iPr-trisox(S,S,S) avec l'acétate de zinc
3.	Etude de la chimie de coordination de iPr-trisox(S,S,S) et tBu-trisox(S,S,S) avec le
trifl	uoroacétate de zinc

VI.	CONCLUSION		03	ï
-----	------------	--	----	---

Chapitre 4 : Utilisation de ligands trisoxazoline en chimie biomimétique inorganique avec du zinc: réaction de transestérification.

I. GENERALITES

Dans les chapitres précédents, nous avons exposé la synthèse de différents ligands trisoxazolines et leur chimie de coordination. Lors de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à la chimie de coordination des ligands trisoxazolines avec le zinc et à l'application de ces complexes en catalyse homogène asymétrique, plus particulièrement en dédoublement cinétique d'une réaction de transestérification d'esters. Le développement de nos observations fera l'objet de ce chapitre.

II. TRANSESTERIFICATION ASYMETRIQUE. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES ET RESULTATS PRELIMINAIRES

1. Rappels bibliographiques

a) <u>Dédoublement cinétique</u>, facteur de sélectivité¹

Le premier exemple de dédoublement cinétique a été décrit par McKenzie en 1899 (figure 4.2.1).²



Figure 4.2.1 : Premier exemple de dédoublement cinétique.

Une réaction de dédoublement cinétique peut se définir comme un processus au cours duquel un des énantiomères d'un mélange racémique est préférentiellement transformé en un

¹ Pour une introduction sur les principes de la résolution cinétique pour la synthèse asymétrique, voir: H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249.

² W. Marckwald, A. McKenzie, Ber. dt. Chem. Ges. 1899, 32, 2131.

produit par rapport à l'autre.

Cette définition peut se traduire par l'équation 1 où (R,S)-A est le substrat sous forme racémique:

(R,S)-A
$$\xrightarrow{k_R > k_S}$$
 (S)-A + B (équation 1)
réactif chiral

Il y a dédoublement cinétique lorsque $k_R \neq k_S$. La différence de vitesse découle d'une différence entre les énergies d'activation, E_a , requises pour atteindre les états de transition respectifs des énantiomères du substrat de la réaction. La récupération sous forme non racémique de l'énantiomère (S)-A qui n'a pas réagi constitue un dédoublement cinétique et la réaction est arrêtée à un stade entre 0 et 100 % de conversion.

Cette différence dans les constantes de vitesses spécifiques ne peut exister qu'en présence d'un réactif ou d'un catalyseur chiral. En général on s'intéresse essentiellement à l'excès énantiomérique d'un des réactifs de départ, (S)-A. Le dédoublement cinétique s'opère fréquemment en milieu homogène et ce par la transformation partielle d'un mélange racémique.

D'après les conditions énoncées plus haut, il découle que l'efficacité d'un dédoublement cinétique dépend du taux de conversion (0 < c < 1) et des constantes de vitesse des deux réactions en compétition k_R et k_S . D'une façon plus précise, cette efficacité est gouvernée, pour une réaction d'ordre 1, par la vitesse relative des réactions des deux énantiomères, on définit ainsi le facteur de sélectivité: $s = k_R/k_S$.

Si l'on pose que ee est l'excès énantiomérique du réactif, ee' l'excès énantiomérique du produit et c la conversion au cours du temps, le facteur de sélectivité peut aussi se définir de la manière suivante :

$$s = \frac{\ln[1-c(1+ee')]}{\ln[1-c(1-ee')]} \quad et \quad s = \frac{\ln[1-c(1-ee)]}{\ln[1-c(1+ee)]}$$
 (équations 2)

Par combinaison de ces équations on peut écrire encore :

$$\frac{ee}{ee'} = \frac{c}{1-c}$$
 (équation 3)

Pour obtenir le facteur de sélectivité d'un dédoublement cinétique, il suffit de

connaître deux des trois paramètres : ee, ee' et c. S'il est possible de déterminer les trois, l'erreur sur la valeur du facteur n'en est que plus faible.

Pour résumer, le facteur de sélectivité est un bon indicateur d'un dédoublement cinétique, plus sa valeur est élevée, plus le dédoublement est bon.

L'évolution du produit énantiomériquement enrichi qui résulte d'un dédoublement cinétique peut être facilement appréciée à l'aide des courbes de données calculées en utilisant l'équation 2 (figure 4.2.2).



Figure 4.2.2: Evolution de l'excès énantiomérique du réactif en fonction de la conversion et du facteur de sélectivité.³

La situation idéale est celle où un des énantiomères a réagi, par exemple l'énantiomère R (où $k_R >> k_S$) et qu'à 50% de conversion, un mélange de 50% de l'énantiomère (S)-A pur et 50% du produit B est obtenu.

Les dédoublements cinétiques semblent être une voie pratique pour obtenir des composés énantiopurs. Ceci est particulièrement vrai pour des réactions dont le facteur de sélectivité est supérieur à 10. En d'autres termes, si l'on veut obtenir le substrat de départ avec

³ V. S. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237.

un excès énantiomérique de 99% par dédoublement cinétique dont le rapport des vitesses relatives est de 10, il faut que le taux de conversion soit de 72%. La proportion du produit qui n'a pas réagi serait de 30% (on doit considérer cette valeur en fonction du rendement maximal en un isomère qui est de 50%).

Cette technique diffère des autres méthodes de dédoublement qui normalement demandent la transformation complète d'un mélange racémique en un mélange de diastéréoisomères. Les énantiomères sont ensuite obtenus par séparation des diastéréoisomères, soit par chromatographie sur colonne, soit par cristallisation suivie du clivage du réactif chiral, autant de procédés qui peuvent être longs et difficiles.

b) <u>Réaction de transestérification</u>

Une réaction de transestérification est un procédé pendant lequel un ester est transformé en un autre grâce à un échange croisé (figure 4.2.4).



La réaction est un équilibre, et se fait essentiellement en mélangeant les deux réactifs. Cependant il est avéré depuis longtemps que la réaction est accélérée en milieu acide ou basique.⁴ Ainsi, divers types de catalyseurs ont été synthétisés depuis la fin des années soixante. Plus récemment, l'utilisation d'enzymes a connu un succès grandissant, car la transestérification faite par des enzymes est attractive en terme de spécificité. En effet, la transestérification étant un équilibre, aucune stéréo- ou énantiosélectivité n'étaient attendues. Cependant, le caractère hautement spécifique des enzymes permet de satisfaire un tel besoin.

L'utilisation de catalyseurs non-enzymatiques pour l'acylation asymétrique de substrats est maintenant bien connue; en particulier l'utilisation de catalyseurs chiraux nucléophiles dans des réactions de dédoublement cinétique s'est avérée efficace en synthèse organique.^{5,6}

⁴ E. E. Reid, Ind. Eng. Chem. 1937, 29, 1344; R. Sridharan, I. M. Mathai J. Sci. Ind. Res. 1974, 33, 178.

⁵ Références sur des réactions de dédoublement cinétique utilisant des catalyseurs non-enzymatiques: (a) D. E. J. E. Robinson, S. D. Bull, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1407; (b) M. Keith, J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5; (c) G. R. Cook, *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 869; (d) A. H. Hoveyda, M. T. Didiuk, *Curr. Org. Chem.* **1998**, *2*, 489.

⁶ Références sur des amines chirales nucléophiles comme catalyseur: (a) S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985; voir aussi: (b) G. C. Fu, *Acc. Chem, Res.* **2000**, *33*, 412 et références cidessous: (c) S. Arai, S. Bellemin-Laponnaz, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 234; (d) S. Bellemin-Laponnaz, J. Tweddell, J. C. Ruble, F. M. Breitling, G. C. Fu, *Chem. Commun.* **2000**, 1009; (e) B. Tao, J. C.

D'un autre côté, l'utilisation de catalyseurs non-enzymatiques pour ce type de réaction n'a, à notre connaissance, jamais été explorée.^{7,8} Ceci contraste avec le fait que de nombreuses enzymes ont été recensées pour catalyser des réactions de dédoublement cinétique de dérivés d'acides carboxyliques⁹ et le premier rapport d'une réaction de dédoublement cinétique par transestérification, utilisant des lipases, inclut un dérivé d'acide carboxylique substitué par un halogène en α .¹⁰

Plus spécifiquement, nous pouvons citer cet exemple de dédoublement cinétique dans une réaction enzymatique de transestérifications d'esters (figure 4.2.5):



Figure 4.2.5 : Exemple de dédoublement cinétique catalysé par des enzymes.¹¹

Nous avons découvert que notre ligand trisoxazoline, associé à un sel de zinc, était actif en tant que catalyseur dans des réactions de transestérification d'esters dérivés d'acides aminés.

2. Système d'étude et mode opératoire

a) Premiers essais

L'importance des enzymes de zinc réside en grande partie dans leur capacité à briser des liaisons amide RC(O)-NH(R'). Avant de s'intéresser à l'hydrolyse d'amide, nous nous sommes tournés vers l'hydrolyse d'ester et tenté dans un premier temps l'hydrolyse

Ruble, D. A. Hoic, G. C. Fu, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 5091; (f) E. Vedejs, O. Daugulis, J. A. MacKay, E. Rozners, Synlett. 2001, 1499; (g) E. Vedejs, J. A. MacKay, Org. Lett. 2001, 3, 535.

⁷ Revue sur les réactions de transestérification catalytique: J. Otera, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1449.

⁸ Notons que l'utilisation de catalyseurs non-enzymatiques pour l'hydrolyse asymétrique d'esters est connue: M. C. Cleij, W. Drenth, R. J. M. Nolte, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3883.

 ⁹ Références sur l'utilisation d'enzymes dans des réactions de dédoublement cinétique: (a) B. G. Davis, V. Borer, *Nat. Prod. Rep.* 2001, *18*, 618; (b) H. Groger, *Adv. Synth. Catal.* 2001, *343*, 547; (c) S. M. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2001, 1475; (d) M. T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, *40*, 284; (e) G. Carrea, S. Riva, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, *39*, 2226; (f) R. D. Schmid, R. Verger, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, *37*, 1608.
 ¹⁰ G. Kirchner, M. P. Scollar, A. M. Klibanov, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, *107*, 7072.

¹¹ D. Guieysse, C. Salagnad, P. Monsan, M. Remaud-Simeon, *Tetrahedron Asymmetry* 14, 2003, 317.

suivante de l'ester A en présence d'eau dans l'éthanol (figure 4.2.6).



Figure 4.2.6: Tentative d'hydrolyse de l'ester A.

Au lieu d'observer les produits de l'hydrolyse de l'ester, nous avons vu la formation d'acétate d'éthyle **B** et de 1-phényl-1-éthanol **C**. Ces produits sont le résultat d'une réaction de transestérification entre l'ester de départ et le solvant, l'éthanol. La découverte importante fut que, l'ester de départ n'ayant pas réagi, **A** et le phényle éthanol **C** montraient un léger excès énantiomérique. Un facteur de sélectivité de 1.1 a pu être calculé.

Suite à ce résultat inattendu, nous avons essayé de trouver des substrats plus intéressants et avons commencé à travailler avec des esters phénylés. Une avancée importante a été faite avec la réaction de transestérification suivante (figure 4.2.7).



Figure 4.2.7: Réaction de transestérification avec dédoublement cinétique.

Grâce à l'exploitation des valeurs des excès énantiomériques et de la conversion, nous avons pu déterminer que le facteur de sélectivité s'élevait à 1.6, résultat modeste mais encourageant. Nous nous sommes finalement tournés vers une autre famille d'esters phénylés dérivée d'acides aminés.

b) Conditions générales d'étude

Notre système étudie la transestérification d'esters phénylés synthétisés à partir d'acides aminés. La figure ci-dessous (figure 4.2.8) décrit le mode opératoire mis en place. On fait réagir le substrat synthétisé sous sa forme racémique, en présence d'un catalyseur formé *in situ* composé d'un sel de zinc et d'un ligand trisoxazoline, et de 0.6 équivalent d'alcool. La réaction est agitée pendant deux à trois jours.



racémique

Figure 4.2.8 : Système étudié.

c) Suivi de la réaction

La réaction est suivie par RMN ¹H. Il est possible, sur le spectre, de distinguer le substrat de départ et le produit formé, et ainsi de déterminer la conversion. L'excès énantiomérique du réactif et du produit sont obtenus par HPLC et/ou GC chiral. La détermination de ces variables nous permet d'obtenir une valeur pour le facteur de sélectivité. Chaque catalyse est répétée au moins deux fois.

3. Résultats préliminaires

Dans un premier temps, le sel de zinc utilisé est le triflate de zinc, le ligand la trisoxazoline substituée par des groupements isopropyles, l'alcool le méthanol, le solvant le dichlorométhane.

Le catalyseur est préparé *in situ* en mélangeant le sel précurseur et le ligand dans du méthanol. Le méthanol est ensuite évaporé sous vide et une solution du substrat dans le dichlorométhane est ajoutée. Enfin 0.6 équivalent de MeOH sont ajoutés et la réaction est agitée 2 à 3 jours à température ambiante.

Ci-dessous, la figure 4.2.8 montre les premiers résultats obtenus pour le substrat où R_1 et R_2 sont des groupements phényles.



s = 1.4 pour une conversion c = 65%

Figure 4.2.8: Premiers résultats obtenus pour la réaction de transestérification énantiosélective.

L'analyse du spectre RMN ¹H nous permet de mesurer une conversion de 65% et l'analyse HPLC nous donne des excès énantiomériques, pour le réactif et le produit, de 8.8% et de 16.0% respectivement. Ceci nous permet de déduire que le processus de dédoublement cinétique a un facteur de sélectivité égal à 1.4 ou encore qu'un des deux énantiomères réagit 1.4 fois plus vite que l'autre.

Ces résultats restent encore modestes. Nous avons alors optimisé cette réaction. Ceci fera l'objet de la partie suivante.

III. OPTIMISATION DE LA REACTION DE TRANSESTERIFICATION ASYMETRIQUES D'ESTERS

Grâce aux résultats encourageants obtenus et décrits précédemment, nous nous sommes employés à faire varier les paramètres de la réaction dans le but de trouver un système présentant une meilleure sélectivité. Cette partie sera donc consacrée à l'optimisation de la réaction en regardant l'influence des différents paramètres tels que la température, le substrat, le contre-anion, le métal, le ligand, le solvant et le réactif.

1. Variation de la température

L'influence de la température sur l'énantiosélectivité a été étudiée avec le même substrat présenté précédemment où R_1 et R_2 sont des groupements phényles. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 4.3.1.

O Ph NH	I	Zn(OT1 0,6	^E) _{2,} L*(R=iPr) eq. MeOH	O Ph	NH +	O Ph N	Н
Ph)	CH ₂ Cl ₂	Ph		Ph	∭O`Me
(+/	-)						
	Entrée	Temp.(°C)	Facteur de séle	ectivité	Conversion (%)	temps	
	1	20	1.4		60	48h	

Tableau 4.3.1 : Influence de la température sur le facteur de sélectivité.

1.6

1.8

En abaissant la température jusqu'à -20°C, une très légère augmentation de la valeur du facteur de sélectivité est observée. Cependant il n'a pas été tenté d'abaisser la température encore plus fortement à cause de la faible vitesse de réaction. En effet, diminuer la température ne fait qu'accentuer ce phénomène et enlève de l'intérêt à la réaction. A 20°C, il faut 48 heures pour obtenir 60% de conversion (tableau 4.3.1, entrée 1), alors qu'à 0°C il faut 72 heures (entrée 2). A -20°C, nous n'observons que 25% de conversion au bout de 48 heures de temps de réaction (entrée 3).

2. Evaluation du champ d'application du système

2

3

0

-20

Afin d'étudier le potentiel de ce système, nous l'avons appliqué à d'autres substrats dans un premier temps, puis nous avons fait varier l'agent de transestérification.

a) Variation du substrat

Le substrat a pu être facilement modulé en conservant le squelette d'un acide aminé. Le groupement noté R_2 est en général un méthyle, un phényle ou un benzyle, et varie en fonction de l'acide aminé de départ choisi. Le groupement R_1 varie en fonction du réactif utilisé pour protéger la fonction NH₂ de l'acide aminé, généralement phényle, méthyle ou méthoxy (tableau 4.3.2).

72h

48h

60

25

R ₁ NH	Zn(OTf) ₂ ,L*(R=iPr) 0,6 eq. MeOH	O R1 NH +	
$R_2 \int_0^0 $	CH ₂ Cl ₂	$R_2 \longrightarrow 0$	R ₂ O Me

Entrée	Substrat	ee_{react} (%)	ee_{prod} (%)	Conversion (%)	Facteur de
					sélectivité
1	R ₁ =Me, R ₂ =Ph	7.5		20	2.1
2	R ₁ =Me, R ₂ =Me	30	20	60	2.0
3	R ₁ =Me, R ₂ =Bn	17		35	1.8
4	R ₁ =Ph, R ₂ =Bn	8.6	5	52	1.2
5	R ₁ =Ph, R ₂ =Ph	7	11	25	1.4
6	R ₁ =Ph, R ₂ =Me	12		60	1.3
7	R ₁ =OMe, R ₂ =Me	18		60	1.5

 Tableau 4.3.2 : Variation du substrat pour la réaction de transestérification.

Les sept substrats répertoriés présentent tous une activité énantiosélective. Les facteurs de sélectivité restent toutefois modestes entre 1.2 et 2.1. Aucun substrat ne se distingue particulièrement.

D'autres esters non phénylés ont également été testés: un ester substitué par un groupement benzyle et un autre substitué un groupement nitrophényle. Dans le premier cas, aucune réactivité n'a été observée, dans le deuxième cas, le facteur de sélectivité déterminé était plus faible que dans le cas d'ester phénylé.

b) Variation du réactif

Jusqu'à présent, le réactif utilisé pour effectuer la transestérification était le méthanol. Il nous a paru important de tester d'autres réactifs.

Notre objectif de départ étant l'hydrolyse d'ester, nous avons fait une tentative en présence d'eau, mais aucune conversion n'a été observée (tableau 4.3.3, entrée 2).

Le méthanol a été également remplacé par un autre alcool, l'éthanol, mais le facteur de

sélectivité s'est trouvé être moins bon, passant de 2 à 1.5 (entrée 3).

La réaction a également été réalisée en faisant réagir l'ester avec une amine primaire puis une amine secondaire; la phénylamine et la diisopropylamine respectivement. Cette réaction a abouti à la formation d'amides. Un dédoublement cinétique est observé dans les deux cas avec un facteur de sélectivité similaire aux valeurs trouvées pour la réaction faite avec du méthanol. Ceci permet d'étendre un peu plus le champ d'application de cette réaction (entrées 4 et 5).



Tableau 4.3.3 : Variation du réactif de transestérification sur le facteur de sélectivité.

3. Variation du sel précurseur

a) Influence du contre-anion

Il est connu que le contre-anion peut avoir une influence considérable sur l'issue d'une réaction. Elle a donc été étudiée en choisissant quatre substrats, afin de comparer leur réactivité face au triflate de zinc, à l'acétate de zinc (ou $Zn(OAc)_2$) ou au trifluoroacétate de zinc (ou $Zn(TFA)_2$, TFA étant l'acide trifluoroacétique) (tableau 4.3.4).

