

**ÉCOLE DOCTORALE DE PHYSIQUE ET CHIMIE-PHYSIQUE**  
**IPCMS- UMR 7504**

**THÈSE** présentée par :  
**Maria de Lourdes TORRES-WERLÉ**

soutenue le : **29 octobre 2013**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : **CHIMIE**

**Ligands polytopiques chiraux : autoassemblage  
et catalyse**

**THÈSE dirigée par :**

**M. BELLEMIN-LAPONNAZ Stéphane**

Directeur de recherche, DMO-IPCMS, Université de Strasbourg

**RAPPORTEURS :**

**M. AVARVARI Narcis**

Directeur de recherche, Laboratoire Moltech Anjou, Université d'Angers

**M. GADE Lutz**

Professeur, Anorganisch-Chemisches Institut, Université de Heidelberg

---

**AUTRES MEMBRES DU JURY :**

**M. LEROUX Frédéric**

Directeur de recherche, ECPM, Université de Strasbourg



## REMERCIEMENTS

À l'issue de ces trois ans, je tiens à exprimer ma gratitude et ma reconnaissance à toutes les personnes qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué à la réalisation et à l'aboutissement de cette thèse.

Tout d'abord je souhaite remercier les membres du jury de thèse, Dr. Frédéric Leroux (Université de Strasbourg), Dr. Narcis Avarvari (Université d'Angers) et Prof. Lutz H. Gade (Université d'Heidelberg, Allemagne) pour avoir accepté de juger ces travaux et d'avoir participé à ma soutenance de thèse.

Mes remerciements vont ensuite au Dr. Stéphane Bellemin-Laponnaz pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse au sein de son équipe. Un grand merci aussi au Dr. Aline Maisse-François pour toutes les relectures des chapitres et les questions et commentaires lors de la préparation de la présentation orale.

Ces travaux ont été réalisés au sein du Département de Matériaux Organiques (DMO) à l'IPCMS, je voudrais donc remercier toutes les personnes que j'ai pu rencontrer pendant ces trois ans, notamment, le Dr. Benoît Heinrich pour les analyses WAXD des produits et pour toutes les explications des résultats que je n'aurais pas réussi à comprendre sans son aide. Aussi, merci à Emilie C. et Emilie V. pour toutes les commandes passées, le matériel fourni, les produits trouvés, les analyses réalisées, la verrerie réparée, etc., etc., etc...!

*Merci au Dr. Karine Miqueu (Institut des Sciences Analytiques et de Physico-Chimie pour l'Environnement et les Matériaux, Université de Pau et des Pays de l'Adour) pour les calculs théoriques par DFT des complexes homochiraux et hétérochiraux.*

*Je remercie également le personnel de tous les services d'analyses de l'Université de Strasbourg (ECPM et Institut de Chimie), spécialement, Martine Heinrich pour ses explications et commentaires lors des mesures par Dichroïsme Circulaire.*

*Je tiens à adresser un grand merci à ma nouvelle famille alsacienne! particulièrement à mes beaux-parents qui depuis le début m'ont accueillie chez eux avec les bras grands ouverts.*

*Merci à ma famille. Pa', ma', Pablo y Diego, sé que no lo digo muy seguido (¡o nunca!) pero gracias por haber creído siempre en mí, por siempre haberme dicho que puedo lograr todo lo que me proponga y por haberme enseñado que mi «parque de juegos» no sólo está en el barrio, sino en cualquier parte del mundo. ¡Parece que aprendí bien la lección! Este trabajo de doctorado es el fruto del esfuerzo y sacrificios de todos, y como tal, ha sido realizado gracias y pensando en cada uno de ustedes.*

*Pour finir, je voudrais adresser un remerciement tout particulier à mon chéri, mon mari depuis (presque!) six mois, Christophe. Nous nous sommes rencontrés au sein du DMO il y a plus de trois ans déjà et chaque jour passé avec toi, depuis ce premier café, a été rempli de bonheur. Tu m'as appris tant des choses! que je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui si je ne t'avais pas rencontré. Je t'aime.*

*À mes parents,  
qui ont toujours cru en moi...*



# SOMMAIRE

<b>Chapitre 1</b>	Introduction générale	p. 5
<b>Chapitre 2</b>	Synthèse de bisoxazolines et de ligands polytopiques chiraux	p. 33
<b>Chapitre 3</b>	Catalyse asymétrique recyclable	p. 51
<b>Chapitre 4</b>	Polymères de coordination	p. 99
<b>Conclusion générale</b>		p. 147
<b>Partie expérimentale</b>		p. 155
<b>Publications et poster</b>		p. 185



# **-CHAPITRE 1-**

## **Introduction générale**

<b>I. GÉNÉRALITÉS .....</b>	<b>5</b>
<b>II. LES OXAZOLINES POLYDENTATES: LES BISOXAZOLINES.....</b>	<b>6</b>
<b>III. CATALYSE ASYMÉTRIQUE RECYCLABLE.....</b>	<b>10</b>
1. Immobilisation de catalyseurs chiraux sur des supports externes.....	10
a) Liaison non covalente: Immobilisation par échange ionique.....	12
b) Liaison non covalente: Immobilisation par encapsulation.....	13
c) Liaison covalente: greffage sur des supports organiques.....	13
d) Liaison covalente: greffage sur des supports inorganiques.....	14
2. Les catalyseurs auto-supportés en phase hétérogène/homogène.....	15
<b>IV. POLYMÈRES DE COORDINATION MÉTALLO-ORGANQUES     AUTO-ASSEMBLÉS.....</b>	<b>18</b>
<b>V. PRÉSENTATION DES TRAVAUX PRÉCÉDENTS AU SEIN     DU LABORATOIRE.....</b>	<b>26</b>
<b>VI. PRÉSENTATION DES RÉSULTATS.....</b>	<b>29</b>



## Chapitre 1: Introduction générale

### I. GÉNÉRALITÉS

En 1848, lors de la présentation à l'Académie des Sciences de travaux sur des cristaux d'acide tartrique, Louis Pasteur introduisait pour la première fois la notion de chiralité.<sup>1</sup> Depuis cette date, la synthèse et l'étude des propriétés physico-chimiques des molécules chirales est devenu un sujet majeur pour la recherche scientifique. En effet, de nombreux composés biologiquement actifs utilisés dans les industries pharmaceutiques, agrochimiques, alimentaires, cosmétiques ou chimie fine, sont chiraux.<sup>2</sup> Les deux énantiomères d'une molécule chirale peuvent avoir des propriétés physico-chimiques différentes. Par exemple, la (*S*)-(-)-Asparagine possède un goût amer tandis que la (*R*)-(+)-Asparagine, un goût sucré. Cette différence des propriétés entre les deux énantiomères d'une même molécule peut se révéler dramatique dans le cas où l'un des deux énantiomères s'avère être toxique.<sup>3</sup> La synthèse de composés sous leur forme énantiopure et la détermination de leur activité sont ainsi primordiales.

Parmi les méthodes développées pour la synthèse de composés optiquement purs, la catalyse asymétrique est rapidement devenue une approche incontournable.<sup>4</sup> En effet, depuis ses débuts dans les années 1960 cette branche de la chimie n'a cessé de se développer d'une façon fulgurante, spécialement ces vingt dernières années. L'efficacité et l'importance de la catalyse asymétrique s'est ainsi vu récompensée par la remise du Prix Nobel de chimie en 2001 à ses pionniers: K. Barry Sharpless (oxydation asymétrique), William S. Knowles et Ryoji Noyori (hydrogénation asymétrique).<sup>5</sup>

---

<sup>1</sup> Pasteur, L. *Ann. Chim. Physique*, **1848**, 24, 442-459.

<sup>2</sup> Wolf, C. *Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds*, RSC Publishing, **2008**, chap.1

<sup>3</sup> Un de cas le plus connu en Europe est celui de la Thalidomide utilisé chez les femmes enceinte dans les années 1960. La (*R*)-(+)-Thalidomide est un sédatif et anti-nauséeux alors que la (*S*)-(-)-Thalidomide est un tétratogène.

<sup>4</sup> Yoon, T.P.; Jacobsen, E.N. *Science*, **2003**, 299, 1691-1693.

<sup>5</sup> (a) Knowles, W.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998-2007. (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008-2022. (c) Sharpless, K.R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024-2032.

Un catalyseur est, en général, constitué d'un centre métallique et d'un ligand chiral.<sup>6</sup> Ce dernier joue un rôle important dans le cycle catalytique puisqu'il va orienter la stéréochimie du produit final. Les premiers ligands chiraux efficaces étaient, pour la plupart, des ligands phosphorés et un grand nombre de réactions asymétriques ont été réalisées avec succès en utilisant ce type de ligands.<sup>7</sup> Cependant ces molécules sont souvent très sensibles et leur synthèse s'avère souvent laborieuse. C'est pourquoi des ligands azotés ont vu le jour, notamment des ligands contenant des cycles oxazolines qui occupent, actuellement, une place de choix dans la conception de nouveaux ligands énantio-purs.<sup>8</sup>

## II. LES OXAZOLINES POLYDENTATES: LES BISOXAZOLINES

Idéalement, un ligand optiquement actif doit pouvoir être synthétisé de façon simple à partir de composés de départ commerciaux à des prix accessibles. De plus, il doit être stable à l'oxydation de l'air, point faible des ligands phosphorés. La 4,5-dihydro-1,3-oxazole, plus connue sous le nom de 2-oxazoline ou tout simplement oxazoline présente ces caractéristiques. Même si cette molécule avait déjà été employée dans d'autres domaines de la chimie (en tant que groupement protecteur et activateur dans la synthèse organique ou ligand dans la chimie de coordination), ce n'est qu'à partir de 1986 qu'elle a commencé à être utilisée en catalyse asymétrique<sup>9</sup> et ce, grâce à ses caractéristiques structurales particulières qui font d'elle un ligand chiral intéressant.

---

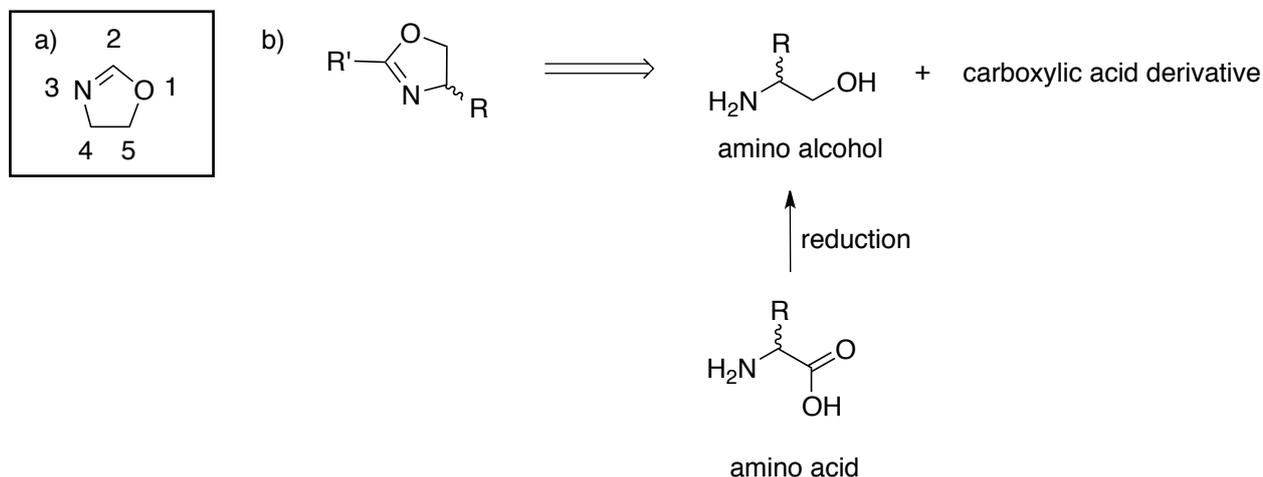
<sup>6</sup> L'organocatalyse, catalyse où le catalyseur est une molécule organique, ne sera pas traitée dans ce manuscrit. Revues sélectionnées traitant sur l'organocatalyse: 1. Type de catalyseur utilisé: (a) *iminium*: Erkkila, A.; Majander, I.; Pihko, P.M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416-5470. (b) *énamine*: Mukherjee, S.; Yang, J.W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-5569. (c) *DMAP*: Wurz, R.P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570-5595. (d) *énolate d'ammonium*: Gaunt, M.J.; Johansson, C.C.C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5596-5605. (e) *carbènes N-hétérocycliques*: Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606-5655. (f) *peptides synthétiques*: Colby Davie, E.A.; Mennen, S.M.; Xu, Y.; Miller, S.J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759-5812. (g) *énamides et éne-carbamates*: Gopalaiah, K.; Kagan, H.B. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599-4657. 2. Type de réaction catalysée: (a) *polymérisation d'ouverture de cycle*: Kamber *et al.* *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5813-5840. (b) *cycloaddition et cyclisation*: Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4703-4832. (c) *Friedel-Crafts*: Poulsen, T.B.; Jørgensen, K.A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903-2915.

<sup>7</sup> (a) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029-3069. (b) Van Leeuwen, P.W.N.M.; Kamer, P.C.; Reek, J.N.H.; Dierkes, P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741-2769.

<sup>8</sup> (a) Togni, A.; Venanzi, L.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 497-526. (b) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M.L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159-2231. (c) McManus, H.A.; Guiry, P.J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151-4202.

<sup>9</sup> (a) Brunner, H.; Obermann, U.; Wimmer, P. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *316*, C1-C3. (b) Hargaden, G.C.; Guiry, P.J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2505-2550.

Le cycle oxazoline est une molécule rigide et quasiment plate en dépit de la présence des carbones 4 et 5 d'hybridation  $sp^3$  (schéma 1.2.1 a).<sup>10</sup> Il est synthétisé par condensation entre un  $\beta$ -aminoalcool et un dérivé carboxylique (schéma 1.2.1 b).<sup>11</sup> De plus, il possède une stabilité remarquable (stables face aux nucléophiles, bases, radicaux) étant uniquement sensible aux acides de Lewis.<sup>10</sup>



**Schéma 1.2.1:** a) Numérotation du cycle 4,5-dihydro-1,3-oxazole. b) Synthèse d'une oxazoline par condensation entre un aminoalcool et un dérivé d'acide carboxylique (acide carboxylique, ester, amide primaire, chlorure d'acyle, orthoester, nitrile, imine ester).

Les oxazolines sont généralement utilisées pour la synthèse de ligands chiraux polydentates contenant un ou plusieurs fragments de ce type. Parmi eux, les plus employés sont les bisoxazolines (Box),<sup>12</sup> ligands possédant deux fragments oxazolines, et les trisoxazolines (Trisox),<sup>13</sup> formées de trois fragments. Dans ce manuscrit, nous nous concentrerons sur les ligands bisoxazolines uniquement.

Les bisoxazolines sont des ligands bidentates de symétrie  $C_2$  capables de se coordonner à un grand nombre de métaux par le biais des atomes d'azote (figure 1.2.1)<sup>14</sup> formant ainsi des chélates. La taille du cycle formé après chélation varie en fonction de

<sup>10</sup> Gómez, M.; Muller, G.; Rocamore, M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 193-195, 759-835.

<sup>11</sup> Peer, M.; de Jong, J.C.; Kiefer, M.; Langer, T.; Rieck, H.; Schell, H.; Sennhenn, P.; Sprinz, J.; Steinhagen, H.; Wiese, B.; Helmchen, G. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 7547-7583.

<sup>12</sup> a) Lowenthal, R. E.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6005-6008. b) Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 726-728. c) Corey, E. J.; Imai, N.; Zhang, H. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 728-729. d) Müller, D.; Umbricht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta*, **1991**, 74, 232-240.

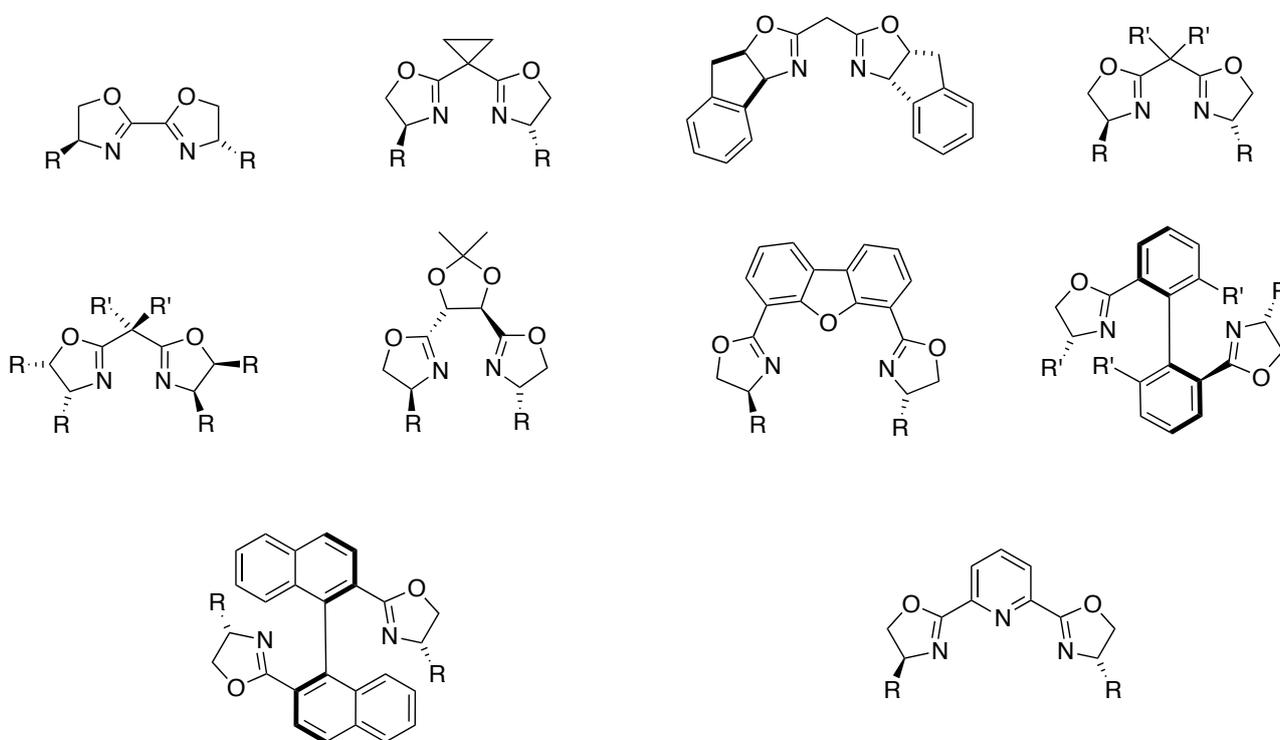
<sup>13</sup> Papiers sélectionnés traitant sur les trisoxazolines et leurs applications en catalyse asymétrique: (a) Kawasaki, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 6337-6350. (b) Kohmura, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3941-3945. (c) Bellemin-Lapponnaz, S.; Gade, L.H. *Chem. Commun.* **2002**, 1286-1287. (d) Bellemin-Lapponnaz, S.; Gade, L.H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3473-3475. (e) Moberg, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 248-268. (f) Moberg, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4721-4723. (g) Gibson, S.E.; Castaldi, M.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4718-4720.

<sup>14</sup> Braunstein, P.; Naud, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 680-699.

l'espaceur qui lie les deux fragments oxazolines ce qui permet d'adapter, au besoin, la géométrie du site actif en fonction de la réaction catalytique ciblée.<sup>15</sup> Quelques structures de ligands bisoxazolines synthétisés sont décrites dans la figure 1.2.2.

Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn
Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd
La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg

**Figure 1.2.1:** Il a été signalé dans la littérature que les oxazolines peuvent se coordonner à un grand nombre de métaux (en violet).

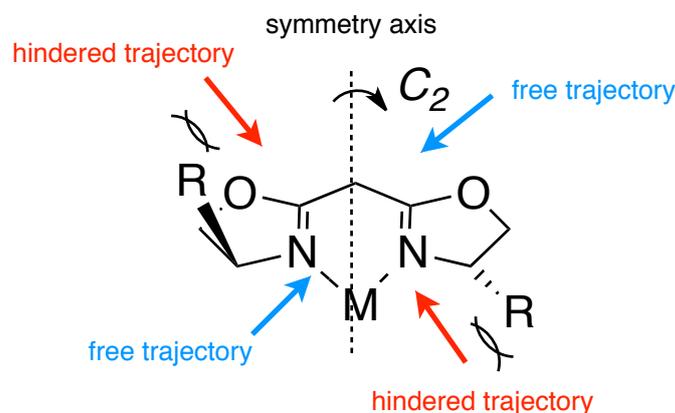


**Figure 1.2.2:** Quelques exemples de bisoxazolines de symétrie  $C_2$ . Toutes les molécules présentées sont des ligands bidentates à l'exception du dernier ligand (PyBox) qui est tridentate.

De manière général, les bisoxazolines les plus utilisées sont celles possédant un espaceur doté d'un atome de carbone (voir figure 1.2.2). Ces dernières forment un cycle à six atomes (en incluant le métal) après chelation, plaçant ainsi les substituants -R contrôlant la stéréochimie (se trouvant sur les carbones asymétriques C<sub>4</sub> proche des azotes donneurs sur chaque oxazoline) à proximité du site actif.<sup>9(b),14</sup> La nature du

<sup>15</sup> Ghosh, A.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 1-45.

groupement -R peut aussi être modulée grâce à la grande variété d'aminoalcools et d'acides aminés disponibles dans le commerce.<sup>16</sup> Le complexe formé avec le métal présente lui aussi un axe de symétrie  $C_2$ , ce qui se révèle très avantageux lors de la conception de systèmes catalytiques car cela permet de réduire de moitié les possibles états de transition. Effectivement, après une rotation de  $180^\circ$  autour de l'axe de symétrie le complexe obtenu est le même que le complexe initial (figure 1.2.3). Cela favorise ainsi un *seul et unique mode de coordination* du substrat au centre métallique de façon à placer les substituants du substrat de la manière la plus éloignée possible des substituants encombrants du ligand chiral.<sup>17</sup>



**Figure 1.2.3:** Complexe métal-bisoxazoline de symétrie  $C_2$ . Les flèches de même couleur représentent des trajectoires équivalentes.

Toutes ces caractéristiques ont permis aux bisoxazolines de se placer parmi les ligands les plus utilisés en catalyse asymétrique. À ce jour, ils ont déjà été employés dans un grand nombre de réactions de catalyse asymétrique homogène et hétérogène avec toute une série de métaux; comme par exemple, des réactions de cyclopropanation, aziridination, substitution allylique, Diels-Alder, hétéro Diels-Alder, aldolisation de Mukaiyama, cycloaddition-1,3-dipolaire, Henry, etc.<sup>8(c),15,18</sup>

<sup>16</sup> Ma, J.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4290-4299.

<sup>17</sup> (a) Rasappa, R.; Laventine, D.; Reiser, O. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 702-714. (b) Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrelli, P. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3119-3154.

<sup>18</sup> Revues sélectionnées sur les ligands bisoxazolines en catalyse asymétrique: (a) Rechavi, D.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3467-3494. (b) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K.A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561-3651. (c) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K.A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3119-3154.

### III. CATALYSE ASYMÉTRIQUE RECYCLABLE

La catalyse asymétrique consiste à utiliser une quantité donnée de catalyseur (généralement entre 1 et 10 mol%) pour synthétiser un composé chiral avec, idéalement, des rendements et excès énantiomériques élevés. Ceci est possible si (i) le ligand chiral, présentant les bonnes caractéristiques structurales, est coordonné à un centre métallique adéquat, et si (ii) les bonnes conditions réactionnelles sont réunies. Différents types de catalyse peuvent être distingués en fonction de la nature du catalyseur.

◆ La catalyse homogène, où les réactifs et le catalyseur se trouvent dans une même phase (souvent un liquide), la réaction se fait donc en phase *homogène*.

◆ La catalyse hétérogène, où les réactifs et le catalyseur se trouvent dans des phases différentes (généralement un catalyseur solide pour des réactifs à l'état liquide), la réaction se fait donc en phase *hétérogène*.

◆ La catalyse enzymatique, où le catalyseur est une enzyme.

Le type de catalyse asymétrique le plus utilisé dû à la facilité de la mise en oeuvre et des bons résultats obtenus est la catalyse homogène. De nos jours, il existe de nombreux procédés catalytiques homogènes capables de synthétiser de composés chiraux avec des excès énantiomériques très élevés. Cependant une application à l'échelle industrielle reste très rare<sup>5(b)</sup> car la catalyse asymétrique homogène présente deux inconvénients majeurs. D'un côté, la possibilité de contamination des produits finaux par des traces de métaux, ce qui dans le cas d'une utilisation dans l'industrie pharmaceutique représenterait un sérieux problème. D'un autre côté, la difficulté à récupérer le catalyseur en fin de réaction et à le réutiliser dans un nouveau cycle. De ce fait, la récupération du catalyseur s'avère coûteuse. C'est pour cela que le développement de systèmes catalytiques permettant une séparation totale et facile du catalyseur du milieu réactionnel, ainsi que la réutilisation de ce dernier dans un nouveau cycle catalytique est très important.

#### **1. Immobilisation de catalyseurs chiraux sur des supports externes<sup>19</sup>**

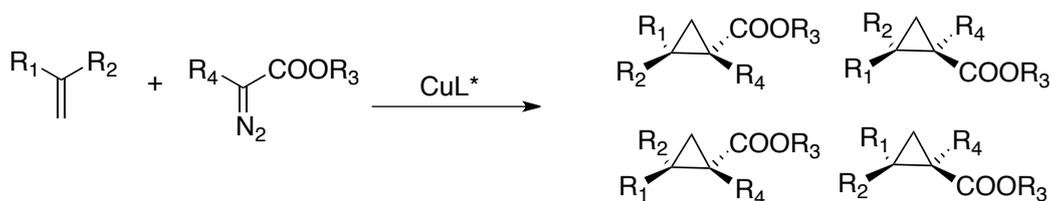
L'hétérogénéisation de catalyseurs chiraux conçus pour la catalyse asymétrique homogène par immobilisation du complexe sur un support externe paraît une façon

---

<sup>19</sup> (a) Fraile, J.M.; García, J.I.; Mayoral, J.A. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 624-646. (b) Fraile, J.M.; García, J.I.; Herrerías, C.I.; Mayoral, J.A.; Pires, E.; Salvatella, L. *Catalysis Today*, **2009**, *140*, 44-50.

élégante de résoudre les problèmes liés à la recyclabilité du catalyseur. Au cours des dernières décennies, plusieurs méthodes ont été étudiées; comme par exemple, le greffage des catalyseurs sur des supports solides organiques (polymères, dendrimères) ou inorganiques inertes, ou l'utilisation de milieux réactionnels non conventionnels (liquides ioniques, CO<sub>2</sub> en phase supercritique).<sup>20</sup>

Dans la suite de cette partie, quelques exemples seront exposés pour illustrer les différentes stratégies d'immobilisation de catalyseurs formés par de ligands chiraux bisoxazolines et dérivés (Box, PyBox, azaBox). Tous les catalyseurs décrits ont été testés dans la réaction de cyclopropanation énantiosélective, amplement étudiée avec des bisoxazolines chirales en catalyse homogène (schéma 1.3.1).<sup>21</sup>

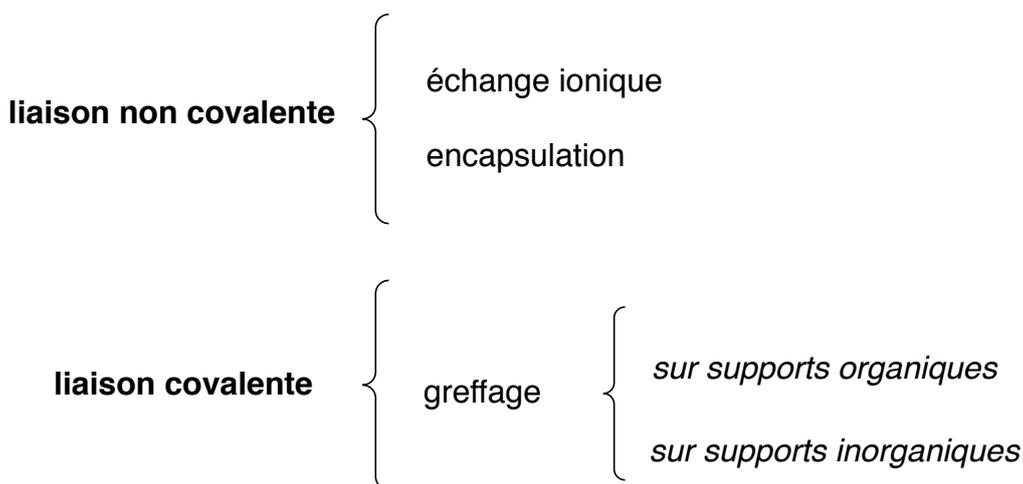


**Schéma 1.3.1:** Réactions de cyclopropanation étudiées.

De façon générale, les stratégies utilisées pour immobiliser des catalyseurs portant de ligands bisoxazolines peuvent être divisées en deux groupes en fonction du type de liaison formée entre le catalyseur et le support employé: immobilisation par liaison non covalente et immobilisation par liaison covalente (figure 1.3.1).

<sup>20</sup> (a) Fan, Q.; Li, Y.-M.; Chan, A.S.C. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3385-3466. (b) Song, C.E.; Lee, S. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3495-3524. (c) Heitbaum, M.; Glorius, F.; Escher, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4732-4762.

<sup>21</sup> Pour plus d'information sur l'immobilisation de catalyseurs portant d'autres ligands chiraux se référer aux articles cités en référence 20.



**Figure 1.3.1:** Différentes stratégies utilisées pour l'immobilisation de catalyseurs chiraux de type bisoxazoline

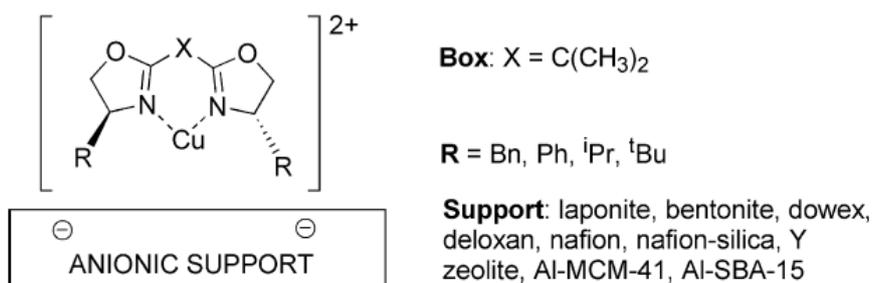
a) Liaison non covalente: immobilisation par échange ionique

La première méthode rapportée consiste à immobiliser des catalyseurs de type Box-Cu sur des surfaces solides anioniques (argiles, nafion, nafion-silice) par échange ionique (figure 1.3.2). Ainsi, les catalyseurs PhBox-CuCl<sub>2</sub> et BnBox-CuCl<sub>2</sub>, présentent une activité et sélectivité comparables à celles observées en catalyse homogène. Quelques-uns de ces systèmes ont pu être récupérés et réutilisés, ce qui constitue le premier exemple de recyclage de catalyseur.<sup>22</sup> Malheureusement, le ligand *t*BuBox, qui est celui qui donne les meilleurs résultats en phase homogène, n'a pas montré la même efficacité une fois immobilisé: les valeurs d'excès énantiomérique et de sélectivité *cis/trans* sont très modestes.<sup>23</sup> Les auteurs suggèrent que ceci est probablement dû à la décoordination du ligand chiral du centre métallique, ce qui donne lieu à l'apparition de sites catalytiques non énantiosélectifs au sein du support. La création de ces sites, ne comportant pas de ligands chiraux, provoque une compétition entre les réactions énantiosélectives et les réactions non énantiosélectives.<sup>24</sup> Ceci démontre l'importance de la stabilité du complexe Box-Cu pour l'obtention d'excès énantiomériques et sélectivités élevés.

<sup>22</sup> (a) Fraile, J.M.; García, J.I.; Mayoral, J.A.; Tarnai, T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 2089-2092. (b) Alonso, P.J.; Fraile, J.M.; García, J.; García, J.I.; Martínez, J.I.; Mayoral, J.A.; Sánchez, M.C. *Langmuir*, **2000**, *16*, 5607-5612.

<sup>23</sup> (a) Fraile, J.M.; García, J.I.; Mayoral, J.A.; Tarnai, T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 3997-4008. (b) Fraile, J.M.; García, J.I.; Mayoral, J.A.; Tarnai, T.; Harmer, M.A. *J. Catal.* **1996**, *186*, 214-221. (c) Fernández, M.J.; Fraile, J.M.; García, J.I.; Mayoral, J.A.; Burguete, M.I.; García-Verdugo, E.; Luis, S.V.; Harmer, M.A. *Topics Catal.* **2000**, *13*, 303-309.

<sup>24</sup> Fraile, J.M.; García, J.I.; Harmer, M.A.; Herrerías, C.I.; Mayoral, J.A.; Reiser, O.; Werner, H. *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 3290-3295.