	5	sel de zinc,L*(R=iPr) 0,6 eq. MeOH		
R ₂		CH ₂ Cl ₂	$ = R_2 $	$R_2 = 0$
	a 1		Facteur de sélectivité	
Entrée	Substrat	avec Zn(OTf) ₂	avec Zn(OAc) ₂	avec Zn(TFA) ₂
1	$R_1=Ph, R_2=Me$	e 1.3	2.7	3.0
2	R ₁ =Me, R ₂ =M	e 2.0	4.5	5.1
3	R ₁ =Me, R ₂ =Br	n 1.8	1.8	4.0
4	R ₁ =Ph, R ₂ =Ph	1.8	3.5	3.8

 Tableau 4.3.4 : Influence du contre-anion sur le facteur de sélectivité (TFA = acide trifluoroacétique).

Il apparaît que lorsque le contre-anion triflate est échangé par l'acétate le facteur de sélectivité augmente de façon générale et peut même être encore amélioré en utilisant le trifluoroacétate de zinc. Un facteur de sélectivité de 5.1 a été observé dans le meilleur cas avec le substrat portant des groupements méthyles en position R_1 et R_2 (tableau 4.3.4, entrée 2).

D'autres sels de zinc ont également été testés mais sans succès : le chlorure de zinc qui n'a montré aucune activité et le perchlorate de zinc qui montrait une activité mais non sélective.

b) Influence du métal

Nous avons testé également d'autres métaux pour cette réaction. Les résultats sont regroupés dans le tableau 4.3.5 ci-dessous. Tout d'abord, d'autres sels de triflate ont été testés: le triflate de cuivre, de scandium, et d'étain, afin de comparer leur activité au triflate de zinc. Le cuivre et le scandium ont été également choisis car, tout comme le zinc, ils présentent un caractère d'acide de Lewis et ont déjà trouvé des applications en synthèse asymétrique.¹² Le trifluoroacétate de plomb(II) a été choisi car c'est un métal que l'on retrouve au cœur de

 ¹² Pour le scandium: S. Kobayashi, *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 15; D. A. Evans, K. A. Scheidt, K. R. Fandrick, H. W. Lam, J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, *125*, 10780.

réactions enzymatiques également.¹³ Et enfin le perchlorate de cobalt(II) a été testé car sa chimie de coordination avec la trisoxazoline a été étudiée et décrite dans le chapitre précédent.



 Tableau 4.3.5 : Influence du métal sur la réaction de transestérification.

Dans les cas du triflate de cuivre et du triflate de scandium (tableau 4.3.5, entrées 1 et 2), seule une très faible conversion a été observée même après trois jours de réaction. Le scandium étant l'acide de Lewis le plus fort nous aurions pu espérer une meilleure activité. Au contraire la réaction semble inhibée. Dans les cas du triflate d'étain et du trifluoroacétate de plomb (entrées 3 et 4), il y avait une conversion mais pas de sélectivité, quant au perchlorate de cobalt (entrée 5), aucune conversion n'a été observée.

4. Variation du ligand

Jusqu'à présent la réaction a été effectuée avec le ligand trisoxazoline substitué par des groupements isopropyles. Afin d'étudier l'influence du ligand, la réaction a été testée avec d'autres ligands trisoxazolines substituées différemment et de symétrie C_1 et C_3 , ainsi qu'avec

¹³ A. K. Brown, J. Ling, C. M.-B. Pavot, Y. Lu, *Biochemistry*, **2003**, *42*, 7152; J. E. Wedekind, D. B. McKay, *Biochemistry* **2003**, *42*, 9554; P. Chartrand, N. Usman, R. Cedergren, *Biochemistry* **1997**, *36*, 3145.

des bisoxazoline de symétrie C_2 .



Tableau 4.3.6 : Influence du ligand sur le facteur de sélectivité

Les seuls ligands ayant montré une sélectivité sont les ligands trisoxazolines de symétrie C_3 (tableau 4.3.6, entrées 1-4). La meilleure sélectivité a été obtenue avec la

trisoxazoline portant des groupements tertiobutyles (entrée 2). Dans le cas des trisoxazolines portant des groupements phényles et benzyles un facteur de 4.3 a été trouvé (entrées 3 et 4), ce qui est inférieur à la valeur trouvée pour le ligand portant les groupements isopropyles (entrée 1).

Les ligands des entrées 4 et 5 sont tous deux des ligands de symétrie C_1 . Le premier porte un groupement benzoxazole et le deuxième est un ligand de configuration mixte *i*Prtrisox(*S*,*S*,*R*). Ces deux tripodes n'ont pas montré d'induction asymétrique.

La réaction a également été testée avec les ligands des entrées 6 à 8. Du point de vue de leur composition, ces ligands peuvent être décrits comme des bisoxazolines auxquelles un "bras" donneur a été ajouté. Ils se distinguent par la nature de ce groupement donneur et sont formellement aussi de symétrie C_1 . Ils n'ont pas montré d'activité énantiosélective.

Enfin, des ligands bisoxazolines de symétrie C_2 , bien connus dans la littérature, ont été utilisés dans cette réaction pour compléter l'étude de l'influence de la symétrie du ligand sur l'issue de la réaction, la pybox (entrée 10) et la *i*Pr-bisox(*S*,*S*) (entrée 11). Un facteur de sélectivité égal à 1 a été observé pour les deux bisoxazolines.

Ces résultats nous ont porté à croire que la symétrie C_3 du ligand était nécessaire, puisque seuls les ligands portant cette symétrie ont montré une induction asymétrique. Cette hypothèse est appuyée par le fait que le ligand trisoxazoline de configuration mixte (entrée 6) n'a pas induit de sélectivité non plus.

5. Variation du solvant

Le solvant peut également jouer un rôle non négligeable sur l'issue de la réaction. Différents solvants ont donc été testés et les résultats sont rassemblés dans le tableau 4.3.7.



Entrée	Solvant	Facteur de sélectivité
1	Dichlorométhane	5.1
2	THF	2.3
3	Toluène	3.8
4	Acétonitrile	3.5
5	Dioxane	2.3
6	Chloroforme	4.5
7	Chlorobenzène	4.3

 Tableau 4.3.7 : Influence du solvant sur le facteur de sélectivité.

Les résultats obtenus ne montrent aucune amélioration du facteur de sélectivité comparé au dichlorométhane qui était le solvant utilisé jusqu'à présent (entrée 1). Il n'est pas possible de discerner une logique dans ces résultats comme par exemple l'influence des propriétés coordinantes ou non d'un solvant. Le dichlorométhane qui donne le meilleur facteur de sélectivité a donc continué à être employé.

L'optimisation de la réaction nous a permis d'obtenir au mieux un facteur de sélectivité s'élevant à 6.4. Cette valeur a été obtenue en utilisant comme sel de zinc, le zinc trifluoroacétate, comme ligand la trisox portant des groupements tertiobutyles, dans le dichlorométhane à température ambiante, avec le substrat portant des groupements méthyles pour R_1 et R_2 .

IV. ETUDES CINETIQUES DE LA REACTION DE TRANSESTERIFICATION

Dans cette partie, nous allons analyser la réaction de transestérification d'un point de vue cinétique. Après un bref descriptif des conditions opératoires utilisées, les résultats obtenus seront utilisés pour formuler la loi cinétique, puis un schéma mécanistique concordant sera proposé.

1. Conditions opératoires

Les études cinétiques ont été suivies par RMN ¹H. Les conditions générales sont représentées sur le schéma ci-dessous (figure 4.4.1). La conversion est déterminée par intégration relative des signaux correspondants au substrat qui n'a pas réagi et du produit formé. L'usage d'une référence interne ne s'est pas avérée nécessaire puisque la réaction est entièrement sélective.



Figure 4.4.1 : Conditions générales utilisées lors des études cinétiques.

2. Détermination de la loi cinétique

a) Ordre en catalyseur

La vitesse initiale (Vi) de la réaction en fonction de la concentration en catalyseur a été mesurée. La concentration en catalyseur a été variée de $1.25 \ 10^{-2} \ \text{mol.L}^{-1}$ (5 mol%) à 7.5 $10^{-2} \ \text{mol.L}^{-1}$ (15 mol%). Les résultats sont rassemblés sur la figure 4.4.3.



Figure 4.4.3 : Détermination de l'ordre par rapport au catalyseur.

Aux erreurs expérimentales près, nous constatons qu'il y a une relation linéaire entre la concentration en catalyseur et la vitesse initiale de la réaction. L'ordre par rapport au catalyseur est donc égal à 1.





Figure 4.4.5 : Détermination de l'ordre de la réaction par rapport au MeOH.

De même que pour le catalyseur, la vitesse initiale fut mesurée pour différentes concentrations en MeOH. Les résultats de la figure 4.4.5 montrent une dépendance linéaire de Vi avec la concentration initiale en MeOH. L'ordre est donc de 1 par rapport au MeOH.

c) Ordre en substrat

Enfin, la vitesse initiale en fonction de la concentration en substrat a été étudiée et les résultats sont rassemblés sur la figure 4.4.6.



Figure 4.4.6: Evolution de la vitesse initiale de la réaction en fonction de la quantité de substrat.

Nous observons une croissance de la vitesse initiale lorsque la concentration en substrat varie de 0.1 à environ 0.25 mol.L⁻¹. Puis la vitesse initiale atteint un plateau, qui montre qu'à partir d'une certaine concentration en substrat, la vitesse initiale n'augmente plus. Ce phénomène est l'indication que la réaction est limitée par un facteur et il sera exploité dans la discussion sur le mécanisme de la réaction.

Pour des concentrations comprises entre 0.1 et 0.25 mol.L⁻¹, la vitesse initiale varie linéairement avec la concentration en catalyseur d'où un ordre partiel de 1 dans ces conditions (figure 4.4.7).



Figure 4.4.7 : Détermination de l'ordre de la réaction par rapport au substrat. $0.1 < [substrat] < 0.25 \text{ mol.L}^{-1}$.

La loi de vitesse de la réaction de transestérification est alors :

 $V = k \text{ [cat] [MeOH] [substrat] avec } 0.1 < \text{[substrat]} < 0.25 \text{ mol.L}^{-1}$ et $V = k \text{ [cat] [MeOH] avec [substrat]} > 0.25 \text{ mol.L}^{-1}$

3. Recherche d'un effet non linéaire

a) <u>Rappels bibliographiques: effet non linéaire en catalyse asymétrique</u>

L'agent chiral qui est nécessaire lors d'une synthèse asymétrique est toujours sous forme non racémique et même, de préférence, avec un excès énantiomérique de 100%. Des groupes de recherche se sont demandés si, dans le cas où l'excès énantiomérique de l'agent

chiral était inférieur à 100%, l'excès énantiomérique du produit diminuerait dans les mêmes proportions ou s'il pouvait atteindre des valeur inattendues. En tout cas, l'hypothèse bien acceptée que la valeur de l'excès énantiomérique du produit (eeprod) est corrélé linéairement à la valeur de l'excès énantiomérique de l'agent chiral (ee_{aux}) a été remis en question.

En 1986, les groupes d'Agami et de Kagan ont décrit les trois premiers exemples de corrélation non linéaire en catalyse asymétrique.¹⁴ Ils ont proposé l'expression d'effet non linéaire (abrégé en NLE) pour définir le phénomène de non-proportionnalité entre l'excès énantiomérique du produit et celui de l'agent chiral.

Ce phénomène peut en principe se produirent par auto-association ou association autour d'une matrice des espèces chirales de départ et entraîner des perturbations diastéréomériques.

La linéarité contre la non-linéarité de la relation entre l'excès énantiomérique du catalyseur et l'excès énantiomérique du produit n'a pas de sens dans plusieurs situations. Ceci inclut les réactions pour lesquelles les produits se racémisent, les réactions pour lesquelles le terme k_R/k_S n'est pas constant, les réactions qui commencent avec un excès énantiomérique non nul pour un des produits et le dédoublement cinétique.

Pour remédier à ce problème, Singleton a introduit le terme DKEE ("differential kinetic enantiomeric enhancement") qui, lui, n'est pas conditionné par les limitations énoncées plus haut et l'a relié à l'excès énantiomérique du catalyseur par l'équation 4:15

$$\frac{\begin{bmatrix} R \\ S \end{bmatrix} - 1}{\begin{bmatrix} S \\ S \end{bmatrix} + 1} = \frac{\frac{k_R}{k_S} - 1}{\underbrace{\frac{k_R}{k_S} + 1}_{\text{red}}} = \frac{(k_1 - k_2)}{(k_1 + k_2)} \underbrace{([Cat_R] - [Cat_S])}_{([Cat_R] + [Cat_S])}$$
(équation 4)
ee du produit de du catalyseur

Singleton propose même que le terme "effet non linéaire" soit réservé aux réactions pour lesquelles le DKEE ne varie pas de façon linéaire avec l'excès énantiomérique du catalyseur. Ceci permet de généraliser l'idée de non-linéarité et d'inclure en particulier le dédoublement cinétique.

 ¹⁴ C. Puchot, O. Samuel, E. Duñach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353.
 ¹⁵ D. W. Johnson, Jr., D; A. Singleton, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9307.

b) Effet non linéaire en dédoublement cinétique

Singleton nous dit que si un dédoublement cinétique implique de simples catalyseurs monomériques et indépendamment réactifs, alors, dans ce cas aussi, le DKEE est à nouveau relié de façon linéaire à l'excès énantiomérique du catalyseur par la relation de l'équation 4. Dans de telles réactions, le DKEE ne peut pas dépasser l'excès énantiomérique du catalyseur.

Les non-linéarités observées en dédoublement cinétique ont la même origine qu'en catalyse asymétrique à savoir une auto-association ou association autour d'une matrice des espèces chirales de départ qui entraîne des perturbations diastéréomériques. La recherche d'un effet non linéaire dans une réaction permet donc d'obtenir plus d'informations sur la nature de l'espèce catalytique.

Dans ce but, nous avons étudié l'influence de la valeur de l'excès énantiomérique du ligand sur l'issue de la réaction, c'est-à-dire sur la valeur du facteur de sélectivité.

Si le dédoublement cinétique implique une espèce catalytique monomérique indépendante alors:

$$k_{R} = k_{1}x_{R} + k_{2}x_{S} \quad \text{et} \quad k_{S} = k_{1}x_{S} + k_{2}x_{R}$$

d'où:
$$s = \frac{k_{1}x_{R} + k_{2}x_{S}}{k_{1}x_{R} + k_{2}x_{S}} \quad (\text{équation 5})$$

qui est la constante de vitesse pour le produit "R" globale normalisée sur celle de "S" globale normalisée.

 $k_1 x_8 + k_2 x_R$

 $ee_L = excès$ énantiomérique du ligand $= x_R - x_S / x_R + x_S$ On pose: et s_R = valeur du facteur de sélectivité pour le ligand énantiopur = k_1/k_2

L'équation 5 peut être simplifiée et donner lieu à l'équation 6 qui nous donne le facteur de sélectivité en fonction de l'excès énantiomérique du ligand.

$$s = \frac{1 - ee_L + (1 + ee_L) s_R}{1 + ee_L + (1 - ee_L) s_R}$$
 (équation 6)

L'équation 6 permet de tracer une courbe théorique montrant la variation de la valeur

du facteur de sélectivité en fonction de l'excès énantiomérique du ligand (figure 4.4.9) avec s_R = 5, valeur obtenue de façon expérimentale dans les conditions réactionnelles de l'équation cidessous (figure 4.4.8 et tableau 4.3.4).

Ensuite, expérimentalement, la réaction dans les conditions opératoires de la figure 4.4.8 a été effectuée plusieurs fois en faisant varier l'excès énantiomérique du ligand (ce dernier a simplement été modifié en mélangeant des quantités adéquates pour obtenir l'excès énantiomérique désiré de *i*Pr-trisox(S,S,S) et de *i*Pr-trisox(R,R,R), il a été confirmé par des mesures polarimétriques). Une valeur pour le facteur de sélectivité a été déterminée et comparée à la valeur théorique prévue (figure 4.4.9).



Figure 4.4.8: conditions d'étude pour la recherche d'un effet non linéaire



Figure 4.4.9: Influence de la variation de l'excès énantiomérique du ligand sur le facteur de sélectivité.

La courbe théorique a été tracée pour des valeurs de l'excès énantiomérique du ligand allant de 0 à 100%. Cinq points expérimentaux ont été déterminés pour des valeurs de l'excès énantiomérique de l'ordre de 50, 70, 80, 90 et 100%. Le graphique montre une superposition, aux erreurs expérimentales près, des points expérimentaux et de la courbe théorique.

Afin de mieux visualiser si la réaction présente un effet non linéaire ou non, l'équation 6 a été manipulée pour devenir l'équation 7 et permettre de tracer une courbe de DKEE en fonction de l'excès énantiomérique du ligand (figure 4.4.10):



DKEE =
$$\frac{s-1}{s+1}$$
 = $\frac{s_R-1}{s_R+1}$ ee_L (équation 7)

Figure 4.4.10: Influence de la variation de l'excès énantiomérique du ligand sur le DKEE.

Nous observons une relation linéaire entre DKEE et l'excès énantiomérique du ligand pour les points expérimentaux. Ce phénomène nous indique que la réaction de transestérification est catalysée par une espèce monomérique bien définie et que la réaction ne présente pas d'effet non linéaire positif ou négatif.

Cette étude indique aussi que, dans les conditions expérimentales utilisées, il n'y a pas formation d'une espèce $\{Zn(trisox)_2\}$ qui représenterait une espèce inactive. Il est probable que la coordination du substrat est plus favorable que la coordination d'un deuxième ligand. En effet si une telle espèce existait, dans les cas où l'excès énantiomérique du ligand est inférieur à 100%, la formation d'une espèce $\{Zn(trisox)_2\}$ inactive laisserait en solution un catalyseur portant un ligand énantiomériquement pur. La valeur du facteur de sélectivité devrait donc être le même que dans le cas où seul le ligand énantiopur est utilisé. Ceci est illustré dans la figure 4.4.11 ci-dessous avec une valeur de 50% pour l'excès énantiomérique du ligand.



Figure 4.4.11: Illustration de la non-formation d'une espèce {Zn(trisox)₂}.

Si le ligand possède un excès énantiomérique de 50% cela veut dire qu'il contient 75% de *i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*) et 25% de *i*Pr-trisox(*R*,*R*,*R*). Dans le cas où l'on imagine qu'une espèce $\{Zn(trisox)_2\}$ se forme, la coordination du ligand possédant un excès énantiomérique de 50% aboutit à la formation de deux complexes, l'un portant deux ligands et de formule $Zn\{iPr-trisox(R,R,R)\}$ {*i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*)} inactif et l'autre portant un seul ligand et de formule $Zn\{iPr-trisox(S,S,S)\}$ actif. L'espèce active portant uniquement le ligand sous sa forme énantiopure, la valeur du facteur de sélectivité devrait être identique quelque soit l'excès énantiomérique du ligand. Or d'après la courbe de la figure 4.4.10 ce n'est pas le cas, ce qui démontre qu'il n'y a pas formation d'une espèce $\{Zn(trisox)_2\}$, dans les conditions de la réaction.

4. Discussion

Nous allons nous appuyer sur les données expérimentales pour proposer un schéma réactionnel cohérent.

Tout d'abord, nous nous plaçons dans le cas où un ordre zéro par rapport au substrat est observé, car il correspond à celui utilisé pour toutes les réactions de transestérification décrites dans la partie II. Ensuite nous supposerons que l'espèce active est une espèce monomérique bien que, comme nous le verrons lors de l'étude de la chimie de coordination du ligand avec le zinc, des espèces dimériques peuvent se former. En effet, la coordination du substrat scinde probablement le dimère en deux, pour laisser place à une espèce monomérique. Un schéma réactionnel plausible avec les données expérimentales est celui décrit sur la figure 4.4.12.



Figure 4.4.12: Schéma réactionnel cinétique proposé.

Une première étape consiste en la coordination du substrat sur le catalyseur pour former l'espèce **A**. Puis la deuxième étape est l'attaque du méthanol sur le substrat qui libère du phénol et aboutit à la formation de l'espèce **B** où le produit de la réaction est encore coordiné au zinc. Enfin, il y a libération du produit.

Comme l'indique la loi cinétique formulée plus haut, il existe un ordre zéro par rapport au substrat, qui indique que la vitesse de la réaction n'est pas dépendante de la quantité de substrat mais est limitée par un autre facteur. D'après le schéma réactionnel proposé et la loi cinétique, il apparaît que l'étape cinétiquement limitante est l'attaque du méthanol sur le substrat.

V. CHIMIE DE COORDINATION DU LIGAND TRISOXAZOLINE AVEC LE ZINC

Après avoir fait varier les paramètres de la réaction pour son optimisation, mener des études mécanistiques, nous avons étudié la chimie de coordination du ligand avec le zinc afin d'obtenir plus d'informations sur la nature intrinsèque du catalyseur.

Nous avons étudié successivement la chimie de coordination du ligand trisoxazoline avec les trois sels de zinc qui ont montré une activité catalytique dans la réaction de dédoublement cinétique, c'est-à-dire avec le Zn(OTf)₂, Zn(OAc)₂, Zn(TFA)₂.

1. Etude de la chimie de coordination de iPr-trisox(S,S,S) avec le triflate de zinc

La réaction de la *i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*) avec le $Zn(OTf)_2$ dans le méthanol sec a abouti à la dissolution complète du sel et à la formation du complexe *i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*)-Zn **14** qui a été isolé sous forme d'un solide incolore et recristallisé à partir de dichlorométhane/pentane avec un rendement de 56% (figure 4.5.1).



Figure 4.5.1: Synthèse du complexe dinucléaire [(*i*Pr-trisox)₂Zn₂(µ-OTf)₃]OTf.

Tandis que les données spectroscopiques ¹H et ¹³C étaient en accord avec une coordination tripodale du ligand trisoxazoline et une symétrie C_3 , le spectre de masse ESI indiquait la présence d'un cation d'un complexe dinucléaire de zinc correspondant à [(*i*Pr-trisox)₂Zn₂(μ -OTf)₃]⁺. Une étude par diffraction des rayons X a confirmé cette assignation et établi les détails de la structure du complexe qui est représentée figure 4.5.2 avec les principaux angles et longueurs de liaison dans le tableau 4.5.3.



b)



Figure 4.5.2: Structure moléculaire du complexe dinucléaire de zinc **14**. a) vue perpendiculaire au vecteur Zn-Zn (représentation ORTEP); b) vue le long de l'axe de symétrie *C*₃ (représentation Povray).

a)

Longueurs de liaison (Å)		Angles (°)		
Longueurs de liaison (Å) $Zn(1)$ -N(1) $2.125(4)$ $Zn(2)$ -N(2) $2.124(4)$ $Zn(1)$ -O(1) $2.130(4)$ $Zn(2)$ -O(2) $2.124(4)$ $S(1)$ -O(1) $1.445(4)$ $S(1)$ -O(4) $1.444(4)$ $S(1)$ -O(2) $1.431(4)$		N(1)-Zn(1)-N(1') 85.6(2) N(2)-Zn(2)-N(2') 85.3(2) O(1)-Zn(1)-O(1') 89.6(2) O(2)-Zn(2)-O(2') 90.6(2) O(1)-Zn(1)-N(1) 92.6(2) O(1)-Zn(1)-N(1') 92.1(2) O(4)-Zn(2)-N(2) 87.6(2) O(4)-Zn(2)-N(2') 96.7(2) O(1) S(1) O(4) 113.8(2)		
		0(1) 0(1) 0(1) 11010(-)		

Tableau 4.5.3: Longueurs de liaison (en Å) et angles (en deg) sélectionnés pour 14.

Le composé 14 cristallise dans le groupe d'espace cubique P2₁3 et le cation du complexe dinucléaire de zinc est aligné le long de l'axe C_3 cristallographique le rendant complètement de symétrie C_3 (figure 4.5.3b). Les deux centres métalliques sont tous deux coordinés par le ligand trisoxazoline de manière faciale et sont reliés de façon totalement symétrique par trois ligands triflates, un arrangement unique pour l'anion triflate peu coordinant. Alors qu'il y a très peu de complexes de zinc-triflate caractérisé structurellement (aucun d'entre eux ne possède le triflate comme ligand pontant),¹⁶ il existe plusieurs unités dinucléaires comparables dans la chimie du zinc-carboxylate.¹⁷ On note que des triflates pontants ont été observés dans d'autres complexes de métaux de transition.¹⁸ Les contraintes structurelles imposées par le ligand tripode relativement rigide aboutissent à une élongation trigonale antiprismatique de l'unité {(*i*Pr-trisox)Zn} dans l'octaèdre distordu {ZnN₃O₃} [N(1)-Zn(1)-N(1') 85.6(2)°, N(2)-Zn(2)-N(2') 85.3(2)°], tandis que les atomes d'oxygène des triflates sont disposés à angles droits presque parfaits par rapport aux centres de zinc [O(1)-Zn(1)-O(1') 89.6(2)°, O(2)-Zn(2)-O(2') 90.6(2)°].

Le spectre de masse affiche également un pic moléculaire à 576.1315 u.a. pouvant correspondre à un complexe de zinc monomérique de formule $[(iPr-trisox)ZnOTf]^+$. Ce

¹⁶ Détermination structurales de complexes de zinc triflate: D. B. Dell'Amico, F. Calderazzo, L. Labella, F. Marchetti, *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *330*, 149; M. Parra-Hake, M. L. Carter, P. Gantzei, G. Aguirre, F. Ortega, R. Somanathan, P. J. Walsh, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 5400; C. Sudbrake, H. Vahrenkamp, *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *318*, 23.

¹⁷ Complexes de zinc avec des carboxylates pontants: (a) P. Chaudhuri, C. Stockheim, K. Wieghardt, W. Deck, R. Gregorzik, H. Vahrenkamp, B. Nuber, J. Weiss, *Inorg. Chem.* 1992, *31*, 1451; (b) X.-M. Chen, Y.-X. Tong, T. C. W. Mak, *Inorg. Chem.* 1994, *33*, 4586; (c) M. Yamami, M. Tanaka, H. Sakiyama, T. Koga, K. Kobayashi, H. Miyasaka, M. Ohba, H. Okawa, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1997, 4595; (d) B. S. Hammes, C. J. Carrano, *Chem. Comm.* 2000, 1635.

¹⁸ Exemples de triflates pontants: (a) P. L. Dedert, T. Sorrell, T. J. Marks, J. A. Ibers, *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 3506; (b) D. D. LeCloux, R. Davydiv, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 6814; (c) T. G. Richmond, E. P. Kelson, A. M. Arif, G. B. Capener J. Am. Chem. Soc. **1988**, *110*, 2334; (d) S. Canales, O. Crespo, A. Fortea, M. C. Gimeno, P. G. Jones, A. Laguna, J. Chem. Soc. Dalton Trans. **2002**, 2250; (e) G. Paolucci, J. Zanon, V. Lucchini, W.-E. Damrau, E. Siebel, R. D. Fischer, *Organometallics* **2002**, *21*, 1088.

constat nous permet de penser, qu'en solution, l'espèce monomérique est aussi présente et nous conforte dans le mécanisme proposé précédemment à savoir que la réaction de transestérification est catalysée par une espèce monomérique.

2. Etude de la chimie de coordination de iPr-trisox(S,S,S) avec l'acétate de zinc

Le complexe a été préparé de la même manière que pour **14**, en mélangeant le ligand iPr-trisox(S,S,S) avec Zn(OAc)₂. Après évaporation du méthanol et lavage au pentane, le complexe a été isolé sous forme d'un solide incolore (figure 4.5.4).



Figure 4.5.4: Synthèse du complexe dinucléaire [(*i*Pr-trisox)₂Zn₂(µ-OAc)₃]OAc.

De la même manière que pour le complexe 14, dans ce cas, les données spectroscopiques ¹H et ¹³C sont en accord avec une coordination tripodale du ligand trisoxazoline et une symétrie C_3 . Le spectre de masse ESI effectué dans le chloroforme affiche un ion moléculaire à 1035.3877 u.a. qui correspond au cation du complexe dinucléaire de zinc $[(iPr-trisox)_2Zn_2(\mu-OAc)_3]^+$.

Par contre, des cristaux de qualité suffisante pour une étude par diffraction des rayons X ont été obtenus par diffusion lente de pentane dans une solution saturée du complexe dans le dichlorométhane et révèlent une structure en désaccord avec les autres données spectroscopiques. Sa représentation est donnée dans la figure 4.5.5 ci-dessous avec les angles et longueurs de liaison sélectionnés dans le tableau 4.5.6.



Figure 4.5.5: Représentation ORTEP du complexe dinucléaire de zinc 15

liaison (Å)	Angles (°)		
2.071 (2)	N(1)-ZN(1)-N(3)	86.73 (9)	
2.044 (2)	N(3)- $ZN(1)$ - $O(4)$	90.42 (9)	
2.157 (2)	O(4)-ZN(1)-O(6)	98.67 (8)	
1.970 (2)	O(6)-ZN(1)-O(8)	93.65 (8)	
2.021 (2)	O(7)-ZN(1)-O(8)	90.59 (9)	
2.000 (2)	N(1)-ZN(1)-O(7)	98.94 (9)	
2.355 (3)	O(5)-ZN(2)-O(6)	97.49 (8)	
	O(5)-ZN(2)-O(11)	96.96 (9)	
	O(10)-ZN(2)-O(11)	59.0(1)	
	O(9)-ZN(2)-O(10)	114.1 (1)	
	O(6)-ZN(2)-O(9)	100.3 (1)	
	liaison (Å) 2.071 (2) 2.044 (2) 2.157 (2) 1.970 (2) 2.021 (2) 2.000 (2) 2.355 (3)	liaison (Å)Angles (°) $2.071 (2)$ $N(1)$ -ZN(1)-N(3) $2.044 (2)$ $N(3)$ -ZN(1)-O(4) $2.157 (2)$ $O(4)$ -ZN(1)-O(6) $1.970 (2)$ $O(6)$ -ZN(1)-O(8) $2.021 (2)$ $O(7)$ -ZN(1)-O(8) $2.000 (2)$ $N(1)$ -ZN(1)-O(7) $2.355 (3)$ $O(5)$ -ZN(2)-O(11) $O(10)$ -ZN(2)-O(11) $O(9)$ -ZN(2)-O(10) $O(6)$ -ZN(2)-O(9)	

Tableau 4.5.6: Longueurs de liaison (en Å) et angles (en deg) sélectionnés pour 15.

L'analyse révèle un complexe binucléaire de zinc, où un centre métallique est hexacoordiné dans une géométrie octaédrique et l'autre centre métallique est pentacoordiné dans un environnement bipyramidal à base triangulaire. Le centre métallique possédant une géométrie octaédrique déformée est coordiné deux fois par le ligand trisoxazoline, tandis que l'autre atome de zinc est coordiné par un contre-anion acétate. Les deux centres métalliques sont reliés entre eux par trois acétates.

On peut émettre l'hypothèse, pour expliquer cette structure à l'état solide du complexe, d'une compétition entre la coordination du ligand trisoxazoline et de l'ion acétate (plus coordinant que le triflate par exemple) sur le centre métallique, mais ce n'est pas ce qui est observé en solution.

3. Etude de la chimie de coordination de iPr-trisox(S,S,S) et tBu-trisox(S,S,S) avec le trifluoroacétate de zinc

Le complexe est obtenu de la même manière que les deux précédents (figure 4.5.7), en faisant réagir le ligand trisoxazoline avec $Zn(TFA)_2$.



Figure 4.5.7: Synthèse du complexe dinucléaire [(*i*Pr-trisox)₂Zn₂(µ-TFA)₃](TFA) 16.

Dans ce cas aussi, les données spectroscopiques ¹H et ¹³C sont en accord avec une coordination tripodale du ligand trisoxazoline et une symétrie C_3 . Le spectre de masse ESI effectué dans le chloroforme affiche un ion moléculaire à 1197.3001 u.a. qui correspond au cation du complexe dinucléaire de zinc [(*i*Pr-trisox)₂Zn₂(μ -TFA)₃]⁺.

Malgré de nombreuses tentatives, nous n'avons pas réussi à obtenir de cristaux de qualité suffisante pour une analyse par diffraction des rayons X avec le ligand *i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*). Nous avons donc essayé avec le ligand *t*Bu-trisox(*S*,*S*,*S*) en suivant toujours le même mode opératoire (figure 4.5.8).



Figure 4.5.8: Synthèse du complexe dinucléaire [(*t*Bu-trisox)₂Zn₂(µ-TFA)₃](TFA) 17.

De même, les données spectroscopiques ¹H et ¹³C sont en accord avec une coordination tripodale du ligand trisoxazoline et une symétrie C_3 . Le spectre de masse ESI effectué dans le méthanol affiche un ion moléculaire à 1281.4127 u.a. qui correspond au cation du complexe dinucléaire de zinc [(*t*Bu-trisox)₂Zn₂(μ -TFA)₃]⁺.

Des monocristaux ont été obtenus par diffusion lente de pentane dans une solution du complexe dans le dichlorométhane. Une représentation du complexe obtenu est donnée dans la figure 4.5.9 avec les principaux angles et longueurs de liaison dans le tableau 4.5.10.



Figure 4.5.9: Représentation ORTEP du complexe de zinc 17.

Longueurs de	liaison (Å)
--------------	-------------

Angles (°)

Zn-O(6)	1.945 (3)	O(6)-Zn-O(4)	99.71 (13)
Zn-O(4)	1.951 (3)	O(6)-Zn- $O(4)$	99.71 (13)
Zn-N(2)	1.992 (4)	O(6)-Zn-N(2)	109.04 (14)
Zn-N(3)	2.020 (3)	O(4)-Zn- $N(2)$	127.42 (16)
		O(6)-Zn-N(3)	122.95 (14)
		O(4)-Zn- $N(3)$	105.74 (15)
		N(2)-Zn-N(3)	94.37 (15)

Tableau 4.5.10: longueurs de liaison (en Å) et angles (en deg) sélectionnés pour 17.

L'analyse révèle un complexe monomérique de zinc avec une sphère de coordination tétraédrique. Le ligand trisoxazoline est relié au centre métallique par deux atomes d'azote des cycles oxazolines avec des longueurs de liaison Zn-N de 2.006(4) Å en moyenne, la troisième oxazoline étant tourné de telle manière que le groupement tertiobutyle soit situé le plus loin possible du centre métallique. Le cycle à six formé par le ligand et le centre métallique est de conformation bateau. La sphère de coordination du métal est complétée par la coordination de deux contre-anions acide trifluoroacétique terminaux avec des longueurs Zn-O comparables à des valeurs de la littérature.¹⁹

VI. CONCLUSION

Ce chapitre concernait l'utilisation de complexes de zinc(II) à ligands trisoxazolines chiraux en dédoublement cinétique de transestérification d'esters phénylés.

Les premiers résultats ont montré que le ligand iPr-trisox(S,S,S) associé au zinc triflate montrait une activité catalytique en transestérification d'esters avec un facteur de sélectivité de 1.6.

Une série d'optimisation des paramètres de cette réaction fut réalisée. Les meilleures conditions trouvées nous ont amené à un facteur de sélectivité s'élevant à 6.4 avec comme ligand la *t*Bu-trisox(*S*,*S*,*S*) et comme sel de zinc le zinc trifluoroacétate.

Une étude cinétique a été menée pour obtenir des informations sur le mécanisme de la réaction. Suite à ces mesures, un mécanisme a été proposé avec comme étape limitante l'attaque de l'agent d'estérification (ici du méthanol) sur le substrat.

¹⁹ (a) R. H. Prince, In *Comprehensive Coordination Chemistry*; G. Wilkinson, R. D. Gillard, J. A. McCleverty, Eds.; Pergamon Press: New York, **1987**; Vol. 5, Chapter 56.1; (b) Auf der Heyde, T. P. E. *Acta Crystallogr*, **1984**, *B40*, 582; (c) M. C. Kerr, H. S. Preston, H. L. Ammon, J. E. Huheey, J. M. Stewart, J. Coord. Chem. **1981**, *11*, 111; (d) H. W. Smith, *Acta Crystallogr*. **1975**, *B31*, 2701.

Enfin l'étude de la chimie de coordination avec le ligand *i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*) avec le zinc a été entreprise. Elle a notamment permis la caractérisation à l'état solide grâce à une étude par diffraction des rayons X d'un complexe dinucléaire de zinc tout à fait remarquable. Ce dernier présente une haute symétrie et est aligné selon un axe de symétrie C_3 . Divers types de structures ont été observés à l'état solide. Ceci peut être attribué à la configuration d¹⁰ du zinc(II) et donc au fait que son nombre de coordination et sa géométrie est dépendante de la taille du ligand et sa charge et non pas de l' effet de stabilisation du champ des ligands comme pour d'autres métaux de transition. Cette flexibilité au niveau de sa chimie de coordination rend l'échange de ligand plus facile ce qui peut expliquer la diversité structurelle observée.

- CHAPITRE 5 -

Synthèse de complexes tétramériques de zinc comprenant des ligands dérivés de bisoxazolines et leur utilisation en hydrolyse de phosphates.

I.	RESULTATS PRELIMINAIRES	
II.	SYNTHESE DES COMPLEXES	108
1.	Synthèse en milieu neutre	
2.	Synthèse en milieu basique	
3.	Origine de l'oxydation spontanée du ligand	114
III.	APPLICATION EN HYDROLYSE DE PHOSPHATE	117
1.	Analyse des produits formés	
2.	Etudes cinétiques	
	a) Variation de la quantité de catalyseur	119
	b) Dépendance de l'hydrolyse du TNP par rapport au pH	
IV.	CONCLUSION	
Chapitre 5: Synthèse de complexes tétramériques de zinc comprenant des ligands dérivés de bisoxazolines et leur utilisation en hydrolyse de phosphates.

I. RESULTATS PRELIMINAIRES

Lors d'une tentative de complexation de la *i*Pr-trisox(rac- C_3) avec du perchlorate de zinc(II) en milieu basique, quelques cristaux ont été obtenus et une étude par diffraction des rayons X a été menée (figure 5.1.1). Cette dernière a révélé la formation d'un complexe tétramétallique de zinc **18** dans lequel le ligand a subi le remplacement d'un de ses cycles oxazoline par un atome d'oxygène (figure 5.1.2).



Figure 5.1.1: Tentative de complexation de la iPr-trisox(rac- C_3) avec du zinc(II)



Figure 5.1.2: Réprésentation ORTEP du complexe 18. Par souci de clarté, les contre-anions et les molécules de solvant ont été omis.