**Figure 1.3.2:** Immobilisation de complexes Box-Cu par échange ionique (image réf. 19a).

b) Liaison non covalente: immobilisation par encapsulation

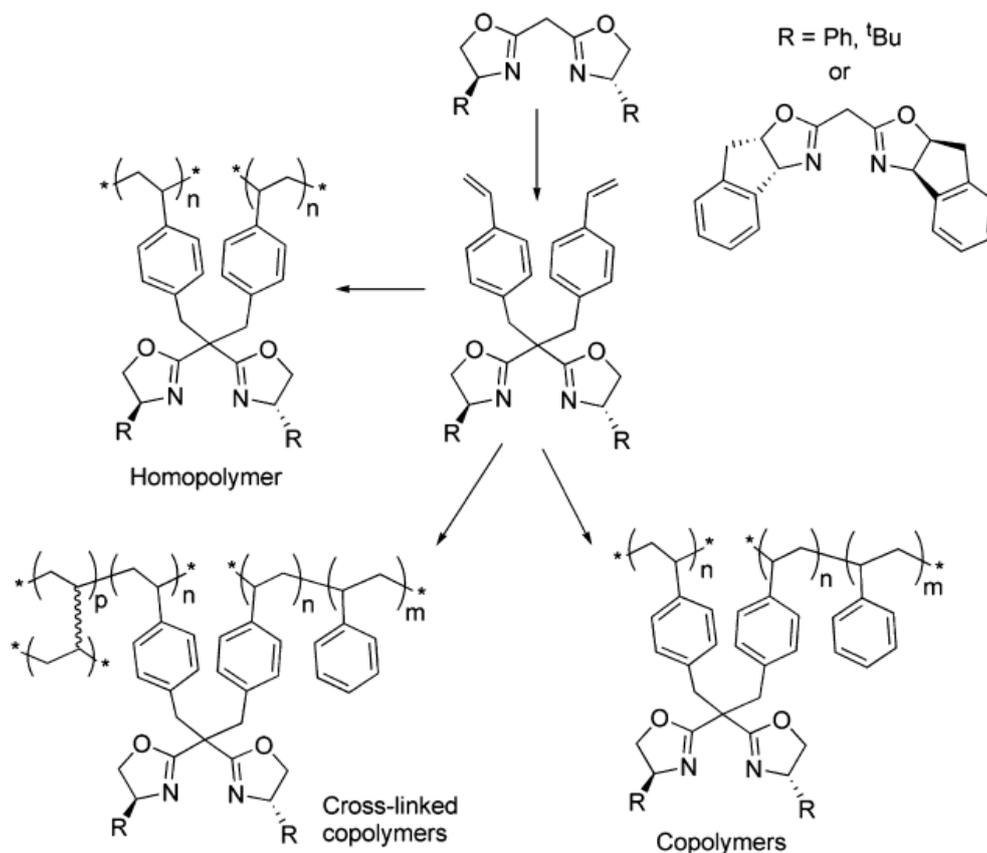
Cornejo *et al.*<sup>25</sup> ont utilisé la stratégie d'encapsulation avec un complexe de <sup>i</sup>PrPyBox-RuCl<sub>2</sub>. La stratégie consiste en la microencapsulation réversible du complexe dans du polystyrène. Pendant la réaction de cyclopropanation, le complexe est soluble dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (catalyse homogène). L'addition d'un contre solvant (hexane ou cyclohexane) permet la réformation des capsules qui seront par la suite filtrées, lavées et réutilisées. Dans les meilleures conditions, jusqu'à trois cycles catalytiques ont pu être effectués sans perte notable d'activité catalytique et d'excès énantiomérique.

c) Liaison covalente: greffage sur des supports organiques

Le premier exemple d'immobilisation sur des polymères organiques a été décrit par Bruguete *et al.*<sup>26</sup>. Dans leurs travaux, ils ont synthétisé des monomères contenant des bisoxazolines qui ont été, par la suite, polymérisés ou copolymérisés (schéma 1.3.2). Les ligands PhBox, <sup>t</sup>BuBox et IndaBox ont été fonctionnalisés avec des groupements vinylbenzyl sur le pont méthylène et ensuite, homopolymérisés ou copolymérisés avec le styrène et le vinylbenzène pour former des polymères rigides macroréticulaires. De façon générale, les meilleurs excès énantiomériques ont été obtenus avec les homopolymères.

<sup>25</sup> Cornejo, A.; Fraile, J.M.; García, J.I.; Gil, M.J.; Martínez-Merino, V.; Mayoral, J.A. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 12107-12110.

<sup>26</sup> (a) Burguete, M.I.; Fraile, J.M.; García, J.I.; García-Verdugo, E.; Luis, S.V.; Mayoral, J.A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3905-3908. (b) Burguete, M.I.; Fraile, J.M.; García, J.I.; García-Verdugo, E.; Herreras, C.I.; Luis, S.V.; Mayoral, J.A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8893-8901.

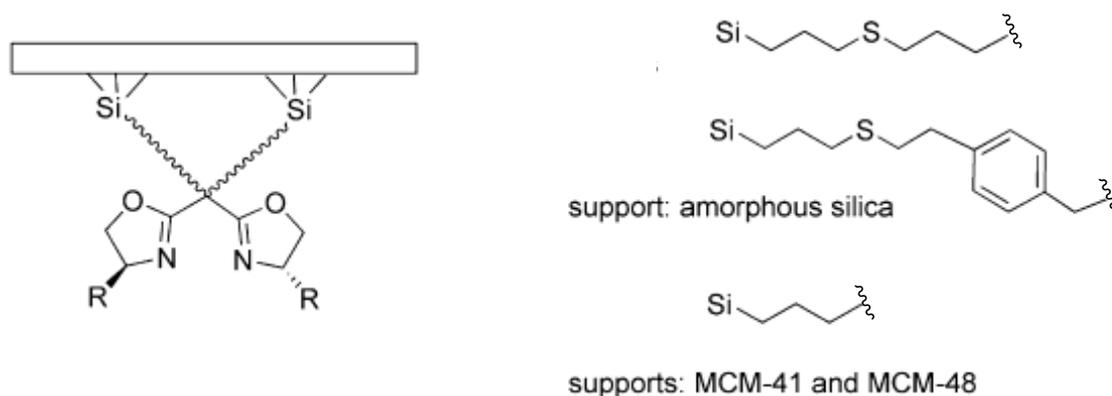


**Schéma 1.3.2:** Stratégie d'immobilisation des bisoxazolines par liaison covalente sur des polymères (image réf. 19a).

#### d) Liaison covalente: greffage sur des supports inorganiques

Mayoral et Shannon ont été les premiers à immobiliser des ligands Box sur des supports de type silice.<sup>26(b),27</sup> Quatre ligands bisoxazolines fonctionnalisés avec des groupements allyl et vinylbenzyl ont été greffés à une surface de silice pour former les précurseurs des catalyseurs immobilisés. Dans la plupart des cas, des meilleurs résultats ont été obtenus avec ces supports inorganiques qu'avec les ligands polymérisés. Néanmoins, aucun test de récupération de catalyseur n'a été décrit. Shannon et son équipe ont utilisé une stratégie similaire pour greffer une PhBox modifiée sur des matériaux mésoporeux, notamment, MCM-41 et MCM-48. Les catalyseurs ont été préparés par la suite par ajout de  $\text{CuCl}_2$  et  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ . Les résultats obtenus sont similaires à ceux donnés par le complexe  $\text{PhBox-Cu}(\text{OTf})_2$  en catalyse homogène. Tous les systèmes catalytiques ont pu être réutilisés une fois. La figure 1.3.3 montre les différents types de support inorganiques étudiés.

<sup>27</sup> Clarke, R.J.; Shannon, I.J. *Chem. Commun*, **2001**, 1936-1937.

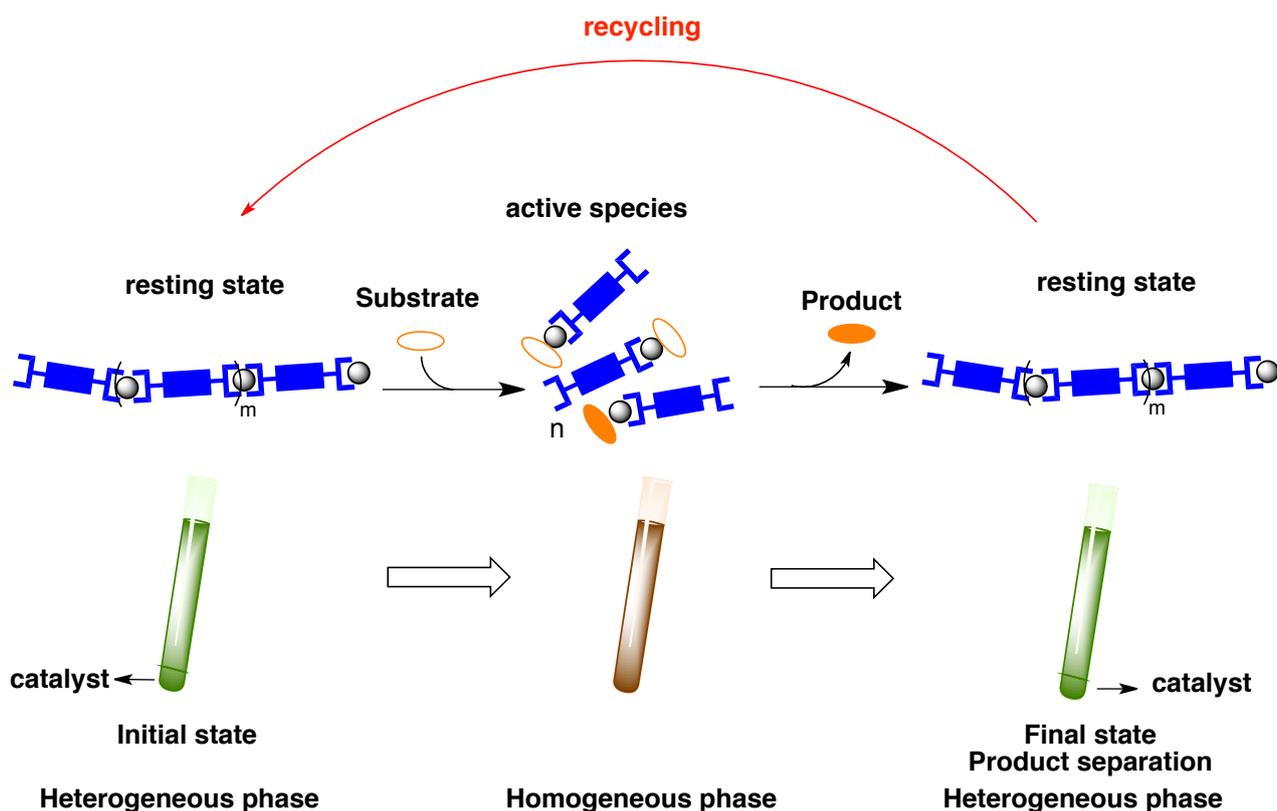


**Figure 1.3.3:** Greffage de ligands bisoxazolines sur des supports solides inorganiques (image réf. 19a).

Bien que tous ces exemples soient encourageants pour la suite des études, les différentes méthodes illustrées présentent aussi des inconvénients majeurs. Dans le cas d'une immobilisation par interaction ionique des catalyseurs, ceux-ci seraient limités à une utilisation dans des réactions où la charge totale est maintenue tout au long du mécanisme réactionnel pour éviter le détachement du catalyseur de la surface solide. Dans le cas où une liaison covalente est formée entre le catalyseur et la surface, une modification chimique doit être réalisée sur le ligand pour pouvoir le greffer à cette surface; cette modification requiert un effort synthétique important sur le ligand et elle pourrait entraîner l'altération de la stéréochimie de la réaction. De plus, les homopolymères et copolymères présentent l'inconvénient de placer une grande partie du ligand chiral dans le centre du système polymérique, empêchant leur participation dans le cycle catalytique.

## **2. Les catalyseurs auto-supportés en phase hétérogène/homogène**

Récemment, une nouvelle stratégie novatrice qui vise à combiner les avantages de deux types de catalyses (sélectivité, activité élevées obtenues avec la catalyse homogène et récupération, réutilisation du catalyseur avec la catalyse hétérogène) a été mise au point. Dans ces systèmes, l'espèce polymérique se dissocie dans le milieu réactionnel après l'ajout du solvant ou d'un des substrats, pour former des espèces catalytiques actives homogènes (monomères). En fin de réaction, le polymère métallo-organique se reforme et redevient insoluble lorsque tout le substrat a été consommé ou lorsqu'un contre solvant est ajouté pour provoquer la réformation et précipitation du catalyseur, ce qui permet la récupération facile du catalyseur (schéma 1.3.3).



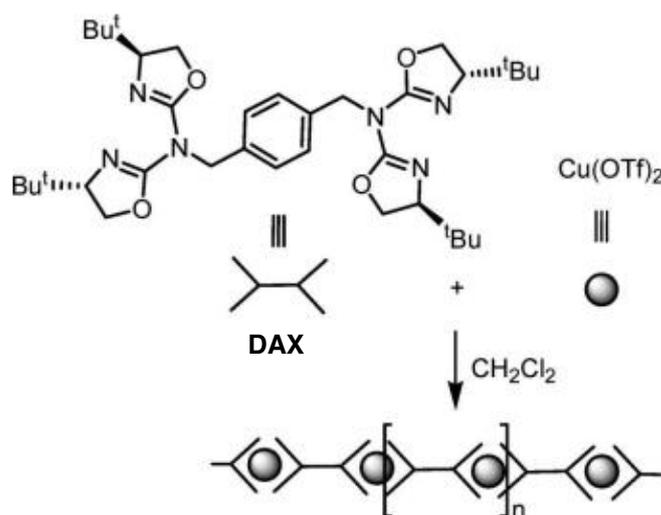
**Schéma 1.3.3:** Principe du fonctionnement des catalyseurs polymériques métallo-organiques en phase hétérogène/homogène.

Certaines conditions sont nécessaires pour le développement d'un tel système. Il est indispensable que le centre métallique utilisé ne porte pas de contre anions fortement coordinants car ceux derniers rentreraient en compétition avec les ligands chiraux lors de l'autoassemblage. Pour les mêmes raisons, le solvant où se déroule la réaction doit être non coordinant ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , etc). De plus, deux prérequis sont nécessaire pour la formation de ces systèmes. D'une part, les polymères métallo-organiques formés doivent pouvoir suivre un processus réversible de polymérisation/dépolymérisation (processus de coordination/décoordination au centre métallique par liaison de coordination). D'autre part, les espèces catalytiques actives monomériques (obtenues par dépolymérisation) doivent toutes être équivalentes. En d'autres termes, la symétrie «locale» du ligand chiral coordonné au centre métallique doit toujours être la même. C'est pourquoi, les bisoxazolines chirales de symétrie  $C_2$  sont des outils intéressants pour la construction de catalyseurs auto-supportés.<sup>28,29</sup>

<sup>28</sup> D'autres ligands chiraux ont aussi été utilisés pour la formation de polymères métallo-organiques, notamment pour la formation de catalyseurs de Ru de type Grubbs/Hoveyda: (a) Chen, S.-W.; Kim, J.H.; Song, C.E.; Lee, S.-g. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3845-3848. (b) Chen, S.-W.; Kim, J.H.; Shin, H.; Lee, S.-g. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2676-2678.

<sup>29</sup> Une autre approche intéressante pour la récupération du catalyseur consiste à la formation de complexes de transfert de charge: (a) Dorian, D.; Magnier-Bouvier, C.; Schulz, E. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1087-1095. (b) Dorian, D.; Schulz, E. *ChemCatChem.* **2011**, *3*, 1880.

Le groupe de Mayoral a été le premier à obtenir des catalyseurs auto-supportés hétérogènes/homogènes formés par des ligands chiraux de type bisoxazoline.<sup>30</sup> Pour cela, ils ont synthétisé des ligands ditopiques (DAX) portant des unités azabisoxazoline (azaBox) chirales sur chaque extrémité; pour former, après coordination à un centre métallique, de polymères linéaires (schéma 1.3.4).



**Schéma 1.3.4:** Synthèse du catalyseur auto-supporté *t*BuDAX-Cu (image réf. 30).

Ces catalyseurs ont été par la suite, testés dans la réaction de cyclopropanation entre le styrène et le éthylidiazooacétate. Les auteurs ont réussi à réaliser jusqu'à 5 cycles avec des excès énantiomériques *-cisl-trans* supérieurs à ceux obtenus avec le ligand *t*BuAzaBox en catalyse homogène (97/92% contre 92/84%). À partir du 6<sup>ème</sup> cycle, les valeurs sont comparables à celles obtenues en catalyse homogène. Un ligand ditopique de type *i*PrDAX en présence de Cu(OTf)<sub>2</sub> fût testé dans l'oxydation allylique de cycloalcènes. Jusqu'à 7 cycles ont pu être réalisés mais les valeurs de rendements et excès énantiomériques sont les mêmes que celles obtenues en catalyse homogène (75-90% et 53-85% respectivement). Finalement, le ligand *i*PrDAX a aussi été utilisé pour la réaction de nitroaldolisation en présence de Cu(OAc)<sub>2</sub>. Différents substrats ont été testés et jusqu'à 11 cycles ont pu être réalisés avec de bons résultats (rendements 77-96% et excès énantiomériques 75-92%).<sup>31</sup>

<sup>30</sup> García, J.I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J.A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4995-4998.

<sup>31</sup> (a) García, J.I.; Herrerías, C.I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J.A.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2691-2700. (b) Angulo, B.A.; García, J.I.; Herrerías, C.I.; Mayoral, J.A.; Miñana, A.C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5525-5532. (c) Aldea, L.; Delso, I.; Hager, M.; Glos, M.; García, J.I.; Mayoral, J.A. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 3417-3422.

## IV. POLYMÈRES DE COORDINATION MÉTALLO-ORGANIQUES AUTO-ASSEMBLÉS

La section précédente, dédiée aux catalyseurs auto-supportés, nous amène tout naturellement à introduire le domaine des polymères métallo-organiques et leurs applications. Traditionnellement, les polymères sont des structures statiques (schéma 1.4.1 a). Pour cela, ces structures sont constituées de macromolécules liées entre elles par des *liaisons covalentes* et donc *irréversibles*.

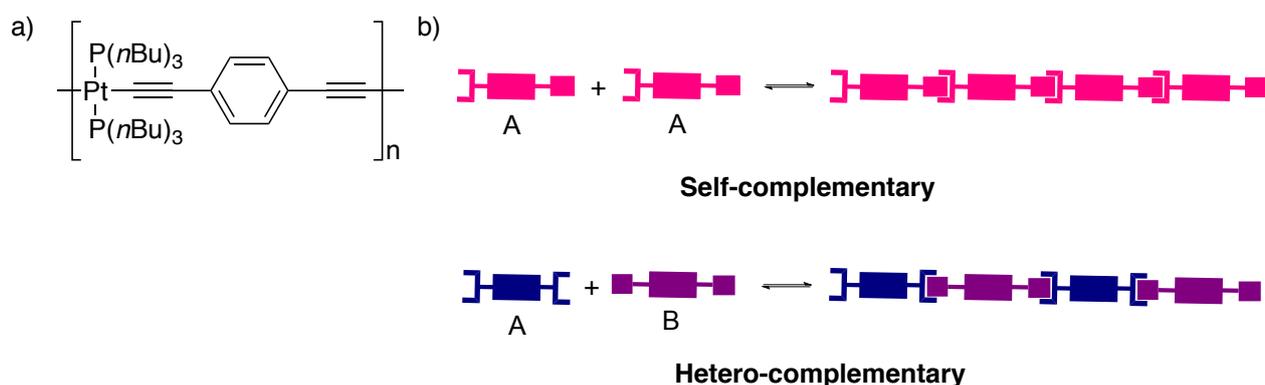
Ces dernières décennies, il y a eu une recrudescence de l'intérêt porté à la chimie dite «dynamique», c'est à dire, une chimie où une liaison spécifique peut être formée ou rompue en réponse à des facteurs externes.<sup>32</sup> Cette capacité de la liaison dynamique à se former/rompre permet le développement de «polymères dynamiques» capables d'adapter leur structure ou composition afin de donner une réponse macroscopique à une contrainte externe.<sup>33</sup> Ainsi, ces polymères dynamiques, aussi appelés supramoléculaires, sont des structures polymériques formées par des *interactions non covalentes réversibles* qui permettent l'assemblage des briques de construction (ligands organiques ditopiques ou polytopiques) pour former des polymères supramoléculaires auto-complémentaires ou hétérocomplémentaires (schéma 1.4.1 b).<sup>34</sup> La polymérisation est un processus d'autoassemblage spontané et comme tel, n'a pas besoin d'un initiateur (ou catalyseur).

---

<sup>32</sup> (a) Rowan, S.J.; Cantrill, S.J.; Cousins, G.R.L.; Sanders, J.K.M.; Stoddart, J.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 898-952. (b) Lehn, J.M. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 151-160. (c) Corbett, P.T.; Leclaire, J.; Vial, L.; West, K.R.; Wietor, J.L.; Sanders, J.K.M., Otto, S. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3652-3711.

<sup>33</sup> Wojtecki, R.J.; Meador, M.A.; Rowan, S.J. *Nature Materials*, **2001**, *10*, 14-27.

<sup>34</sup> Fox, J.D.; Rowan, S.J. *Macromolecules*, **2009**, *42*, 6823-6835.



**Schéma 1.4.1:** a) Exemple de métal-polymère statique. b) En haut, schéma d'un polymère dynamique supramoléculaire homocomplémentaire (autocomplémentaire); en bas, un polymère dynamique supramoléculaire hétérocomplémentaire.

Il existe plusieurs types d'interactions non covalentes intra- et intermoléculaires. Les forces de liaisons varient entre 1 et 120 kJ/mol, les forces de van der Waals étant les plus faibles et la liaison de coordination la plus forte (Tableau 1.4.1).<sup>35</sup>

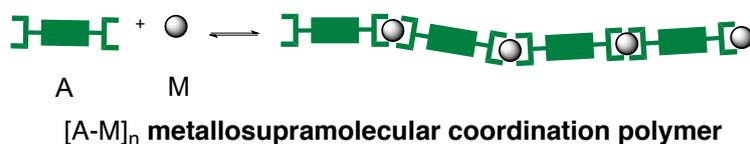
Type de force	Force (kJ/mol)
Van der Waals	1-5
π-donneur-accepteur	7-20
Liaison hydrogène	10-20
Interaction hydrophobique/hydrophilique	12-15
Liaison ionique	12-20
Liaison de coordination	40-120
Liaison covalente	150-1000

**Tableau 1.4.1:** Forces de liaison de différents types d'interaction intra- et intermoléculaires (selon réf. 35).

Mise à part le fait que la liaison de coordination est la liaison non covalente la plus forte, la présence d'un centre métallique dans une architecture polymérique supramoléculaire présente l'avantage de pouvoir exploiter les propriétés physiques (magnétiques, électriques, optiques) intrinsèques aux métaux. Ainsi, l'autoassemblage d'un centre métallique à un ligand ditopique organique par liaison de coordination permet l'obtention de polymères de coordination métal-organiques supramoléculaires (schéma 1.4.2). La possibilité de pouvoir modifier, au besoin, les propriétés ainsi que la morphologie du polymère en fonction du centre métallique choisi ouvre la porte à une

<sup>35</sup> Friese, V.A.; Kurth, D.G. *Curr. Opin. Coll. Int. Sci.* **2009**, *14*, 81-93.

toute nouvelle classe de matériaux.<sup>35,36</sup> Quelques exemples de polymères métal-organiques supramoléculaires présentant de propriétés physiques intéressantes seront exposés pour illustrer le sujet.

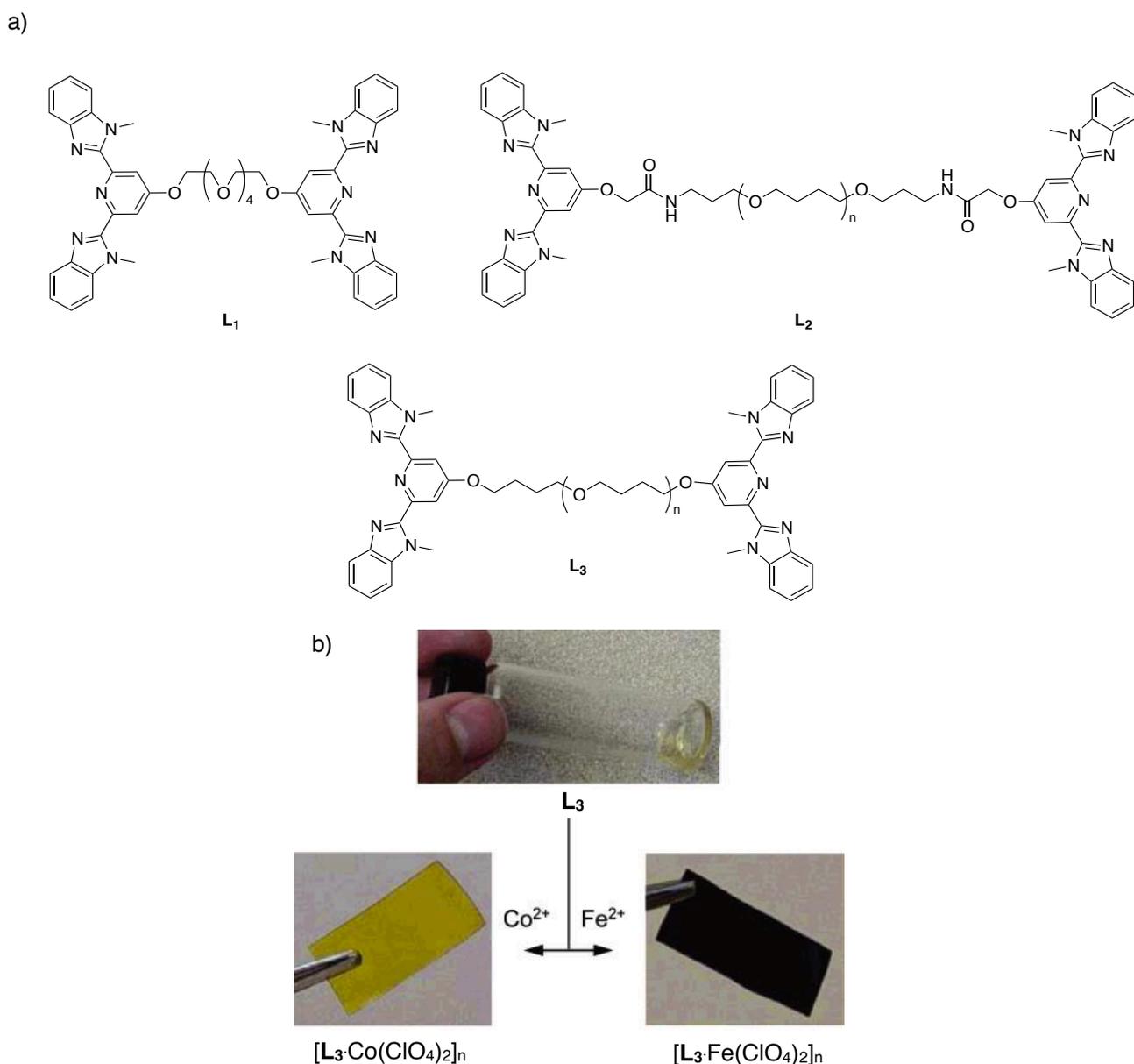


**Schéma 1.4.2:** Polymère de coordination métal-organique supramoléculaire.

Beck *et al.*<sup>37</sup> ont synthétisé et caractérisé des polymères métal-organiques supramoléculaires en utilisant trois ligands ditopiques organiques différents (figure 1.4.1 a) avec des unités 2,6-bis(1'-méthylbenzimidazol)pyridine attachées à chaque extrémité, et plusieurs centres métalliques ( $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ). Le ligand ditopique  $\text{L}_1$  est un solide blanc semi cristallin à température ambiante; tandis que les deux autres ( $\text{L}_2$  et  $\text{L}_3$ ) sont des huiles visqueuses. Ces deux derniers ligands montrent des changements dramatiques de leurs propriétés mécaniques et thermiques une fois le centre métallique additionné au ligand (1:1). En effet, tous les polymères formés avec les ligands  $\text{L}_2$  et  $\text{L}_3$  peuvent être traités pour former des films mécaniquement stables. La figure 1.4.1 b) montre les films obtenus avec le  $\text{Co}^{2+}$  et le  $\text{Fe}^{2+}$ . De plus, les films préparés avec le ligand  $\text{L}_3$  sont de nature élastomérique et suffisamment stables pour suivre une analyse thermomécanique dynamique (ATMD). Cette analyse suggère que la différence de comportement des polymères comportant différents métaux pourrait être due à la nature des interactions métal-ligand, les polymères contenant des centres métalliques plus labiles ( $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ) se comportant différemment à ceux portant de métaux fortement coordinants.

<sup>36</sup> Whittell, G.R.; Hager, M.D.; Schubert, U.S.; Manners, I. *Nature Materials*, **2011**, *10*, 176-188.

<sup>37</sup> Beck, J.B.; Ineman, J.M.; Rowan, S.J. *Macromolecules*, **2005**, *38*, 5060-5068.

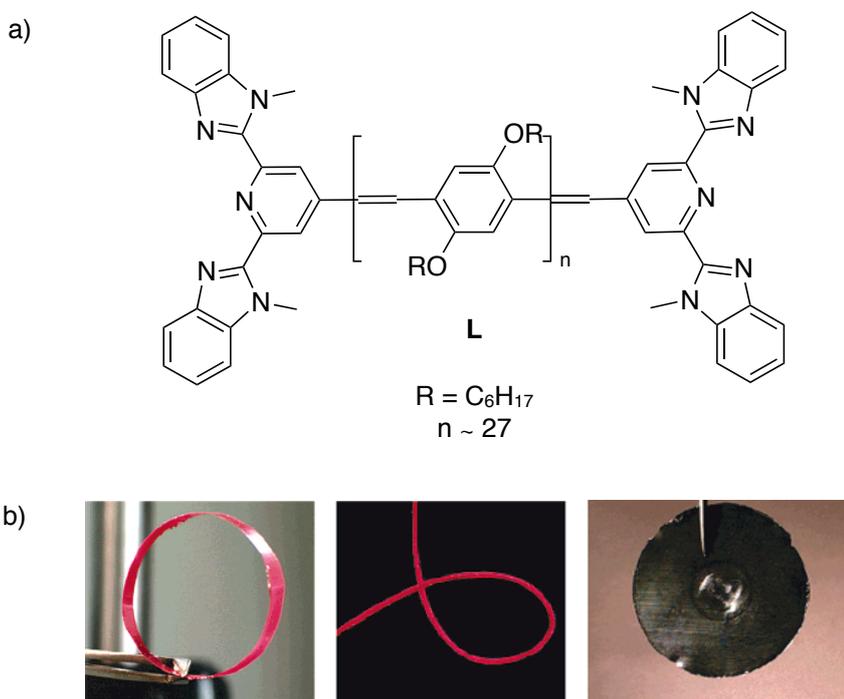


**Figure 1.4.1:** a) Ligands ditopiques  $L_1$ ,  $L_2$  et  $L_3$  utilisés par Beck *et al.* b) Images de l'huile visqueuse  $L_3$ , et des films des polymères  $[L_3 \cdot Co(ClO_4)_2]_n$  et  $[L_3 \cdot Fe(ClO_4)_2]_n$  (image réf. 37).

Knapton *et al.*<sup>38</sup> ont synthétisé des polymères métallo-organiques supramoléculaires formés par des ligands poly(*p*-phénylène éthylène) (PPEs), avec des unités 2,6-bis(1'-méthylbenzimidazolyl)pyridine attachées à chaque extrémité avec différents métaux (figure 1.4.2 a), et démontré que ces matériaux peuvent être facilement traités et transformés en films et fibres mécaniquement stables. Pour cela, ils ont choisi d'utiliser le  $Zn^{2+}$  et le  $Fe^{2+}$  comme centres métalliques du fait de leurs caractéristiques et configurations électroniques différentes. Les polymères sont préparés par ajout de l'ion métallique (dissout dans le  $CH_3CN$ ) à une solution de ligand dans le  $CHCl_3$ . L'ajout du centre métallique entraîne des

<sup>38</sup> Knapton, D.; Rowan, S.J.; Weden, C. *Macromolecules*, **2006**, *39*, 651-657.

changements visuels importants: l'addition de l'ion  $Zn^{2+}$  a comme conséquence l'augmentation instantanée de la viscosité de la solution. L'évaporation du solvant permet d'obtenir une poudre rouge avec des propriétés mécaniques intéressantes. Cette poudre peut-être retraitée et transformée en films stables et en monofilaments. De même, l'ajout des ions  $Fe^{2+}$  à une solution de  $CHCl_3$  contenant le ligand donne lieu à un changement de couleur (mélange vert) ainsi qu'à l'augmentation de la viscosité du mélange. Dans ce cas, la solution verte est directement traitée et transformée en films fins. Ces matériaux (films et filaments) seront utilisés par la suite, dans des études mécaniques et optiques (figure 1.4.2 b).



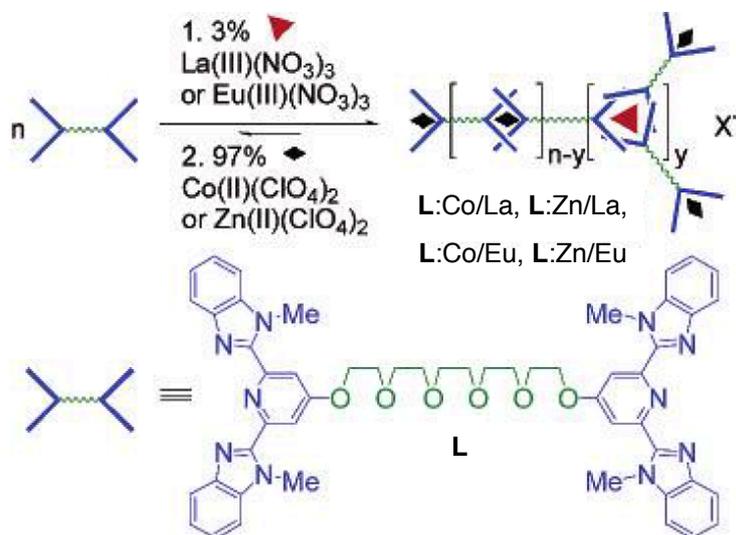
**Figure 1.4.2:** a) Ligands ditopiques utilisés par Knapton *et al.* b) À gauche, film et au centre, fibre du polymère  $[L-Zn(ClO_4)_2]_n$ ; à droite, film du polymère  $[L-Fe(ClO_4)_2]_n$  (image réf. 38).

Le groupe de Rowan a aussi travaillé sur le développement de polymères capables de subir des changements dramatiques comme réponse à une contrainte externe.<sup>39</sup> Pour cela, ils ont synthétisé des ligands ditopiques tridentates bis(2,6-bis(1'-methylbenzimidazolyl)-4-hydroxypyridine) avec un coeur pentaéthylène glycol (**L**). Ces motifs ont été choisis car il a été démontré qu'ils sont capables non seulement de se coordiner à un centre métallique avec un ratio de 2:1 mais aussi avec un ratio 3:1,<sup>40</sup> ce qui permettrait l'utilisation des métaux du groupe des lanthanides. Ainsi, les ligands ditopiques

<sup>39</sup> Beck, J.B.; Rowan, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13922-13923.

<sup>40</sup> Piguet, C.; Bünzli, J.-C.G.; Bernardinelli, G.; Hopfgartner, G.; Williams, A.F. *J. Alloys. Compd.* **1995**, *225*, 324-330.

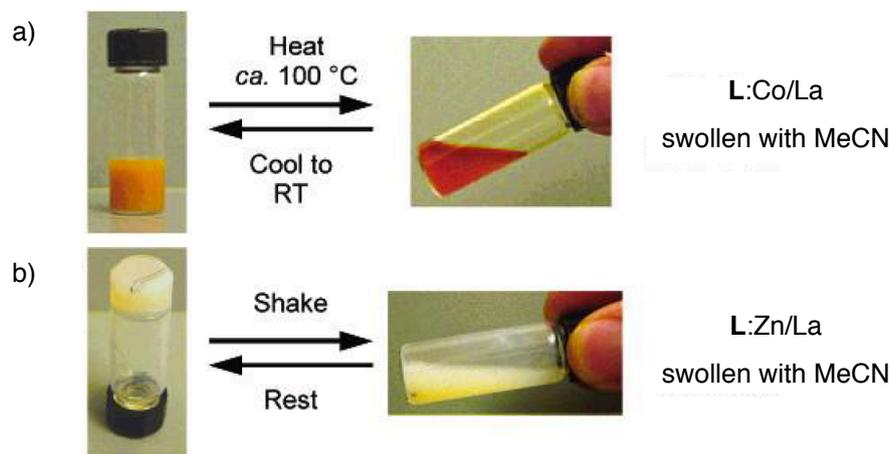
ont été mélangés dans un premier temps, aux ions  $Zn^{2+}$  ou  $Co^{2+}$  pour former des chaînes polymériques linéaires par autoassemblage; et dans un deuxième temps, aux ions  $La^{3+}$  ou  $Eu^{3+}$  pour former des chaînes secondaires réticulaires. Les quatre gels polymériques susceptibles de se former sont **L:Co/La**, **L:Zn/La**, **L:Co/Eu** et **L:Zn/Eu** (schéma 1.4.3).



**Schéma 1.4.3:** Ligand et stratégie de synthèse utilisés pour la préparation de polymères mixtes de métaux de transition/lanthanides (image réf. 39).

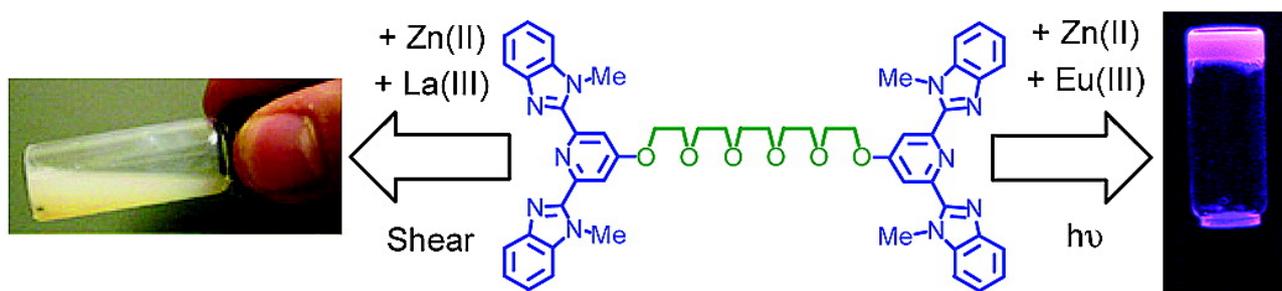
Les solutions des systèmes contenant du  $Zn^{2+}$  présentent une légère coloration blanche, tandis que les polymères comportant du  $Co^{2+}$  sont oranges, ce qui indique la coordination de l'ion cobalt. Les quatre gels présentent un comportement thermique intéressant. Par exemple, le polymère **L:Co/La** peut être chauffé jusqu'à  $100^\circ C$ , température à laquelle une transition réversible de type sol-gel est observée (figure 1.4.3 a). À cette température, la couleur orange de la solution persiste, ce qui indique que ce sont les interactions La-ligand qui sont cassées thermiquement. De plus, ces matériaux présentent aussi des propriétés mécaniques sous la forme d'un comportement thixotropique. La figure 1.4.3 b) montre le comportement thixotropique<sup>41</sup> du polymère **L:Zn/La**.

<sup>41</sup> La thixotropie est une propriété physique présente dans certains fluides, gels ou mélanges renfermant des solides. Elle peut être définie comme la diminution de la viscosité d'un liquide au fil du temps sous une contrainte externe constante. Les liquides présentant cette propriété peuvent donc passer de l'état liquide à l'état solide et inversement.



**Figure 1.4.3:** a) Propriété thermique du polymère L:Co/La. b) Propriété mécanique (thixotropie) du polymère L:Zn/La (image réf. 39).

Les ions  $\text{Eu}^{3+}$  peuvent présenter une luminescence importante en présence du ligand adéquat. Les ligands ditopiques utilisés dans cette étude se comportent comme des «antennes» pour cet ion métallique, ce qui permettrait l'utilisation de ce type de polymères comme matériaux photo- ou électroluminescents. La figure 1.4.4 montre le polymère L:Zn/Eu luminescent.

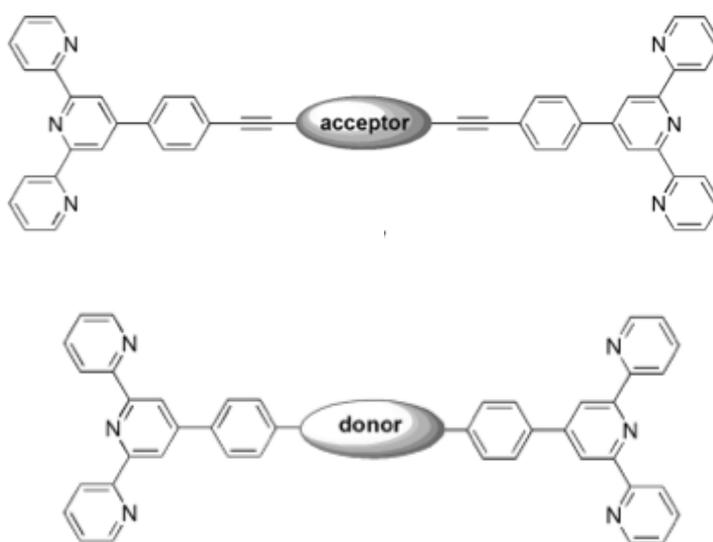


**Figure 1.4.4:** À droite, image du gel polymère photoluminescent L:Zn/Eu (image réf. 39).

Tous ces exemples de la littérature montrent des polymères métallo-organiques de type  $[\text{A-M}]_n$ , c'est à dire, des structures polymériques formées par un même ligand ditopique coordonné à un centre métallique avec un ratio 1:1, de manière spontanée. En effet, les exemples de copolymères métallo-organiques, où au moins deux ligands ditopiques distincts sont utilisés sont rares.

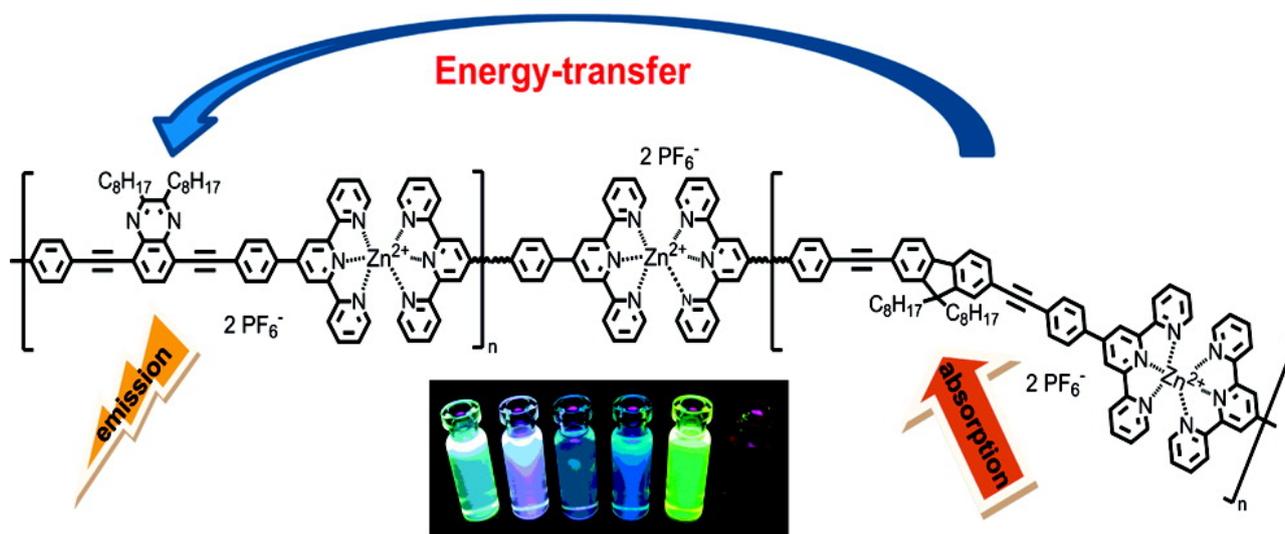
Le groupe de Schubert a réussi à synthétiser deux copolymères métallo-organiques de  $\text{Zn}^{2+}$  formés par deux ligands ditopiques conjugués distincts, le premier avec un coeur électro-donneur et le deuxième, avec un coeur électro-accepteur, chacun portant des

unités terpyridines à chaque extrémité (figure 1.4.5).<sup>42</sup> Les copolymères obtenus devraient être capables de réaliser un transfert d'énergie du ligand contenant le coeur donneur vers le ligand contenant le coeur accepteur (figure 1.4.6). Ces composés ont été synthétisés en mélangeant les deux ligands ditopiques (1:1) et l'ion métallique de façon à obtenir de copolymères métallo-organiques avec 50% de chaque ligand. Cependant, aucune analyse concluante n'a pu être réalisée pour vérifier l'assemblage alterné des ligands. Les auteurs ont donc conclu qu'une distribution **aléatoire** des ligands avait lieu tout au long du polymère. Les propriétés électrochimiques et photophysiques de ces deux copolymères ont été étudiées par la suite.



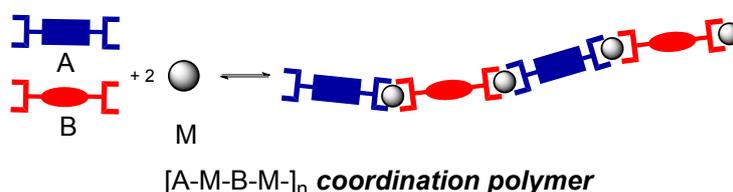
**Figure 1.4.5:** Ligands ditopiques conjugués avec des unités terpyridines. En haut, le ligand avec le coeur accepteur; en bas, le ligand avec le coeur donneur(image réf. 42).

<sup>42</sup> Schlütter, F.; Wild, A.; Winter, A.; Hager, M.D.; Baumgaertel, A.; Friebe, C.; Schubert, U.S. *Macromolecules*, **2010**, *43*, 2759-2771.



**Figure 1.4.6:** Transfert d'énergie du ligand avec le coeur donneur vers le ligand possédant le coeur accepteur (image réf. 42).

La synthèse contrôlée d'un copolymère de coordination du type  $[A-M-B-M]_n$  (schéma 1.4.4) où les ligands ditopiques s'autoassemblent aux centres métalliques de façon alternée tout au long du polymère reste donc un défi.



**Schéma 1.4.4:** Copolymère de coordination métallo-organique supramoléculaire.

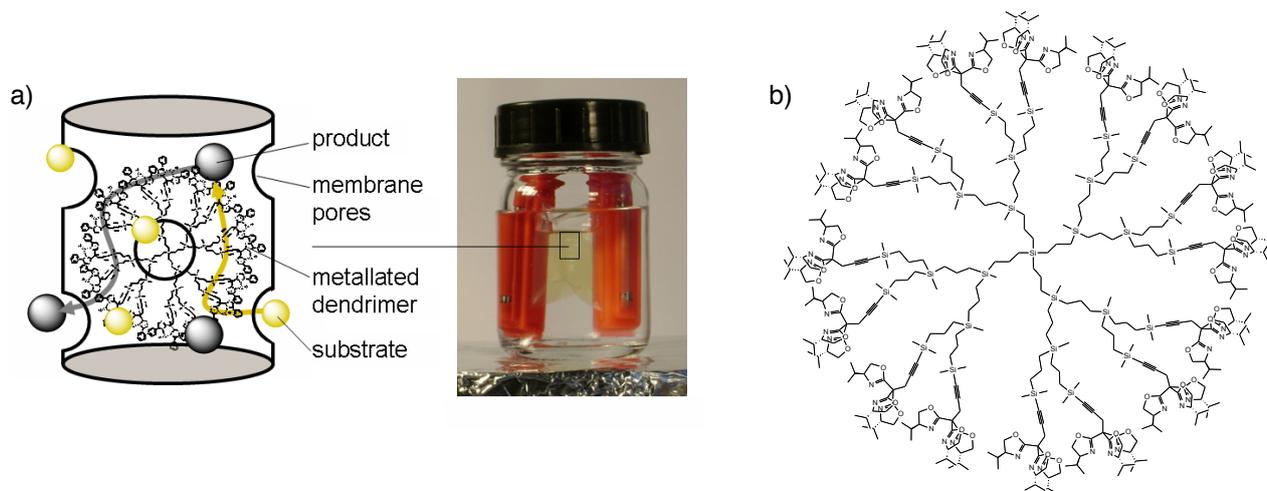
## V. PRÉSENTATION DES TRAVAUX PRÉCÉDENTS AU SEIN DU LABORATOIRE

Une brève description des travaux déjà réalisés au laboratoire qui nous ont mené au développement des recherches décrites dans cette thèse est faite dans cette partie.

Une des thématiques de recherche du laboratoire est la conception de nouveaux ligands polydentates chiraux de haute symétrie et leur utilisation en catalyse asymétrique.

Les systèmes développés comportent notamment des ligands carbène-oxazoline<sup>43</sup> et trisoxazolines.<sup>44</sup>

Suite à l'essor qu'a connu la catalyse asymétrique recyclable ces dernières années, le laboratoire s'est aussi intéressé à l'étude des systèmes où le catalyseur est récupéré en fin de réaction avant d'être réutilisé dans un nouveau cycle catalytique. Ainsi, des dendrimères comportant des unités bis- et trisoxazolines ont été synthétisés<sup>45</sup> pour former des catalyseurs en présence de Cu(II). Ensuite, ces systèmes catalytiques ont été immobilisés dans une membrane (figure 1.5.1) et utilisés dans des réactions d' $\alpha$ -amination de  $\beta$ -cétoesters et la réaction dite de Henry. Dans les deux cas, c'est le catalyseur portant les unités bisoxazolines qui présente une sélectivité et activité catalytique supérieures. De la même manière, des catalyseurs formés avec des dendrimères de deuxième génération ont été synthétisés. Les résultats obtenus montrent que, encore une fois, ce sont les catalyseurs comportant les motifs bisoxazolines qui donnent une bonne reproductibilité et les meilleurs résultats.



**Figure 1.5.1:** a) A gauche, un schéma représentant le catalyseur à l'intérieur de la membrane et la façon dont la réaction catalytique a lieu. A droite, l'installation utilisée pour le déroulement de la réaction. b) Exemple de dendrimère synthétisé. La figure montre un dendrimère avec des motifs trisoxazoline (image réf. 45).

En réponse aux travaux faits dans le domaine de la catalyse asymétrique recyclable en phase hétérogène/homogène avec des polymères de coordination, et afin de

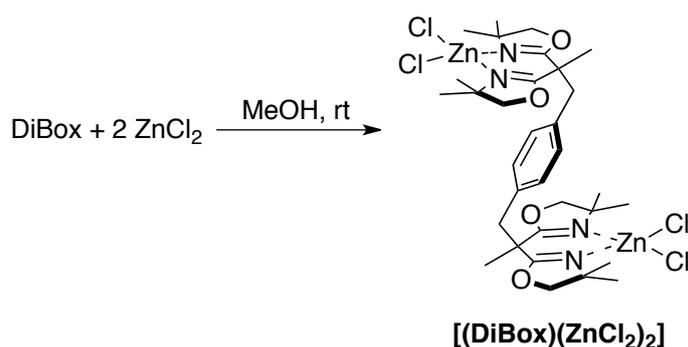
<sup>43</sup> (a) César, V.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Gade, L.H. *Organometallics*, **2002**, *21*, 5204-5208. (b) Gade, L.H.; César, V.; Bellemin-Lapponnaz, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1014-1017.

<sup>44</sup> (a) Bellemin-Lapponnaz, S.; Gade, L.H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 3473-3475. (b) Dro, C.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Welter, R.; Gade, L.H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4479-4482.

<sup>45</sup> Gaab, M.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Gade, L.H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5450-5462.

comprendre le comportement de ces espèces en solution et à l'état solide, le laboratoire a entrepris, dès 2009, l'étude de la chimie de coordination de ligands ditopiques dotés d'unités oxazolines en synthétisant des complexes de nickel, cuivre et zinc.

En utilisant la stratégie de synthèse mise au point par le laboratoire pour attacher un ou deux «bras» au pont carbone reliant les deux fragment oxazolines,<sup>46</sup> le ligand ditopique bisoxazoline (DiBox) fût synthétisé en une étape.<sup>47</sup> Les complexes  $[(\text{DiBox})(\text{ZnCl}_2)_2]$  ont particulièrement suscité notre intérêt. La réaction d'un équivalent de  $\text{ZnCl}_2$  avec un demi équivalent de ligand DiBox dans le méthanol, conduit à la formation d'un complexe dinucléaire stable à l'air (Schéma 1.5.1). La complexation du ligand ditopique a été confirmé par RMN, IR et MS. L'analyse IR, quant à elle, indique que les oxazolines sont bien coordonnées au centre métallique en raison d'un léger déplacement de la bande de vibration  $\nu_{(\text{CN})}$  de  $7 \text{ cm}^{-1}$ .

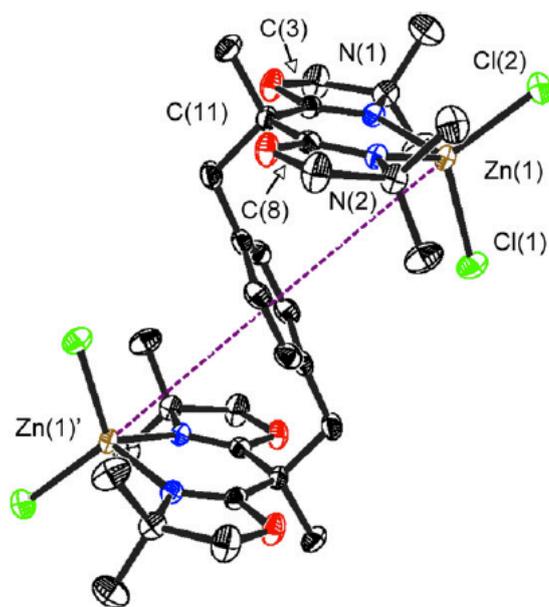


**Schéma 1.5.1:** Synthèse du complexe dinucléaire de Zn.

Après cristallisation dans un système de solvants acétone/MeOH, des monocristaux adaptés à l'étude par diffraction des rayons X (DRX) ont été obtenus. La figure 1.5.2 montre la structure cristallographique du complexe  $[(\text{DiBox})(\text{ZnCl}_2)_2]$  ainsi que quelques valeurs de longueurs de liaison et angles.

<sup>46</sup> Seitz, M.; Capacchione, C.; Bellemin-Laponnaz, S.; Wadepohl, H.; Ward, B.D.; Gade, L.H. *Dalton Trans.* **2006**, 193-202.

<sup>47</sup> Nano, A.; Brelot, L.; Rogez, G.; Maisse-François, A.; Bellemin-Laponnaz, S. *Inorg. Chim. Acta*, **2011**, 376, 285-289.



**Figure 1.5.2:** Structure moléculaire du complexe dinucléaire [(DiBox)(ZnCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]. Longueurs de liaison (Å) et angles (°) sélectionnés: Zn(1)–Cl(1), 2.2457(6); Zn(1)–Cl(2), 2.2295(6); Zn(1)–N(1), 2.0296(16); Zn(1)–N(2), 2.0336(17); Cl(1)–Zn(1)–Cl(2), 113.50(2); N(1)–Zn(1)–N(2), 90.72(7); Zn(1)–N(1)–C(3)–C(11), 5.4(3); N(1)–C(3)–C(11)–C(8), 3.0(3); Zn(1)–Zn(1)', 8.9627(6). Transformation symétrique utilisée pour générer les atomes équivalents:  $-x + 1, -y + 1, -z + 1$ . Les atomes H ont été omis par soucis de clarté (image réf. 47).

La suite logique à ces travaux était d'étendre nos champs d'investigation sur des polymères dinucléaires *chiraux* et ainsi pouvoir étudier leur chimie de coordination et leur comportement en solution, en espérant qu'elles soient semblables à celles observées pour les complexes dinucléaires non chiraux. De plus, ces mêmes polymères de coordination chiraux seraient testés en catalyse asymétrique recyclable hétérogène/homogène.

## VI. PRÉSENTATION DES RESULTATS

La première partie de ce manuscrit (chapitre 2) sera consacrée à la description de la synthèse des molécules organiques. Tout d'abord, nous décrirons les synthèses détaillées des différentes bisoxazolines utilisées. Ensuite, nous montrerons que la stratégie générale adoptée pour la synthèse de ligands polydentates nous a permis de construire toute une collection de ligands. Notamment, des ligands di-, tri- et tétra- topiques portant des unités bisoxazolines.

Le chapitre 3 traitera de la catalyse asymétrique recyclable. Ainsi, nous présenterons de tests catalytiques réalisés avec les ligands polytopiques synthétisés. Spécialement, dans les réactions d' $\alpha$ -amination de  $\beta$ -cétoesters, benzoylation de diols et la réaction de

Henry. Nous relaterons la méthode choisie pour le recyclage du catalyseur qui nous a permis de réaliser plusieurs cycles catalytiques et la démarche suivie pour détecter le ligand le plus performant. Nous tenterons aussi de comprendre la nature du complexe catalytique actif par des études d'effet non-linéaire, de dédoublement cinétique, des titration UV-vis, des mesures du taux de Cu(II) non coordonné ainsi que par diffraction des rayons X (DRX).

Le dernier chapitre (chapitre 4) sera centré sur la conception des polymères de coordination métallo-organiques énantiopurs et racémiques. Pour commencer, nous montrerons l'importance que les ligands chiraux ont dans l'autoassemblage de ces espèces, avant d'expliquer la démarche suivie pour la construction des polymères de Zn(II) et Cu(II), ainsi que les différentes techniques d'analyses employées pour l'étude de ces systèmes. Pour finir, nous traiterons des problèmes rencontrés lors de l'utilisation du Cu(I) dans la synthèse de polymères racémiques.

## **-CHAPITRE 2-**

# **Synthèse de bisoxazolines et de ligands polytopiques chiraux**

<b>I. GÉNÉRALITÉS .....</b>	<b>33</b>
<b>II. SYNTHÈSE DES BISOXAZOLINES.....</b>	<b>33</b>
1. Synthèse des unités bisoxazolines avec un pont méthylène monosubstitué....	34
2. Synthèse de l'unité bisoxazoline avec un pont méthylène non substitué.....	36
<b>III. STRATÉGIE DE SYNTHÈSE DE LIGANDS POLYTOPIQUES CHIRAUX.....</b>	<b>37</b>
1. Synthèse des ligands polytopiques avec des bisoxazolines portant un pont méthylène monosubstitué.....	37
2. Synthèse du ligand ditopique avec des bisoxazolines portant un pont méthylène non substitué.....	41
<b>IV. CONCLUSION.....</b>	<b>45</b>



## Chapitre 2: Synthèse de bisoxazolines et de ligands polytopiques chiraux

### I. GÉNÉRALITÉS

Dans ce chapitre nous décrirons la synthèse des bisoxazolines de symétrie  $C_2$  utilisées dans la conception des ligands chiraux. Ensuite, nous montrerons la stratégie de synthèse générale adoptée pour la synthèse de ligands polytopiques, notamment, des ligands di-, tri- et tétra- topiques.

### II. SYNTHÈSE DES BISOXAZOLINES

Le protocole classique utilisé pour synthétiser une bisoxazoline consiste à construire les cycles oxazolines en partant d'un dérivé d'acide malonique symétrique mono- ou bi-substitué et de deux équivalents d'un aminoalcool optiquement actif pour former la diamide correspondante. La formation de cet intermédiaire est une étape cruciale puisque à partir de là, plusieurs stratégies de synthèse peuvent être envisagées pour l'obtention de la bisoxazoline finale. La première méthode, utilisée par Corey, consiste en une «dichloration» de l'intermédiaire diamide en présence de  $\text{SOCl}_2$ , pour ensuite réaliser une cyclisation en milieu basique.<sup>1</sup> Alternativement, les groupements -OH de l'intermédiaire diamide peuvent aussi être activés par le chlorure de mésyl (ou tosyl). L'étape de cyclisation peut également être réalisée dans d'autres conditions réactionnelles, comme par exemple, en utilisant le  $\text{Bu}_2\text{SnCl}$  dans le xylène à reflux (protocole Masamune)<sup>2</sup> ou en présence de  $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$  (employée par Evans).<sup>3</sup> D'autres méthodes permettent de cycliser directement l'intermédiaire diamide en utilisant des réactifs de déshydratation, mais elles font appel à des conditions réactionnelles beaucoup plus sophistiquées.<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> Corey, E.J.; Imai, N.; Zhang, H.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728-730.

<sup>2</sup> (a) Lowentahl, R.E.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005. (b) Lowentahl, R.E.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373. (c) Desimoni, G.; Faita, G.; Mella, M. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 13649-13654.

<sup>3</sup> (a) Evans, D.A.; Woerpel, K.A.; Hinman, M.M.; Fraul, M.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726-728 (b) Evans, D.A.; Woerpel, K.A.; Scott, M.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 430-432.

<sup>4</sup> Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K.A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561-4651.

## 1. Synthèse des unités bisoxazolines avec un pont méthylène monosubstitué

La synthèse de l'unité bisoxazoline **3a** a été réalisée en utilisant la méthode classique employée au laboratoire.<sup>5</sup> Elle comporte trois étapes: la formation d'un intermédiaire diamide, l'activation de cette même molécule et la cyclisation permettant la formation de deux cycles oxazolines (schéma 2.2.1).

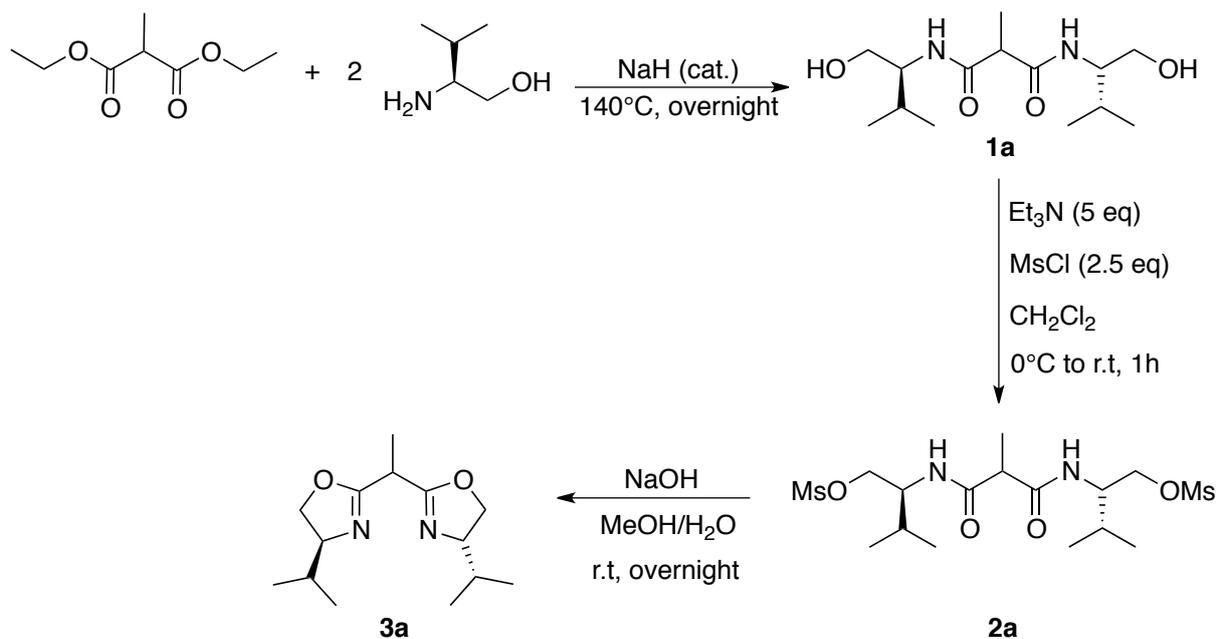


Schéma 2.2.1: Synthèse de l'unité bisoxazoline **3a** de configuration (S,S).

La première étape de cette synthèse permet la formation de la diamide **1a** par condensation entre un  $\beta$ -aminoalcool, le (S)-Valinol,<sup>6</sup> et le diéthyl méthylmalonate en présence d'une quantité catalytique d'hydrure de sodium. La réaction est effectuée sans solvant.

La deuxième étape consiste en une activation des groupement -OH par le chlorure de mésyl, formant ainsi une molécule avec des bons groupements partants (**2a**). La présence de ces groupements permet la formation des cycles oxazolines (**3a**) par une réaction de cyclisation en milieu basique. Les bruts réactionnels obtenus à la fin des deux premières étapes ont été engagés dans les étapes suivantes sans purification préalable.

<sup>5</sup> Dagorne, S.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Welter, R. *Organometallics*, **2004**, *23*, 3053-3061.

<sup>6</sup> Le (S)-Valinol est obtenu après réduction de l'acide aminé correspondant en utilisant la méthode suivante.: Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5517-5518.

Le composé **3a** a été obtenu avec un rendement final, pour les trois étapes, de 58% sous forme d'huile incolore après distillation sous vide.

Le schéma 2.2.1 montre la synthèse de la bisoxazoline de configuration (*S,S*). Le composé de configuration opposée (**3a'**), (*R,R*), a aussi été synthétisé avec un rendement final de 54%.

L'unité bisoxazoline **3b** a été synthétisée en utilisant une variante de la méthode employée pour **3a**.<sup>7</sup> Celle-ci comporte uniquement deux étapes, l'activation des groupements -OH se faisant *in situ* (schéma 2.2.2).

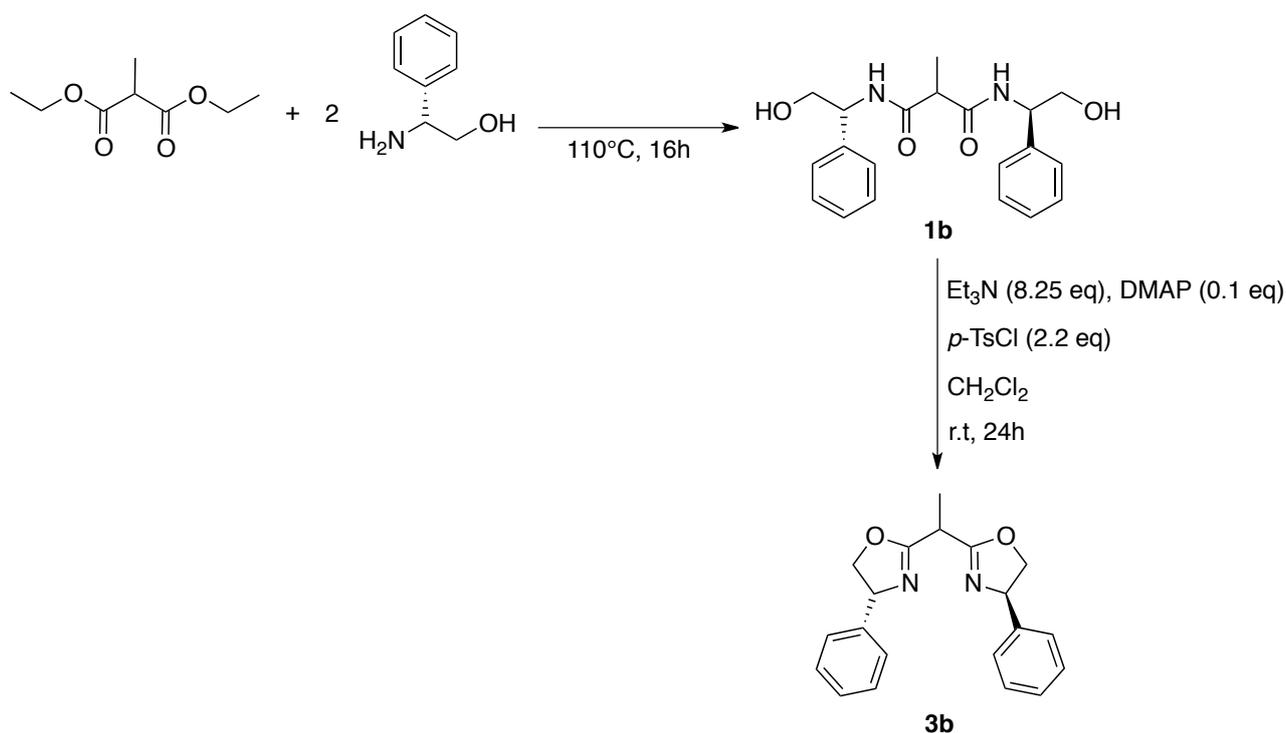


Schéma 2.2.2: Synthèse de l'unité bisoxazoline **3b** de configuration (*R,R*).