Le complexe se présente sous une forme racémique. Deux bisoxazolines de configuration (S,S) et deux bisoxazolines de configuration (R,R) sur leurs carbones stéréogéniques sont présentes dans la molécule. Les bisoxazolines de même configuration sont situées l'une en face de l'autre. Malheureusement, l'étude cristallographique n'a pu être menée jusqu'au bout à cause de la mauvaise qualité des cristaux, et il n'a pas été possible d'en obtenir d'autres malgré de nombreuses tentatives; ainsi nous ne possédons pas d'autres données spectroscopiques sur ce complexe.

Ce qui a particulièrement retenu notre attention est la présence d'un ion hydroxyde au cœur de la molécule et les similitudes structurales du complexe avec des métalloprotéines de zinc polynucléaires telles que les métallothionéines, protéines de faible poids moléculaires riches en cystéine.¹ Notre complexe tétranucléaire de zinc peut être vu comme l'analogue oxygéné de telles métalloprotéines (figure 5.1.3).



Métallothionéines Figure 5.1.3: Sites polynucléaires de zinc dans des protéines

Nous nous sommes donc demandés si un tel tétramère pouvait servir d'analogue synthétique intéressant de centre de zinc polynucléaire et présenter une activité catalytique similaire aux enzymes.

II. SYNTHESE DES COMPLEXES

La première étape de ce travail a été de mettre au point une méthode de synthèse par voie directe de complexes polynucléaires de type **18**. Ce dernier a résulté de la décomposition du ligand trisoxazoline en bisoxazoline. Dans une logique simple, nous avons tenté la synthèse des complexes désirés en partant directement d'une bisoxazoline précurseur. Nous

¹ (a) B. Roschitzki, M. Vasak, *Biochemistry* **2003**, *42*, 9822; (b) G. Henkel, B. Krebs, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 801; (c) G. Parkin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 699.

avons commencé notre étude sur la base d'un système achiral et choisi la bisoxazoline **19**, portant deux groupements méthyles en position 4 du cycle oxazoline (figure 5.2.1).



Figure 5.2.1: Schéma général de synthèse

Le ligand **19** a été synthétisé par une méthode décrite dans la littérature.² Une fois le ligand synthétisé, nous avons donc tenté de synthétiser un complexe tétramérique.

1. Synthèse en milieu neutre

Lorsque la bisoxazoline **19** est mise à réagir uniquement avec du perchlorate de zinc dans du méthanol à l'air pendant une nuit, un précipité blanc se forme spontanément (figure 5.2.2). La diffusion lente d'hexane dans une solution de ce précipité dans le dichlorométhane a donné des cristaux de qualité suffisante pour une analyse par diffraction des rayons X (figure 5.2.3, tableau 5.2.4).

² (a) S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Chem. Comm.* **2002**, 1286; (b) S. Dagorne, S. Bellemin-Laponnaz, R. Welter, *Organometallics* **2004**, *23*, 3053.



Figure 5.2.2: Synthèse du complexe tétramérique 20 en milieu neutre.



Figure 5.2.3a: Représentation ORTEP du complexe 20.



Figure 5.2.3b: Représentation CHIMERA du complexe tétramérique 20.

Longueurs de liaison (Å)		Angles (°)	
Zn(1)-O(1)	1.998(6)	Zn(1)-O(1)-Zn(2)	125.4(3)
Zn(1)-N(1)	2.041(7)	O(1)-Zn(1)-N(2)	82.2 (2)
C(1)-O(1)	1.419(11)	O(4)-Zn(1)-N(1)	82.2 (3)
Cl(1)-O(14)	1.426 (7)	O(1)-Zn(1)-N(1)	118.9 (3)
Cl(1)-O(16)	1.431 (7)	N(2)-Zn(1)-N(1)	113.4 (3)
Cl(1)-O(13)	1.448 (7)		
Cl(1)-O(15)	1.461 (6)		

Tableau 5.2.4: Angles et longueurs de liaisons sélectionnés pour le complexe 20.

L'analyse cristallographique montre la formation d'un complexe tétranucléaire de formule générale $[(L)Zn]_4(ClO_4)_4$ dans lequel le ligand L est formellement oxydé. Le cœur du complexe présente un cycle à huit atomes, formé de quatre atomes de zinc reliés entre eux par quatre atomes d'oxygène appartenant au ligand. Chaque atome de zinc est coordiné dans un environnement tétraédrique déformé par deux atomes d'oxygène dans un mode μ_2 et deux atomes d'azote provenant de deux bisoxazolines différentes. Les ligands bisoxazoline sont arrangés de telle manière qu'ils induisent une symétrie D₄ au complexe (figure 5.2.3b).^{3,4} Il est intéressant de remarquer que deux contre-ions perchlorate interagissent avec le cœur de la molécule; la taille du cycle à huit convient parfaitement pour accueillir la partie pontante de l'anion: O-Cl-O (figure 5.2.3a). Les longueurs de liaison Zn-O_{perchlorate} sont de 2.55 Å environ, ce qui correspond également aux longueurs de liaison O_{ligand}-O_{perchlorate}. L'interaction est aussi reflétée par les distances de liaison Cl-O des ions perchlorates (Cl-O_{terminal} = 1.42-1.43 Å par rapport à 1.45-1.46 Å).

2. Synthèse en milieu basique

Le complexe polynucléaire possédant un ion hydroxyde ou un ion méthanolate a lui aussi pu être synthétisé et caractérisé simplement en effectuant la réaction en milieu basique.⁵

En faisant réagir la bisoxazoline **19** avec du perchlorate de zinc(II) hexahydraté dans du méthanol, on observe la dissolution complète du sel de zinc. Après ajout d'un équivalent d'hydroxyde de potassium, un précipité de KClO₄ se forme rapidement. Après filtration sur célite puis évaporation des solvants et lavage avec de l'éther diéthylique, le complexe tétramérique **21** est obtenu sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 48% (figure 5.2.5).



Figure 5.2.5: Synthèse du complexe tétramérique 21 en milieu basique.

³ Lippard *et al.* ont développé un ligand de type [N₂O⁻] qui peut être vu comme l'analogue bis(imidazole). L'étude de sa chimie de coordination avec le zinc a montré un comportement différent, voir: (a) F. Chu, J. Smith, V. M. Lynch, E. V. Anslyn, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 5689; (b) W. B. Tolman, S. Liu, J. G. Bentsen, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 152.

⁴ La chimie de coordination d'un *gem*-diol de di-2-pyridyl cétone avec du cuivre(II) a donné un arrangement similaire tandis que les études menées avec du zinc ont révélé un arrangement [Zn₄O₄] de type cubane, voir: (a) M. L. Tong, H. K. Lee, S. L. Zheng, X. M. Chen, *Chem. Lett.* **1999**, 1087; (b) V. Tangoulis, C. P. Raptopoulos, S. Paschalidou, A. E. Tsohos, E. G. Bakalbassis, A. Terzis, S. P. Perlepes, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 5270.

⁵ L. Cronin, P. H. Walton, *Chem. Commun.* **2003**, 1572.

Des cristaux ont pu être obtenus par recristallisation dans un mélange méthanol/ éther diéthylique. Une étude de diffraction des rayons X sur monocristal a pu être menée, cette dernière révèle la présence de deux complexes de structure tétramérique de formule générale $[(L)Zn]_4(\mu$ -OR)(ClO₄)₃ (R = H ou Me) dans l'unité asymétrique (figure 5.2.6, tableau 5.2.7).



Figure 5.2.6: Représentation ORTEP du complexe 21. Par souci de clarté, les contre-anions et les molécules de solvant ont été omis.

Longueurs de liaison (Å)	Angles de liaison (°)	
Zn(1)-O(1): 2.209 (7)	Zn(1)-O(1)-Zn(3): 142.9(3)	
Zn(3)-O(1): 2.174(6)	Zn(3)-O(1)-Zn(4): 89.1(2)	
Zn(4)-O(1): 2.287(7)	Zn(1)-O(1)-Zn(4): 92.5(3)	
Zn(1)-O(3): 2.057(5)	Zn(2)-O(3)-Zn(1): 110.5(2)	
Zn(1)-N(7): 2.098(6)		
C(6)-O(4): 1.428(9)		
Zn(8)-O(22): 2.214(11)	Zn(8)-O(22)-Zn(5): 87.4(5)	
Zn(5)-O(22): 2.396(12)	Zn(7)-O(22)-Zn(8): 89.1(5)	
Zn(7)-O(22): 2.531(12)	Zn(5)-O(22)-Zn(7): 144.7(5)	
Zn(8)-O(26): 2.093(6)	Zn(8)-O(26)-Zn(5): 100.9(2)	
Zn(8)-N(12): 2.083(8)		
C(54)-0(26): 1.382(11)		
O(22)-C(97): 1.53(2)		

Tableau 5.2.7: Angles et longueurs de liaisons sélectionnés pour le complexe 21.

L'anion contenu au centre de la molécule est lié à trois atomes de zinc (Zn(1)-O(1): 2.209(7); Zn(3)-O(1): 2.174(6); et Zn(4)-O(1): 2.287(7) Å pour l'ion hydroxyde) et est situé légèrement au-dessus du plan formé par le cœur à huit atomes du complexe. De ce fait, ce dernier est légèrement distordu.

De façon alternative, le complexe 21 peut être obtenu en traitant le complexe 20 en conditions basiques. Nous avons également observé la formation du complexe 21 dans des conditions neutres mais en milieu aqueux.

3. Origine de l'oxydation spontanée du ligand

Lors de la réaction de complexation, la bisoxazoline s'oxyde en position apicale pour donner un ligand tripodal monoanionique de type $[N_2O^-]$.⁶ C'est la première fois à notre connaissance qu'un tel phénomène est observé dans le cas d'un ligand bisoxazoline. Nous avons donc cherché à comprendre le mécanisme de cette oxydation, en réalisant quelques petites expériences.

Dans la littérature, l'oxydation spontanée de ligands bis-benzooxazoyle a été observée en milieu basique à l'air.⁷ La même réaction d'oxydation a été tentée avec notre ligand (figure 5.2.8).

⁶ Exemples sélectionnés de complexes de zinc modèle avec des ligands tripodaux N,N,O: (a) F. Gross, H. Vahrenkamp, *Inorg. Chem.* 2005, 44, 3321. (b) P. Ghosh, G. Parkin, *J. Chem. Soc., Dalton Trans* 1998, 2281. (c) B. S. Hammes, C. J. Carrano, *Inorg. Chem.* 1999, 38, 4593. (d) I. Hegelmann, A. Beck, C. Eichhorn, B. Weibert, N. Burzlaff, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2003, 339.

⁷ L. Fornali, C. Boga, E. D. Vecchio, M. Padovani, Arkivoc 2003, 15, 75.



Figure 5.2.8: Tentative d'oxydation de la bisoxazoline **19** selon un mode opératoire décrit pour des ligands bis-benzooxazole.⁷

La bisoxazoline a été mise à réagir avec un équivalent de triéthylamine dans le DMSO. Une analyse par CCM a montré que la bisoxazoline avait entièrement réagi, mais après purification sur colonne de silice et au vu du spectre RMN ¹H obtenu, elle semble s'être décomposée pour donner un produit que nous n'avons pas réussi à identifier. Il apparaît cependant que sous ces conditions la bisoxazoline ne s'oxyde pas.

Nous avons également essayé de réaliser la synthèse d'un complexe tétramérique en utilisant le triflate de zinc comme précurseur (figure 5.2.9).



Figure 5.2.9: Complexation de la bisoxazoline **19** avec le triflate de zinc et formation du complexe [Zn(bisox)(H₂O)₃](OTf)₂ **22**.

A l'air, la bisoxazoline **19** est mise en présence de triflate de zinc dans du méthanol, suivant le même mode opératoire décrit pour la synthèse des tétramères précédents. Après évaporation du méthanol et lavage au pentane et à l'éther diéthylique, une poudre blanche est obtenue. La spectrométrie de masse (FAB+) affiche un ion moléculaire à 623.1 u.m.a. qui correspond à un composé de formule $[Zn(bisox)(H_2O)_3](OTf)_2$, le spectre de masse ne montre aucun pic indiquant la présence d'un tétramère.

Des cristaux de qualité suffisante pour une étude par diffraction des rayons X ont été obtenus par diffusion lente d'hexane dans une solution de dichlorométhane (figure 5.2.10, tableau 5.2.11).



Figure 5.2.10: Représentation ORTEP du cation [Zn(bisox)(H₂O)₃]²⁺ du complexe **22**. Par souci de clarté les contre anions ne sont pas représentés.

Longueurs de liaison (Å)		Angles de liaison (°)	
Zn(1)-N(1)	2.011(2)	O(6)-Zn(1)-N(1)	133.19(6)
Zn(1)-N(1)	2.011(2)	N(1)-Zn(1)-N(1a)	93.62(12)
Zn(1)-O(2)	2.097(2)	N(1)-Zn(1)-O(2a)	96.82(9)
Zn(1)-O(2)	2.097(2)	O(2)-Zn(1)-O(2a)	165.37(14)
Zn(1)-O(6)	1.980(3)	O(6)-Zn(1)-O(2)	82.69(7)

Tableau 5.2.11: Angles et longueurs de liaisons sélectionnés pour le complexe 22.

L'analyse révèle un complexe monomérique de zinc pentacoordiné portant un ligand bisoxazoline non oxydé avec des longueurs de liaison Zn-N_{ligand} de l'ordre de 2.01 Å. La sphère de coordination du métal est complétée par trois molécules d'eau. Le complexe cristallise sur un axe 2 cristallographique (les atomes C1, Zn1 et O6 se trouvent sur cet axe). L'atome C8 ne se trouve pas sur cet axe et c'est pourquoi son symétrique C8a apparaît sur la représentation ORTEP, chacun de ces atomes possède un taux d'occupation 1/2.

Lors de cette complexation de la bisoxazoline avec le triflate de zinc, il n'a pas été observé de formation de tétramère.

Enfin, lorsque la bisoxazoline est mise à réagir avec le perchlorate de zinc dans du méthanol sous atmosphère inerte cette fois-ci, un précipité blanc se forme également spontanément. La caractérisation de ce précipité indique qu'un tétramère identique au complexe **20** se forme. L'oxygène de l'air comme oxydant peut donc être exclu.

Toutes ces expériences (pas d'oxydation spontanée du ligand, pas d'oxydation du ligand en présence de triflate de zinc, et formation d'un tétramère également sous atmosphère inerte) mettent en évidence le fait que l'oxydation du ligand ne se passe qu'en présence de perchlorate. Cependant d'autres expériences sont nécessaires pour établir de façon précise le mécanisme.

III. APPLICATION EN HYDROLYSE DE PHOSPHATE

Comme développé dans l'introduction de ce manuscrit, l'activité catalytique des métalloenzymes hydrolytiques est connue pour être liée à la fonction Zn-OH₂.⁸ Le centre de zinc(II) active la molécule d'eau coordinée pour la déprotoner et l'unité Zn-OH est supposée se former à pH physiologique.

De nombreuses phosphatases (enzymes qui catalysent l'hydrolyse de phosphates), possèdent des centres réactionnels bimétalliques.⁹ Un exemple représentatif dans l'hydrolyse d'ester de phosphate est la phosphotriestérase isolée de la bactérie *Pseudomonas diminuta* qui est capable de catalyser la désintoxication d'insecticides et d'armes chimiques à base de phosphates.¹⁰ Un autre exemple est la phosphatase alcaline *Escheria Coli* qui contient un centre métallique binucléaire composé de deux ions de zinc séparés de 4 Å environ.¹¹ Des modèles pour de telles phosphatases ont été développés mais il existe encore peu d'informations sur les facteurs qui gouvernent l'activité hydrolytiques de tels systèmes. En particulier, l'action coopérative de deux ions zinc adjacents paraît essentielle. C'est pourquoi l'étude structurelle de complexes polynucléaires de zinc contenant un hydroxyde ponté semble particulièrement intéressante.

⁸ W. N. Lipscomb, N. Sträter, Chem. Rev. 1996, 96, 2375.

⁹ (a) D. E. Wilcox, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2435. (b) N. Sträter, W. N. Lipscomb, T. Klabunde, B. Krebs, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2024.

¹⁰ M. M. Benning, H. Shim, F. M. Raushel, H. M. Holden, *Biochemistry* **2001**, *40*, 2712.

¹¹ (a) Kim, E. E.; Wyckoff, H. W. J. Mol. Biol. **1991**, 218, 449. (b) Holtz, K. M.; Stec, B.; Kantrowitz, E. R. J. Biol. Chem. **1999**, 274, 8351. (c) Coleman, J. E. Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct. **1992**, 21, 441.

Nous avons, pour ces raisons, choisi d'étudier la réactivité de notre tétramère sur un triester de phosphate, le tris(4-nitrophenyl)phosphate ou TNP. Ce ligand neutre, déjà bien étudié dans la littérature, a été notamment choisi pour nous permettre de faire des comparaisons avec des modèles existants.

1. Analyse des produits formés

L'hydrolyse du TNP donne lieu à la formation de deux produits, le para-nitrophénol (ou 4-NP) et le diester bis(nitrophényl)phosphate (ou BNP) (figure 5.3.1).



Figure 5.3.1: La réaction d'hydrolyse du TNP.

La réaction entre le complexe tétramérique **20** et le TNP a été tout d'abord analysée par RMN ¹H dans un mélange D₂O/éthanol- d_6 , afin d'identifier les produits formés. Le spectre RMN ¹H montre deux doublets à 8.23 ppm et 7.43 ppm correspondant au BNP, et deux doublets à 8.14 ppm et 6.84 ppm attribués au 4-NP, d'après des données trouvées dans la littérature.¹² Aucun autre pic n'a été observé. Cette analyse montre que la catalyse a bien lieu selon l'équation bilan de la figure 5.3.1 à savoir la libération d'un seul paranitrophénol.

2. Etudes cinétiques

L'hydrolyse du TNP se déroule dans un mélange eau/éthanol (70/30) pour des raisons de solubilité.

L'hydrolyse du TNP est aisément mesurée en suivant l'évolution de l'absorbance au cours du temps à 405 nm, longueur d'onde qui permet de visualiser la formation du 4-NP. Les

¹² D. P. Goldberg, R. C. diTargiani, F. Namuswe, E. C. Minnihan, S. Chang, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 7559.

cinétiques ont été étudiées avec un large excès de catalyseur, et selon des modes opératoires décrits dans la littérature.^{13,14,15,16,17}

a) Variation de la quantité de catalyseur

La concentration en TNP a tout d'abord été maintenue à $5.0.10^{-6}$ M, tandis que la concentration en catalyseur a été variée de $0.01.10^{-3}$ à $0.1.10^{-3}$ M à pH 8.2. Des courbes exponentielles propres ont été obtenues comme représenté sur la figure 5.3.2a qui montre l'absorbance A_{405nm} en fonction du temps.



Figure 5.3.2: a) Hydrolyse du TNP dans un mélange éthanol/eau (70/30) à pH 8.2 suivie par spectroscopie UV-visible à $\lambda_{max}(4-NP) = 405$ nm; b) graphe de ln(1-(A_t/A_f)) en fonction du temps, où A_t est l'absorbance au cours du temps, et A_f l'absorbance finale.

¹³ S. H. Gellman, R. Petter, R. Breslow, J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 2388.

¹⁴ T. Koike, E. Kimura, J. Am. Chem. Soc. **1991**, 113, 8935.