La diamide **1b** est formée après condensation entre le β-aminoalcool (*R*)-Phénylglycinol<sup>8</sup> et le diéthyl méthylmalonate. La réaction est effectuée sans solvant. Le composé **1b** est engagé dans l'étape suivante sans purification préalable.

<sup>7</sup> (a) Bourguignon, J.; Bremberg, U.; Dupas, G.; Hallman, K.; Hagberg, L.; Hortala, L.; Levacher, V.; Lutsenko, S.; Macedo, E.; Moberg, C.; Quéguiner, G.; Rahm, F. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 9583-9589. (b) Foltz, C.; Stecker, B.; Marconi, G.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9912-9923

<sup>8</sup> Le (*R*)-Phénylglycinol est obtenu après réduction de l'acide aminé correspondant en utilisant la méthode suivante.: Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5517-5518.

La deuxième étape consiste en une réaction de tosylation des groupement -OH suivie d'une cyclisation. La bisoxazoline **3b** est obtenue sous forme d'huile jaune après purification sur colonne de silice avec un rendement final, pour les deux étapes, de 42%.

## 2. Synthèse de l'unité bisoxazoline avec un pont méthylène non substitué

La synthèse de la bisoxazoline **3c** s'est révélée plus compliquée que les synthèses des bisoxazolines précédentes. En effet, plusieurs tentatives ont été réalisées en utilisant la même stratégie de synthèse que celle employée pour **3a**. À chaque essai, un mélange presque indissociable de bisoxazoline et d'impuretés était obtenu. Après plusieurs purifications successives, le produit **3c** était isolé avec un très faible rendement (inférieur à 10%).

C'est pourquoi une autre méthode de synthèse a été adaptée.<sup>9</sup> Celle-ci comporte trois étapes, la première étant la même que celle de la méthode utilisée pour la bisoxazoline **3a** (schéma 2.2.3).

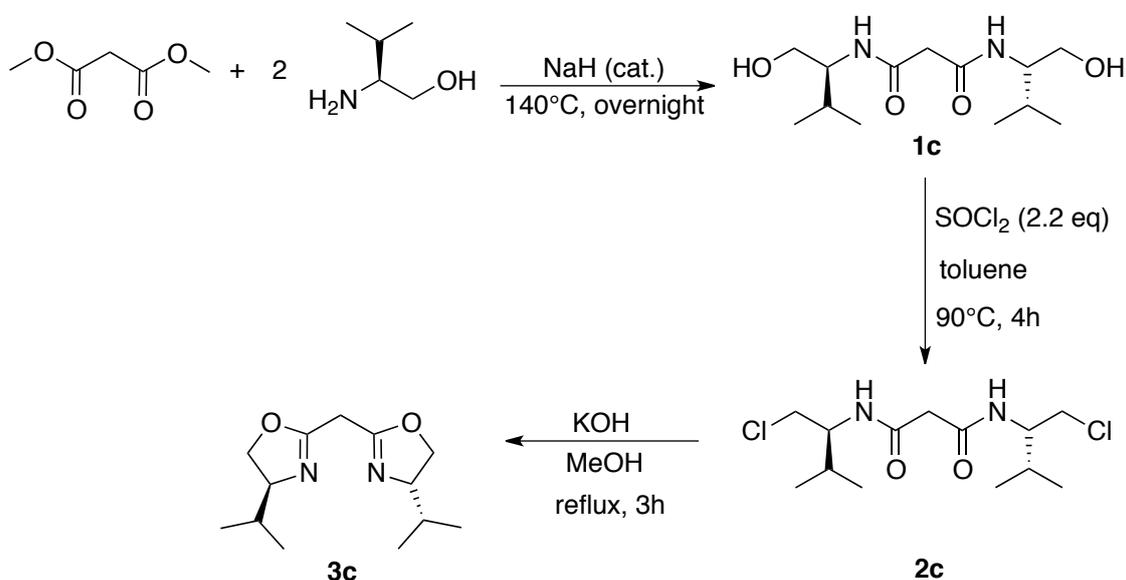


Schéma 2.2.3: Synthèse de l'unité bisoxazoline **3c** de configuration (S,S).

<sup>9</sup> Campbell, C.D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 797-811.

La diamide **1c** est préparée en faisant réagir un  $\beta$ -aminoalcool, le (*S*)-Valinol,<sup>10</sup> et le diméthylmalonate en présence d'une quantité catalytique d'hydrure de sodium. La réaction est effectuée sans solvant.

La deuxième étape consiste en une double chloration dans le toluène de l'intermédiaire diamide pour former le composé **2c**. Cette nouvelle molécule subit une double cyclisation en milieu basique, pour former la bisoxazoline désirée. Les bruts réactionnels obtenus à la fin des deux premières étapes ont été engagés dans les étapes suivantes sans purification préalable. Uniquement le composé **3c** a été obtenu avec un rendement final, pour les trois étapes, de 57% sous forme de solide cristallin jaune après une distillation sous vide.

La bisoxazoline de configuration (*R,R*) (**3c'**) a aussi été synthétisée avec un rendement final de 50%.

### III. STRATÉGIE DE SYNTHÈSE DE LIGANDS POLYTOPIQUES CHIRAUX

À partir de ces trois bisoxazolines chirales, divers ligands polytopiques ont pu être synthétisés. Une première stratégie de synthèse a été mise au point pour la construction des ligands avec les unités bisoxazolines portant un pont méthylène substitué. Cette approche nous a permis d'assembler sept ligands différents. Une deuxième méthode a été employée pour l'obtention d'un ligand ditopique conjugué formé par les unités bisoxazolines avec un pont méthylène non substitué.

#### ***1. Synthèse des ligands polytopiques avec des bisoxazolines portant un pont méthylène monosubstitué***

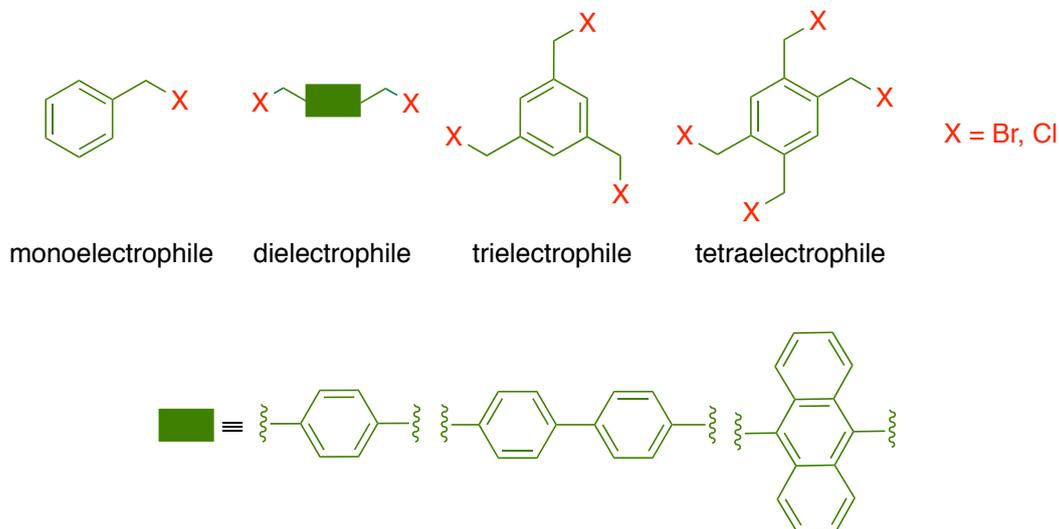
La stratégie de synthèse mise au point pour la construction de ligands polytopiques repose sur une méthode synthétique déjà utilisée au laboratoire dans des travaux précédents.<sup>11</sup> Celle-ci consiste en la fonctionnalisation d'une bisoxazoline par un espaceur électrophile. Cet espaceur peut comporter un ou plusieurs carbones électrophiles. Ainsi, des ligands mono- di-, tri- et tétra- topiques ont été synthétisés à partir des espaceurs

---

<sup>10</sup> Le (*S*)-Valinol est obtenu après réduction de l'acide aminé correspondant en utilisant la méthode suivante: Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5517-5518.

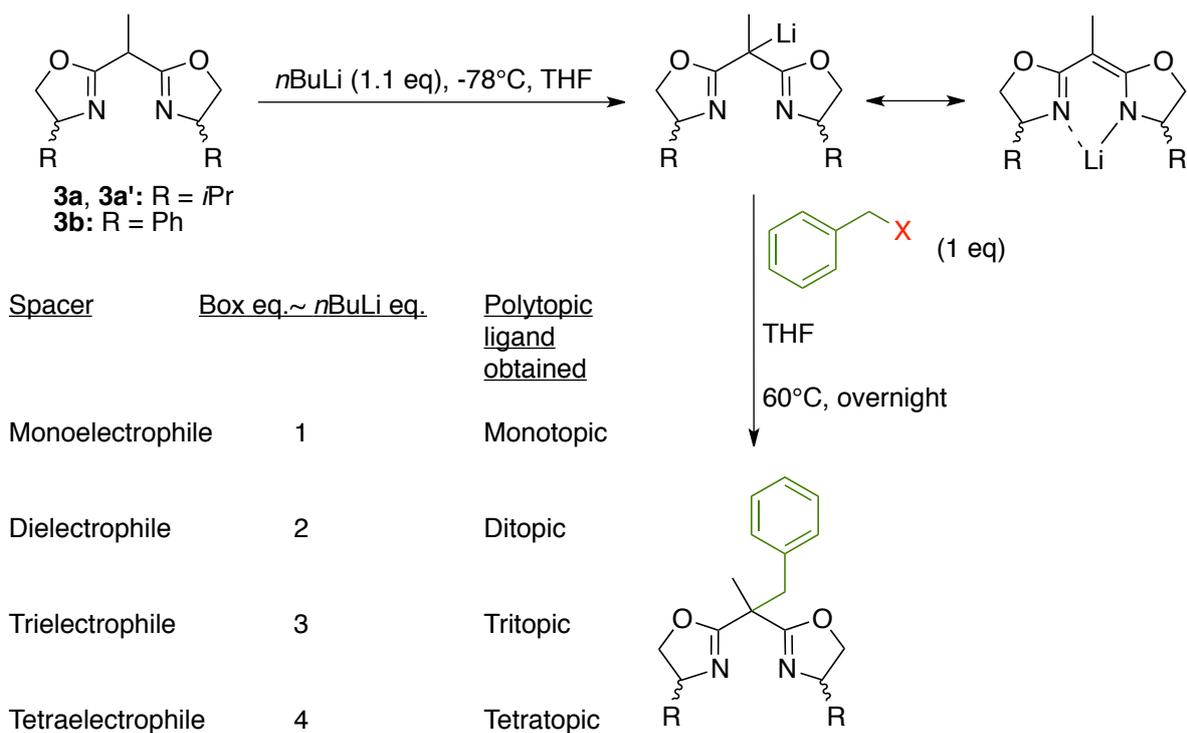
<sup>11</sup> (a) Seitz, M.; Capacchione, C.; Bellemin-Laponnaz, S.; Wadepohl, H.; Ward, B.D.; Gade, L.H. *Dalton Trans.* **2006**, 193-202 (b) Nano, A.; Brelot, L.; Rogez, G.; Maisse-François, A.; Bellemin-Laponnaz, S. *Inorg. Chim. Acta*, **2011**, *376*, 285-289.

mono- di-, tri- et tétra- électrophiles, respectivement (figure 2.3.1). Le nombre requis de bisoxazolines à fonctionnaliser est égal au nombre de carbones électrophiles présents sur l'espaceur utilisé (schéma 2.3.1).



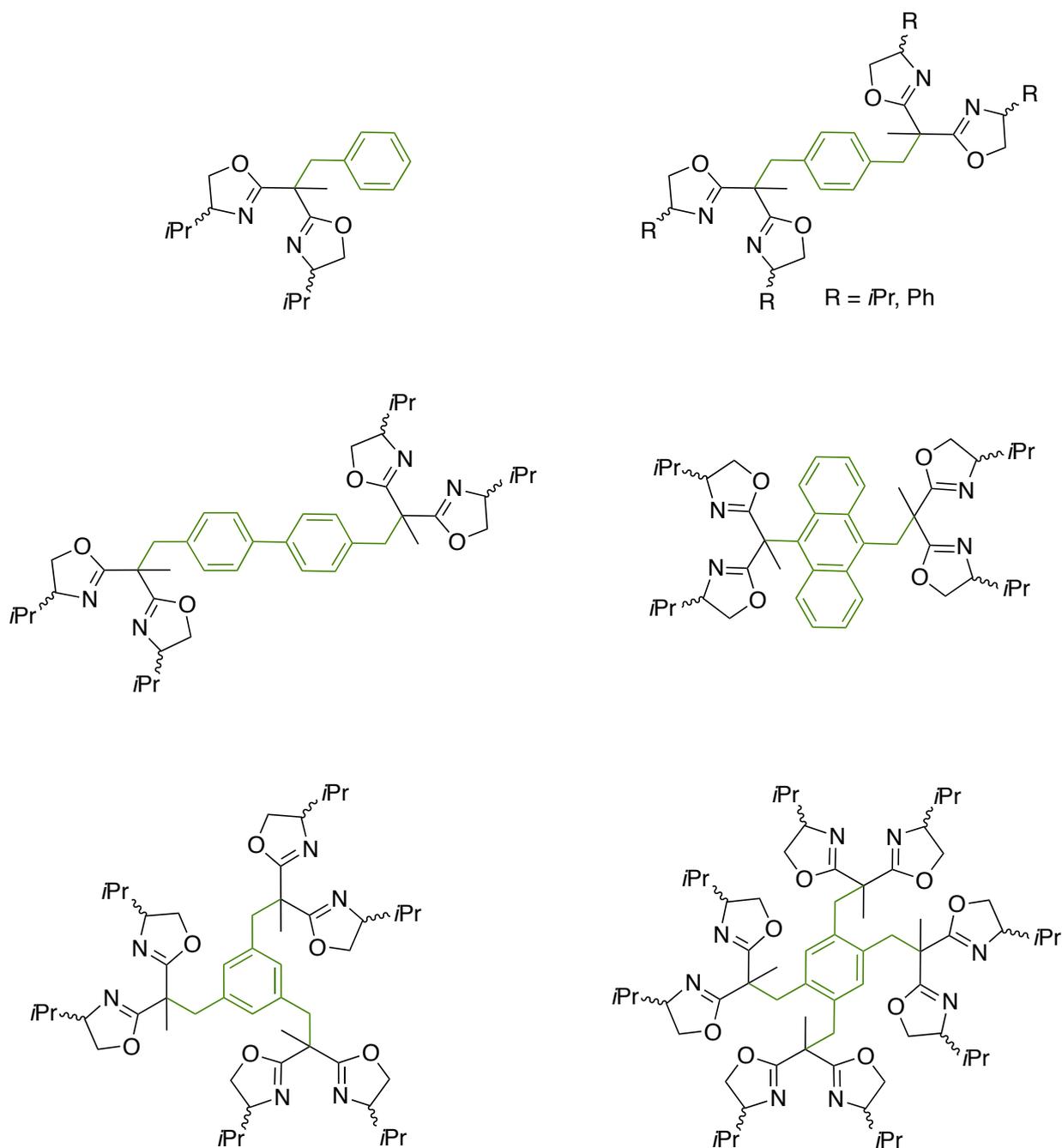
**Figure 2.3.1:** Différents types d'espaceurs électrophiles utilisés pour la synthèse des ligands polytopiques.

La synthèse des ligands polytopiques comporte une seule étape consistant en la déprotonation de la bisoxazoline chirale en présence de  $n\text{Buli}$  à  $-78^\circ\text{C}$ , suivi de l'ajout, à température ambiante, de l'espaceur électrophile (schéma 2.3.1). Un équivalent d'espaceur est toujours utilisé tandis que le nombre d'équivalents de bisoxazoline dépend du ligand polytopique souhaité.



**Schéma 2.3.1:** Stratégie de synthèse générale employée pour la construction de ligands polytopiques. L'espaceur, ainsi que le nombre d'équivalents de bisoxazolines et de  $n\text{BuLi}$  nécessaires pour la synthèse d'un ligand polytopique donné sont indiqués. Ici, c'est la synthèse d'un ligand monotopique qui est représentée.

De cette manière sept ligands différents ont été synthétisés, dont un monotopique, quatre ditopiques, un tritopique et un dernier tétratopique. Pour cela, six espaceurs formés des molécules aromatiques de type phényle, *p*-xylène, biphényle et anthracène ont été utilisés (figure 2.3.2).

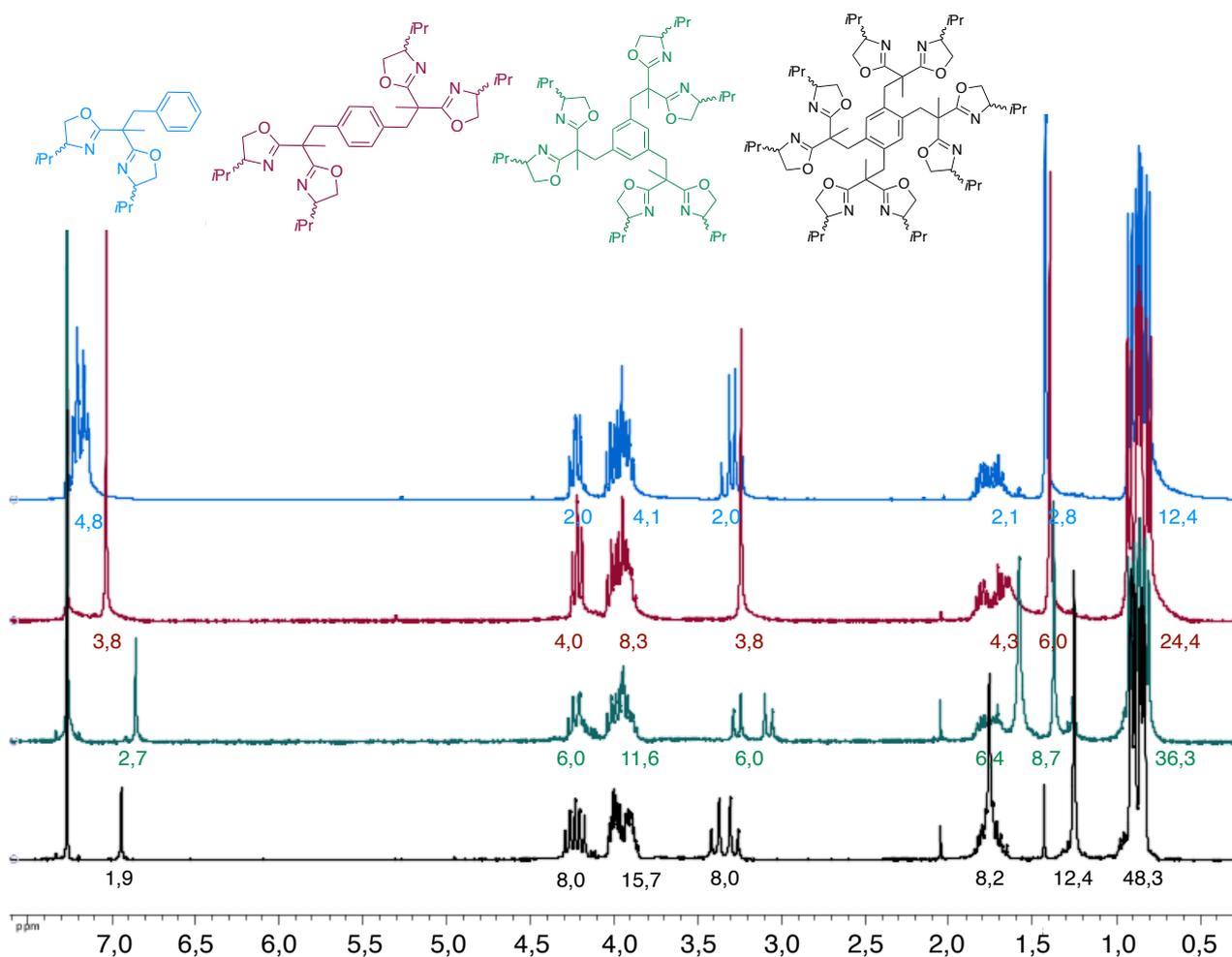


**Figure 2.3.2:** Ligands synthétisés en utilisant la stratégie de synthèse générale. En vert, les espacesurs.

Tous les ligands ont été obtenus après purification par colonne de silice sous forme d'huile visqueuse incolore ou jaunâtre, à exception du ligand avec le coeur anthracène qui lui est un solide jaune. Les rendements sont tous supérieurs à 45%.

De plus, les techniques d'analyses habituelles (RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , IR, MS et microanalyses) confirment bien la formation des ligands polytopiques attendus.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  de quatre ligands différents sont présentés ci-dessous pour montrer que la stratégie de synthèse mise au point nous permet en effet d'obtenir les composés souhaités.

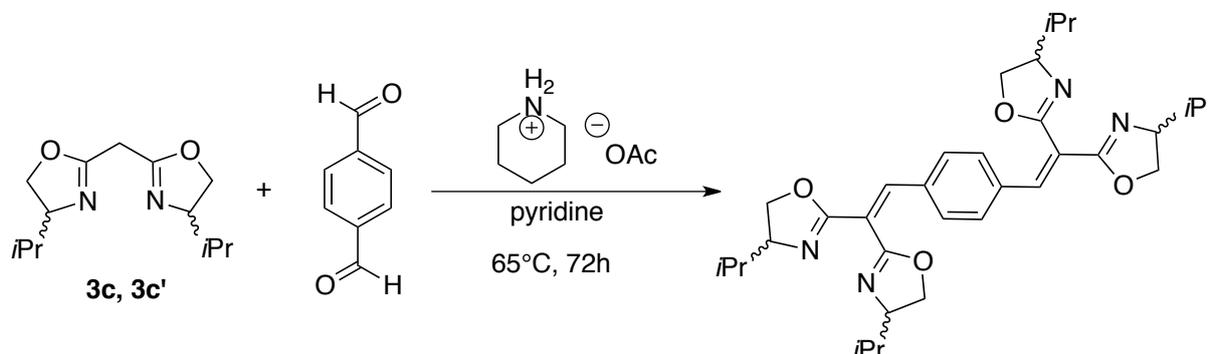


**Figure 2.3.3:** Spectres RMN  $^1\text{H}$  de ligands mono-, di-, tri- et tétratopique (solvant:  $\text{CDCl}_3$ ).

## **2. Synthèse du ligand ditopique avec des bisoxazolines portant un pont méthylène non substitué**

Un dernier ligand ditopique a été synthétisé en utilisant les bisoxazolines **3c** et **3c'**. Celui-ci est formé par un cycle aromatique qui est attaché aux unités bisoxazolines par une double liaison C-C. Du fait de la présence de ces deux atomes de carbone  $\text{sp}^2$ , le ligand formé est une molécule conjuguée et plate, ce qui permet une délocalisation électronique tout au long de la molécule.

Ce nouveau ligand a été obtenu en une étape par condensation entre la bisoxazoline et le téréphthalaldéhyde en présence d'acétate de pipéridinium (schéma 2.3.2).<sup>12</sup> Cette réaction est aussi connue sous le nom de condensation de Knoevenagel.



**Schéma 2.3.2:** Synthèse d'un ligand ditopique conjugué par la réaction de Knoevenagel.

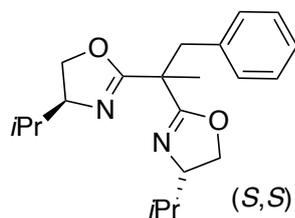
Le produit voulu a été obtenu, après purification, sous forme de solide jaune avec un rendement de 71% (**3c**. L'autre énantiomère, **3c'**, a été obtenu avec 66% de rendement). Les différentes techniques de caractérisation (RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C, IR, MS et microanalyses) confirment la formation du produit attendu.

Grâce à ces deux méthodes de synthèse, huit ligands polytopiques chiraux ont été synthétisés. De plus, la plupart d'entre eux a été synthétisé dans les deux configurations ((*S*) et (*R*)) de la bisoxazoline, pour un total de treize nouveaux ligands chiraux. Un récapitulatif de tous les ligands synthétisés, ainsi que leur configuration est présenté ci-dessous.

<sup>12</sup> Yuryev, R.; Liese, A. *Synlett*. **2009**, *16*, 2589-2592.

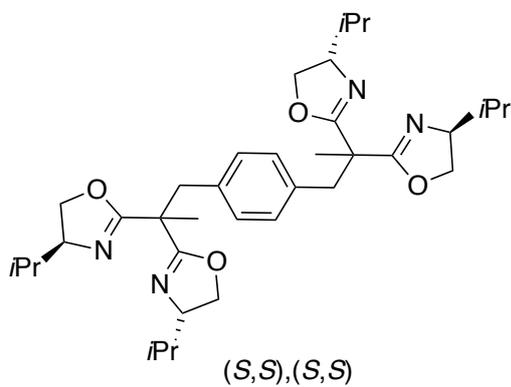
## Bibliothèque de ligands polytopiques

### Ligand monotopique

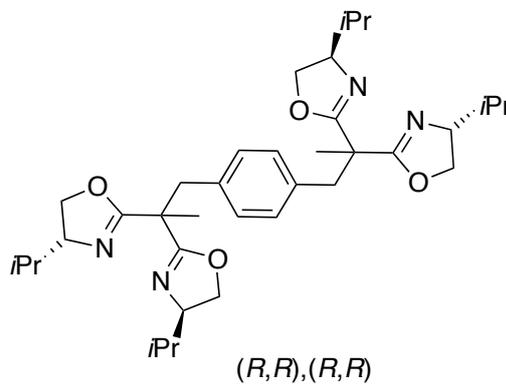


4

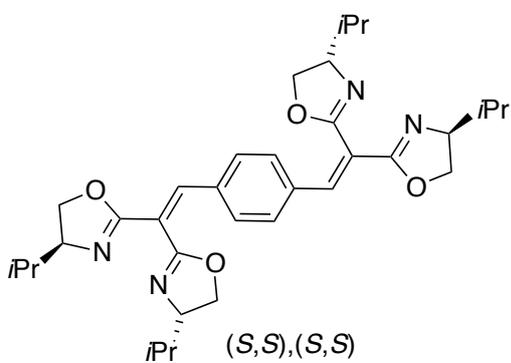
### Ligands ditopiques



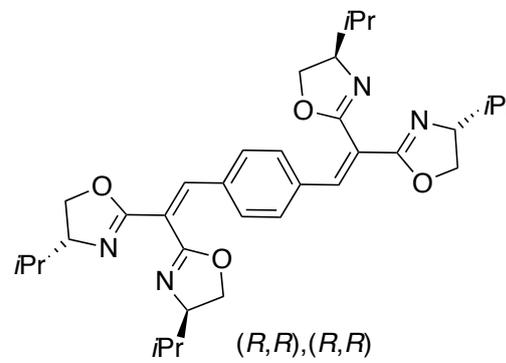
5



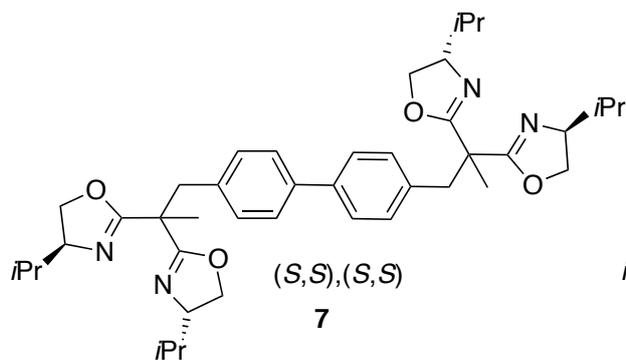
5'



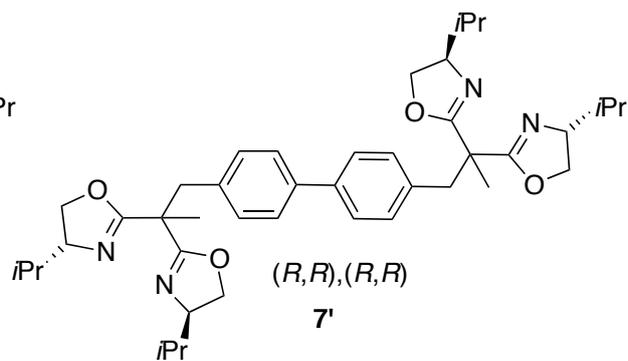
6



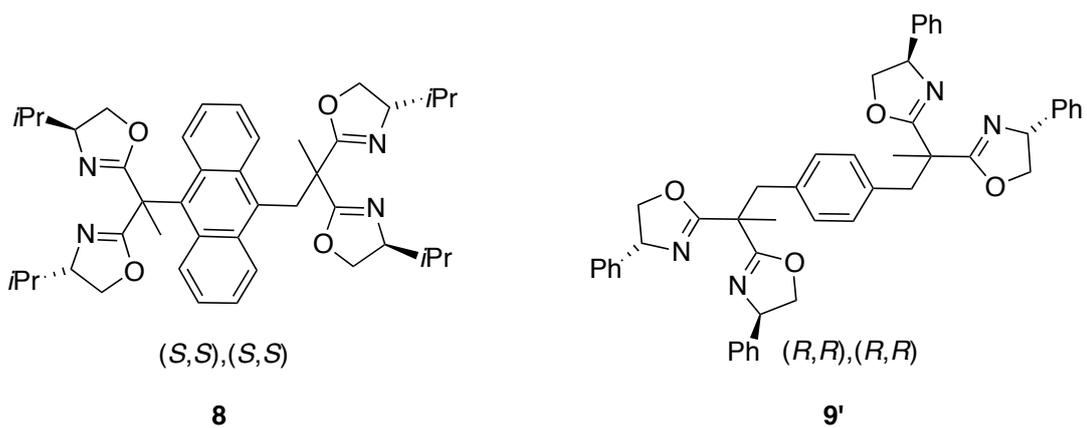
6'



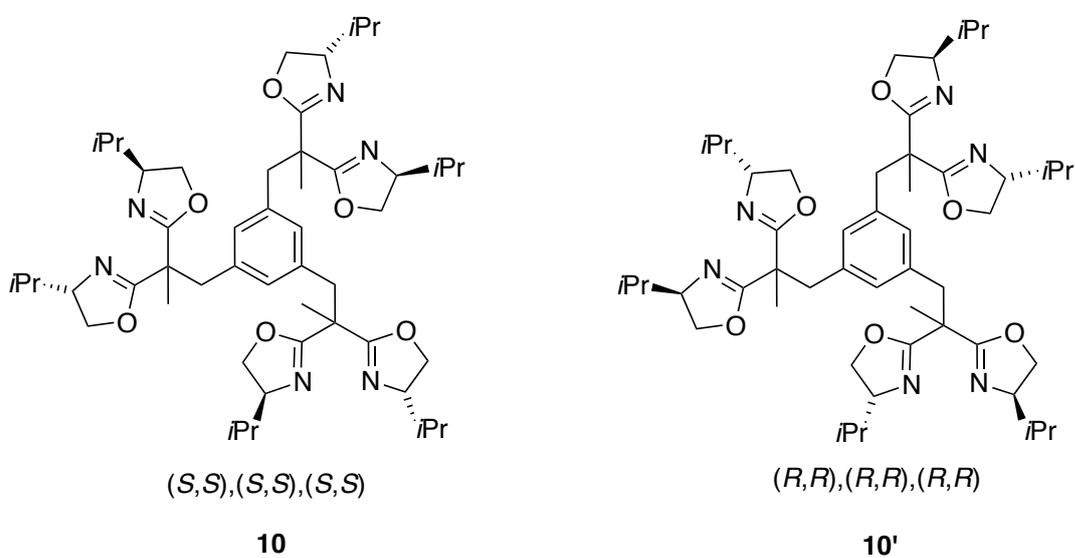
7



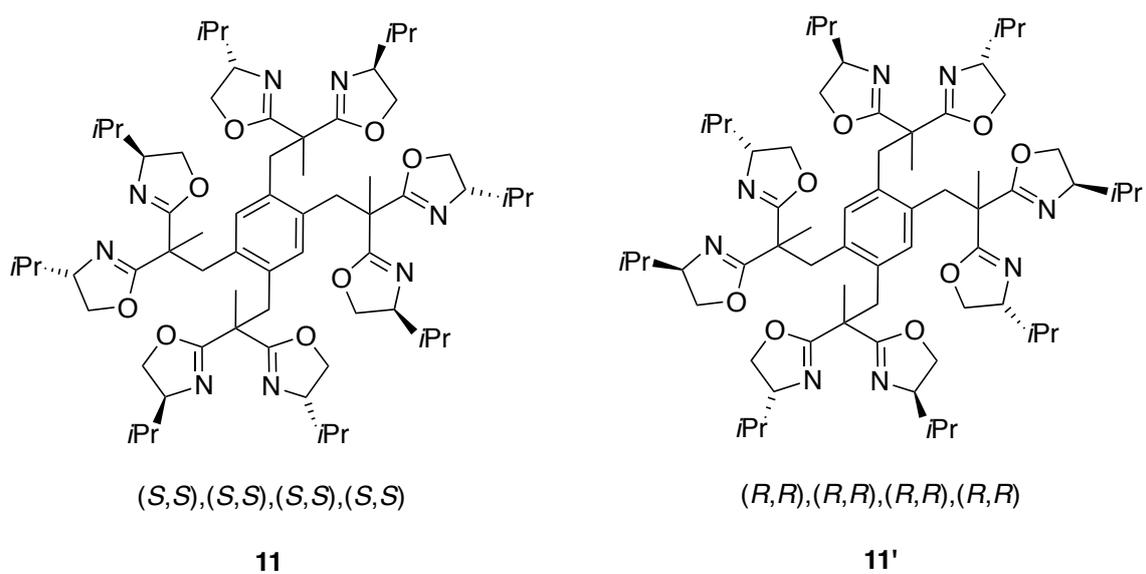
7'



### Ligands tritopiques



### Ligands tétratopiques



## IV. CONCLUSION

Dans ce chapitre nous avons montré, dans un premier temps, que les bisoxazolines de symétrie  $C_2$  sont obtenues aisément en deux ou trois étapes de synthèse avec de bons rendements. De plus, les produits finaux peuvent être facilement et rapidement purifiés par distillation sous vide.

Dans un deuxième temps, nous avons décrit les stratégies de synthèses utilisées et qui nous ont permis d'obtenir toute une bibliothèque de ligands polytopiques différents avec des bons rendements. En outre, les méthodes employées comportent une seule étape synthétique après laquelle, les composés synthétisés peuvent être facilement purifiés par colonne chromatographique.

Tous ces ligands seront utilisés par la suite dans la formation des systèmes catalytiques pour la catalyse asymétrique recyclable, ainsi que dans l'autoassemblage d'espèces métallo-organiques.



## -CHAPITRE 3-

### Catalyse asymétrique recyclable

<b>I. BUT DE L'ÉTUDE .....</b>	<b>51</b>
<b>II. RÉACTION D'α-AMINATION DE β-CÉTOESTERS.....</b>	<b>51</b>
1. Rappels bibliographiques.....	51
a) α-aminations catalysées par des acides de Lewis chiraux.....	51
b) α-aminations catalysées par des bases de Lewis chirales (organocatalyse).....	53
2. Généralités.....	54
3. Système d'étude et mode opératoire.....	55
a) Conditions générales d'étude.....	55
b) Suivi de la réaction.....	56
4. Premiers tests de recyclabilité.....	56
a) Études préliminaires.....	56
b) Recyclabilité des ligands.....	58
5. Criblage de substrats et recyclage du catalyseur avec le ligand Ph-DiBox.....	61
6. Études de la structure du catalyseur.....	62
a) Étude de la structure du catalyseur à l'état solide.....	63
b) Étude de la formation du système catalytique par titration UV-vis.....	65
c) Dosage du taux de cuivre non-coordiné par spectrométrie par torche à plasma (ICP-AES).....	67
d) Effet non-linéaire.....	68
7. Conclusion.....	72

<b>III. RÉACTION DE BENZOYLATION DE DIOLS.....</b>	<b>72</b>
1. Rappels bibliographiques.....	72
a) Désymétrisation asymétrique de <i>meso</i> -diols par benzylation.....	73
b) Désymétrisation asymétrique de <i>meso</i> -diols par carbamoylation.....	74
c) Désymétrisation asymétrique de <i>meso</i> -diols par sulfonylation.....	75
2. Généralités.....	75
3. Système d'étude et mode opératoire.....	76
a) Conditions générales d'étude.....	76
b) Suivi de la réaction.....	76
4. Tests de recyclabilité.....	77
a) Résultats préliminaires.....	77
b) Comparaison de la recyclabilité des ligands.....	78
5. Réactions de dédoublement cinétique.....	80
6. Conclusion.....	84
<b>IV. RÉACTION DE HENRY.....</b>	<b>84</b>
1. Rappels bibliographiques.....	84
2. Généralités.....	87
3. Système d'étude et mode opératoire.....	88
a) Conditions générales d'étude.....	88
b) Suivi de la réaction.....	88
4. Premiers tests de recyclabilité.....	88
a) Résultats préliminaires.....	88
b) Comparaison de la recyclabilité des ligands.....	90
5. Tests de recyclabilité avec des rapports ligands/cuivre différents.....	91
6. Conclusion.....	93

V. CONCLUSION GÉNÉRALE.....94



## Chapitre 3: Catalyse asymétrique recyclable

### I. BUT DE L'ÉTUDE

Dans cette partie du projet nous présenterons nos résultats ayant pour objectif le développement de systèmes catalytiques recyclables capables de conserver leur activité et sélectivité au fur et à mesure des cycles. Avec l'appui de nos connaissances au laboratoire, nous avons conçu des polymères de coordination métallo-organiques chiraux de type Box-Cu(II) pour les utiliser dans des réactions catalytiques se déroulant en phase hétérogène/homogène. Les ligands chiraux utilisés sont les ligands mono-, di-, tri- et tétratopiques portant des unités bisoxazolines chirales, dont la synthèse a été expliquée dans le chapitre 2. Nos systèmes catalytiques ont été étudiés dans les réactions d' $\alpha$ -amination de  $\beta$ -cétosters, de benzylation de diols et dans la réaction de Henry.

### II. RÉACTION D' $\alpha$ -AMINATION DE $\beta$ -CÉTOESTERS

#### 1. *Rappels bibliographiques*

La réaction classiquement nommée  $\alpha$ -amination est une réaction de formation de liaison C-N à partir d'une source d'azote électrophile, notamment un azodicarboxylate. Ce type de réaction peut être catalysée de façon énantiosélective par des acides ou des bases de Lewis chirales.<sup>1</sup>

Quelques exemples de travaux d' $\alpha$ -amination catalytique énantiosélective réalisés préalablement sont exposés dans la suite de cette partie.

#### a) $\alpha$ -aminations catalysées par des acides de Lewis chiraux

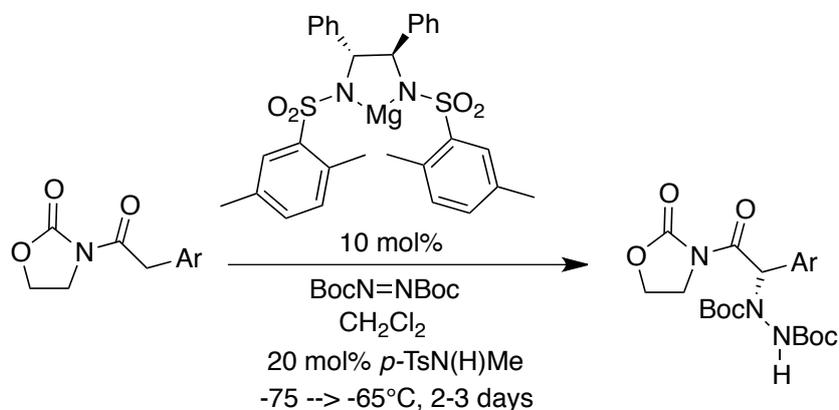
Evans et Nelson<sup>2</sup> ont montré qu'un complexe chiral de magnésium bis(sulfonamide) permettait d'énoliser une carboximide avec des substituants de type aryle. Ces énols suivaient par la suite, une amination par le di-tert-butylazodicarboxylate pour donner le

---

<sup>1</sup> (a) Janey, J.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4292-4300. (b) Naor, V.; Biju, A.T.; Mathew, S.C.; Babu, B.P. *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 810-820.

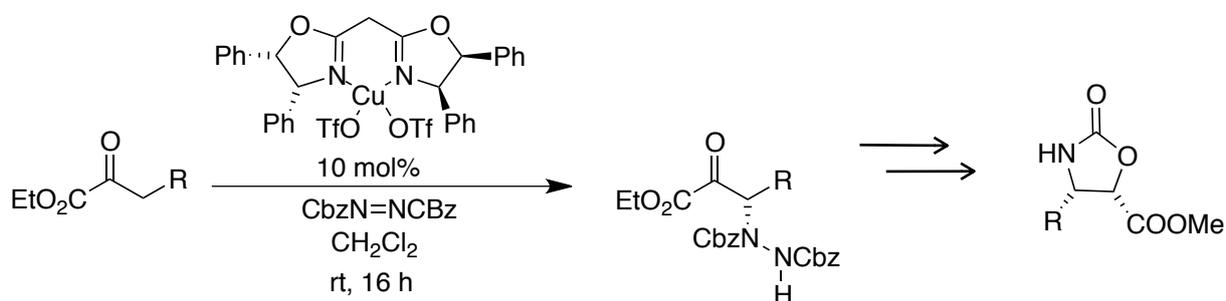
<sup>2</sup> Evans, D.A.; Nelson, S.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *64*, 6452-6453.

produit correspondant avec d'excellents rendements et énantiosélectivités (84-97% et 80-90% respectivement). De plus, les auteurs ont postulé que le dérivé azo joue aussi le rôle de base lors de l'énolisation (schéma 3.2.1).



**Schéma 3.2.1:** Réaction d'α-amination de carboximides catalysée par un complexe de magnésium bis(sulfonamide).

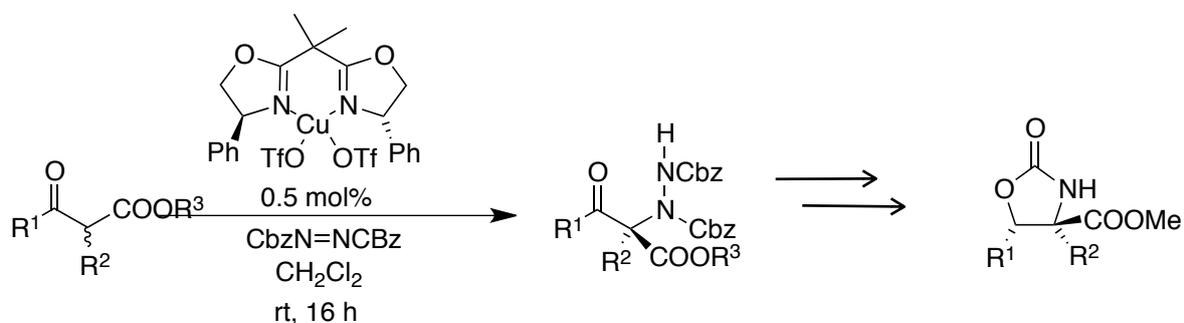
L'α-amination énantiosélective d'α-cétoesters en présence du dibenzylazodicarboxylate catalysée par des complexes chiraux de type Box-Cu(OTf)<sub>2</sub> a été étudiée par Jørgensen et Juhl.<sup>3</sup> La réaction fonctionne relativement bien pour toute une série d'α-cétoesters (rendements entre 45 et 78% et excès énantiomériques entre 77 et 96%). Les produits correspondants, étant enclin à se racémiser, ils étaient immédiatement traités par le L-Selectride. Les auteurs ont proposé un mécanisme réactionnel où le Cu(II), se trouvant dans un environnement carré plan distordu, serait chelaté par l'énolate d'α-cétoester. L'addition électrophile du composé azodicarboxylate se ferait donc du côté le moins encombré du Cu(II) énolate. En fin de réaction, les produits obtenus étaient réduits pour donner des *syn*-α-amino-β-hydroxyesters (schéma 3.2.2).



**Schéma 3.2.2:** Réaction d'α-amination d'α-cétoesters catalysée par des complexes de type Box-Cu(II) et exemple d'une application synthétique.

<sup>3</sup> Juhl, K.; Jørgensen, K.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2420-2421.

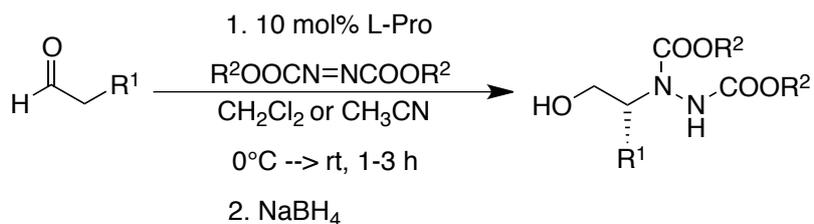
Ce type d'amination a aussi été testée avec des  $\beta$ -cétoesters cycliques et acycliques.<sup>4</sup> Une nouvelle fois, c'est le catalyseur de type Box-Cu(II) qui a donné les meilleurs résultats avec des rendements entre 70-98% et de très bons excès énantiomériques allant jusqu'à 99%. Le mécanisme réactionnel serait similaire à celui décrit pour l' $\alpha$ -amination d' $\alpha$ -cétoesters (schéma 3.2.3).



**Schéma 3.2.3:** Réaction d' $\alpha$ -amination de  $\beta$ -cétoesters catalysée par des complexes de type Box-Cu(II) et exemple d'une application synthétique

#### b) $\alpha$ -aminations catalysées par des bases de Lewis chirales (organocatalyse)

Jørgensen et List ont, indépendamment, montré que la L-Proline est capable de catalyser l'amination des aldéhydes et des cétones en présence d'un azodicarboxylate avec des rendements corrects (>57%) et de hautes sélectivités (>91%) (schéma 3.2.4).<sup>5</sup>



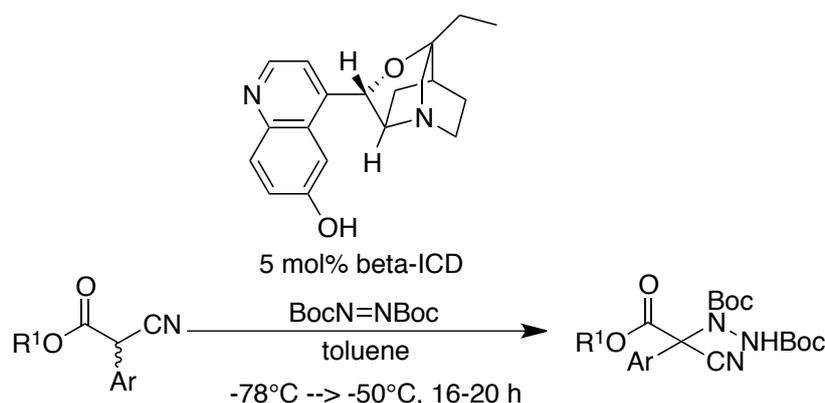
**Schéma 3.2.4:** Réaction d' $\alpha$ -amination d'aldéhydes catalysée par la L-Proline.

De plus, Jørgensen *et al.* ont aussi démontré que la  $\beta$ -isocupreidine ( $\beta$ -ICD) est capable de catalyser l' $\alpha$ -amination de  $\alpha$ -cyanoacétates et de composés  $\beta$ -dicarbonyl.<sup>6</sup> Les produits correspondants ont été obtenus avec de très bons excès énantiomériques (schéma 3.2.5).

<sup>4</sup> Marigo, M.; Juhl, K.; Jørgensen, K.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1367-1369.

<sup>5</sup> (a) Bøgevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790-1793. (b) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656-5657.

<sup>6</sup> Saaby, S.; Bella, M.; Jørgensen, K.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8120-8121.



**Schéma 3.2.5:** Réaction d'  $\alpha$ -amination d'  $\alpha$ -cyanoacétates catalysée par la  $\beta$ -isocupreidine.

## 2. Généralités

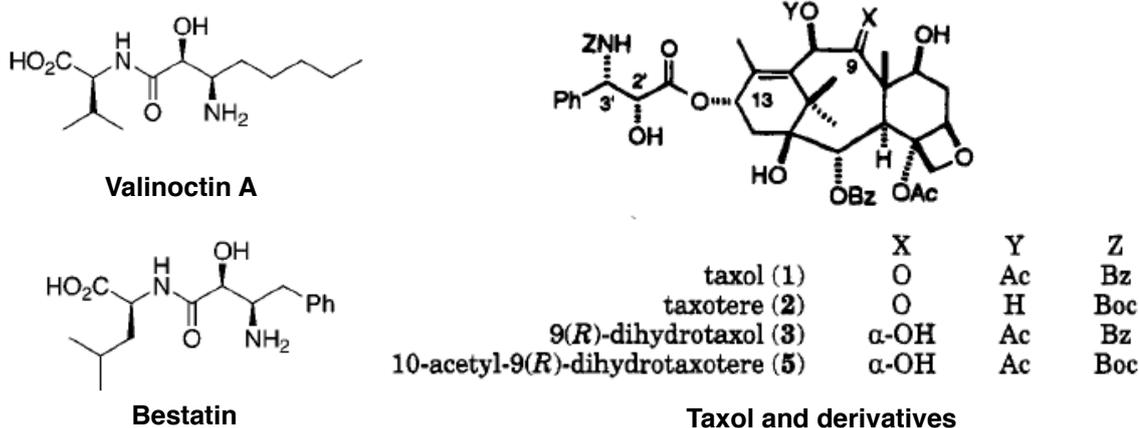
Nous nous intéresserons ici uniquement à l'  $\alpha$ -amination catalytique énantiosélective d'un  $\beta$ -cétoester en présence d'un azodicarboxylate. Cette réaction est d'une grande importance dans la synthèse de  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -acides aminés,<sup>7</sup> fragments chiraux présents dans un grand nombre de molécules d'intérêt dans l'industrie pharmaceutique comme le Bestatin et le Valinoctin A<sup>8</sup> ainsi que la chaîne secondaire du Taxol et analogues (figure 3.2.1).<sup>9</sup>

Le choix de l'étude de l'  $\alpha$ -amination de  $\beta$ -cétoesters s'est basé sur l'efficacité des systèmes Box-Cu(II) à catalyser ce type de réaction, comme cela a été démontré par Jørgensen *et al.*<sup>3,4</sup>

<sup>7</sup> (a) Nájera, C.; Sansano, J.M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4548-4671. (c) Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4760-4772.

<sup>8</sup> Bergmeier, S.C.; Stanchina, D.M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2852-2859.

<sup>9</sup> Li, L.; Thomas, S.A.; Klein, L.L.; Yeung, C.M.; Maring, C.J.; Grampovnik, D.J.; Lartey, P.A.; Plattner, J.S. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2655-2663.

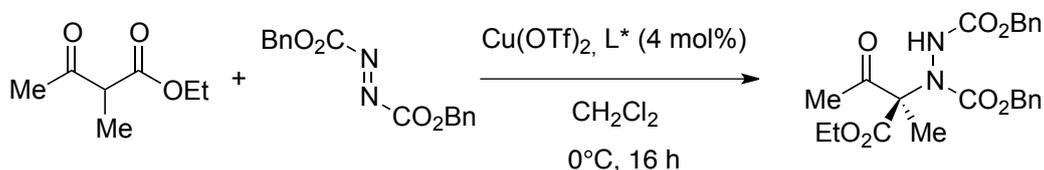


**Figure 3.2.1:** Molécules importantes dans l'industrie pharmaceutique contenant des fragments  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -acides aminés (image réf. 9).

### 3. Système d'étude et mode opératoire

#### a) Conditions générales d'étude

Nous avons décidé d'étudier, dans un premier temps, la réaction entre le éthyl-2-méthylacétoacétate et le dibenzylazodicarboxylate (réaction de référence). Le schéma 3.2.6 montre le mode opératoire mis en place. Tout d'abord, le catalyseur (4 mol%) est formé *in situ* par mélange du complexe de Cu(II) de départ et le ligand chiral dans le méthanol. Une fois le catalyseur formé, le solvant est évaporé et le polymère de coordination récupéré et séché. Ensuite, le dichlorométhane est ajouté ainsi que le  $\beta$ -cétoester (1 équivalent). Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C avant l'addition goutte à goutte de l'azodicarboxylate (1.2 équivalents). Le réaction est agitée à 0°C pendant 16h.



**Schéma 3.2.6:** Système de référence étudié.

Notre étude s'est déroulée de la façon suivante: nous avons testé, avant tout, les différents ligands chiraux à notre disposition dans la réaction de référence pour pouvoir ainsi déterminer le ou les catalyseurs qui donnent les meilleurs excès énantiomériques. Après, nous avons étudié la recyclabilité et l'activité des différents catalyseurs au fur et à mesure des cycles. Finalement, nous avons sélectionné le catalyseur qui présente les

meilleurs conversions, activités et sélectivités pour réaliser un criblage des différents substrats.

#### b) Suivi de la réaction

La réaction a été facilement suivie par RMN  $^1\text{H}$ . En effet, il est possible de distinguer sur le spectre les substrats de départ ainsi que le produit final formé, ce qui nous permet de déterminer la conversion. Les excès énantiomériques des produits ont été mesurés par HPLC. Afin d'étudier le comportement de nos systèmes catalytiques dynamiques en solution, nous avons réalisé des titrations UV-Vis pour suivre la formation du polymère de coordination, des mesures du taux de Cu(II) coordonné, ainsi que des études d'effet non-linéaire. Chaque test catalytique avec un catalyseur différent a été réalisé au moins deux fois.

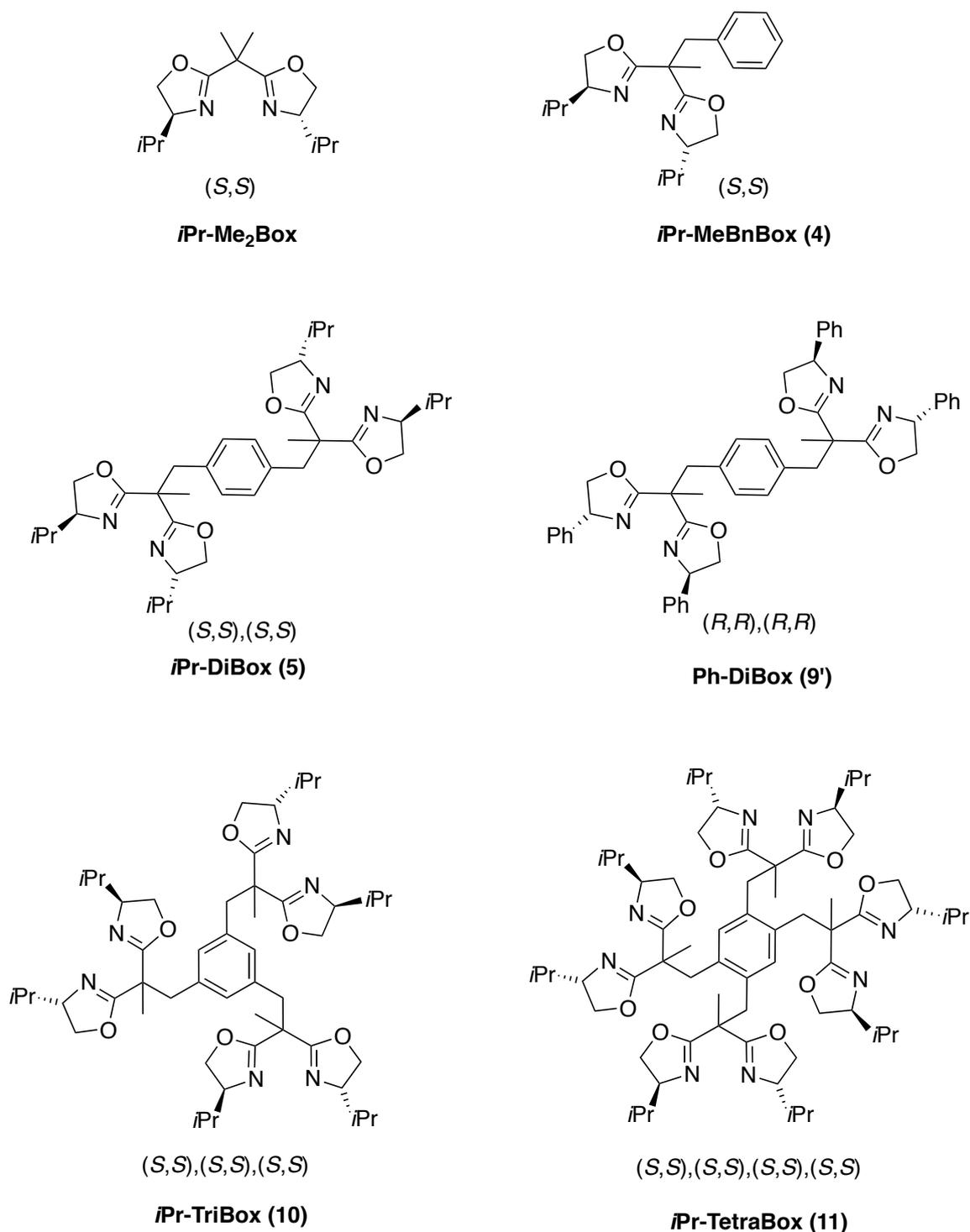
### 4. **Premiers tests de recyclabilité**

#### a) Études préliminaires

La figure 3.2.2 montre les ligands utilisés dans cette étude. Nous avons choisi les ligands mono-, di-, tri- et tétra topiques avec un coeur phényle portant les substituants  $-i\text{Pr}$  et  $-\text{Ph}$  en position  $\text{C}_4$  des Box, pour étudier et comparer l'effet que ces groupements encombrants ont sur l'autoassemblage du polymère de coordination en début de réaction, ainsi que sur le déroulement de la catalyse. De plus, en raison de la ressemblance structurelle avec les ligands polytopiques précédents,<sup>10</sup> la bisoxazoline  $i\text{Pr-Me}_2\text{Box}$  a aussi été employée pour comparer les activités et sélectivités obtenues avec un catalyseur de type  $i\text{Pr-Me}_2\text{Box-Cu}(\text{OTf})_2$

---

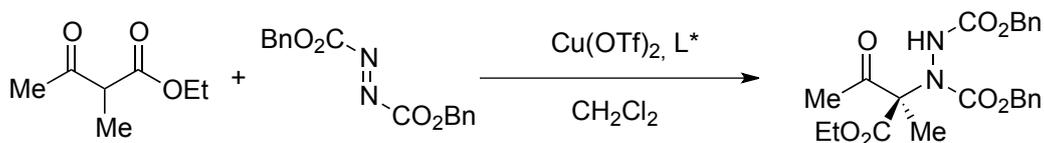
<sup>10</sup> Revues: (a) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M.L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159-2231. (b) Ghosh, A.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 1-45. (c) McManus, H.A.; Guiry, P.J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151-4202. (d) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K.A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561-3651. (e) Rasappa, R.; Laventine, D.; Reiser, O. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 702-714.



**Figure 3.2.2:** Ligands chiraux utilisés lors de l'étude.

Nos premiers tests montrent qu'en utilisant le catalyseur *iPr-Me*<sub>2</sub>Box-Cu(OTf)<sub>2</sub> dans les conditions réactionnelles décrites précédemment, un excès énantiomérique (ee) de 54% est obtenu (80% de conversion). L'introduction d'un groupement benzyl dans la bisoxazoline de départ a comme conséquence l'augmentation du ee (58%) ainsi que la conversion (95%). Pour les ligands di-, tri- et tétra topiques la préparation du catalyseur a dû être modifiée. En effet, pour tous les tests catalytiques, indépendamment du ligand

chiral utilisé, 4 mol% de catalyseur ont été employés. Ainsi dans le cas des ligands polytopiques, la proportion ligand/Cu(II) a dû être ajustée pour que le rapport ligand/métal nécessaire à la formation du polymère soit respecté. De cette façon, la proportion ligand/Cu(II) est de 1:1 pour le ligand ditopique, 0.66:1 pour le ligand tritopique et 0.5:1 pour le ligand tétratopique. Avec les ligands polytopiques portant les substituants -*i*Pr, les valeurs de sélectivité sont un peu plus élevées que pour les ligands précédents (77-82%) et tous les trois systèmes semblent se comporter de manière similaire (83% de conversion pour tous les trois). Tous ces résultats sont compilés dans le tableau 3.2.1.



Ligand		Yield [%]	ee [%]
1	<i>i</i> Pr-Me <sub>2</sub> Box	80	<b>54</b>
2	<i>i</i> Pr-MeBnBox	95	<b>58</b>
3	<i>i</i> Pr-DiBox	83	<b>78</b>
4	<i>i</i> Pr-TriBox	83	<b>82</b>
5	<i>i</i> Pr-TetraBox	83	<b>77</b>

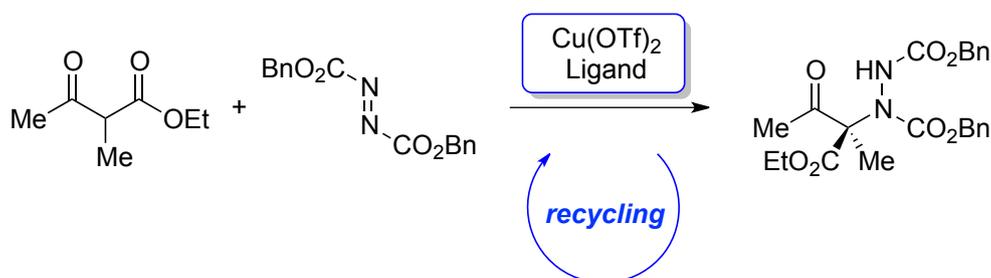
Experimental conditions: 4.0 mol% cat. Cu(OTf)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 16h, 0° C. Yields determined by <sup>1</sup>H NMR using an internal standard. Enantiomeric excesses were determined by HPLC using Chiralcel AD column.

**Tableau 3.2.1:** Réaction de référence d' $\alpha$ -amination énantiosélective d'éthyl-2-méthylacétoacétate catalysée par des systèmes de type ligands/Cu(II).

### b) Recyclabilité des ligands

Nous nous sommes ensuite intéressés à la recyclabilité et activité des catalyseurs au fur et à mesure des cycles. Pour cela, nous avons procédé à la récupération du catalyseur en fin de réaction en rajoutant du diéthyl éther au mélange réactionnel pour provoquer la précipitation instantanée du catalyseur. Le produit de réaction, soluble dans le diéthyl éther, reste dans la phase étherée. Une fois la phase organique prélevée, le catalyseur est lavé deux fois au diéthyl éther, séché et finalement réutilisé dans un nouveau cycle.

Les complexes catalytiques formés avec la bisoxazoline simple et le ligand monotopique, *i*Pr-Me<sub>2</sub>Box-Cu(OTf)<sub>2</sub> et *i*Pr-MeBnBox-Cu(OTf)<sub>2</sub> respectivement, se sont avérés solubles dans le diéthyl éther et leur récupération n'a pas été possible. Des tests de précipitation en utilisant d'autres solvants organiques ont été infructueux. Avec ces deux ligands il a donc été impossible de récupérer le catalyseur en fin de réaction et un seul cycle a été réalisé. Les tests de recyclabilité ont été effectués uniquement avec les ligands *i*Pr-DiBox, *i*Pr-TriBox et *i*Pr-TétraBox. Avec le ligand ditopique, jusqu'à 8 cycles ont pu être réalisés sans altération significative des valeurs d'excès énantiomériques et conversions. Le ligand tritopique *i*Pr-TriBox montre un autre comportement. Au bout de 3 cycles, nous observons une diminution de la sélectivité de la réaction, ainsi qu'une baisse de la conversion. Cette tendance est encore plus marquée pour le ligand tétratopique *i*Pr-TétraBox pour lequel une diminution considérable des valeurs des deux paramètres est constatée. Ces résultats montrent qu'il semble y avoir une relation entre la diminution d'activité et sélectivité du catalyseur, et l'augmentation de l'encombrement stérique du ligand. En d'autres termes, il est possible que l'augmentation de la topicité du ligand chiral soit préjudiciable pour l'activité du catalyseur au fur et à mesure des cycles. Le tableau 3.2.2 montre l'ensemble des résultats décrits.



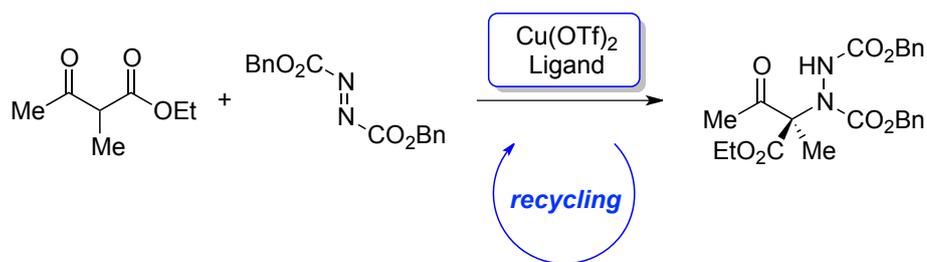
	RUN	1	2	3	4	5	6	7	8
<i>i</i> Pr-DiBox	<b>ee</b>	<b>78</b>	<b>77</b>	<b>82</b>	<b>84</b>	<b>83</b>	<b>83</b>	<b>75</b>	<b>50</b>
	yield	83	90	87	89	87	89	85	85
<i>i</i> Pr-TriBox	<b>ee</b>	<b>82</b>	<b>80</b>	<b>80</b>	<b>57</b>	<b>38</b>	-	-	-
	yield	83	91	59	40	5<	-	-	-
<i>i</i> Pr-TetraBox	<b>ee</b>	<b>77</b>	<b>59</b>	<b>44</b>	<b>27</b>	-	-	-	-
	yield	83	67	71	34	-	-	-	-

Experimental conditions: 4.0 mol% cat.  $\text{Cu(OTf)}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 16h, 0°C. Yields determined by  $^1\text{H}$  NMR using an internal standard. Enantiomeric excesses were determined by HPLC using Chiralcel AD column.