¹⁵ a) Y. Fujii, T. Itoh, K. Onodera, T. Tada, *Chem. Lett.* **1995**, 305; b) T. Itoh, Y. Fujii, T. Tada, Y. Yoshikawa, H. Hisada, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1996**, *69*, 1265.

¹⁶ H. Adams, N. A. Bailey, D. E. Fenton, Q. Y. He, J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1996, 2857.

¹⁷ M. Rombach, C. Maurer, K. Weis, E. Keller, H. Vahrenkamp, Chem. Eur. J. 1999, 5, 1013.

Ces courbes correspondent à un modèle de croissance exponentielle, donné selon l'équation 1, où A_{405} est l'absorbance à 405 nm au cours du temps.

$$A_{405} = A_f(1 - e^{-kt})$$
 (équation 1)

Les courbes ont été transformées en utilisant l'équation 2 pour obtenir la constante de vitesse k_{obs} de pseudo ordre 1.

$$-k_{obs}t = \ln[1 - (A_t/A_f)]$$
 (équation 2)

La figure 5.3.2b montre la courbe obtenue suite à cette transformation et démontre un caractère linéaire en accord avec un ordre 1 par rapport au substrat.

Plusieurs valeurs de k_{obs} ont été mesurées à différentes concentrations en complexe de zinc. Une droite a été obtenue en représentant les constantes k_{obs} trouvés en fonction de la quantité de complexe, en accord donc avec un ordre 1 par rapport au catalyseur, amenant à la loi cinétique totale d'ordre 2 donnée par l'équation 3 (k" représente la constante de vitesse d'ordre 2).

$$Vitesse = k''[cat]_{total}[TNP]$$
(équation 3)
avec [cat]_{total} = [(bisox)_4Zn_4]+[(bisox)_4Zn_4OH]

b) Dépendance de l'hydrolyse du TNP par rapport au pH

Un graphe contenant les valeurs de k" obtenues en fonction du pH est représenté dans la figure 5.3.3. La constante k" a été calculé comme étant $(k_{obs} - k_0) / [cat]_{total}$ avec k_0 étant la vitesse d'hydrolyse du TNP effectuée uniquement par la solution tampon et les ions OH⁻. En comparant la valeur de k_{obs} obtenue à pH 9.2 avec 0.1 mM de complexe avec le bruit de fond, nous voyons que le complexe accélère environ deux fois la réaction. Pour l'hydrolyse du TNP, Kimura¹⁴ avait observé une augmentation de la vitesse d'environ 13 fois et Goldberg¹² d'environ 12 fois, par rapport au bruit de fond.



Figure 5.3.3: Dépendance de k" par rapport au pH pour l'hydrolyse du TNP dans un mélange EtOH/H₂0 (30/70) avec I = 0.1M NaNO₃ et HEPES, CHES ou EPPS.

L'équation 4 a été utilisée pour adapter le profil de la courbe correspondant au mécanisme de la figure 5.3.4, qui montre un équilibre entre l'espèce non active et l'espèce hydroxyde qui précède l'étape cinétiquement limitante.

$$k'' = k''_{max}K_a/(K_a + [H^+])$$
 (équation 4)

Dans l'équation 4, k"_{max} correspond à la constante de vitesse de la deuxième étape de la figure 5.3.4, tandis que K_a représente la constante d'équilibre de la première étape. k"_{max} offre ainsi une mesure de la réactivité inhérente au complexe hydroxyde.



Figure 5.3.4: Constantes de vitesse de la réaction d'hydrolyse.

Le graphe de la figure 5.3.3 montre un point d'inflexion à un pH de 8.15, proche de la valeur de pK_a (8.2, H₂O) que nous avons déterminé par titration potentiométrique pour le complexe de zinc seul. Ainsi nous pouvons conclure que l'espèce de Zn^{II}-OH doit jouer un rôle critique dans cette réaction.

Le tableau ci-dessous (tableau 5.3.5) rassemble des valeurs de pKa et de k''_{max} pour d'autres complexes de zinc hydroxyde ainsi que pour l'ion OH⁻ libre, qui ont été étudiés dans les mêmes conditions. 18,19

	рКа	$k^{-1}.s^{-1}$	ref
OH-	15.7	10.7	14
19	8.15	2.2	
PATH	8.52	16.1	12
L1	10.72	6	18
L2	9.61	11	18
L3	8.3	3.7	19
L4	7.2	7.0	14
L5	7.9	3.7	14
L6		1.545	17
L7		0.452	17
L8		1.090	17



Tableau 5.3.5: Comparaison des valeurs de pKa et des constantes de vitesse k"_{max} d'ordre 2 pour l'hydrolyse du TNP promus par des complexes de Zn^{II}OH et OH⁻ libre.

 ¹⁸ M. M. Ibrahim, N. Shimomura, K. Ichikawa, M. Shiro, *Inorg. Chim. Acta* 2001, *313*, 125.
¹⁹ R. G. Clewley, H. Slebocka-Tilk, R. S. Brown, *Inorg. Chim. Acta* 1989, *157*, 233.

Les données du tableau 5.3.5 montrent que le complexe de zinc le plus réactif est celui portant le ligand PATH. La constatation la plus importante à faire est que, dans le cas du ligand PATH, k"_{max} est légèrement supérieur à celui rapporté pour l'ion OH⁻ libre, tandis que dans notre cas, le k"_{max} est significativement plus petit que celui de OH⁻ libre.

Comme montré par d'autres,^{13,14} la réactivité relative de l'hydrolyse promue par le métal et l'ion OH⁻ libre apporte des renseignements importants quant au mécanisme de la réaction. Le caractère nucléophile d'un hydroxyde relié à un centre métallique est plus bas que celui d'un ion OH⁻ libre si l'on se base sur de simples considérations de charge et d'encombrement stérique. Ainsi un mécanisme s'appuyant sur une simple attaque nucléophile de l'hydroxyde relié au métal implique nécessairement un k"_{max} plus faible. (figure 5.3.6a)

La réactivité du complexe portant le ligand PATH peut être expliqué via un mécanisme hybride comme montré dans la figure 5.3.6b. Dans ce mécanisme, l'attaque nucléophile de l'ion hydroxyde relié au métal se déroule alors que le substrat est coordiné au métal par un atome d'oxygène. Ce mécanisme est en accord avec $k''_{max}((PATH)ZnOH) > k''_{max}(OH^-)$, car les effets combinés de l'activation de type acide de Lewis du substrat et l'attaque nucléophile de l'unité Zn-OH abaissent l'énergie de l'état de transition.

Le premier mécanisme s'applique à notre cas où, en plus des valeurs de k"_{max} trouvées, la préalable coordination du substrat sur le complexe invoquée dans le second mécanisme, semble peu plausible pour des raisons stériques.



Figure 5.3.6: Mécanismes possibles pour l'hydrolyse du TNP: a) simple attaque nucléophile de l'ion hydroxyde sur le substrat; b) attaque nucléophile de l'ion hydroxyde via un mécanisme hybride.

IV. CONCLUSION

Nous avons décrit la synthèse de complexes tétramériques de zinc qui se forment spontanément lors de la mise en présence de perchlorate de zinc et d'un ligand bisoxazoline. Les complexes ont pu être caractérisés par diffraction des rayons X et montrent des structures tout à fait remarquables. Lors de la synthèse, le ligand s'oxyde formellement pour former un nouveau ligand tridentate de type $[N_2O^-]$ de manière originale puisqu'il se forme *in situ*. Cependant plus d'études sont nécessaires afin d'établir le mécanisme de cette oxydation.

L'activité de ces complexes a été testée en hydrolyse de phosphate avec comme substrat un triester, le tris(4-nitrophenyl)phosphate (TNP). Les études ont montré que le catalyseur accélérait environ deux fois la réaction comparé à l'hydrolyse sans catalyseur et que le mécanisme reposait sur une simple attaque nucléophile de l'hydroxyde relié au métal sur le substrat.

Il serait intéressant de poursuivre les études en applications catalytiques de tels complexes polynucléaires en étendant, dans un premier temps le champ d'application à d'autres substrats. Dans un deuxième temps, il est envisageable de synthétiser une version chirale de ces complexes tétramériques et d'étudier leur application en catalyse asymétrique.

CONCLUSION GENERALE

Les travaux regroupés dans ce manuscrit ont porté sur l'élaboration de nouveaux ligands azotés pour la catalyse homogène énantiosélective, et leur application. Dans ce cadre nous avons étudié une famille de ligands trisoxazolines ou trisox développée récemment au sein du laboratoire.

Dans une première partie, nous avons exposé la méthode d'obtention de ces ligands. Elle repose sur le couplage entre une bisoxazoline et une monooxazoline et permet d'aboutir de manière aisée et efficace à des ligands trisoxazolines. Cette synthèse modulaire permet en outre la synthèse d'une large librairie de ligands trisoxazolines en faisant varier les substituants portés par le centre stéréogénique des cycles oxazolines ou la configuration absolue de ce dernier.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié la chimie de coordination de différents ligands trisoxazolines en synthétisant et caractérisant différents complexes comprenant des métaux de transition.

Cette étude a mis à jour plusieurs particularités concernant le mode de coordination du ligand. Tout d'abord le ligand est capable de s'adapter aux besoins électroniques du métal, ce constat a été mis en lumière par la synthèse d'un complexe de rhodium(I) adoptant une géométrie plan-carré et comprenant le ligand trisox coordiné par deux de ses trois cycles. Ce complexe a ensuite été oxydé à l'aide de CsBr₃ pour aboutir à un complexe rhodium(III) octaédrique où le ligand se retrouve coordiné par ses trois cycles de manière faciale. Nous avons également synthétisé et caractérisé des complexes de cuivre et de molybdène avec un autre ligand trisoxazoline, le 1,1-bis{2-[(S)-4-isopropyl]oxazolinyl}-1-2-benzoxazol}éthane, de symétrie C_1 . Dans le premier cas, le ligand se coordinait par deux de ses trois hétérocycles, alors que dans le deuxième cas, il était relié au centre métallique par ses trois atomes d'azote.

Ensuite nous avons étudié la possibilité de coordiner deux ligands trixoxazoline sur un même centre métallique. Grâce à des modèles, nous avons constaté que suivant la configuration absolue du centre stéréogénique des cycles oxazoline du ligand, la formation d'une espèce $\{M(trisox)\}_2$ était plus ou moins favorisée. Nous avons démontré qu'il était possible de combiner des oxazolines pour lesquelles le centre stéréogénique adjacent à l'atome d'azote donneur au sein d'un même ligand trisox posséde différentes configurations absolues tout en conservant leur aptitude à coordiner de manière faciale un métal en synthétisant et caractérisant par une étude de diffraction des rayons X un complexe de molybdène de formule $[Mo\{iPr-trisox(S,S,R)\}(CO)_3]$. Ensuite, grâce à la synthèse et l'étude de complexes de cobalt,

nous avons mis en évidence la non-complémentarité du ligand dans des complexes de type $\{M(trisox)\}_2$ quand utilisé sous sa forme énantiopure. Ceci nous est apparu comme un prérequis essentiel pour l'utilisation de ces ligands en catalyse asymétrique.

Dans une troisième partie, nous nous sommes intéressés à l'utilisation du ligand trisox dans des réactions biomimétiques avec du zinc, et en particulier en dédoublement cinétique de transestérification d'esters. Nous avons découvert que le ligand trisox associé à un sel de zinc était capable d'effectuer une réaction de transestérification d'esters phénylés ce qui, jusqu'à présent, n'était décrit dans la littérature qu'avec des systèmes enzymatiques. Une série d'optimisation a permis d'obtenir comme valeur maximale pour le facteur de sélectivité 6,4.

La chimie de coordination du ligand trisox avec le zinc a été étudiée afin d'obtenir des informations supplémentaires sur la nature du catalyseur de la réaction. Elle a permis la caractérisation par une étude de diffractions des rayons X d'une structure tout à fait remarquable par sa haute symétrie d'un dimère de zinc, où chaque atome de zinc est coordiné de manière faciale par le ligand et relié entre eux par trois triflates pontants. D'autres structures avec différents sels de zinc ont été observées à l'état solide, dimérique et monomérique, où le zinc adopte différentes géométries.

Dans une dernière partie, des complexes tétramériques de zinc contenant des ligands dérivés de bisoxazolines ont été synthétisés et caractérisés par une étude de diffraction des rayons X. Leur analyse structurale a permis de mettre en exergue leur similitude avec des protéines et des enzymes de zinc polynucléaires, notamment à cause de la présence possible d'un ion hydroxyde au cœur du tétramère. Ils ont été utilisés dans une réaction biomimétique d'hydrolyse de phosphate. Le substrat étudié a été le TNP ou tris(4-nitrophényle)phosphate. Les études ont montré que le tétramère employé accélérait deux fois la réaction comparé à l'hydrolyse sans catalyseur et que le mécanisme reposait sur une simple attaque nucléophile de l'hydroxyde relié au métal sur le substrat. De nombreuses études sont à poursuivre dans ce domaine qui semble prometteur, de l'extension du champ d'application des substrats à la synthèse d'une version énantiopure du complexe en vue d'application en catalyse asymétrique.

EXPERIMENTAL SECTION

I. (GENERAL PROCEDURE	133
1.	Materials	
2.	Solvents	
3.	Nuclear magnetic resonance	
4.	Infra-red Spectroscopy	134
5.	Mass Spectrometry	134
6.	Elemental Analysis	134
7.	Gas Chromatography	134
8.	HPLC	134
9.	UV-spectroscopy	134
10.	X-Ray Crystallography	135
II.	CHAPITRE -2	135
1.	General procedure for the synthesis of bisoxazolines given for 1,1-bis[(4 <i>S</i>)	-4-
isop	propyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl]ethane (1a)	
Ν	N,N'-bis [(1S)-1-isopropyl-2-hydroxyethyl]methylmalonide (a)	
Ν	N,N'-bis [(1 <i>S</i>)-1-isopropyl-2-methanesulfonatethyl]methylmalonide (b)	136
1	,1-bis[(4S)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl]ethane (1a)	136
2.	General procedure for the synthesis of bromooxazolines given for: $(4S)$ -2-	bromo-4-
isop	propyloxazoline (2a)	136
(•	4 <i>S</i>)-2-bromo-4-isopropyloxazoline (2 a)	
3.	Synthesis of the trisoxazoline ligands	
1	,1,1-tris{2-[(S)-4-isopropyl]oxazolinyl}ethane: <i>i</i> Pr-trisox(S,S,S) (3a)	
i	Pr-trisox(<i>S</i> , <i>S</i> , <i>R</i>)	
i	Pr-trisox(<i>rac-C</i> ₃) and <i>i</i> Pr-trisox(<i>rac-C</i> ₁)	138
1	,1-bis{2-[(S)-4-isopropyl]oxazolinyl}-1-{2-benzoxazol}ethane (4)	

III.	CHAPITRE -3	140
1.	The role of stereoelectronics at the metal. Going from di- to tridentate coordinat	ion of
the	e trisox-ligand upon oxidative addition to Rhodium(I).	140
	$[Rh(iPr-trisox(S,S,S))(COD)]BF_4 (5)$	140
	$[RhBr_3(iPr-trisox(S,S,S))] (6)$	140
2.	Copper and molybdenum complexes with 1,1-bis{2-[(S)-4-isopropyl]oxazolinyl	}-1-
{2	2-benzoxazol}ethane (4) as ligand	141
C	Sulfate-1,1-bis{2-[(S)-4-isopropyl]oxazolinyl}-1-{2-benzoxazol}ethane copper(II)	(7)
		141
	Triscarbonyl-1,1-bis{2-[(S)-4-isopropyl] ∞ azolinyl}-1-{2-benzoxazol}ethane	
	molvbdenum (8):	141
3.	A case of structural complementarity: the stability and instability of homo- and	
he	eterochiral {(trisox) ₂ M} fragments	142
	General synthesis of [Mo(trisox)(CO) ₃]	142
	$[Mo{iPr-trisox(S.S.S)}(CO)_3] (9a)$	142
	$[Mo{iPr-trisox(S,S,R)}(CO)_3] (9b).$	143
	$Rac-[Co(iPr-trisox)(NCMe)_3](ClO_4)_2] (12)$	143
IV.	CHAPITRE -4	144
1.	Asymmetric transesterification	144
	General procedure for the synthesis of the substrate	144
	Representative general procedure for the kinetic resolutions: Transesterification of	N-
	benzoyl-phenylglycine phenyl ester.	148
2.	Zinc complexes with iPr-trisox(S,S,S) and tBu-trisox(S,S,S) as ligands	149
	$[{iPr-trisox(S,S,S)}_2Zn_2(OTf)_3]^+$ (14)	149
	$[\{i Pr-trisox(S,S,S)\}_2 Zn_2(OAc)_3]^+$ (15)	149
	$[\{i Pr-trisox(S,S,S)\}_2 Zn_2(OCOCF_3)_3]^+$ (16)	150
	$[{tBu-trisox(S,S,S)}_2Zn_2(OCOCF_3)_3]^+$ (17)	150
V.	CHAPITRE-5	150
1.	Synthesis of the bisox ligand and complexes	150
	1,1-bis[4,4-dimethyl-1,3-oxazolin-2-yl]ethane (or diMe-bisox) (19)	150

$[(diMe-bisox)_4Zn_4(ClO_4)_4]$ (20)	
[(diMe-bisox) ₄ Zn ₄ (ClO ₄) ₃ OH (21)	
[(diMe-bisox)Zn(OH) ₃](OTf) ₂ (22)	
2. Hydrolysis of TNP	
Product analysis.	
Kinetics.	
VI. X-RAY EXPERIMENTAL DATA	

Experimental section

I. GENERAL PROCEDURE

1. Materials

All manipulations, except those indicated, were performed under a nitrogen atmosphere using standard Schlenk techniques and a glove box.

Valinols were obtained by reduction of valines.¹ $[RhCl(COD)]_2$ and $[Rh(COD)_2]BF_4$ were synthesized according to literature procedure.² All other reagents were commercially available and used as received.

Caution: perchlorates are known to be potentially explosive. These coumpounds should be handled only on a millimolar scale using safety precautions.

2. Solvents

Diethyl ether, and THF were distilled over Na/benzophenone, toluene over sodium, pentane over a sodium/potassium alloy and CH_2Cl_2 , acetonitrile were dried on CaH_2 and distilled. Ethanol reacted with sodium before distillation and methanol was dried using magnesium.

3. Nuclear magnetic resonance

¹H and ¹³C spectra were recorded on the following spectrometers:

- Bruker AV 300 (¹H 300 MHz, ¹³C 75 MHz)
- Bruker AM 400 (¹H 400 MHz, ¹³C 100 MHz)

Spectra were recorded using the residual peak of the deuterated solvent as internal standard. Chemical shifts are given in ppm (δ) compared to TMS (tetramethylsilane).

¹ a) A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5517; b) D. A. Evans, G. S. Peterson, J. S. Johnson, D. M. Barnes, K. R. Campos, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4541.

² (a) Synthesis of [RhCl(COD)]₂: G. Giordano, R. H. Crabtree, *Inorg. Synth.* **1990**, *28*, 88; (b) Synthesis of [Rh(COD)₂]BF₄: T. G. Schenck, J. M. Downes, C. R. C. Milne, P. B. MacKenzie, H. Boucher, J. Whelan, B. Bosnich, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 2334.

4. Infra-red Spectroscopy

FT-IR analysis were carried out on a Perkin-Elmer 1600 FT-IR spectrometer between 4000 and 250 cm⁻¹. Liquid samples were placed between KBr windows and KBr discs were made for solids.

5. Mass Spectrometry

EI Mass Spectra were recorded on a Shimadzu QP5050 GC-MS system. All other MS analysis (FAB, ESI) were performed by the service commun de spectrométrie de masse de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg and by Heidelberg University.

6. Elemental Analysis

Elemental Analysis were obtained at the service commun de microanalyse of the Université Louis Pasteur de Strasbourg and of Heidelberg University.

7. Gas Chromatography

GC-MS analysis were obtained on a Shimadzu GC17A/GCMS-QP5050 apparatus equipped with a capillary column (SGE BPX5, 5% phenyl, ployphenylene-siloxane, non polar, 30 m x 0.25 mm x 0.25 μ m) on a Shimadzu GC 14B apparatus: T_{inj} = 200 °C, T_{det} = 200°C (Flame Ionization Detector), carrier gas: He.

8. HPLC

HPLC was carried out using either a Daicel Chiracel OD, OD-H or AD column (0.86 cm x 25 cm). Eluant: hexane/isopropanol (ratio depending on the compound).

9. UV-spectroscopy

UV-visible absorption spectra were obtained using an UVIKON XL spectrometer (Biotek Instruments).

10. X-Ray Crystallography

X-Ray diffraction studies were carried out by Dr A. DeCian and Prof. R. Welter at the service commun de cristallographie de l'Université Louis Pasteur. Single crystals of structures presented in this PhD report were mounted on a Nonius Kappa-CCD area detector diffractometer (Mo K α λ = 0.71073 Å). The complete conditions of data collection (Denzo software)³ and structure refinements are given in the tables at the end of this experimental section. The cell parameters were determined from reflections taken from one set of 10 frames (1.0° steps in phi angle), each at 20 seconds exposure. The structures were solved using direct methods (SHELXS97⁴) and refined against F^2 using the SHELXL97 software. The absorption was non corrected. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically and hydrogen atoms were introduced as fixed contribution (SHELXL97). In all ORTEP views, the hydrogen atoms have been omitted for clarity and the ellipsoids enclosed in all cases 50% of the electronic density.

II. CHAPITRE -2-

1. General procedure for the synthesis of bisoxazolines given for 1,1-bis[(4S)-4isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl]ethane (1a)

The bisoxazoline starting material can be easily synthesized using the procedure reported by Denmark and Stiff in three steps.⁵

N,N'-bis [(1S)-1-isopropyl-2-hydroxyethyl]methylmalonide (a)

³ Kappa CCD Operation Manual; Nonius B. V.: Delft, The Netherlands, 1997.

⁴ G.M. Sheldrick, SHELX97, Programs for the solution and the refinement of crystal structures; University of Gottingen: Germany, 1997.

⁵ S. E. Denmark, C. M. Stiff, J. Org. Chem. 2000, 65, 5875.

NN'-bis [(1S)-1-isopropyl-2-methanesulfonatethyl]methylmalonide (b)

To an ice-cooled solution of the dihydroxy diamide **a** (4.3 g, 15 mmol) and triethylamine (10.6 mL, 75 mmol), in CH_2Cl_2 was added MsCl (3 mL, 37.5 mmol). The mixture was allowed to warm

to room temperature, stirred for one hour, and washed with a solution of NH_4Cl . The organic phase was dried with Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil, which was used in the next step with no further purification.

<u>1,1-bis[(4*S*)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl]ethane (1a)</u>

The bis-mesylated coumpound **b** (2.47 g, 61.8 mmol) was treated with NaOH (10 g, 0.25 mol) in 120 mL of a 1:1 MeOH/H₂O mixture. The solution was refluxed for 2 hours and subsequently stirred at room temperature overnight. It was then concentrated to remove methanol and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). The organic phase was dried with Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Distillation under vacuum afforded 1.5 g (40 % from diethyl methylmalonate **a**) of the bisoxazoline **1a** as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 0.84$ -0.94 (m, 12H, CH(CH₃)₂), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 3H, CH_{3 ap}), 1.77 (m, 2H, CH(CH₃)₂), 3.53 (q, 1H, CHCH₃), 3.98 (m, 4H, CH₂), 4.23 (m, 2H, CHⁱPr);

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 165.5 (O-*C*=N), 71.8 (*C*HⁱPr), 70.2 (*C*H₂), 34.0 (*C*HCH₃), 32.4 (*C*H(CH₃)₂), 17.7-18.7 (CH(*C*H₃)₂), 15.3 (CHCH₃).

2. General procedure for the synthesis of bromooxazolines given for: (4S)-2bromo-4-isopropyloxazoline (2a)

(4*S*)-4-isopropyloxazoline was obtained by condensation of (*S*)-valinol with the reagent dimethylformamide-dimethyl acetal (DMF-DMA) according to a procedure developed by Meyers et al.⁶

⁶ W. R. Leonard, J. L. Romine, A. I. Meyers, J. Org. Chem. 1991, 56, 1961.

(4S)-2-bromo-4-isopropyloxazoline $(2a)^7$

 $B_{\Gamma} \xrightarrow{\circ} IBuLi$ (16 mL, 1.5 M) was added dropwise to a solution of 4(*S*)-4isopropyloxazoline (2.3 g, 20.6 mmol) in anhydrous THF at -78°C over 5 min. The resulting yellow solution was then stirred for an additional 15 minutes. prior to the addition of 1.1 equiv. of 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoroethane (3 mL, 22.6 mmol). The solution was then allowed to warm to room temperature overnight, and was concentrated to about 15 mL. The brownish mixture was purified by a short bulb-to-bulb distillation to yield a colorless solution of the expected bromooxazoline in THF (3.2 g, 80 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.84 (m, 1H, CH(CH₃)), 3.96 (m, 1H, CH_{oxa}), 4.14 (pseudo t, J = 8.1 Hz, 1H, CH₂), 4.45 (dd, J = 8.3Hz, J = 9.7 Hz, 1H, CH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 141.7 (NCO), 73.2 (CH_{20xa}), 72.9 (CH_{0xa}), 32.5 (CH(CH₃)₂), 18.4, 18.1 (CH(CH₃)₂).

3. Synthesis of the trisoxazoline ligands

<u>1,1,1-tris{2-[(S)-4-isopropyl]oxazolinyl}ethane: *i*Pr-trisox(S,S,S) (**3a**)⁸</u>

To a solution of 1,1-bis[(4*S*)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl]ethane (1.1 g, 4.2 mmol) in anhydrous THF (30 mL) was added dropwise 1.2 equiv. of *t*BuLi (3.4 mL, 1.5 M in pentane, 5 mmol) at -78°C. The resulting yellow solution was stirred for an additional 30 minutes prior to the addition of 1.4 equiv. of (4*S*)-2-bromo-4-isopropyloxazoline (1.1 g, 5.9 mmol). The solution was then stirred at room temperature for one hour and concentrated to remove the pentane, and finally the Schlenk tube was sealed. The stirred solution was heated for five days at 80°C. The resulting orange solution was evaporated to dryness. The residue was redissolved with 100 mL of dichloromethane and washed with 10 mL of water. The aqueous phase was washed with dichloromethane and the organic extract was dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. Purification by flash chromatography (EtOAc/MeOH, 50/1 to 50/2) gave 1.4 g of the desired trisoxazoline (3.85 mmol, 90% yiel)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 0.86$ (d, J = 6.8 Hz, 9H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 9 H), 1.74-1.85 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.96-4.09 (m, 6H), 4.26 (m, 3H).

⁷ 2-bromooxazolines can be obtained from 2H-oxazolines, see: A. I. Meyers, K. A. Novachek, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1747.

⁸ S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, Chem. Comm. 2002, 1286.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) $\delta = 164.5$ (*C*=N), 71.7 (*C*HⁱPr), 70.5 (*C*H₂), 44.7 (*C*_{quat}), 32.3 (*C*H(CH₃)₂), 21.3 (*C*H₃), 18.6 (*C*H(*C*H₃)(*C*H₃)), 17.8 (*C*H(*C*H₃)(*C*H₃). FT-IR (KBr): 1660.7 cm⁻¹ [v(C=N)]. MS (EI) : *m/z* (%): 363.2 (1) [M]⁺, 348.2 (7.6) [M-CH₃]⁺, 320.2 (100) [M-CH(CH₃)₂]⁺.

Elemental analysis (%) calcd. for $C_{20}H_{33}N_3O_3$: C 66.08, H 9.15, N 11.56; found C 65.60, H 8.90, N 11.30.

<u>*i*Pr-trisox(*S*,*S*,*R*)</u>

The C_1 -symmetric cross-coupling product *i*Pr-trisox(*S*,*S*,*R*) was prepared according to an identical procedure with – within exp. error - identical elemental analysis.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 0.83-0.92$ (m, 18H), 1.72-1.85 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.92-4.08 (m, 6H), 4.23-4.33 (m, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 164.57, 164.51 (*C*=N), 71.73, 71.68 (*C*HⁱPr), 70.52 (*C*H₂), 44.64 (*C*_{quat.}), 32.28, 32.24 (*C*H(CH₃)₂), 21.63 (*C*H₃ _{ap.}), 18.74, 18.49 (*C*H(*C*H₃)(*C*H₃)), 17.68, 17.64 (*C*H(*C*H₃)(*C*H₃)).

MS (EI) : m/z (%): 364.2 (62) [M+1]⁺, 348.2 (9) [M-CH₃]⁺, 320.2 (33) [M-CH(CH₃)₂]⁺, 233.1 (100) [M-C₉H₂₂]⁺.

iPr-trisox(rac-C₃) and iPr-trisox(rac-C₁)

To a solution of 1,1-bis[(4RS)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl]ethane (1.1 g, 4.3 mmol of *rac:meso* = 1:2) in anhydrous THF (50 mL) was added dropwise 1.2 equiv. of *t*BuLi (3.0 mL, 1.7 M in pentane, 5.16 mmol) at -78

°C. The resulting yellow solution was stirred for an additional 30 minutes prior to the addition of 1.4 equiv. of 4(RS)-2-bromo-4-isopropyloxazoline (1.1 g, 6.1 mmol of the racemic mixture). The solution was then stirred at room temperature for one hour and concentrated to remove the pentane, and finally the Schlenk tube was sealed. The stirred solution was heated for five days at 80 °C. The resulting orange solution was evaporated to dryness. The residue was redissolved with 100 mL of dichloromethane and washed with 10 mL of water. The aqueous phase was washed with dichloromethane and the organic extract was dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo to give a yellow oil. A mixture of C_3 -symetric and C_1 -symetric ligands was obtained and could be separated by column chromatography on silica in

a 1:3 ratio (EtOAC/MeOH, 98/2) ($R_f C_3$ -symetric : 0.1; $R_f C_1$ -symetric ligand : 0.4). Total isolated yield: 51% (C_3 : 200 mg collected, C_1 : 600 mg collected).

The analytical and NMR spectroscopic data of the C_3 - and C_1 racemates are identical to those of the enantiopure ligands.

<u>1,1-bis{2-[(S)-4-isopropyl]oxazolinyl}-1-{2-benzoxazol}ethane (4)</u>



To a solution of 1,1-bis[(4*S*)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl]ethane (0.5 g, 2 mmol) in anhydrous THF (20 mL) was added dropwise 1.2 equiv. of *t*BuLi (1.4 mL, 1.5 M in pentane, 2.4 mmol). The resulting yellow solution was stirred for an additional 30 minutes prior to the

addition of 1.1 equiv. of 2-cholorobenzoxazol (0.25 mL, 2.2 mmol). The solution was then stirred at room temperature for one hour and concentrated to remove the pentane, and finally the Schlenk tube was sealed. The stirred solution was heated for five days at 80°C. The resulting orange solution was evaporated to dryness. The residue was redissolved with 100 mL of dichloromethane and washed with 10 mL of water. The aqueous phase was washed with dichloromethane and the organic extract was dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. Purification by flash chromatography (Hexanes/EtOAc, 90/10) gave 0.5 g of the desired trisoxazoline (1.35 mmol, 67% yield)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 0.86-0.94$ (m, 12H), 1.74-1.89 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.98-4.13 (m, 4H), 4.27-4.36 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.73 (m, 1H).

¹³C NMR (CD₂Cl₂, 75 MHz) δ = 164.6, 164.2, 164.1 (*C*=N), 151.0, 140.8, 125.1, 124.3, 120.4, 110.8 (*C*₆H₄), 71.9, 71.8 (*C*HⁱPr), 70.8, 70.7 (*C*H₂), 45.4 (*C*_{quat}), 32.3, 32.2 (*C*H(CH₃)₂), 21.8 (*C*H_{3 ap.}), 18.6, 18.5 (*C*H(*C*H₃)(*C*H₃)), 17.7, 17.6 (*C*H(*C*H₃)(*C*H₃)). MS (FAB+) : *m/z* (%): 370.1 (100) [M+1]⁺.

Elemental analysis (%) calcd. for $C_{21}H_{27}N_3O_3$: C 68.27, H 7.37, N 11.37; found C 67.91, H 7.19, N 10.85.

FT-IR (KBr): 1669 (broad) cm⁻¹ [ν (C=N)].

III. CHAPITRE -3-

1. The role of stereoelectronics at the metal. Going from di- to tridentate coordination of the trisox-ligand upon oxidative addition to Rhodium(I).

$[Rh(iPr-trisox(S,S,S))(COD)]BF_4(5)$



A mixture of *i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*) **3a** (100 mg, 0.275 mmol) and $[Rh(COD)_2]BF_4$ (106 mg, 0.262 mmol) in dichloromethane (5 mL) was stirred under nitrogen for one hour. The solvent was removed in vacuo and the resulting yellow solid was washed several times with diethyl ether to yield an orange powder (130

mg , 0.196 mmol), 71 %. Single crystals of **5** suitable for X-ray diffraction were formed by slow diffusion of a solution of the complex in THF and diethyl ether.

¹H NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz) $\delta = 0.82$ (d, J = 6.8 Hz, 9H_{oxa}), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 9H_{oxa}), 1.54-1.56 (m, 3H_{oxa} + CH_{2[COD]}), 1.79 (s, 3H_{oxa}), 1.98-2.1 (m broad, CH_{2[COD]}), 2.22-2.36 (m, CH_{2[COD]}), 2.47-2.62 (m, CH_{2[COD]}), 4-4.07 (m, 3H_{oxa}), 4.11-4.20 (m, CH_[COD]), 4.31-4.46 (m, 6H_{oxa} + CH_[COD]).

¹³C NMR δ = 167.7 (C=N), 83.8 (CH_[COD]), 83.7 (CH_[COD]), 80.2 (CH_[COD]), 80.0 (CH_[COD]), 71.6 (CH₂), 70.9 (CHⁱPr), 45.7 (Cquat.), 31.5 (CH(CH₃)₂), 31.3(CH_{2[COD]}), 29.3 (CH_{2[COD]}), 18.3 (CH(CH₃)(CH₃)), 15.3 (CH(CH₃)(CH₃)), 12.9 (CH₃). MS (FAB): *m/z* (%) 574.4 [M]⁺(100), 470.2 [M-COD]⁺(19)

IR: 1664.0, 1643.4, 1622.8 [v(C=N)].

$[RhBr_3(iPr-trisox(S,S,S))]$ (6)



A solution of 5 (130 mg, 0.196 mmol) in THF (10 mL) was cooled down to -78 °C. One equivalent of $CsBr_3$ (73 mg, 0.196 mmol) was then added and the solution was allowed to warm up slowly for 12 hours. This resulted in

 10 10 10 10 10 the formation of a red solution and a precipitate. The solvent was evaporated *in vacuo* and the resulting red solid was extracted with toluene. It was filtered through Celite under an inert gas atmosphere and the solvent evaporated in vacuo. The desired product was washed several times with diethyl ether to give 20 mg (15%, 0.028 mmol) of **6** as a pale red solid. The same reaction was carried out in CH₂Cl₂ and toluene and gave respectively 30% and 44% isolated yield. Single crystals of **6** suitable for X-ray diffraction were formed by slow diffusion of a solution of the complex in THF and diethyl ether.

¹H NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz) $\delta = 0.62$ (d, J = 6.6 Hz, 9H), 0.84 (d, J = 7.1 Hz, 9H), 1.75 (s, 3H), 3.20 (m, 3H), 4.56-4.71 (m, 6H), 5.15 (m, 3H).

¹³C NMR 166.2 (*C*=N), 73.4 (*C*H*i*Pr), 69.2 (*C*H₂), 27.6 (*C*H(CH₃)₂), 27.4 ($C_{quat.}$), 18.1 (CH(*C*H₃)(*C*H₃)), 14.3 (CH(*C*H₃)(*C*H₃)), 11.2 (*C*H₃).

MS (FAB): *m/z* (%) 704.5 [M]⁺(16), 625.6 [M-Br+H]⁺(100), 544.7 [M-2Br+2H]⁺(85).

Elemental analysis (%) calcd. for C₂₀H₃₃Br₃N₃O₃Rh (702.91): C, 34.02; H, 4.71; N, 5.95. Found: C, 34.24; H, 4.68; N, 5.89.

2. Copper and molybdenum complexes with 1,1-bis{2-[(S)-4isopropyl]oxazolinyl}-1-{2-benzoxazol}ethane (4) as ligand

Sulfate-1,1-bis{2-[(S)-4-isopropyl]oxazolinyl}-1-{2-benzoxazol}ethane copper(II) (7)



A mixture of 4 (20 mg, 0.055 mmol) and 0.95 equiv. of $CuSO_4$ (8.3 mg, 0.052 mmol) in methanol was stirred for one hour at room temperature. The solvent was removed *in vacuo* and the resulting blue solid was washed twice with diethyl ether to afford 7 in 16.4 mg (60 % yield). Suitable crystals for X-ray diffraction were obtained by

slow diffusion of diethyl ether into a solution of 7 in methanol.

MS (FAB+): : *m/z* (%): 529.2 (7) [M-MeOH]⁺, 432.1 (100) [CuL]⁺.

FT-IR (KBr): 1677 (broad) cm⁻¹ (C=N)

Elemental analysis (%) calcd. for C₂₁H₂₇CuN₃O₇S(2H₂O): C 44.63, H 5.53, N 7.44; found C 44.98, H 5.30, N 7.14.

Triscarbonyl-1,1-bis{2-[(S)-4-isopropyl]oxazolinyl}-1-{2-benzoxazol}ethane molybdenum (8):



A small Schlenk tube was charged with 0.083 mmol of 4 and 0.075 mmol of $Mo(CO)_6$ (20 mg). 2.0 mL of dry acetonitrile was then added and the stirred solution was heated at 80°C for 15h. Evaporation to dryness and washing with pentane gave **8** as an orange solid in quantitative yield.

Recrystallisation from dichloromethane/pentane gave suitable crystals for X-ray diffraction.
¹H NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ = 0.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 6.9 Hz, 6H), 2.07 (s, 3H) 2.77-2.88 (m, 2H), 4.27-4.55 (m, 6H), 7.57 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 8.15 (m, 1H).