**Tableau 3.2.2:** Réaction de référence d' $\alpha$ -amination énantiosélective d'éthyl-2-méthylacétoacétate catalysée par des systèmes de type ligands di-, tri- et tétra topiques/ $\text{Cu(II)}$  et comparaison de la recyclabilité du catalyseur.

Pour la suite de nos études il a été donc décidé que le criblage de substrats serait réalisé en utilisant un ligand ditopique. Avant cela, un deuxième ligand chiral ditopique comportant des unités PhBox (**9'**) a été testé dans la réaction de référence. Ce ligand a été choisi car les bisoxazolines portant des groupements -Ph sont les ligands chiraux qui donnent les meilleurs résultats en catalyse homogène.<sup>4</sup>

Le ligand ditopique Ph-DiBox nous a permis d'effectuer jusqu'à 10 cycles avec d'excellents résultats (allant de 93% ee et 98% de conversion pour le premier cycle jusqu'à 99% ee et 99% de conversion pour le dernier), sans perte d'activité ou pureté optique. Le tableau 3.2.3 montre les résultats obtenus pour les deux ligands ditopiques.



	RUN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>i</i> Pr-DiBox	<b>ee</b>	<b>78</b>	<b>77</b>	<b>82</b>	<b>84</b>	<b>83</b>	<b>83</b>	<b>75</b>	<b>50</b>	-	-
	yield	83	90	87	89	87	89	85	85	-	-
Ph-DiBox	<b>ee</b>	<b>93</b>	<b>94</b>	<b>98</b>	<b>98</b>	<b>98</b>	<b>97</b>	<b>96</b>	<b>98</b>	<b>98</b>	<b>99</b>
	yield	98	99	99	99	99	95	99	99	99	99

Experimental conditions: 4.0 mol% cat.  $\text{Cu(OTf)}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 16h, 0°C. Yields determined by  $^1\text{H}$  NMR using an internal standard. Enantiomeric excesses were determined by HPLC using Chiralcel AD column.

**Tableau 3.2.3:** Réaction de référence d' $\alpha$ -amination énantiosélective d'éthyl-2-méthylacétoacétate catalysée par des systèmes de type ligands *i*Pr-DiBox et PhDiBox/Cu(II) et comparaison de la recyclabilité du catalyseur.

En s'appuyant sur ces résultats nous avons décidé d'utiliser le ligand ditopique Ph-DiBox pour la suite de nos études.

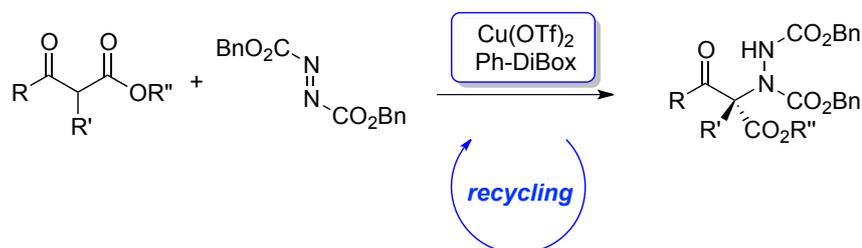
### 5. Criblage de substrats et recyclage du catalyseur avec le ligand Ph-DiBox

Une série de  $\beta$ -cétoesters cycliques (cycle à 5 ou 6 atomes) et acycliques (comportant des groupements alkyle ou benzyle) ont été choisis pour compléter nos recherches en étudiant l'étendue des capacités catalytiques du catalyseur Ph-DiBox- $\text{Cu(OTf)}_2$ . Tous les substrats sélectionnés sont disponibles dans le commerce.

L' $\alpha$ -amination énantiosélective de tous les substrats a été réalisée en présence de dibenzylazodicarboxylate et de 4 mol% de catalyseur dans le dichlorométhane. En fin de réaction, du diéthyl éther a été ajouté au mélange réactionnel pour provoquer la précipitation du catalyseur qui, après avoir été récupéré, lavé à l'éther et séché, est réutilisé dans un deuxième cycle.

De très bonnes valeurs d'excès énantiomérique et de conversion ont été obtenues avec tous les substrats utilisés et entre 6 et 10 cycles ont pu être réalisés. Tous les systèmes semblent se comporter de façon similaire indépendamment de l'encombrement

stérique du substrat utilisé. Le tableau 3.2.4 rassemble tous les résultats obtenus avec le catalyseur Ph-DiBox-Cu(OTf)<sub>2</sub>.



	RUN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	ee	<b>93</b>	<b>94</b>	<b>98</b>	<b>98</b>	<b>98</b>	<b>97</b>	<b>96</b>	<b>98</b>	<b>98</b>	<b>99</b>
	yield	98	99	99	99	99	95	99	99	99	99
	ee	<b>98</b>	<b>99</b>	<b>98</b>	<b>99</b>	<b>99</b>	<b>99</b>	<b>99</b>	-	-	-
	yield	98	95	89	87	83	89	78	-	-	-
	ee	<b>93</b>	<b>96</b>	<b>94</b>	<b>95</b>	<b>96</b>	<b>87</b>	-	-	-	-
	yield	85	89	74	80	75	67	-	-	-	-
	ee	<b>96</b>	<b>98</b>	<b>97</b>	<b>99</b>	<b>99</b>	<b>99</b>	<b>99</b>	-	-	-
	yield	93	98	99	93	89	87	91	-	-	-
	ee	<b>99</b>	<b>99</b>	<b>99</b>	<b>99</b>	<b>99</b>	<b>99</b>	-	-	-	-
	yield	93	91	93	99	99	98	-	-	-	-

Experimental conditions: 4.0 mol% cat. Cu(OTf)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 16h, 0°C. Yields determined by <sup>1</sup>H NMR using an internal standard. Enantiomeric excesses were determined by HPLC using Chiralcel AD, OD or AS column.

**Tableau 3.2.4:** α-amination énantiosélective de β-cétoesters catalysée par un système de type PhDiBox-Cu(OTf)<sub>2</sub>. Résultats obtenus avec différents substrats.

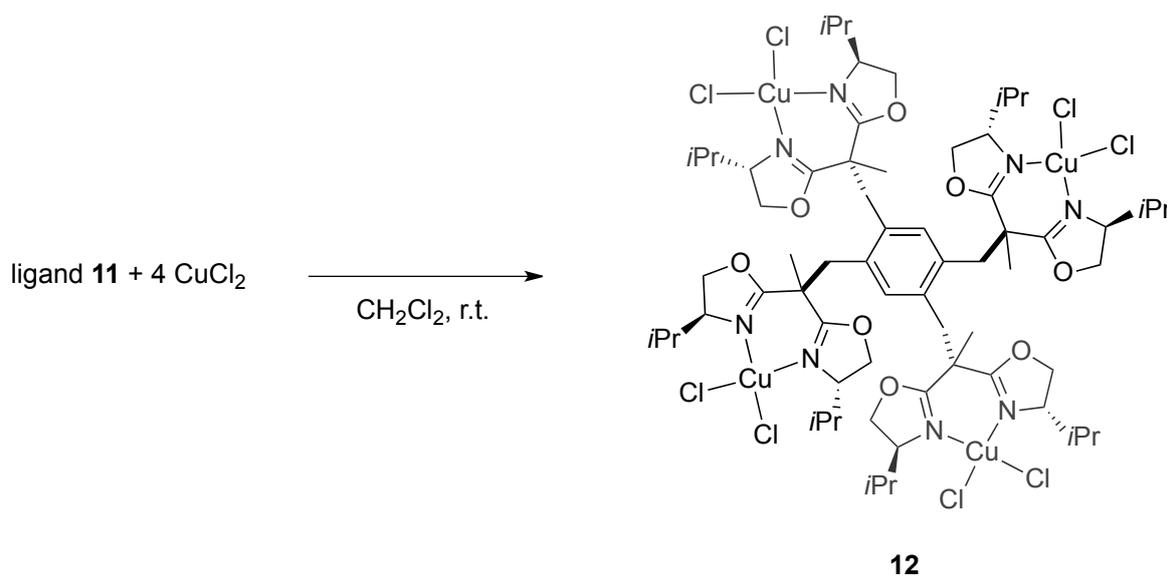
## 6. Études de la structure du catalyseur

La récupération ou non d'un catalyseur en fin de réaction va dépendre de la structure de ce dernier. Afin d'obtenir des informations sur la structure et le comportement de nos systèmes catalytiques en solution, nous avons décidé de réaliser différentes études. Nous espérons que ces analyses nous aideraient à comprendre la différence d'activité catalytique des catalyseurs *i*Pr-DiBox, *i*Pr-TriBox et *i*Pr-TétraBox-Cu(II).

a) Étude de la structure du catalyseur à l'état solide

Plusieurs tentatives de cristallisation des systèmes polymériques de Cu(II) portant les différents ligands polytopiques ont été réalisées. Malheureusement, nos essais se sont avérés infructueux et nous n'avons pas été en mesure de caractériser la structure de ces composés par une diffraction sur monocristaux. Cependant, nous avons pu isoler une espèce tétramérique de Cu(II) portant le ligand *i*Pr-TétraBox.

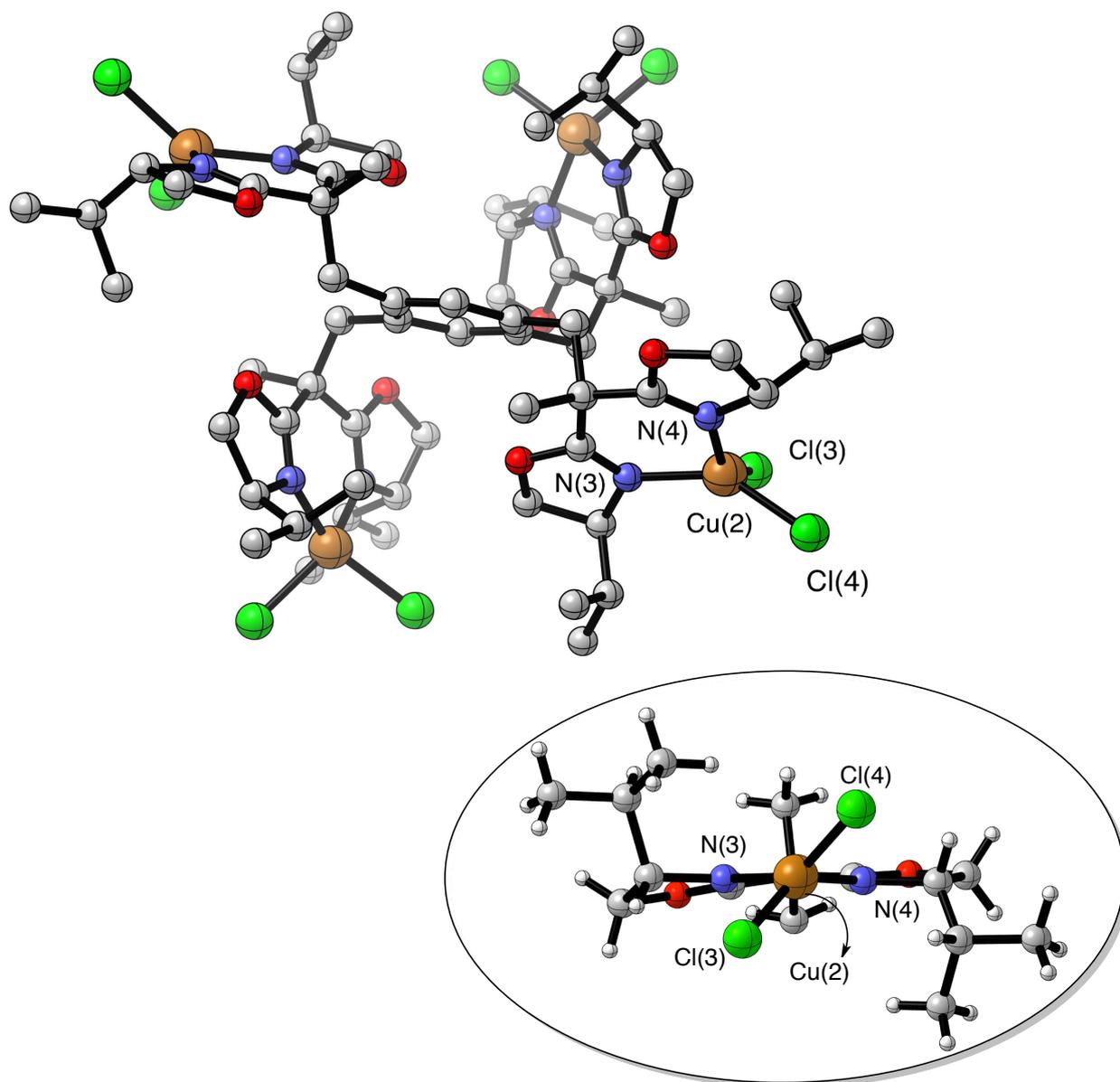
Un solide vert a été obtenu après réaction de 4 équivalents de CuCl<sub>2</sub> avec le ligand tétratopique *i*Pr-TétraBox (**11**) dans le dichlorométhane (schéma 3.2.7). Des monocristaux adaptés pour l'étude de diffraction de rayons X (DRX) ont été obtenus grâce à un système de solvants méthanol/cyclohexane.



**Schéma 3.2.7:** Synthèse du complexe tétranucléaire de Cu(II) **12**.

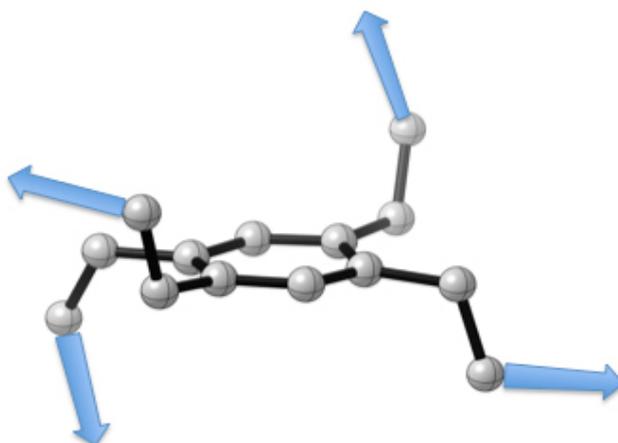
À l'état solide, le complexe **12** présente 4 unités Box-CuCl<sub>2</sub>, deux situées d'un côté du plan formé par le benzène, et les deux autres de l'autre côté de ce même plan (figure 3.2.3). Chaque atome de cuivre se trouve dans un environnement carré plan déformé. L'angle formé par les plans Cl-Cu-Cl et N-Cu-N a une valeur d'entre 48.7° et 51.5°. La valeur moyenne de l'angle Cl-Cu-Cl est de 99.7° et celui de N-Cu-N de 89.3°. Les longueurs de liaisons Cu-N et Cu-Cl varient entre 1.942(9) à 1.998(9) Å et 2.205(5) à 2.243(3) Å respectivement. Ces valeurs sont en accord avec des résultats publiés

auparavant.<sup>11</sup> La figure 3.2.4 montre une représentation schématique de l'orientation des 4 unités Box-CuCl<sub>2</sub>. Dû à la présence d'un espaceur relativement flexible, chaque chelate est orienté de façon à s'éloigner le plus possible de son voisin.



**Figure 3.2.3:** Structure moléculaire du complexe **12**. Quelques longueurs de liaison (Å) et angles (°): Cu(2)-Cl(3), 2.242(4); Cu(2)-Cl(4), 2.230(4); Cu(2)-N(3), 1.972(9); Cu(2)-N(4), 1.983(9); N(3)-Cu(2)-N(4), 89.6(4); Cl(3)-Cu(2)-Cl(4), 100.64(18); N(3)-Cu(2)-Cl(4), 97.9(3) et une vue supplémentaire d'un fragment bisoxazoline chelaté à l'atome de Cu(2).

<sup>11</sup> a) Thorhauge, J.; Roberson, M.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1888-1898. b) Gade, L. H.; Marconi, G.; Dro, C.; Ward, B. D.; Poyatos, M.; Bellemin-Laponnaz, S.; Wadepohl, H.; Sorace, L.; Poneti, G. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3058-3075. c) Rendina, V. L.; Goetz, S. A.; Neitzel, A. E.; Kaplan, H. Z.; Kingsbury, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 15-18.



**Figure 3.2.4:** Représentation schématique des 4 unités Box-CuCl<sub>2</sub> dans le complexe **12**.

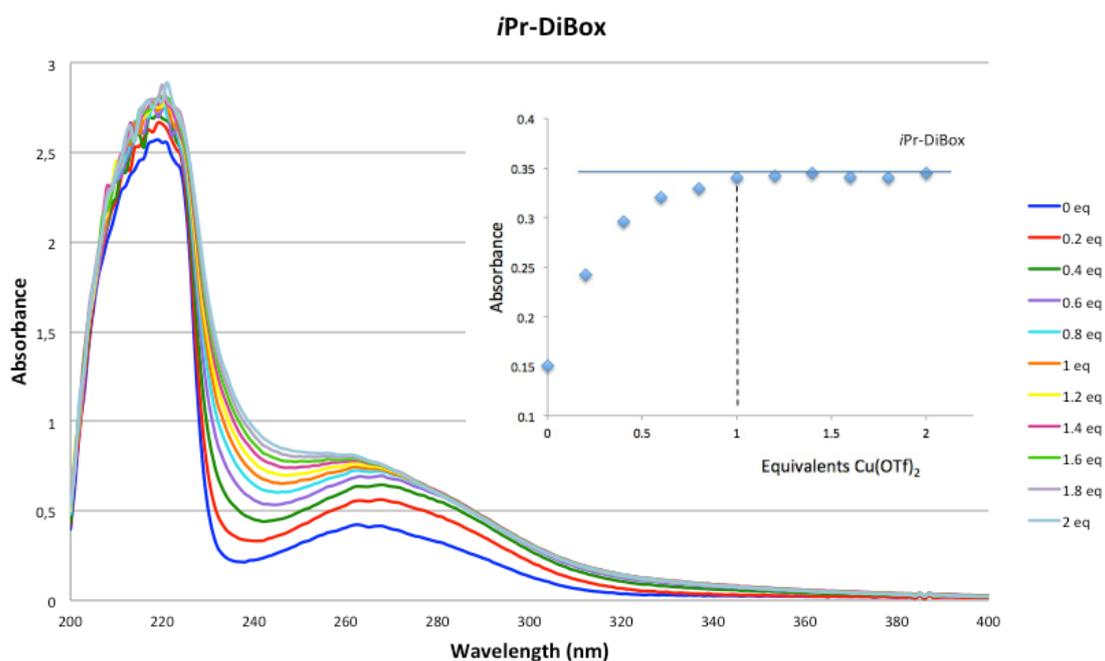
### b) Étude de la formation du système catalytique par titration UV-vis.

Il est connu que la formation d'un polymère métallo-organique peut être contrôlée en connaissant la stoechiométrie exacte du rapport ligand/métal.<sup>12</sup> Nous avons donc décidé de réaliser des analyses par spectroscopie UV-visible pour suivre la formation de nos systèmes catalytiques, en espérant que ces études nous confirmeront la formation d'un système catalytique polymérique en début de réaction.

Pour cela, nous avons préparé des solutions à  $25 \cdot 10^{-5}$  M de chacun de ligands polytopiques dans le méthanol. Ensuite, nous avons placé un volume connu de chacune de ces solutions dans la cuve du spectromètre UV-vis et nous avons réalisé des ajouts successifs de 0.2 équivalents d'une solution à  $25 \cdot 10^{-4}$  M de Cu(OTf)<sub>2</sub> dans le méthanol. Un spectre d'absorbance a été enregistré après chaque ajout.

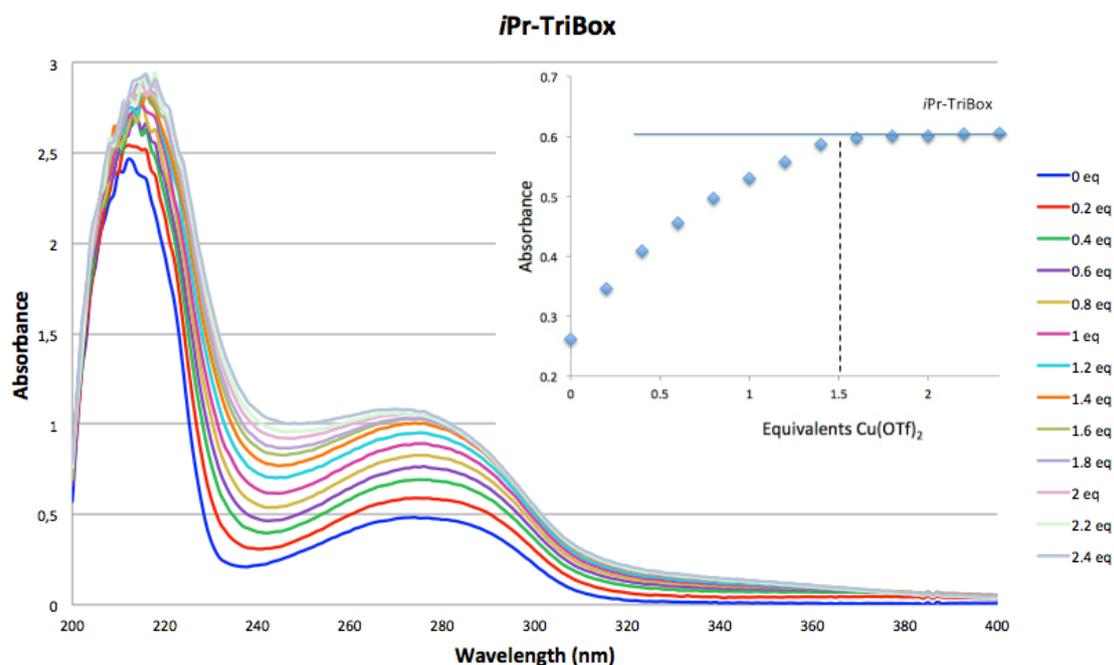
La figure 3.2.5 montre le spectre d'absorption obtenu pour le ligand *i*Pr-DiBox ainsi qu'un graphique montrant l'absorbance en fonction du nombre d'équivalents de Cu(II) ajoutés à une longueur d'onde de 295 nm. Nous pouvons observer que l'absorbance augmente de façon régulière jusqu'à l'ajout de 1 équivalent de Cu(II). Par la suite, l'intensité reste relativement constante, ce qui est en accord avec le rapport ligand/métal 1:1 nécessaire pour qu'un polymère de type *i*Pr-DiBox-Cu(II) se forme par autoassemblage.

<sup>12</sup> Voir par exemple: (a) Schlütter, F.; Wild, A.; Winter, A.; Hager, M.D.; Baumgaertel, A.; Friebe, C.; Schubert, U.S. *Macromolecules*, **2010**, *43*, 2759-2771. (b) Knapton, D.; Rowan, S.J.; Weden, C. *Macromolecules*, **2006**, *39*, 651-657. (c) Beck, J.B.; Ineman, J.M.; Rowan, S.J. *Macromolecules*, **2005**, *38*, 5060-5068. (d) Welterlich, I.; Tiecke, B. *Macromolecules*, **2011**, *14*, 4194-4203. (e) Winter, A.; Friebe, C.; Chipper, M.; Hager, M.D.; Schubert, U.S. *J. Polym. Sci. Pol. Chem.* **2009**, *47*, 4083-4098.



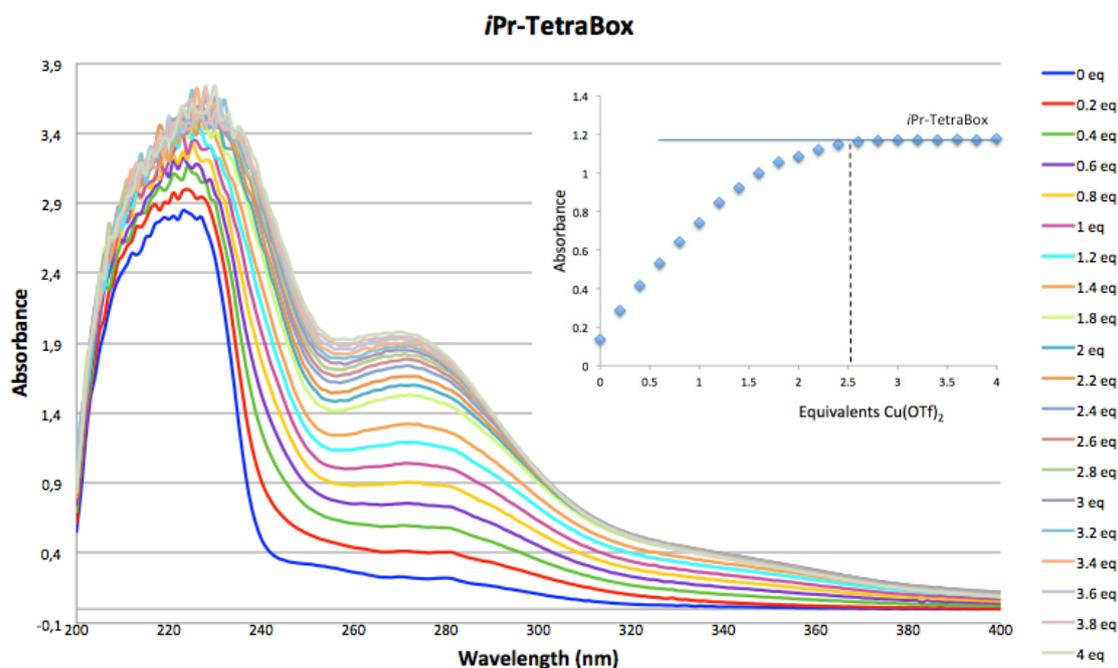
**Figure 3.2.5:** Spectre d'absorption du ligand *iPr-DiBox* et graphique de l'absorbance en fonction du nombre d'équivalents de  $\text{Cu}(\text{II})$  ajoutés à 295 nm (dans le méthanol à température ambiante).  $[\text{Ligand}] = 25 \cdot 10^{-5} \text{M}$ ,  $[\text{Cu}(\text{OTf})_2] = 25 \cdot 10^{-4} \text{M}$ .

De la même manière, le spectre d'absorption du ligand *iPr-TriBox* révèle une intensité maximale à 1 équivalent de ligand pour 1.5 équivalents de  $\text{Cu}(\text{II})$ , ce qui est cohérent avec la formation du polymère métallo-organique attendu (figure 3.2.6).



**Figure 3.2.6:** Spectre d'absorption du ligand *iPr-TriBox* et graphique de l'absorbance en fonction du nombre d'équivalents de  $\text{Cu}(\text{II})$  ajoutés à 295 nm (dans le méthanol à température ambiante).  $[\text{Ligand}] = 25 \cdot 10^{-5} \text{M}$ ,  $[\text{Cu}(\text{OTf})_2] = 25 \cdot 10^{-4} \text{M}$ .

Finalement, la figure 3.2.7 montre le spectre d'absorption et graphique obtenus avec le ligand *i*Pr-TétraBox. Il est intéressant de noter que l'intensité maximale a été observée après l'addition de plus de 2.5 équivalents de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  quand uniquement 2 équivalents sont nécessaires pour former le polymère attendu. Ceci est dû probablement à l'orientation des unités bisoxazolines (*vide infra*).

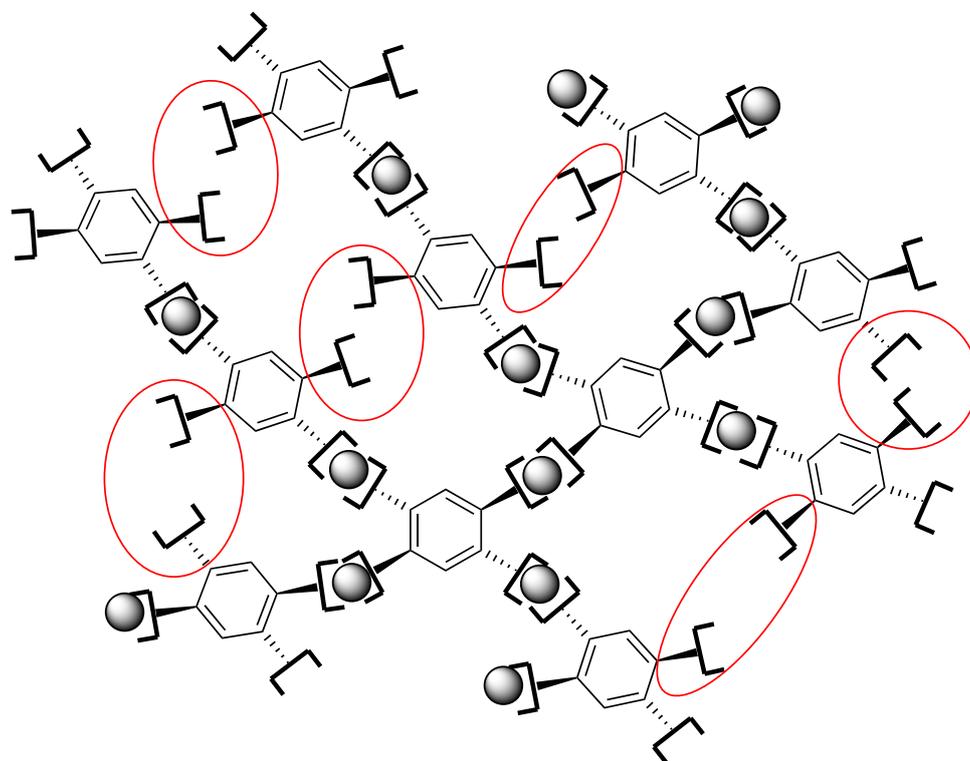


**Figure 3.2.7:** Spectre d'absorption du ligand *i*Pr-TétraBox et graphique de l'absorbance en fonction du nombre d'équivalents de  $\text{Cu}(\text{II})$  ajoutés à 295 nm (dans le méthanol à température ambiante). [Ligand] =  $25 \cdot 10^{-5} \text{M}$ ,  $[\text{Cu}(\text{OTf})_2] = 25 \cdot 10^{-4} \text{M}$ .

### c) Dosage du taux de cuivre non-coordiné par spectrométrie par torche à plasma (ICP-AES)

Tous ces observations ont été confirmées par dosage du taux de cuivre non-coordiné aux systèmes. Pour cela, nous avons préparé des solutions de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  avec chacun des trois ligands en respectant la stoechiométrie nécessaire pour la formation des polymères, 1:1 pour un polymère *i*Pr-DiBox-Cu(II), 1:1.5 pour *i*Pr-TriBox-Cu(II) et 1:2 pour *i*Pr-TétraBox-Cu(II). Après l'ajout du diéthyl éther, un précipité turquoise (cuivre non coordiné) s'est formé. Le surnageant (phase étherée) a été retiré et analysé par spectrométrie par torche à plasma. Ces résultats montrent qu'il y a perte de 3.9% de Cu dans le cas du polymère *i*Pr-DiBox-Cu(II), 5.7% de perte dans le cas du ligand tritopique et 8.4% de cuivre perdu lors de la formation du polymère *i*Pr-TétraBox-Cu(II).

Les résultats de ces trois études suggèrent que, dans le cas du ligand tétratopique *i*Pr-TétraBox, l'orientation des quatre bisoxazolines (figure 3.2.4) ne permet certainement pas une complexation totale avec le métal. La formation d'un réseau supramoléculaire où toutes les unités bisoxazolines susceptibles de coordonner un centre métallique sont occupées semble très difficile. Ceci expliquerait, d'une part, le taux de cuivre plus important mesuré par ICP-AES, et d'autre part, le rapport ligand/métal nécessaire à la formation du réseau observé en UV-vis. La figure 3.2.8 montre une représentation schématique de la coordination des atomes de Cu(II) au ligand *i*Pr-TétraBox et la formation du réseau polymérique.



**Figure 3.2.8:** Représentation schématique du polymère de coordination métal-organique *i*Pr-TétraBox-Cu(II). Dû à la position et orientation des motifs bisoxazolines par rapport au plan formé par le cycle aromatique, tous les sites susceptibles de coordonner un atome de Cu(II) et de participer à la formation du réseau, ne sont pas occupés (entourés en rouge). Le réseau formé serait donc un réseau incomplet «rompu».

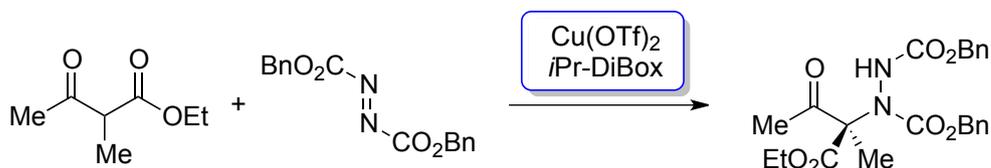
#### d) Effet non-linéaire

L'auxiliaire ou catalyseur chiral nécessaire pour réaliser une transformation chimique énantiosélective se trouve toujours sous forme chirale avec un excès énantiomérique de 100%. Si un mélange des deux énantiomères avec un excès énantiomérique quelconque est utilisé (mélange scalémique), les chercheurs assumaient que le produit de réaction

était aussi un mélange de deux produits de configuration opposée dans les mêmes proportions que celles du catalyseur utilisé. Cette idée impliquait que les deux catalyseurs énantiopurs avaient la même vitesse de réaction, établissant une linéarité entre l'excès énantiomérique du ligand chiral ( $ee_{lig}$ ) et l'excès énantiomérique du produit obtenu ( $ee_{prod}$ ). En 1986, Agami et Kagan ont été les premiers à décrire une corrélation non-linéaire en catalyse asymétrique et ont proposé le terme «effet non-linéaire» (NLE en anglais) pour décrire cette non-proportionnalité entre les excès énantiomériques du ligand et du produit.<sup>13</sup>

Afin d'obtenir des informations supplémentaires sur la façon dont notre catalyseur se comporte en solution, des expériences d'effet non-linéaire ont été réalisées.<sup>14</sup> Ces tests consistent à réaliser la réaction de catalyse avec des excès énantiomériques variables du ligand chiral dans le but de déterminer si notre espèce catalytique active se trouve sous la forme des complexes hétérochiraux ou homochiraux pendant le cycle catalytique.