¹³C NMR (CD₂Cl₂, 75 MHz) $\delta = 227.9$, 227.4 (CO), 166.6, 166.5 (C=N), 150.5, 140.9, 127.4, 126.4, 120.2, 111.3 (C₆H₄), 73.7, 73.8 (CH*i*Pr), 71.2, 71.1 (CH₂), 43.2 (C_{quat}), 29.2, 29.1 (CH(CH₃)₂), 18.4, 18.3 (CH(CH₃)(CH₃)), 13.8, 13.7 (CH(CH₃)(CH₃)), 12.0 (CH_{3 ap.}). MS (FAB+): m/z (%): 550.9 (32) [M]⁺, 523.0 (22) [M-CO]⁺, 370.1 (100) [L]⁺. FT-IR (KBr): 1905 (s), 1869 (w) cm⁻¹ [v(C=O)].

3. A case of structural complementarity: the stability and instability of homoand heterochiral {(trisox)₂M}fragments.

General synthesis of [Mo(trisox)(CO)₃]

A small Schlenk tube was charged with 0.125 mmol of the respective trisoxazoline derivative and 0.125 mmol of $Mo(CO)_6$ (33.0 mg). 2.0 mL of dry acetonitrile was then added and the stirred solution was heated at 80°C for 15 h. Evaporation to dryness gave a yellow solid which upon recrystallisation from CH_2Cl_2 /pentane yielded the corresponding molybdenum complex as yellow crystalline solid.

$[Mo{iPr-trisox(S,S,S)}(CO)_3]$ (9a)



Yield = 60%. ¹H NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ = 0.71 (d, J = 6.9 Hz, 9H), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 9H), 1.68 (s, 3H), 2.72-2.83 (m, 3H), 4.23-4.39 (m, 6H), 4.48 (m, 3H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 228.1 (C=O), 166.3 (C=N), 73.3 (*C*HⁱPr),

70.9 (*C*H₂), 42.8 (*C*_{quat.}), 29.1 (*C*H(CH₃)₂), 18.4 (CH(*C*H₃)(*C*H₃)), 13.7 (CH(*C*H₃)(*C*H₃) 12.3 (*C*H₃).

IR: 1889 (s), 1852 (s) cm^{-1} [v(C=O)].

MS (FAB+): *m/z* (%): 545.1 (100) [M]⁺, 517.2 (32) [M-CO]⁺.

$[Mo{iPr-trisox(S,S,R)}(CO)_3]$ (9b)

Yield = 76 %. ¹H NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ = 0.69 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.89-0.99 (m, 9 H), 1.68 (s, 3H), 2.71-2.87 (m, 3H), 4.18-4.55 (m, 9H).

⁸ ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) $\delta = 228.66, 227.61, 227.43$ (C=O), 167.34, 166.40, 166.25 (C=N), 74.35, 74.25, 73.38 (CHⁱPr), 71.09, 70.71, 70.59 (CH₂), 43.14 (C_{quat}), 29.09, 28.78, 28.75 (CH(CH₃)₂), 19.02, 18.98, 18.32 (CH(CH₃)(CH₃)), 14.21, 13.79, 13.54 (CH(CH₃)(CH₃)) 12.45 (CH₃).

IR: 1902 (s), 1890 (w) cm^{-1} [v(C=O)].

MS (EI): *m/z* (%): 545.1 (14) [M]⁺, 517.1 (8) [M-CO]⁺, 320.1 (100) [M-CH(CH₃)₂]⁺.

<u> $Rac-[Co(iPr-trisox)(NCMe)_3](ClO_4)_2](12)</u>$ </u>



A mixture of the *rac-i*Pr-trisox (40 mg, 0.11 mmol) and 0.47 equiv. of $Co(ClO_4)_2.6H_2O$ (19 mg, 0.052 mmol) in acetonitrile (2 mL) was stirred for half an hour at room temperature. The solvent was removed in vacuo and the resulting pale pink solid was washed twice with diethyl ether to yield **12** in quantitative yield. Suitable

crystals for X-ray diffraction were obtained from acetonitrile/diethyl ether.

MS (FAB+): *m/z* (%) 521.4 [(trisox)Co(ClO₄)]⁺(100).

IR: 2315.5 (s), 2284.4 (s), 2272.1 (s), 2020.7 (m), 2015.6 (m).

UV-Vis: $\lambda = 500$ nm ($\varepsilon = 36$; LF-transition corresponding to ${}^{4}T_{1g}(F) \rightarrow {}^{4}T_{1g}(P)$ in the octahedral reference system).

Elemental analysis (%) calcd. for C₂₆H₄₂Cl₂CoN₆O₁₁(3H₂O): C 39.11, H 6.06, N 10.52; found C 39.14, H 5.59, N 9.29.

$[Co{iPr-trisox(S,S,S)}{iPr-trisox(R,R,R)}](ClO_4)_2 (13)$



²⁺ (CIO₄)₂ A mixture of the *rac-i*Pr-trisox (20 mg, 0.055 mmol) and 0.50 equiv. of Co(CIO₄)₂.6H₂O (10 mg, 0.027 mmol) in dichloromethane (2 mL) was stirred for 1 hour at room temperature. The solvent was removed in vacuo and the resulting light pink solid was washed twice with diethyl ether to yield **13** in quantitative yield.

MS (FAB+): m/z (%) 785.5 [(trisox)₂Co]⁺ (15), 673.4 [(trisox)₂Co-(C₆H₁₀NO)]⁺ (30), 521.2 [(trisox)Co(ClO₄)]⁺ (100).

UV-Vis: $\lambda = 549$ nm ($\epsilon = 40$; LF-transition corresponding to ${}^{4}T_{1g}(F) \rightarrow {}^{4}T_{1g}(P)$ in the octahedral reference system). Elemental analysis (%) calcd. for C₄₀H₆₆Cl₂CoN₆O₁₄(6H₂O): C 43.96, H 7.19, N 7.69; found C 44.18, H 6.82, N 7.40

IV. CHAPITRE -4-

1. Asymmetric transesterification

General procedure for the synthesis of the substrate

- First step: ⁹

The amino acid was dissolved in 3 equiv. of 4N NaOH and acyl chloride (1.1 equiv.) or anhydride acetic (2.5 equiv.) was added in five protions with vigorous shaking to the chilled solution (0°C) over 50 minutes. Acidification to pH=1.5 with concentrated HCl, extraction with ethyl acetate, drying with MgSO₄ gave the product as an oil which was washed with hexanes or diethyl ether to leave a white solid which was sufficiently pure to be used directly in the next step with no further purification.

- Second step:

The substrates were prepared by slight modification of the literature procedure.¹⁰

To a stirred solution of the protected amino acid, DMAP (0.2 equiv), phenol (1.2 equiv) in CH_2Cl_2 was added DCC (1.1 equiv., 13.3 mmol, 2.7g) at 0°C, under nitrogen. The mixture was stirred for a further 18h at room temperature. The mixture was concentrated under reduced pressure, dissolved in AcOEt and filtered. The filtrate was evaporated and subjected to column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes) to give the desired phenyl ester.

Substrate 1:

NH

⁽a) R. N. Patel, A. Banerjee, J. M. Howell, C. G. McNamee, D. Brozozowski, D. Mirfakhrae, V.Nanduri, J. K. Shottathil, L. J. Szarka, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2069; (b) S. G. Cohen, R. M. Schultz, S. Y. Weinstein, J. Am. Chem. Soc. **1966**, 88, 5315.

¹⁰ J. Yamazaki, T. Watanabe, K. Tanaka, *Tetrahedron: Asymmetry 12*, 2001, 669-675.

Starting material: phenyl alanine

Isolated as a white solid (58%)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 2.02 (s, 3H), 3.28 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.13 (q, J = 5.9Hz,

1H), 5.98 (d, 7.38Hz, NH), 6.98-7.61 (m, Ph).

MS (EI) : *m/z* (%): 189.8 (14) [M-PhO]⁺, 162.1 (20) [M-PhCO₂]⁺, 120.1 (100) [PhCO₂H]⁺, 94 (21) [PhOH]⁺.

Substrate 2:

Starting material: DL-alanine Isolated as a white solid (56%) ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 4.81 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.09 (s, NH), 7.07-7.42 (m, Ph). MS (EI) : m/z (%) 208.2 (10) $[M+1]^+$, 114.1 (30) $[M-PhO]^+$, 94.1 (60) $[PhOH]^+$.

Substrate 3



Starting material: 2-phenylglycine

Isolated as a white solid (44 %)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 2.07 (s, 3H), 5.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 5.9 Hz, NH), 6.98-7.49 (m, Ph).

MS (EI) : *m/z* (%): 176.1 (10) [M-PhOH]⁺, 148 (28) [M-O₂Ph]⁺, 106.1 (100) [PhCHNH]²⁺.

Substrate 4



Starting material: DL-alanine Isolated as a white solid (60%)¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 1.71$ (d, 7.1 Hz, 3H), 5.05 (g, 7.2 Hz, 1H), 6.74 (s, NH), 7.12-7.84 (m, Ph).

MS (EI) : *m/z* (%) 176.3 (12) [M-PhO]⁺, 148.1 (50) [M-PhCO₂]⁺, 105.1 (90) [PhCO]⁺.

Substrate 5



Starting material: 2-phenylglycine Isolated as a white solid (56%) ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 6.02$ (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.84-7.85 (m,

NH+Ph).

MS (EI) : *m/z* (%): 237.1 (25) [M-PhOH]⁺, 209.1 (34) [M-PhO₂H]⁺, 105 (100) [PhCHNH]⁺.

Substrate 6



Starting material: phenyl alanine Isolated as a white solid (52%) ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 3.42$ (d, J = 6 Hz, 2H), 5.33 (m, 1H), 6.63 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.82-7.75 (m, Ph).

MS (EI) : *m/z* (%) 251.1 (17) [M-PhOH]⁺, 223.1 (17) [M-HCO₂Ph]⁺, 105.0 (100) [PhCO]⁺.

Substrate 7



Starting material: DL-alanine Isolated as a white solid (44 %) ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 4.85 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.22 (m, 2H), 6.74 (d broad, J = 5.7 Hz, NH), 7.12-7.85 (m, Ph).

MS (EI) : *m/z* (%) 283.3 (28) [M]⁺, 148.2 (80) [M-BnCO₂]⁺.

Substrate 8

Starting material: DL-alanine Isolated as a white solid (35%) ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 4.83 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.03 (d broad, J = 6 Hz, NH), 7.26-7.33 (m, 2H), 8.26-8.31 (m, 2H). MS (EI) : m/z (%) 139.1 [p-nitrophenol]⁺, 114.1 [M-(p-nitrophenol)]⁺.

Substrate 9



Starting material: DL-alanine Isolated as a white solid (38%) ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.62 (m, 1H), 5.27 (s broad, NH), 6.90-7.41 (m, Ph).

MS (EI) : m/z (%) 224.2 (10) [M+1]⁺, 164.1 (15) [M-CO₂Me]⁺, 130.1 (20) [M-PhOH]⁺.

Conversion and ee determination

Yields were determined from the ¹H NMR spectrum by integration of the signals corresponding to the phenyl ester and to the resulting product of the reaction: the methyl ester. Separation conditions and retention times of the substrates and/or products are listed in the table below. Absolute configuration was determined by synthesizing the enantiomerically pure substrate from the corresponding enantiomerically pure amino acid commercially available. The selectivity factors given are the average of at least two corroborating runs.

substrate	ee assay	conditions	Retention time	Retention time
			of one	of the other
			enantiomer	enantiomer
			(min)	(min)
0 U	HPLC	Hexanes/isopropanol		
NH	Chiracel OD	98/2	19.55	25.57
	column	Flow: 1mL/min	(R)	(S)
	ны с	Hevenes/isopropenol		
0	Chiragal OD		14 72	21.02
NH	Chiracel OD	98/2	14.72	21.03
	column	Flow: ImL/min		
5				
0	HPLC	Hexanes/isopropanol		
NH	Chiracel AD	98/2	14.74	17.03
	column	Flow: 1mL/min		
0				
0	HPLC	Hexanes/isopropanol		
NH	Chiracel OD	98/2	17.02	35.14
	column	Flow: 1mL/min		
0				
O.	HPLC	Hexanes/isopropanol		
NH	Chiracel AD	97/3	28.73	51.17
	column	Flow: 0.8mL/min		

0	HPLC	Hexanes/isopropanol		
NH	Chiracel OD	98/2	23.48	43.61
	column	Flow: 1mL/min		
0	HPLC	Hexanes/isopropanol		
	Chiracel	90/10	12.97	29.04
	OD-H column	Flow: 1mL/min		
	GC*	100 °C isotherme	30.14	30.84

Representative general procedure for the kinetic resolutions: Transesterification of Nbenzoyl-phenylglycine phenyl ester.

A suspension of zinc triflate (9.0 mg, 0.025 mmol) and *i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*) (**3a**) (9.5 mg, 0.026 mmol) was stirred in dry methanol (0.5 mL) until complete dissolution of the zinc salt (ca. 1 hour). The solvent was then evaporated to dryness and a solution of *rac*-N-benzoyl-phenylglycine phenyl ester (83.0 mg, 0.25 mmol) in 1.0 mL of dry CH_2Cl_2 was added followed by 7.0 μ L (0.17 mmol) of dry methanol. After two days stirring, the mixture was passed through a short plug of silica to separate the esters derivatives from the catalyst. ¹H NMR study showed a conversion of 52% into the methyl ester derivative. HPLC analysis (AD daicel, 95/5 Hexane/Isopropanol, 0.8 mL/min) analysis revealed a 20.0% ee for the starting material and 19.5% ee for the product. These ee values correspond to a selectivity factor (s) of 1.8 at 51% conversion.

2. Zinc complexes with iPr-trisox(S,S,S) and tBu-trisox(S,S,S) as ligands

$[{iPr-trisox(S,S,S)}_2Zn_2(OTf)_3]^+$ (14)



A mixture of *i*Pr-trisox(*S*,*S*,*S*) **3a** (44 mg, 0.12 mmol) and $Zn(OTf)_2$ (40 mg, 0.11 mmol) in methanol (1 mL) was stirred under nitrogen at room temperature for one hour. The solvent was removed *in vacuo* and the white solid was washed with pentane. Recrystallisation from

dichloromethane/pentane yielded 45 mg (56%) of colourless crystals (suitable for X-ray diffraction).

¹H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 4.56-4.44 (m, 6H), 4.41 (m, 3H), 2.18 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 9H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 9H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CD₂Cl₂) δ 167.3 (*C*=N), 119.7 (quad., *J* (C-F) = 318.2 Hz, *C*F₃), 71.4 (*C*HⁱPr), 70.3 (*C*H₂), 45.1 (*C* quat.), 30.5 (*C*H(CH₃)₂), 17.9 (CH(*C*H₃)(CH₃)), *C*H₃), 15.2 (CH(CH₃)(*C*H₃)).

¹⁹F (282.4 MHz, CD₂Cl₂) δ -78.6.

HRMS (ESI): m/z (%): 1305.2194 ([L₂Zn₂(OTf)₃]⁺ (calculated for the most abundant isotopomer: 1305.2186 amu).

Elemental analysis (%) calcd. for $C_{44}H_{66}F_{12}N_6O_{18}S_4Zn_2$: C 36.34, H 4.58, N 5.78; found C 36.49, H 4.75, N 5.85.

Other complexes were prepared in a similar way

$[\{iPr-trisox(S,S,S)\}_2 Zn_2(OAc)_3]^+ (15)$



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.55-4.24 (m, 6H), 4.16 (m, 3H), 2.18 (m, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.95 (s, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 9H), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 9H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 179.2 (*C*=O), 165.5 (*C*=N), 70.4 (*C*HⁱPr), 69.9 (*C*H₂), 44.3 (*C*_{quat}), 30.3 (*C*H(CH₃)₂), 22.5 (*C*H₃-C=O), 18.6 (CH(*C*H₃)(CH₃)), 15.3 (CH(CH₃)(*C*H₃)), 14.0 (*C*H₃).

HRMS (ESI): m/z: 1035.3877 ([L₂Zn₂(OAc)₃]⁺ (calculated for the most abundant isotopomer: 1035.4025 amu).

$\left[\frac{i\operatorname{Pr-trisox}(S,S,S)}{2}\operatorname{Zn}_{2}(\operatorname{OCOCF}_{3})_{3}\right]^{+}(\mathbf{16})$



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.45 (m, 6H), 4.25 (m, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 9H), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 9H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 166.2 (*C*=N), 162.5

 ^{10}C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 166.2 (C=N), 162.5

 $(quad., J_{(C-F)} = 37.2 \text{ Hz}, \text{ CO-CF}_3), 116.3 (quad., J_{(C-F)} = 289.3 \text{ Hz}, CF_3), 70.6 (CH_2), 70.4 (CHⁱPr), 44.8 (C_{quat.}), 30.6 (CH(CH_3)_2), 21.8 (CH_3), 18.4 (CH(CH_3)(CH_3)), 15.5 (CH(CH_3)(CH_3)).$

¹⁹F (282.4 MHz, CDCl₃) δ -75.4.

HRMS (ESI): m/z: 1197.3001 ([L₂Zn₂(CF₃CO₂)₃]⁺ (calculated for the most abundant isotopomer: 1197.3177 amu).

 $[{tBu-trisox(S,S,S)}_2Zn_2(OCOCF_3)_3]^+ (17)$



¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 4.54-4.36 (m, 6H), 4.20 (dd, J = 6.9Hz, J = 10.2 Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 0.94 (s, 27H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CD₂Cl₂) δ 167.3 (*C*=N), 161.5

(quad., $J_{(C-F)} = 37.1$ Hz, CO-CF₃), 116.3 (quad., $J_{(C-F)} =$

289.8 Hz, *C*F₃), 74.6 (*C*H^tBu), 71.2 (*C*H₂), 45.4 (*C*_{quat.}), 33.9 (*C*(*C*H₃)₃), 24.9 (*C*(*C*H₃)₃), 21.8 (*C*H₃).

MS (ESI): m/z: 1281.4127 ([L₂Zn₂(CF₃CO₂)₃]⁺.

V. CHAPITRE-5-

1. Synthesis of the bisox ligand and complexes

1,1-bis[4,4-dimethyl-1,3-oxazolin-2-yl]ethane (or diMe-bisox) (19)

^{HO} \xrightarrow{H} $\xrightarrow{$



To an ice-cooled solution of the dihydroxy diamide (2.86 g, 11 mmol) and triethylamine (5.57 g, 55 mmol), in CH_2Cl_2 (50 mL) was added MsCl (3.15 g, 27.5 mmol). The mixture was allowed to warm to room temperature, stirred for

one hour, and washed with a solution of NH₄Cl (100 mL). The organic phase was dried with Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil, which was used in the next step with no further purification. The bis-mesylated coumpound (4.66 g, 11 mmol) was treated with NaOH (1.76 g, 44 mol) in 100 mL of a 1:1 MeOH/H₂O mixture. The solution was refluxed for 2 hours and subsequently stirred at room temperature overnight. It was then concentrated to remove methanol and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). The organic phase was dried with Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Distillation under vacuum afforded the desired bisoxazoline as a colourless oil (30 % from diethyl methylmalonate).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (s, 12H, C(C*H*₃)₂),1.47 (d, J=7,2Hz, 3H, C*H*_{3 apical}), 3.46 (q, J=7,2Hz, 1H, C*H*CH₃), 3.94 (s, 4H, C*H*₂).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 15.25 (CH_{3 apical}), 28.14 (C(CH₃)₂), 34.01 (CHCH₃), 67.08 (C(CH₃)₂), 79.42 (CH₂), 164.28 (C=N).