Pour cela, nous avons effectué neuf expériences avec le ligand *i*Pr-DiBox à des excès énantiomériques de 0%, 25%, 35%, 50%, 55%, 65%, 75%, 85% et 100% et le Cu(OTf)<sub>2</sub> dans la réaction d' $\alpha$ -amination de l'éthyl-2-méthylacétoacétate en présence du dibenzylazodicarboxylate. Les réactions ont été réalisées dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 0°C. Les résultats obtenus sont montrés dans le tableau 3.2.5.



<i>i</i> Pr-DiBox	$ee_{(lig)}$	0	25	35	50	55	65	75	85	100
	$ee_{(prod)}$	0	18	24	28	29	43	55	60	77

Experimental conditions: 4.0 mol% cat. Cu(OTf)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 16h, 0°C. Enantiomeric excesses were determined by HPLC using Chiralcel AD column.

**Tableau 3.2.5:** Résultats d'excès énantiomériques du produit de réaction obtenus en variant l'excès énantiomérique des ligands chiraux pour la réaction d' $\alpha$ -amination de l'éthyl-2-méthylacétoacétate par le dibenzylazodicarboxylate.

<sup>13</sup> Puchot, C.; Samuel, O.; Duñach, E.; Zhao, S.; Agami, C.; Kagan, H.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353-2357.

<sup>14</sup> Revues: (a) Satyanarayana, T.; Abraham, S.; Kagan, H.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 456-494. (b) Kagan, H.B. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 227-233. (c) Kagan, H.G. *Oil. Gas. Sci. Technol.* **2007**, *62*, 731-738.

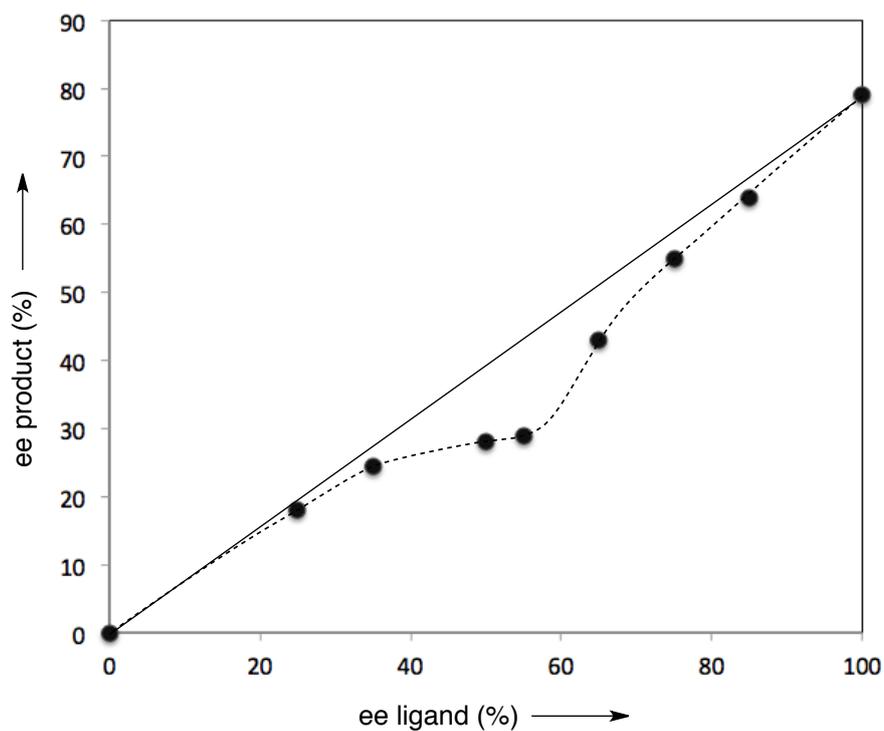
Comme le montre la figure 3.2.9, un effet non-linéaire négatif entre l'excès énantiomérique du produit et l'excès énantiomérique du ligand est observé. Une explication raisonnable à ce phénomène est que le polymère de coordination de départ, lequel est en équilibre constant avec des espèces monomériques, se comporte comme un «réservoir de ligands» qui ne participent pas au cycle catalytique (figure 3.2.10). Les espèces catalytiques actives sont, en réalité, les monomères et ceux-ci se trouvent en *grande majorité* sous forme des complexes homochiraux, comme préalablement démontré.<sup>15</sup> De plus, il est connu que les complexes de Cu(II) ont tendance à présenter un environnement octaédrique déformé (effet Jahn-Teller).<sup>16</sup> Dû à l'encombrement stérique important et l'orientation des substituants des cycles oxazolines, la formation d'espèces homochirales avec les ligands placés sur les axes équatoriaux est donc attendue. En outre, la forme de la courbe obtenue est symptomatique de l'existence d'une structure complexe qui ne peut pas être décrite par les modèles mathématiques proposées par Kagan. La forme en cloche de la courbe suggère un degré d'agrégation d'au moins trois unités (modèle ML<sub>3</sub> ou plus).<sup>17</sup>

---

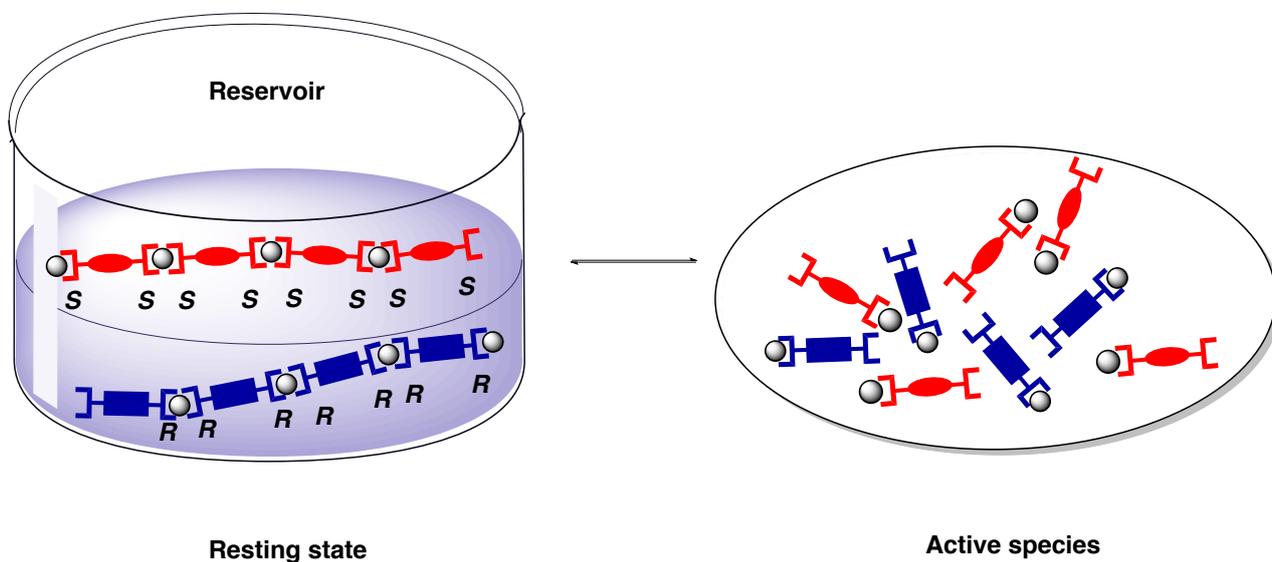
<sup>15</sup> (a) Kina, A.; Iwamura, H.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3904-3905. (b) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327-6335.

<sup>16</sup> (a) Place, C.; Zimmermann, J.L.; Mulliez, E.; Guillot, G.; Bois, C.; Chottard, J.C. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 4030-4039. (b) Abuskhuna, S.; McCann, M.; Briody, J.; Devereux, M.; McKee, V. *Polyhedron*, **2004**, *23*, 1731-1737. (c) Koolhaas, G. J. A. A.; van Berkel, P.M.; van der Slot, S.C.; Mendoza-Díaz, G.; Driessen, W. L. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 3525-3532. (d) Song, Y.; Massera, C.; Gamez, P.; Manotti Lanfredi, A. M.; Reedijk, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3025-3029.

<sup>17</sup> Guillaneux, D.; Zhao, S.-H.; Samuel, O.; Rainford, D.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9430-9439.



**Figure 3.2.9:** Graphique de l'excès énantiomérique du produit de la réaction entre le éthyl-2-méthylacétoacétate et le dibenzylazodicarboxylate en fonction de l'excès énantiomérique du ligand chiral *i*Pr-DiBox montrant un effet non-linéaire négatif (4 mol% *i*Pr-DiBox-Cu(OTf)<sub>2</sub>, 0°C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 16h).



**Figure 3.2.10:** Représentation schématique des systèmes polymériques inactifs (réservoir de ligands) et des espèces monomériques catalytiques actives.

## 7. Conclusion

Nous avons décrit la réaction d'  $\alpha$ -amination de  $\beta$ -cétoesters catalysée par des complexes auto-supportés de type ligand polytopique-Cu(II). Cette réaction est d'une grande importance dans la synthèse de  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -acides aminés.

Avec 4 mol% d'un catalyseur Ph-DiBox-Cu(OTf)<sub>2</sub>, nous avons obtenu des produits avec des excellents excès énantiomériques et conversions. En fin de réaction le catalyseur a pu être récupéré facilement et réutilisé jusqu'à 10 fois sans perte d'activité ou énantiosélectivité.

De plus, nous avons réalisé des études de la structure du catalyseur qui nous ont permis de mieux comprendre le comportement de ce dernier en solution. Il est intéressant de noter que l'augmentation de la topicité du ligand et donc, de l'encombrement stérique autour du ligand, n'améliore pas l'efficacité du système. En effet, les bisoxazolines sur chaque ligand se placent de manière à s'éloigner le plus possible de leurs voisines ce qui empêche la coordination d'atomes de cuivre sur tous les sites vacants lors de la formation des polymères. Ces observations sont en accord avec la sélectivité et activité moins importante des catalyseurs *i*Pr-TriBox et *i*Pr-TétraBox en comparaison au ligand *i*Pr-DiBox lors de la réaction d' $\alpha$ -amination. Ces observations ont été corroborées par des mesures du taux de Cu(II) non coordonné. Finalement, la nature du système catalytique a aussi été étudiée par des expériences d'effets non-linéaires. Les résultats de ces tests indiquent un mécanisme réactionnel impliquant un équilibre entre un polymère de coordination métallo-organique homochiral inactif et des espèces monomériques homochirales actives.

## III. RÉACTION DE BENZOYLATION DE DIOLS

### 1. Rappels bibliographiques

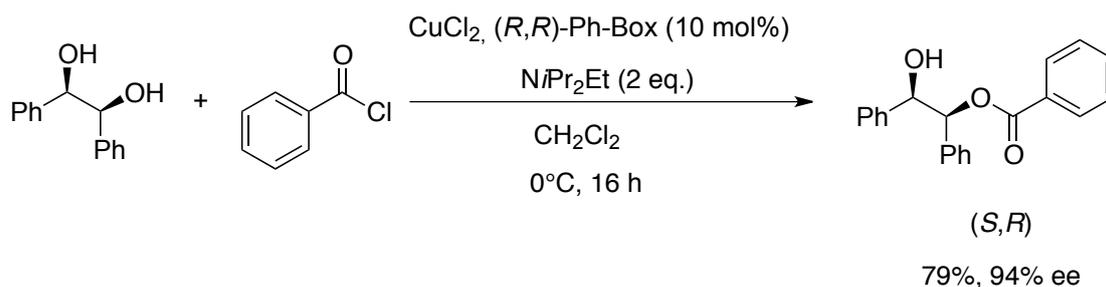
L'obtention de produits optiquement purs par désymétrisation d'un composé *meso* est une vraie alternative de synthèse intéressante. Afin de réaliser une désymétrisation sélective, les deux groupements énantiotopes doivent être différenciés. Ceci est possible grâce à l'utilisation d'un auxiliaire ou catalyseur chiral lors de la réaction.

La désymétrisation asymétrique de *meso*-diols consiste à discriminer un des deux groupements -OH de façon sélective. De nombreuses méthodes catalytiques

énantiosélectives, en employant un centre métallique<sup>18</sup> ou non (organocatalyse)<sup>19</sup> ont déjà été développées. Quelques exemples où des catalyseurs de Cu(II) en présence d'un ligand chiral de type bisoxazoline seront exposés dans la suite de cette partie.

a) Désymétrisation asymétrique de *meso*-diols par benzoylation

Les premiers catalyseurs capables de réaliser une monobenzoylation de 1,2-diols furent des catalyseurs d'étain.<sup>20</sup> Néanmoins, l'impossibilité de modifier la structure de ce type de catalyseurs empêchait l'amélioration de l'énantiosélectivité de la réaction. Le groupe de Onomura<sup>21</sup> a été le premier à développer un catalyseur capable de réaliser la benzoylation de 1,2-diols avec des bons rendements et excès énantiomériques (79% et 94% respectivement dans le cas de l'hydrobenzoin). Pour cela, ils ont utilisé des catalyseurs de CuCl<sub>2</sub> portant des ligands bisoxazolines chiraux, notamment, le ligand (*R,R*)-PhBox. Le schéma 3.3.1 montre les conditions opératoires mises en place.



**Schéma 3.3.1:** Réaction de benzoylation du *meso*-hydrobenzoin catalysée par un complexe de type (*R,R*)-PhBox-CuCl<sub>2</sub>.

D'autres auteurs se sont inspirés des résultats obtenus par Onomura et ont aussi étudié la benzoylation du *meso*-hydrobenzoin en utilisant des catalyseurs portant des

<sup>18</sup> (a) Ruble, J.C.; Tweddell, J.; Fu, G.C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2794-2795. (b) Trost, B.M.; Mino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2410-2411. (c) Nakamura, D.; Kakiuchi, K.; Koga, K.; Shirai, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6139-6142. (d) Arai, T.; Muzukami, T.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1145-1147.

<sup>19</sup> (a) Oriyama, T.; Imai, K.; Sano, T.; Hosoya, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3529-3532. (b) Oriyama, T.; Imai, K.; Hosoya, T.; Sano, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 397-400. (c) Willis, M.C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1999**, *1*, 1765-1784. (d) Yamada, S.; Katsumata, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9365-9373. (e) Mizuta, S.; Sadamori, M.; Fujimoto, T.; Yamamoto, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3383-3385. (f) Kawabata, T.; Stragies, R.; Tukaya, T.; Nagaoka, Y.; Schedel, H.; Fuji, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1545-1548. (g) Vedejs, E.; Daugulis, O.; Tuttle, N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1389-1392.

<sup>20</sup> (a) Maki, T.; Iwasaki, F.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5601-5604. (b) Iwasaki, F.; Maki, T.; Nakashima, W.; Onomura, O.; Matsumura, Y. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 969-972. (c) Iwasaki, F.; Maki, T.; Onomura, O.; Nakashima, W.; Matsumura, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 996-1002.

<sup>21</sup> Matsumura, Y.; Maki, T.; Murakami, S.; Onomura, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2052-2053.

ligands chiraux dérivés des bisoxazolines, comme par exemple, des catalyseurs de type AzaBox-Cu(II) greffés à des surfaces Bn-MeOPEG<sub>5000</sub><sup>22</sup> et des ligands de type boraBox.<sup>23</sup>

### b) Désymétrisation asymétrique de *meso*-diols par carbamoylation

Matsumoto *et al.*<sup>24</sup> ont essayé de désymétriser des *meso*-diols par carbamoylation en présence de divers isocyanates. À différence de la benzoylation, la monocarbamoylation ne nécessite pas de base dans le milieu réactionnel. Les auteurs ont observé que les valeurs de rendements et sélectivités dépendaient du sel métallique, du ligand chiral et du solvant utilisés. Ainsi, les meilleurs résultats ont été obtenus avec des catalyseurs formés par le ligand (*R,R*)-PhBox et le Cu(OTf)<sub>2</sub> dans le THF (92% de rendement et 76% d'excès énantiomérique pour le *meso*-1,2-cyclohexanediol en présence du phénylisocyanate, schéma 3.3.2). Ensuite, ils ont comparé les résultats de ce catalyseur avec les résultats obtenus pour la réaction de benzoylation de *meso*-diols en employant différents diols cycliques et acycliques. Dans les conditions réactionnelles utilisées pour la carbamoylation, c'est ce dernier type de désymétrisation qui donne les meilleurs valeurs de rendement et excès énantiomériques (91 et 72% respectivement, contre 47 et 3% dans le cas de la benzoylation de *meso*-diol). De plus, des études à plusieurs températures ont été faites avec des *meso*-diols cycliques. Il s'est avéré que la meilleure température de réaction est -40°C puisqu'une augmentation de la sélectivité (jusqu'à 93%) a été constatée.



**Schéma 3.3.2:** Réaction de carbamoylation du *meso*-1,2-cyclohexanediol catalysée par un complexe de type (*R,R*)-PhBox-Cu(OTf)<sub>2</sub>.

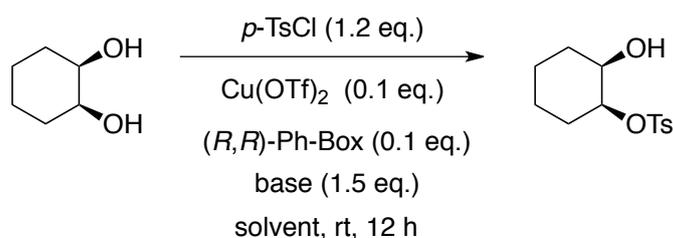
<sup>22</sup> Gissibl, A.; Finn, M.G.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2325-2328.

<sup>23</sup> Mazet, C.; Köhler, V.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4888-4891.

<sup>24</sup> Matsumoto, K.; Mitsuda, M.; Ushijima, N.; Demizu, Y.; Onomura, O.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8453-8456.

### c) Désymétrisation asymétrique de meso-diols par sulfonation

Le groupe d'Onomura a aussi travaillé sur la monosulfonation du *meso*-1,2-cyclohexanediol catalysée par un complexe de type (*R,R*)-PhBox-Cu(OTf)<sub>2</sub> en présence de *p*-TsCl (schéma 3.3.3).<sup>25</sup> Dans un premier temps, ils ont réalisé un criblage de solvants et de bases. Les meilleurs résultats ont été obtenus en travaillant dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et en utilisant le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en tant que base (rendement de 94% et sélectivité de 97%). Dans un deuxième temps, ils ont procédé à la comparaison des trois méthodes de désymétrisation en utilisant des *meso*-diols cycliques et acycliques. Les auteurs ont observé qu'ils obtenaient des meilleurs résultats avec la réaction de sulfonation (rendements entre 71-99% et excès énantiomériques entre 93-99%) qu'avec les deux autres réactions (entre 47-92% de rendement et 3-97% d'excès énantiomérique pour la réaction de benzoylation, et 83-96% de rendement et 50-86% de sélectivité pour la réaction de carbamoylation).



**Schéma 3.3.3:** Réaction de sulfonation du *meso*-1,2-cyclohexanediol catalysée par un complexe de type (*R,R*)-PhBox-Cu(OTf)<sub>2</sub>.

## 2. Généralités

Nous avons décidé d'étudier nos ligands dans la réaction de désymétrisation asymétrique par benzoylation du *meso*-hydrobenzoin par le chlorure de benzoyle en présence de *N,N'*-diisopropyléthylamine (DIPEA). Pour cette réaction, l'ajout d'une base est nécessaire afin d'éliminer le chlorure d'hydrogène généré lors du cycle catalytique.

<sup>25</sup> Demizu, Y.; Matsumoto, K.; Onomura, O. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7605-7609.

### 3. Système d'étude et mode opératoire

#### a) Conditions générales d'étude

Le mode opératoire utilisé est décrit dans le schéma 3.3.4. Avant tout, le catalyseur (10 mol%) est formé *in situ* par mélange du complexe  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  et le ligand chiral dans l'éthanol.<sup>26</sup> Une fois le catalyseur formé, le solvant est évaporé et le polymère de coordination récupéré et séché. Ensuite, du dichlorométhane est ajouté, suivi par l'addition du *meso*-hydrobenzoin (1 équivalent) et de la base (2 équivalents). Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C avant d'ajouter, goutte à goutte, le chlorure de benzoyle (1 équivalent). Le réaction est agitée à 0°C pendant 16h.

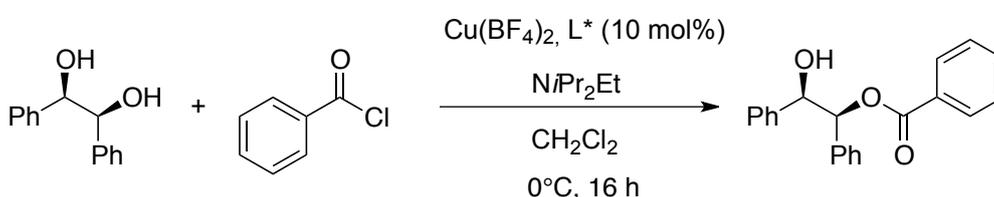


Schéma 3.3.4: Système étudié

Nous avons décidé de tester cette nouvelle réaction avec les ligands polytopiques *i*Pr-DiBox, Ph-DiBox, *i*Pr-TriBox et *i*Pr-TétraBox afin d'étudier les recyclabilités et activités de ces catalyseurs au fur et à mesure des cycles.

#### b) Suivi de la réaction

Comme la réaction précédente, cette nouvelle réaction a aussi été suivie par RMN  $^1\text{H}$ . Les excès énantiomériques des produits ont été déterminés par HPLC. Afin d'étudier l'efficacité de nos systèmes catalytiques nous avons réalisé des études de dédoublement cinétique du *rac*-hydrobenzoin.

Chaque test catalytique avec un catalyseur différent a été réalisé au moins deux fois.

<sup>26</sup> Arai, T.; Sakagami, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1097-1100.

## 4. Tests de recyclabilité

### a) Résultats préliminaires

Nous avons choisi d'étudier les ligands *i*Pr-DiBox, Ph-DiBox, *i*Pr-TriBox et *i*Pr-TétraBox (figure 3.3.1) afin de comparer l'effet des groupements encombrants (R: -*i*Pr, -Ph) sur le déroulement de cette réaction catalytique.

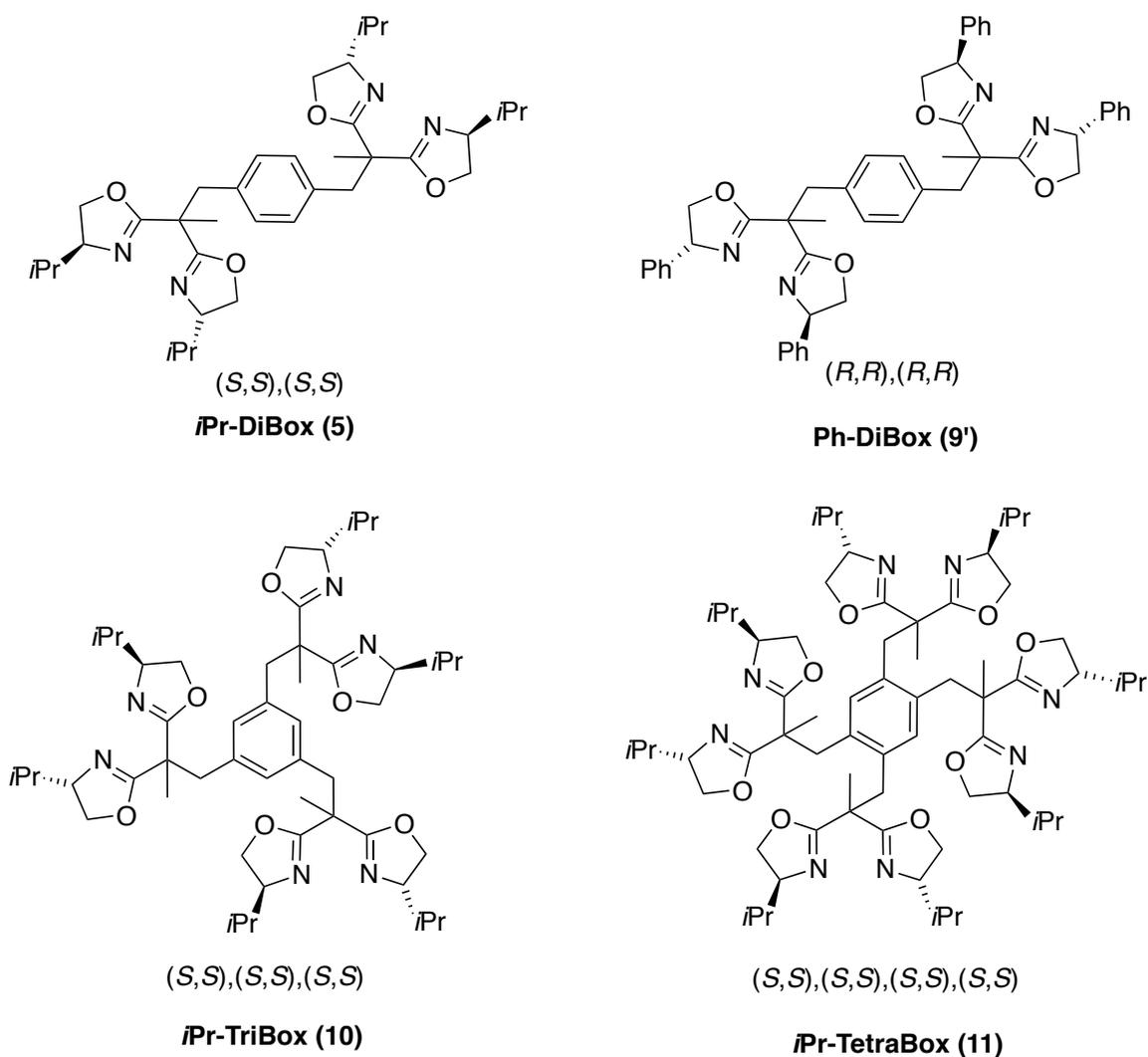
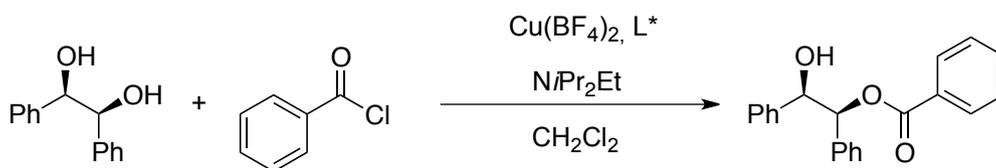


Figure 3.3.1: Ligands utilisés dans l'étude.

Comme dans l'étude précédente, la proportion ligand/Cu(II) a dû être ajustée pour que le rapport ligand/métal nécessaire à la formation du polymère soit respecté (1:1, 0.66:1 ou 0.5:1).

Nos premiers tests montrent qu'en utilisant le catalyseur *i*Pr-DiBox-Cu(II), dans les conditions réactionnelles décrites auparavant, un excès énantiomérique de 71% est

obtenu et la réaction a lieu avec 88% de conversion. Le changement du substituant porté par les bisoxazolines (R: -Ph) n'entraîne pas l'augmentation de l'excès énantiomérique mais uniquement de la conversion (91%). Les meilleurs résultats, pour ce premier run, ont été obtenus avec le ligand *i*Pr-TriBox: 77% de conversion et 94% d'excès énantiomérique. En revanche, le ligand tétratopique *i*Pr-TétraBox donne une sélectivité de 65% et une conversion de 68%. Le tableau 3.3.1 montre nos résultats.



	Ligand	Yield [%]	ee [%]
<b>1</b>	<i>i</i> Pr-DiBox	88	<b>71</b>
<b>2</b>	Ph-DiBox	91	<b>71</b>
<b>3</b>	<i>i</i> Pr-TriBox	77	<b>94</b>
<b>4</b>	<i>i</i> Pr-TetraBox	68	<b>65</b>
<b>5</b>	PhBox	79	<b>94</b> <sup>21</sup>

Experimental conditions: 10.0 mol% cat. Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, 1 eq. hydrobenzoin, 2 eq. base, 1 eq. benzoyl chloride, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 16h, 0° C. Yields determined by <sup>1</sup>H NMR using an internal standard. Enantiomeric excesses were determined by HPLC using Chiralcel AD column.

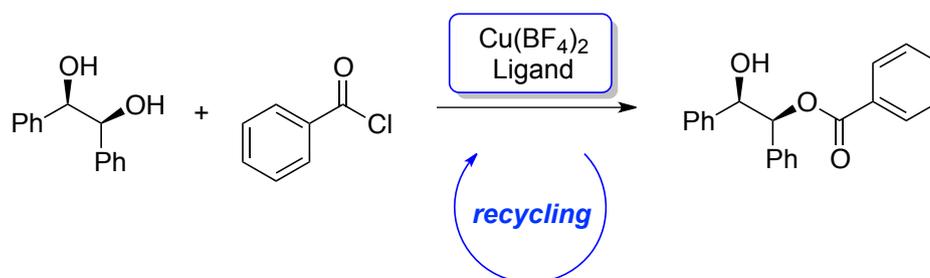
**Tableau 3.3.1:** Réaction de benzoylation de l'hydrobenzoin catalysée par des systèmes de type ligands polytopiques/Cu(II), ainsi qu'un résultat de la littérature réalisé avec le ligand PhBox.

### b) Comparaison de la recyclabilité des ligands

Nous nous sommes ensuite intéressés à la recyclabilité et l'activité des catalyseurs au fur et à mesure des cycles. Pour cela, nous avons procédé à la récupération du catalyseur en fin de réaction en rajoutant du diéthyl éther au mélange réactionnel pour provoquer la précipitation instantanée du catalyseur. Une fois la phase organique prélevée, le catalyseur a été lavé deux fois au diéthyl éther et une fois à l'acétate d'éthyle (pour éliminer le sel N/Pr<sub>2</sub>Et.HCl), séché et finalement réutilisé dans un nouveau cycle.

Les deux ligands ditopiques semblent se comporter de façon similaire. Ainsi, jusqu'à 5 cycles ont pu être réalisés avec le ligand ditopique *i*Pr-DiBox. Cependant à partir du 4<sup>ème</sup>

cycle nous observons une diminution considérable des valeurs de conversions et d'excès énantiomériques. De même, le ligand Ph-DiBox a pu être utilisé dans 6 cycles avec aussi une réduction importante des valeurs de conversion et sélectivité à partir du 4<sup>ème</sup> cycle. Le ligand tritopique *i*Pr-TriBox donne des bons résultats pendant les 3 premiers cycles (48-77% de conversion et 74-94% d'excès énantiomérique), perdant en activité et sélectivité uniquement lors du 4<sup>ème</sup> run. Le ligand *i*Pr-TétraBox quant à lui, présente une conversion et un excès énantiomérique moins importants lors du premier cycle (68 et 65% respectivement), mais ces valeurs augmentent lors des deux cycles suivants (77 et 69% de conversion et 71 et 83% d'excès énantiomérique pour le 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> cycle respectivement). Les diminutions des valeurs de conversion pourraient s'expliquer par la perte progressive de catalyseur lors des lavages successifs à la fin de chaque cycle. En effet, le catalyseur étant légèrement soluble dans l'acétate d'éthyle, une perte de complexe est constatée après chaque cycle. Le tableau 3.3.2 résume l'ensemble des résultats obtenus.



	RUN	1	2	3	4	5	6
<i>i</i> Pr-DiBox	ee	<b>71</b>	<b>79</b>	<b>82</b>	<b>48</b>	<b>&lt;10</b>	-
	yield	88	87	80	32	11	-
Ph-DiBox	ee	<b>76</b>	<b>77</b>	<b>74</b>	<b>32</b>	<b>11</b>	<b>&lt;10</b>
	yield	71	83	71	49	32	16
<i>i</i> Pr-TriBox	ee	<b>94</b>	<b>85</b>	<b>74</b>	<b>&lt;10</b>	-	-
	yield	77	83	48	21	-	-
<i>i</i> Pr-TetraBox	ee	<b>65</b>	<b>71</b>	<b>83</b>	<b>59</b>	-	-
	yield	68	77	69	42	-	-

Experimental conditions: 10.0 mol% cat.  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ , 1 eq. hydrobenzoin, 2 eq. base, 1 eq. benzoyl chloride,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 16h, 0°C. Yields determined by  $^1\text{H}$  NMR using an internal standard. Enantiomeric excesses were determined by HPLC using Chiralcel AD column.

**Tableau 3.3.2:** Réaction de benzoylation de l'hydrobenzoin catalysée par des systèmes de type ligands polytopiques/Cu(II) et comparaison de la recyclabilité du catalyseur.

## 5. Réaction de dédoublement cinétique

Une réaction de dédoublement cinétique peut être définie comme une transformation chimique au cours de laquelle un des énantiomères d'un mélange racémique réagit plus rapidement que l'autre pour former un produit donné.<sup>27</sup> La récupération de l'énantiomère qui n'a pas réagi, sous sa forme chirale, constitue le dédoublement. La réaction devra donc être arrêtée avant 100% de conversion. La différence de réactivité des deux énantiomères (vitesses de réaction  $k_R \neq k_S$ ) n'est possible que grâce à la présence d'un auxiliaire ou catalyseur chiral.

<sup>27</sup> (a) Kagan, H. B.; Fiaud, J. C. *Topics in Stereochemistry*, **1988**, *18*, 249-340. (b) Keith, J. M.; Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5-26. (c) Robinson, D.E.J.E.; Bull, S.D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 1407-1446. (d) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1613-1666.