MS (EI) m/z (%): 224.4 $[M]^+$ (50), 209.3 $[M-CH_3]^+$ (100).

$[(diMe-bisox)_4Zn_4(ClO_4)_4] (20)$



1,1-bis[4,4-dimethyl-1,3-oxazolin-2-yl]ethane **19** (40 mg, 0.17 mmol) was dissolved in MeOH (2 mL). 0.95 equiv. of $Zn(ClO_4)_2.6H_2O$ (63 mg, 0.16 mmol) was added and the mixture was stirred overnight. A white precipitate was formed. Methanol was removed, and the white precipitate was washed several times with diethylether to yield 36 mg

(52 %) of the desired complex. Suitable crystals for X-ray diffraction were obtained by slow diffusion of hexanes into a solution of dichloromethane.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 1.31 (s, 6H, C(CH₃)₂), 1.56 (s, 6H, C(CH₃)₂), 1.74 (s, 3H, CH_{3 apical}), 4.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH₂), 4.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH₂).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.51 (*C*H_{3 apical}), 27.09, 29.68 (*C*(*C*H₃)₂), 66.39 (*C*(CH₃)₂), 70.71 (*C*HCH₃), 84.79 (*C*H₂), 176.17 (C=N).

MS (EI) m/z: 708.81 {[LZn]₂(ClO₄)}⁺.

Elemental analysis (%) calcd. for C₄₈H₇₆Cl₄N₈O₂₈S₄Zn₄: C 35.66, H 4.74, N 6.93; found C 33.97, H 5.10, N 6.59.

$[(diMe-bisox)_4Zn_4(ClO_4)_3OH(21)]$



1,1-bis[4,4-dimethyl-1,3-oxazolin-2-yl]ethane (55 mg, 0.245 mmol) was dissolved in MeOH (2 mL). 0.95 equiv. of $Zn(ClO_4)_2.6H_2O$ (86 mg, 0.23 mmol) was added and the mixture was stirred for 0.5h. Potassium hydroxyde (13 mg, 0.23 mmol) was added and a white precipitate of (K⁺ClO₄⁻) formed subsequently. The precipitate was removed by filtration on a celite pad. Methanol was

removed *in vacuo* and the resulting white solid was washed several times with diethylether to yield 41 mg (46 %) of the desired complex. Suitable crystals for X-ray diffraction were obtained by recrystallisation in methanol and diethylether.

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 1.34 (s, 6H, C(CH₃)₂), 1.59 (s, 6H, C(CH₃)₂), 1.78 (s, 3H, CH_{3 apical}), 4.50 (m, 4H, CH₂).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.14 (CH_{3 apical}), 26.67, 29.27 (C(CH₃)₂), 65.98 (C(CH₃)₂), 70.29 (CHCH₃), 84.37 (CH₂), 176.29 (C=N).

MS (EI) m/z: 1434.63 {[L₄Zn₄OH](ClO₄)₂}⁺.

Elemental analysis (%) calcd. for 1/2 C₄₈H₇₇Cl₃N₈O₂₅Zn₄ et 1/2 C₄₈H₇₉Cl₃N₈O₂₅Zn₄: C 37.80, H 5.10, N 7.27; found C 37.71, H 5.07, N 7.39.

$[(diMe-bisox)Zn(OH)_3](OTf)_2(22)$



1,1-bis[4,4-dimethyl-1,3-oxazolin-2-yl]ethane (37 mg, 0.16 mmol) was dissolved in MeOH (5 mL). 0.95 equiv. of $Zn(OTf)_2$ (57 mg, 0.15 mmol) was added and the mixture was stirred overnight. The solvents

were evaporated *in vacuo* and the resulting white solid was washed several times with pentane and diethyl ether to yield 60% of **22**. Suitable crystals for X-ray diffraction were obtained by slow diffusion of hexanes into a solution of dichloromethane of the complex.

MS (FAB+) m/z: 757.3 [M-2H₂O+Nibeol]⁺ (37), 623.1 [M-H₂O]⁺ (49).

2. Hydrolysis of TNP

Product analysis.

To 2.1 mg of TNP in an NMR tube was added 100 μ L of D₂O followed by a solution of complex **19** (300 μ L of 3.8 mM stock solution in D₂O) and 200 μ L of ethanol-*d*₆. To increase the solubility of TNP, it was necessary to warm the solution to 40°C prior to collecting the ¹H NMR spectrum. A small amount of undissolved TNP was still present in the NMR tube. After 24 h, the ¹H NMR spectrum showed peaks corresponding to the complex and the hydrolysis products 4-nitrophenolate (4-NP) and bis(4-nitrophenyl)phosphate (BNP). No other peaks were observed.

Kinetics.

The rate of hydrolysis of TNP promoted by our complex in H₂O/EtOH (70/30) in the pH range 7.0-10.0 was measured under pseudo-first-order conditions. The reaction was monitored by following the increase in absorbance at 405 nm, corresponding to the appearance of the product 4-NP. The pH was maintened by using HEPES (pH 7.0-8.1), EPPS (pH 8.2-8.5), or CHES (pH 8.6-10.0) buffer. The pH values in 30% ethanol were corrected by substracting 0.09 from all readings from the pH meter.¹¹ Ionic strength was maintained by NaNO₃ at 100 mM.

A typical experiment consisted of loading a UV-vis cell with 3mL of a stock solution containing the appropriate buffer and NaNO₃, and 25 μ L of a stock solution of complex (12 mM). The reaction was initiated by injecting 15 μ L of a stock solution of TNP (1 mM in THF). The concentration of complex was varied (0.01 to 0.1 mM) with constant [TNP] (0.005 mM). Plots of A(405 nm) vs time showed first-order behaviour, and the exponential growth were fitted to the appropriate equation to give the observed rate constants, k_{obs} (s⁻¹). Second order rate constants k'' (M⁻¹.s⁻¹) were derived as (k_{obs} (TNP) – k_0 (TNP))/[total Zn^{II} complex]. The background reaction rate constant (no metal complex present) was measured at all pH values by loading the UV-vis cell with all of the reagents as described above with exception of the complex. Each experiment was repeated at least twice, and the values reported are an average of these measurements.

¹¹ R. G. Bates, M. Paabo, R. A. Robinson, J. Phys. Chem. 1963, 67, 1883.

VI. X-RAY EXPERIMENTAL DATA

	3a	5	6
Formula	C ₂₀ H ₃₃ N ₃ O ₃	$C_{28}H_{45}BF_4N_3O_3Rh$	$C_{20}H_{33}Br_3N_3O_3Rh$
Formula weight	363.49	661.40	706.14
Crystal system	Triclinic	Hexagonal	monoclinic
Space group	P -1	P 3 ₂ 2 1	P 1 2 ₁ 1
a (Å)	10.1130(2)	11.2197(2)	8.1691(2)
b (Å)	10.2640(2)	11.2197(2)	9.3111(2)
c (Å)	11.8750(5)	43.1788(9)	16.9366(5)
alpha (°)	92.8740(9)	90	90
Beta (°)	106.2990(10)	90	94.0037(10)
gamma (°)	117.6360(16)	120	90
V (Å ³)	1024.27(5)	4707.2(2)	1285.11(6)
Z	2	6	2
Density (g.cm ⁻³)	1.179	1.40	1.82
mu (Mo Kalpha) (mm ⁻¹)	0.079	0.600	5.353
F(000)	396	2064	696
Data collection			
Temperature (K)	173(2)	173	173
Theta min - max	2.36 - 30.04	2.5 - 27.48	2.5 - 29.96
Dataset [h, k, l]	-13/14, -14/14, -16/12	-14/14, -11/11, -50/47	-11/11, -13/11, -23/23
Tot., Uniq. Data, R(int)	5968, 3916, 0.0251	6192, 2437, 0.050	6654, 5335, 0.050
Observed data	>2sigma(I)	>3.0 (I)	>3.0\s(I)
Refinement			
Nreflections, Nparameters	5968, 235	2437, 324	5335, 270
R1, R2	0.0559, 0.1011	0.071, 0.105	0.031, 0.047
wR1, wR2	0.1151, 0.1322		
Goof	1.027	1.060	1.001
Flack x parameter		0.1(1)	-0.00(1)
Max. and Av. Shift/Error	0.000, 0.000		

X-Ray experimental data for coumpounds **3a**, **5** and **6**

	7	8	9a
Formula	C22H30CuN3O8S	C ₂₄ H ₂₇ MoN ₃ O ₆ ,	C ₂₃ H ₃₃ MoN ₃ O ₆
		CH ₂ Cl ₂	
Formula weight	560.09	634.35	543.46
Crystal system	Orthorhombic	orthorhombic	orthorhombic
Space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P 2 2 ₁ 2 ₁	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	6.825(3)	10.07000(10)	7.916(5)
b (Å)	12.507(5)	25.3510(2)	9.290(5)
c (Å)	31.378(5)	33.3750(3)	34.774(5)
alpha (°)	90.00	90.00	90
Beta (°)	90.00	90.00	90
gamma (°)	90.00	90.00	90
$V(Å^3)$	2678.4(16)	8520.12(13)	2557(2)
Z	4	12	4
Density (g.cm ⁻³)	1.389	1.484	1.412
mu (Mo Kalpha) (mm ⁻¹)	0.941	0.692	0.554
F(000)	1168	3888	1128
Data collection			
Temperature (K)	173(2)	173(2)	173(2)
Theta min - max	1.30 - 27.47	1.01 - 30.04	2.27 - 30.03
Dataset [h, k, l]	-8/8, 0/14, 0/40	-13/14, -35/33, -46/47	0/11, 0/13, -48/48
Tot., Uniq. Data, R(int)	5155, 2660, 0.0324	23561, 15675, 0.0679	6729, 5403, 0.0000
Observed data	>2sigma(I)	>2sigma(I)	>2sigma(I)
Refinement			
Nreflections, Nparameters	5155, 316	23561, 1000	6729, 298
R1, R2	0.0646, 0.1521	0.0460, 0.0925	0.0348, 0.0520
wR1, wR2	0.1427, 0.1732	0.0932, 0.1106	0.0729, 0.0804
Goof	0.954	0.998	0.932
Max. and Av. Shift/Error	0.001, 0.000	0.003, 0.000	0.002, 0.000
Flack x parameter	-0.03(3)	-0.05(2)	-0.03(3)
Min, Max. Resd Dens.(e.A ⁻³)	-1.012, 0.780	-0.645, 1.130	-0.915, 0.765

X-Ray experimental data for coumpounds 7, 8 and 9a

	9b	11	12
Formula	C ₂₃ H ₃₃ MoN ₃ O ₆	$C_{56}H_{93}B_2Cl_4F_8N_8Ni_2O_{10}$	C ₂₆ H ₄₂ Cl ₂ CoN ₆ O ₁₁
Formula weight	543.46	1471.22	744.49
Crystal system	Orthorhombic	Triclinic	monoclinic
Space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P -1	P 2 ₁ /n
a (Å)	9.0170(10)	14.1710(4)	18.626(5)
b (Å)	16.192(2)	14.3770(4)	10.915(3)
c (Å)	34.097(5)	19.1310(6)	34.540(9)
alpha (°)	90.00	77.9270(14)	90.00
Beta (°)	90.00	77.9720(11)	90.81(5)
gamma (°)	90.00	79.2930(10)	90.00
V (Å ³)	4978.3(11)	3686.36(19)	7021(3)
Ζ	8	2	8
Density (g.cm ⁻³)	1.450	1.325	1.409
mu (Mo Kalpha) (mm ⁻¹)	0.569	0.730	0.703
F(000)	2256	1542	3112
Data collection			
Temperature (K)	173(2)	173(2)	173(2)
Theta min - max	1.39 - 27.50	1.11 - 27.10	2.07 - 30.04
Dataset [h, k, l]	0/11, 0/20, -44/44	-17/18, -18/18, -24/24	-24/26, -15/14, -48/48
Tot., Uniq. Data, R(int)	9535, 5405, 0.0000	16233, 10120, 0.0432	20449, 12925, 0.0525
Observed data	>2sigma(I)	>2sigma(I)	>2sigma(I)
Refinement			
Nreflections, Nparameters	9535, 595	16233, 838	20449, 829
R1, R2	0.0611, 0.1324	0.0855, 0.1335	0.0552, 0.1003
wR1, wR2	0.1051, 0.1226	0.2015, 0.2256	0.1400, 0.1603
Goof	0.921	0.975	0.986
Max. and Av. Shift/Error	0.001, 0.000	0.000, 0.000	0.001, 0.000
Flack x parameter	-0.03(5)		
Min, Max. Resd Dens.(e.A ⁻³)	-0.718, 1.142	-0.796, 1.171	-0.628, 1.001

X-Ray experimental data for coumpounds 9a, 11 and 12

	14	15	16
Formula	$C_{44}H_{66}F_{12}N_6O_{18}S_4Zn_2$	$C_{28}H_{45}N_3O_{11}Zn_2$	$C_{27}H_{39}F_6N_3O_7Zn$
Formula weight	1454.01	730.42	696.98
Crystal system	cubic	orthorhombic	orthorhombic
Space group	P 2 ₁ 3	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	18.433(2)	9.0281(1)	10.3800(2)
b (Å)	18.433(2)	10.6567(1)	13.2250(2)
c (Å)	18.433(2)	34.9984(4)	24.7320(5)
alpha (°)	90.00	90	90.00
Beta (°)	90.00	90	90.00
gamma (°)	90.00	90	90.00
$V(Å^3)$	6263.1(12)	3367.19(6)	3395.10(11)
Z	4	4	4
Density (g.cm ⁻³)	1.542	1.44	1.364
mu (Mo Kalpha) (mm ⁻¹)	1.004	1.483	0.800
F(000)	2992	1528	1448
Data collection			
Temperature (K)	293(2)	173	173(2)
Theta min - max	2.47 - 30.01	2.5 - 30.04	1.65 - 30.04
Dataset [h, k, l]	-25/25, -18/18, -17/17	-12/12, -14/15, -49/49	-14/14, -18/18, -
			34/34
Tot., Uniq. Data, R(int)	5862, 3730, 0.0000	9656, 7390, 0.050	9875, 6225, 0.0000
Observed data	>2sigma(I)	>3.0\s(I)	>2sigma(I)
Refinement			
Nreflections, Nparameters	5862, 260	7390, 397	9875, 394
R1, R2	0.0678, 0.1254	0.037, 0.062	0.0672, 0.1258
wR1, wR2	0.1617, 0.1891		0.1729, 0.2115
Goof	1.042	1.030	1.041
Max. and Av. Shift/Error	0.001, 0.000		0.001, 0.000
Flack x parameter	0.00(2)	0.03(1)	0.021(16)
Min, Max. Resd Dens.(e.A ⁻³)	-1.334, 1.423	-0.226, 0.646	-0.777, 1.150

X-Ray experimental data for coumpounds 14-16

	20	21	22
Formula	$C_{53}H_{89}Cl_{7.75}N_8O_{35}Zn_4$	$C_{103}H_{173}Cl_6N_{16}O_{56}Zn_8$	$C_{14}H_{25}F_6N_2O_{11}S_2Zn$
Formula weight	1934.54	3267.23	640.85
Crystal system	triclinic	triclinic	Orthorhombic
Space group	P-1	P-1	Pbcn
a (A)	15.428(3)	12.8540(10)	12.1460(3)
b (A)	18.510(4)	13.8120(10)	13.0680(3)
c (A)	20.126(6)	39.648(5)	16.5790(4)
alpha (°)	65.614(5)	86.511(4)	90.00
beta (°)	84.670(5)	88.839(4)	90.00
gamma (°)	65.686(5)	89.315(6)	90.00
V (A^3)	4750(2)	7024.2(12)	2631.48(11)
Z	2	2	4
Density (g cm ⁻³)	1.353	1.545	1.618
mu (Mo Kalpha) (mm^-1)	1.291	1.548	1.187
F(000)	1990	3386	1308
Data collection			
Temperature (K)	173(2)	173(2)	173(2)
Theta min - max	1.62 - 27.51	1.87 - 27.88	2.29 - 29.13
Dataset[h, k, l]	-18/19, -24/23, -26/20	-16/13, -17/18, -52/51	-16/16, -17/17, -22/22
Tot., Uniq. Data, R(int)	21201, 10928, 0.0289	31553, 16801, 0.0255	3543, 2281, 0.0315
Observed data	>2sigma(I)	>2sigma(I)	>2sigma(I)
Refinement			
Nreflections, Nparameters	21201, 951	31553, 1652	3543, 182
R1, R2	0.1171, 0.2000	0.0883, 0.1422	0.0464, 0.0866
wR1, wR2	0.2438, 0.2716	0.2489, 0.2861	0.1266, 0.1465
Goof	1.012	0.945	0.966
Max. and Av. Shift/Error	0.011, 0.001	0.015, 0.000	0.000, 0.000
Min, Max. Resd Dens. (e/A^3)	-0.737, 1.465	-2.179, 2.343	-0.437, 0.641

X-Ray experimental data for coumpounds 20-22

PUBLICATIONS



[Signalement bibliographique ajouté par : ULP – SICD – Service des thèses électroniques]

A C₃-Symmetrical Chiral Trisoxazoline Zinc Complex as a Functional Model for Zinc Hydrolases: Kinetic Resolution of Racemic Chiral Esters by Transesterification

Clémence Dro, Stéphane Bellemin-Laponnaz, Dr., Richard Welter, Prof., Lutz H. Gade, Prof.

Angewandte Chemie International Edition, 2004, Vol. 43, Pages 4479 –4482

Pages 4479 à 4482 :

La publication présentée ici dans la thèse est soumise à des droits détenus par un éditeur commercial.

Pour les utilisateurs ULP, il est possible de consulter cette publication sur le site de l'éditeur : <u>http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/109596839/HTMLSTART</u>

Il est également possible de consulter la thèse sous sa forme papier ou d'en faire une demande via le service de prêt entre bibliothèques (PEB), auprès du Service Commun de Documentation de l'ULP: peb.sciences@scd-ulp.u-strasbg.fr



[Signalement bibliographique ajouté par : ULP – SICD – Service des thèses électroniques]

Shaping and Enforcing Coordination Spheres: The Implications of C_3 and C_1 Chirality in the Coordination Chemistry of 1,1,1-Tris(oxazolinyl)ethane (⁵⁵Trisox²⁷)

Lutz H. Gade, Prof. Dr., Guido Marconi, Dr., **Clémence Dro**, Benjamin D. Ward, Dr., Macarena Poyatos, Dr., Stéphane Bellemin-Laponnaz, Dr., Hubert Wadepohl, Prof. Dr., Lorenzo Sorace, Dr., Giordano Poneti, Dr.

Chemistry : a European Journal, 2007, Vol. 13, Pages 3058-3075

Pages 3058 à 3075 :

La publication présentée ici dans la thèse est soumise à des droits détenus par un éditeur commercial.

Pour les utilisateurs ULP, il est possible de consulter cette publication sur le site de l'éditeur : <u>http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/114122832/HTMLSTART</u>

Il est également possible de consulter la thèse sous sa forme papier ou d'en faire une demande via le service de prêt entre bibliothèques (PEB), auprès du Service Commun de Documentation de l'ULP: peb.sciences@scd-ulp.u-strasbg.fr