Pour des réactions de premier ordre, l'efficacité d'un dédoublement cinétique dépend de la conversion (c) et des constantes de vitesse de chaque énantiomère en compétition ( $k_R$ ,  $k_S$ ). De plus, cette efficacité peut être mesurée grâce au facteur de sélectivité (S) qui dépend des vitesses relatives des deux réactions ( $S = k_R/k_S$ ). Plus S sera élevé, meilleur sera l'excès énantiomérique de l'énantiomère qui n'a pas réagi, et donc, plus efficace sera le dédoublement.

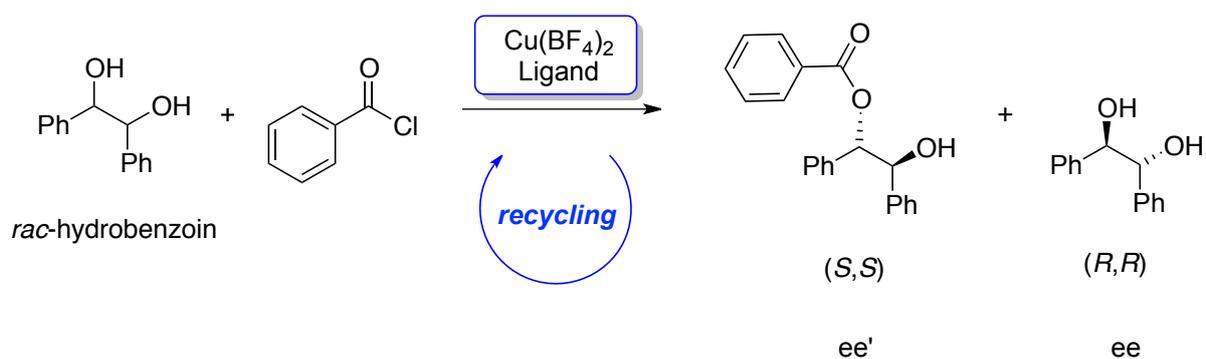
Ainsi, le cas idéal est celui où un des énantiomères du mélange racémique (par exemple le R) réagit plus rapidement que l'autre ( $k_R \gg k_S$ ) et qu'à 50% de conversion, un mélange contenant 50% du produit de l'énantiomère R (P-R) et 50% de l'énantiomère S pur est obtenu.

Nous avons décidé d'étudier l'efficacité de nos systèmes catalytiques dans le dédoublement cinétique du *rac*-hydrobenzoin, ainsi que l'efficacité et l'activité du catalyseur au fur et à mesure des cycles. Pour cela, nous avons testé nos quatre ligands polytopiques dans la réaction de benzylation du *rac*-hydrobenzoin en présence du chlorure de benzoyle et la N,N'-diisopropyléthylamine comme base. Pour que la réaction se fasse avec 50% de conversion nous avons utilisé uniquement 1 équivalent du 1,2-diol, 1 équivalent de base et 0,5 équivalents du réactif de benzylation. Les réactions ont été catalysées par des systèmes ligands ditopique-Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (5 mol%). À la fin de chaque cycle, du diéthyl éther a été rajouté au mélange réactionnel pour provoquer la précipitation instantanée du catalyseur. Une fois la phase organique prélevée, le catalyseur a été lavé deux fois au diéthyl éther et une fois à l'acétate d'éthyle, ensuite séché et finalement réutilisé dans un nouveau cycle.

Le calcul de la conversion théorique ainsi que du facteur de sélectivité a été réalisé en utilisant les formules suivantes:

$$c = \frac{\frac{ee}{ee'}}{1 + \frac{ee}{ee'}} \quad S = \frac{\ln \left[ 1 - c \left( 1 + \frac{ee'}{100} \right) \right]}{\ln \left[ 1 - c \left( 1 - \frac{ee'}{100} \right) \right]}$$

où c correspond à la conversion théorique, ee à l'excès énantiomérique de l'énantiomère qui n'a pas réagi (diol sous forme chirale) et ee' à l'excès énantiomérique de l'énantiomère qui a réagi (excès énantiomérique du produit de benzylation). La valeur de conversion calculée à partir de ee et ee' (conversion théorique) a pu être comparée à la conversion mesurée par RMN <sup>1</sup>H (conversion expérimentale).



	RUN	1	2	3	4	5	6
<i>(S)</i> -iPr-DiBox	conv <sub>(exp)</sub>	49	50	48	50	45	16
	ee	92	86	79	85	59	<10
	ee'	93	94	90	82	68	17
	conv <sub>(th)</sub>	50	48	47	51	46	10
	<b>S</b>	<b>91</b>	<b>89</b>	<b>46</b>	<b>27</b>	<b>9.4</b>	<b>1.4</b>
<i>(R)</i> -Ph-DiBox	conv <sub>(exp)</sub>	49	54	51	53	50	-
	ee	84	66	76	82	77	-
	ee'	83	88	88	90	88	-
	conv <sub>(th)</sub>	50	43	46	48	47	-
	<b>S</b>	<b>28</b>	<b>31</b>	<b>36</b>	<b>48</b>	<b>36</b>	-
<i>(S)</i> -iPr-TriBox	conv <sub>(exp)</sub>	47	54	50	50	-	-
	ee	85	84	82	80	-	-
	ee'	94	67	84	93	-	-
	conv <sub>(th)</sub>	47	45	49	46	-	-
	<b>S</b>	<b>88</b>	<b>37</b>	<b>29</b>	<b>49</b>	-	-
<i>(S)</i> -iPr-TetraBox	conv <sub>(exp)</sub>	45	57	50	44	-	-
	ee	72	81	71	80	-	-
	ee'	94	92	89	88	-	-
	conv <sub>(th)</sub>	43	47	44	48	-	-
	<b>S</b>	<b>70</b>	<b>60</b>	<b>36</b>	<b>38</b>	-	-

Experimental conditions: 5.0 mol% cat.  $\text{Cu(BF}_4)_2$ , 1 eq. hydrobenzoin, 1 eq. base, 0.5 eq. benzoyl chloride,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 16h, 0°C. Conversions were determined by  $^1\text{H}$  NMR using an internal standard and the equation above. Enantiomeric excesses of the reagent (ee) and the product (ee') were determined by HPLC using Chiralcel AD column.

**Tableau 3.3.3:** Influence de l'encombrement stérique des ligands polytopiques sur le facteur de sélectivité (S) lors de la réaction de dédoublement cinétique du *rac*-hydrobenzoin. Les chiralités du produit obtenu et du diol récupéré dans ce schéma correspondent aux résultats obtenus avec le ligand ditopique de chiralité

Le tableau 3.3.3 décrit les résultats obtenus dans le cas du dédoublement cinétique du *rac*-hydrobenzoin comme substrat. Pour nos études, nous avons utilisé 5 mol% de catalyseur et un demi équivalent de chlorure de benzoyle dans le dichlorométhane à 0°C. Notons que ces résultats n'ont pas été optimisés et que les conditions expérimentales ont été choisies sur la base des meilleurs résultats décrits dans la littérature.

Nous constatons, tout d'abord, que les valeurs des conversions déterminées par RMN <sup>1</sup>H sont en accord avec les valeurs de conversion calculées avec les excès énantiomériques mesurés (*ee* et *ee'*). Pour les quatre ligands étudiés, les valeurs du facteur de sélectivité sont bons, variant entre 30 et 90 pour le premier run. De plus, tous les systèmes sont recyclables. En effet, il est possible de conduire au moins 4 cycles en conservant des activités et sélectivités acceptables. Nous notons cependant que les valeurs du facteur de sélectivité varient d'une expérience à l'autre. Ces différences sont néanmoins à relativiser car la valeur de *S* calculée à partir des deux excès énantiomériques (*ee* et *ee'*) peut présenter une grande incertitude lors du calcul. Le tableau 3.3.4 illustre cette incertitude sur une simple variation des excès énantiomériques mesurés de 5%.

<i>ee</i>	<i>ee'</i>	<i>S</i>	conv.
90	90	<b>58</b>	50
85	85	<b>33</b>	50
85	90	<b>51</b>	49
90	85	<b>38</b>	51

**Tableau 3.3.4:** Incertitude du facteur de sélectivité (*S*) (calculée à partir de *ee* et *ee'*) par variation des excès énantiomériques du produit et du réactif de 5%.

Ainsi, nous observons que la valeur de *S* peut varier du simple au double (33 à 58). En outre, les valeurs de conversions correspondantes présentent très peu de variations (49 à 51%).

S'il est risqué de commenter les fluctuations de valeurs du facteur de sélectivité, nous pouvons cependant noter une tendance globale d'efficacité pour chaque système. Nous observons qu'il n'y a pas de grand changement entre les deux ligands ditopiques

Ph-DiBox et *i*Pr-DiBox. La différence notable réside dans la recyclabilité qui est meilleure avec le ligand portant les substituants -Ph.

En résumé, les quatre systèmes s'avèrent, dans nos conditions expérimentales, d'une efficacité comparable.

## 6. Conclusion

Nous avons décrit la réaction de désymétrisation asymétrique par benzylation de *meso*-diols catalysée par des complexes auto-supportés de type ligand ditopique-Cu(II).

Avec 10 mol% de catalyseur, les quatre systèmes formés par les ligands polytopiques choisis semblent se comporter de manière similaire, tous étant capables de catalyser la réaction avec des excès énantiomériques et conversions supérieurs à 65 et 48% respectivement, lors des trois premiers cycles. En comparant le nombre de runs qui ont pu être réalisés, ainsi que les valeurs des conversions et sélectivités, c'est le ligand ditopique *i*Pr-DiBox qui semblerait être le meilleur ligand pour cette réaction.

De plus, grâce à l'étude du dédoublement cinétique du *rac*-hydrobenzoin nous avons pu comparer les différences de réactivité et efficacité des ligands. Ainsi, nous avons observé que pour une conversion à 50% et avec nos conditions expérimentales, tous les quatre systèmes se comportent de la même manière avec des bonnes sélectivités et activités. De plus, nous avons été en mesure de recycler au moins 4 fois chaque système.

## IV. RÉACTION DE HENRY

### 1. Rappels bibliographiques

La réaction de Henry ou de nitroaldolisation est une réaction de formation des liaisons C-C entre une fonction carbonyle et un nitroalcane.<sup>28</sup> Elle constitue un outil important en synthèse organique puisqu'elle permet l'obtention de  $\beta$ -nitroalcools qui pourraient par la suite être transformés, par oxydation, réduction ou déshydratation, en nouvelles molécules organiques nécessaires pour la synthèse de produits naturels ou

---

<sup>28</sup> (a) Henry, L.C.R. *Acad. Sci. Sr. C.* **1895**, 1265. (b) Henry, L.C.R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1895**, 13, 999.

d'autres composés importants.<sup>29</sup> Cette réaction peut être catalysée par divers catalyseurs (des bases organiques et inorganiques, des sels d'ammonium quaternaires) dans des conditions réactionnelles très variables (solvants protiques et aprotiques).<sup>28</sup> Avant l'utilisation des bisoxazolines comme ligands chiraux, la réaction catalytique asymétrique de Henry n'avait été réalisée avec succès que dans très peu de cas. Shibasaki et son groupe ont été les premiers à montrer que des complexes bimétalliques formés par des lanthanides et du lithium, avec le BINOL comme ligand chiral, étaient des catalyseurs capables de réaliser la réaction de nitroaldolisation du nitrométhane avec divers aldéhydes de manière sélective.<sup>30</sup> De même, Trost *et al.* ont aussi développé des complexes chiraux dinucléaires de Zn capables de catalyser la nitroaldolisation d'une série d'aldéhydes avec des bons excès énantiomériques.<sup>31</sup>

Dans la suite de cette partie, quelques exemples des catalyseurs de Cu(II) portant un ligand chiral de type bisoxazoline capables de catalyser la réaction de Henry de façon asymétrique seront exposés.

Le groupe de Jørgensen a été le premier à montrer l'efficacité des ligands bisoxazolines à catalyser la réaction de nitroaldolisation entre le nitrométhane et des  $\alpha$ -cétoesters, pour former des  $\beta$ -nitro-2-hydroesters optiquement purs (schéma 3.4.1).<sup>32</sup> Plusieurs ligands chiraux et sels métalliques ont été testés comme catalyseurs dans la réaction entre le pyruvate et le nitrométhane. Il s'est avéré que les résultats les plus prometteurs ont été obtenus avec les ligands *t*BuBox, PhBox et DiPhBox coordinés à des sels de Cu(II) (20 mol%). De ces trois ligands, c'est le *t*BuBox en combinaison avec un complexe de Cu(OTf)<sub>2</sub> (20 mol%) qui leur a permis d'avoir les valeurs les plus élevées de conversion (>95%) et d'excès énantiomérique (92%). Les auteurs ont aussi montré que la diminution de la quantité du catalyseur (10 mol%) n'entraînait pas des modifications significatives dans le déroulement de la réaction ni dans les résultats obtenus mais qu'en

---

<sup>29</sup> Luzzio, F.A. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 915-945.

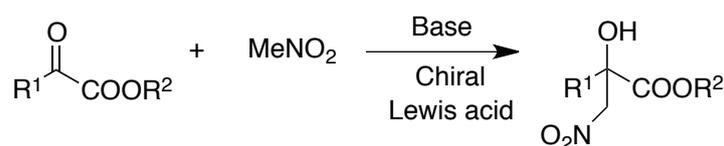
<sup>30</sup> (a) Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418-4420. (b) Sasai, H.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 851-854. (c) Sasai, H.; Tokunaga, T.; Watanabe, S.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7388-7389. (d) Arai, T.; Yamada, Y. M. A.; Yamamoto, M.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368-1372. (e) Iseki, K.; Oishi, S.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9081-9084. (f) Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187-2209.

<sup>31</sup> (a) Trost, B.M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003-12004. (b) Trost, B.M.; Yeh, V.S.C.; Ito, H.; Bremeyer, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2621-2623. (c) Trost, B.M.; Yeh, V.S.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 861-863.

<sup>32</sup> (a) Christensen, C.; Juhl, K.; Jørgensen, K.A. *Chem. Commun.* **2001**, 2222-2223. (b) Christensen, C.; Juhl, K.; Hazell, R.G.; Jørgensen, K.A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4875-4881.

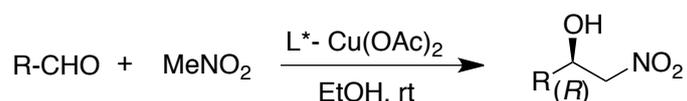
revanche, la conversion et la sélectivité dépendaient de la quantité de base utilisée par rapport à la quantité de catalyseur.

Aussi, ce même groupe de recherche a étudié l'étendue de la réaction de Henry en remplaçant le nitrométhane par des nitronates. La réaction a été catalysée par des ligands bisoxazolines et de sels de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  dans le THF avec des conversions et des excès énantiomériques allant jusqu'à 70 et 66% respectivement.<sup>33</sup>



**Schéma 3.4.1:** Réaction de Henry entre divers  $\alpha$ -cétoesters et le nitrométhane. La réaction est catalysée par des ligands chiraux bisoxazolines avec des sels de  $\text{Cu}(\text{II})$ .

Evans *et al.* ont aussi étudié la réaction de Henry entre différents aldéhydes et le nitrométhane (schéma 3.4.2).<sup>34</sup> Leur but était de trouver un complexe acide de Lewis faible comportant de ligands labiles suffisamment basiques pour déprotoner le nitroalcane en début de réaction, avant la coordination de l'aldéhyde sur le site catalytique. Leur choix s'est porté sur des complexes possédant des ligands acétate puisque ces derniers avaient déjà été utilisés en tant que bases dans la réaction de nitroaldolisation non-énantiosélective. Des criblages de sels métalliques, solvants et ligands chiraux leur ont permis de déterminer que c'est le ligand IndaBox en combinaison avec le complexe  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (13,5 mol%) dans l'éthanol qui donne les meilleurs résultats (81% d'excès énantiomérique). De plus, il a été démontré que la réaction peut aussi être réalisée avec une quantité moindre de catalyseur (1-5 mol%). Une fois les conditions réactionnelles établies, plusieurs aldéhydes aliphatiques et aromatiques avec des groupements électro-donneurs et électro-accepteurs ont été testés avec des bons rendements et sélectivités (70-95% et 87-94% respectivement).

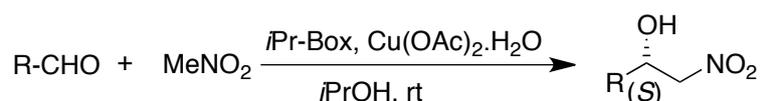


**Schéma 3.4.2:** Réaction de Henry entre divers aldéhydes et le nitrométhane. La réaction est catalysée par le complexe IndaBox- $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ .

<sup>33</sup> Risgaard, T.; Gothelf, K.V.; Jørgensen, K.A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 153-156.

<sup>34</sup> Evans, D.A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H.W.; Shaw, J.T.; Downey, C.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692-12693.

Ginotra et Singh ont utilisé divers ligands dérivés de bisoxazolines dans la réaction de Henry.<sup>35</sup> Des résultats encourageants ont été obtenus avec des bisoxazolines avec un pont méthylène (BnBox, PhBox et *i*PrBox) en combinaison avec le Cu(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%) (conversion: 85-96%, excès énantiomérique: 69-72%). Un criblage des solvants a été fait avec le ligand *i*PrBox. Les auteurs ont constaté que les meilleurs résultats ont été obtenus avec des alcools, notamment le *i*PrOH (excès énantiomérique: 81%). Avec ces conditions réactionnelles (schéma 3.4.3), différents aldéhydes ont été testés avec des bons résultats (71 à 95% de conversion et 85 à 97% d'excès énantiomérique).



**Schéma 3.4.3:** Réaction de Henry entre divers aldéhydes et le nitrométhane. La réaction est catalysée par le complexe *i*PrBox-Cu(OAc)<sub>2</sub>.

D'autres auteurs ont aussi étudié la réaction de Henry en utilisant des catalyseurs portant de ligands chiraux dérivés des bisoxazolines, comme par exemple, des ligands de type AzaBox,<sup>36</sup> boraBox,<sup>37</sup> des bisoxazolines tridentates,<sup>38</sup> des bisoxazolines avec un pont imidazolium,<sup>39</sup> isopropane<sup>40</sup> ou spiro<sup>41</sup> reliant les cycles oxazolines, ainsi qu'en catalyse hétérogène.<sup>42</sup>

## 2. Généralités

Nous nous concentrerons ici sur la nitroaldolisation asymétrique entre le nitrobenzaldéhyde et le nitrométhane catalysée par des complexes ligands polytopiques de Cu(II).

<sup>35</sup> Ginotra, S.K.; Singh, V.K. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3936-3937.

<sup>36</sup> (a) Lang, K.; Park, J.; Hong, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6424-6435. (b) Angulo, B.; García, J.I.; Herrerías, C.I.; Mayoral, J.A.; Miñana, A.C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5525-5532.

<sup>37</sup> Toussaint, A.; Pfaltz, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4591-4597.

<sup>38</sup> Lu, S.-F.; Du, D.-M.; Zhang, S.-W.; Xu, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3433-3441.

<sup>39</sup> Zhou, Z.-M.; Li, Z.-H.; Hao, X.-Y.; Zhang, J.; Dong, X.; Liu, Y.-Q.; Sun, W.-W.; Cao, D.; Wang, J.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2113-2118.

<sup>40</sup> Mao, J.; Nie, X.; Wang, M.; Wang, Q.; Zheng, B.; Bian, Q.; Zhong, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, *23*, 965-971.

<sup>41</sup> Kato, T.; Marubayashi, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3693-3697.

<sup>42</sup> Maggi, R.; Lanari, D.; Ora, C.; Sartori, G.; Vaccaro, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5551-5554.

### 3. Système d'étude et mode opératoire

#### a) Conditions générales d'étude

La réaction étudiée est représentée sur le schéma 3.4.4. Tout d'abord, le catalyseur est formé *in situ* par mélange du complexe  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  et du ligand chiral dans l'éthanol. Une fois le catalyseur formé, le nitrobenzaldéhyde (1 équivalent) et le nitrométhane (10 équivalents) sont ajoutés. La réaction est agitée pendant 72 h à température ambiante.

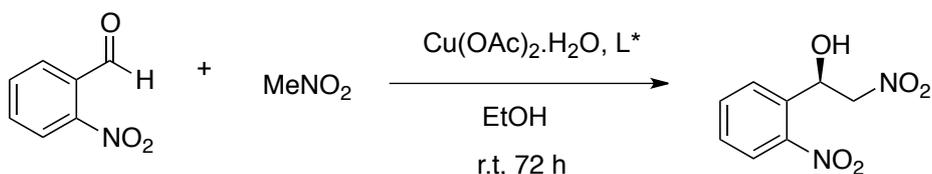


Schéma 3.4.4: Système étudié

Nous avons décidé de tester cette nouvelle réaction en utilisant les ligands polytopiques *i*Pr-DiBox, Ph-DiBox, *i*Pr-TriBox et *i*Pr-TétraBox pour étudier l'influence de l'encombrement stérique sur l'efficacité et sélectivité de la réaction. Ensuite, nous avons étudié la recyclabilité et l'activité des meilleurs catalyseurs au fur et à mesure des cycles.

#### b) Suivi de la réaction

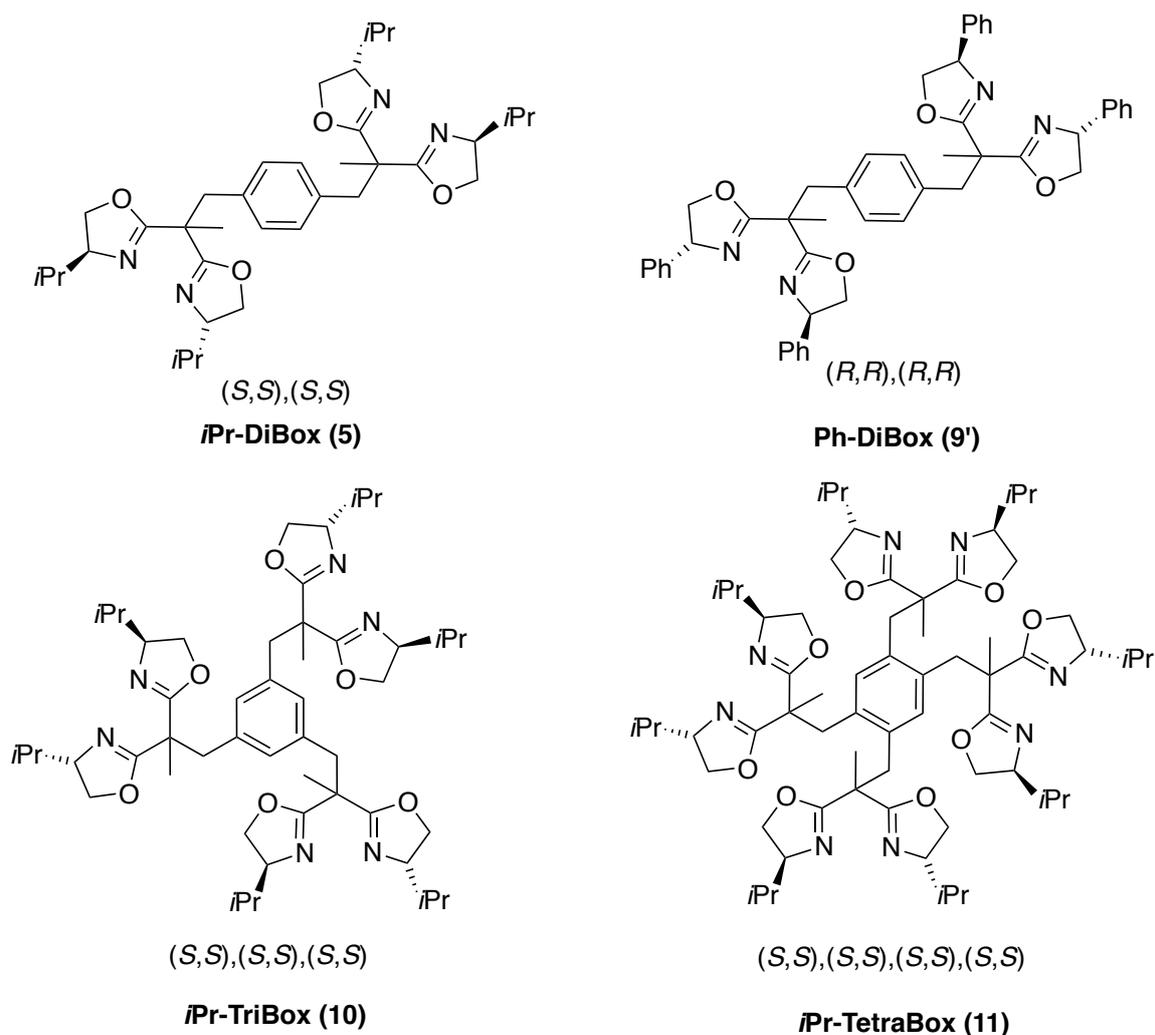
Cette nouvelle réaction a aussi été suivie par RMN <sup>1</sup>H. Les excès énantiomériques des produits ont été déterminés par HPLC en utilisant la colonne chirale adéquate.

Chaque test catalytique avec un catalyseur différent a été réalisé au moins deux fois.

### 4. Premiers tests de recyclabilité

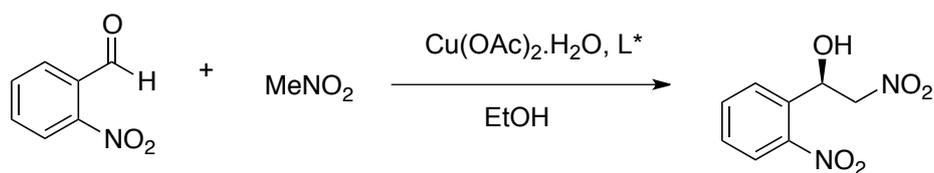
#### a) Résultats préliminaires

La figure 3.4.1 montre les ligands polytopiques utilisés dans cette étude. Les ligands di-, tri- et tétra topiques avec un coeur phényle portant les substituants -*i*Pr et -Ph en position C<sub>4</sub> des Box, ont été choisis pour nous permettre d'étudier et comparer l'effet que la topicité croissant des ligands a sur la formation du complexe actif, ainsi que sur le déroulement de la catalyse.



**Figure 3.4.1:** Ligands utilisés dans l'étude

Lors de cette étude 5 mol% de catalyseur ont été employée. Nous avons tout d'abord réalisé des tests avec les proportions précises de ligand/Cu(II) nécessaires à la formation des polymères de coordination, comme cela avait été expliqué précédemment (proportion ligand/Cu(II) de 1:1 pour le ligand ditopique, 0.66:1 pour le ligand tritopique et 0.5:1 pour le ligand tétratopique). Ces premiers tests indiquent que les quatre systèmes semblent se comporter de manière similaire (conversion de 99%). En revanche, tous ne sont pas capables de catalyser la réaction de Henry avec la même efficacité. En effet, le ligand ditopique Ph-DiBox permet d'avoir un excès énantiomérique de seulement 33%. Les trois autres ligands polytopiques donnent des sélectivités correctes, la valeur la plus haute ayant été obtenue avec le ligand ditopique (71%, 68% et 58% d'excès énantiomérique pour les ligands ditopique, tritopique et tétratopique, respectivement). Ces résultats sont compilés dans le tableau 3.4.1.



	Ligand	Yield [%]	ee [%]
<b>1</b>	<i>i</i> Pr-DiBox	99	<b>71</b>
<b>2</b>	<i>i</i> Pr-TriBox	99	<b>68</b>
<b>3</b>	<i>i</i> Pr-TetraBox	99	<b>58</b>
<b>4</b>	Ph-DiBox	99	<b>33</b>
<b>5</b>	<i>i</i> PrBox	-	<b>67</b> <sup>34</sup>
<b>6</b>	PhBox	-	<b>43</b> <sup>34</sup>

Experimental conditions: 5.0 mol% cat. Cu(OAc)<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O, 10 eq. nitromethane, EtOH, 72h, r.t. Yields determined by <sup>1</sup>H NMR using an internal standard. Enantiomeric excesses were determined by HPLC using Chiralcel OD column.

**Tableau 3.4.1:** Réaction de Henry du 2-nitrobenzaldéhyde catalysée par des systèmes de type ligands polytopiques/Cu(II) et deux résultats d'exemples de la littérature réalisés avec des ligands *i*PrBox et PhBox.

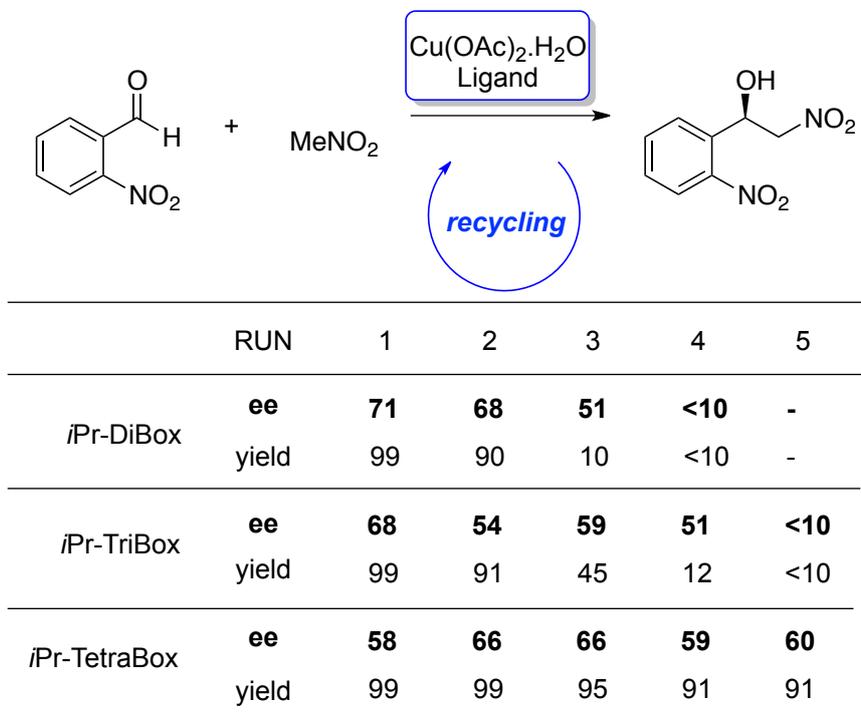
Dû au faible excès énantiomérique obtenu avec le ligand Ph-DiBox, nous avons décidé de réaliser nos tests de recyclabilité seulement avec les ligands *i*Pr-DiBox, *i*Pr-TriBox et *i*Pr-TétraBox.

#### b) Comparaison de la recyclabilité des ligands

Nous nous sommes ensuite intéressés aux recyclabilités et activités des catalyseurs au fur et à mesure des cycles. Pour cela, nous avons procédé à la récupération du catalyseur en fin de réaction en rajoutant du diéthyl éther au mélange réactionnel pour provoquer la précipitation instantanée du catalyseur. Le produit de réaction, soluble dans le diéthyl éther, reste dans la phase étherée. Une fois la phase organique prélevée, le catalyseur est lavé deux fois au diéthyl éther, séché et finalement réutilisé dans un nouveau cycle.

Jusqu'à 5 cycles ont pu être réalisés avec les ligands *i*Pr-TriBox et *i*Pr-TétraBox et 4 avec le ligand *i*Pr-DiBox. Avec ce ligand ditopique, nous observons une diminution considérable de la conversion à partir du 3<sup>ème</sup> cycle. L'excès énantiomérique quant à lui, baisse à moins de 10% au 4<sup>ème</sup> cycle. Un comportement similaire est constaté avec le ligand *i*Pr-TriBox (conversions: 10-99%, excès énantiomériques: 10-68%). En revanche, le

ligand *i*Pr-TétraBox se comporte d'une manière tout à fait différente. Les valeurs de conversions ne sont pas inférieures à 91% même lors du dernier cycle et les valeurs des excès énantiomériques restent relativement constantes variant entre 58 et 66%. Le tableau 3.4.2 montre l'ensemble des résultats décrits.



Experimental conditions: 5.0 mol% cat.  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 10 eq. nitromethane, EtOH, 72h, r.t. Yields determined by  $^1\text{H}$  NMR using an internal standard. Enantiomeric excesses were determined by HPLC using Chiralcel OD column.

**Tableau 3.4.2:** Réaction de Henry du 2-nitrobenzaldéhyde catalysée par des systèmes de type ligands polytopiques/Cu(II) et comparaison de la recyclabilité du catalyseur.

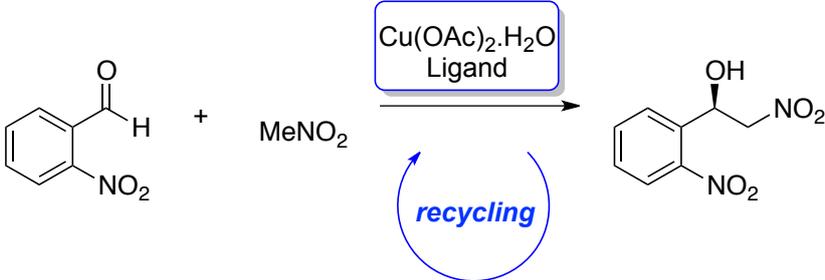
La diminution d'activité catalytique constatée pour les ligands *i*Pr-DiBox et *i*Pr-TriBox est probablement dû à la perte progressive de catalyseur après les lavages successifs, avec une perte plus importante du complexe actif ayant été constatée après le 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> cycle respectivement. Dans le cas du ligand *i*Pr-TétraBox, il n'y a pas eu de perte d'activité au fur et à mesure des cycles. En effet, la récupération du catalyseur en fin de réaction s'est avérée plus facile pour ce ligand. Par contre, plus de catalyseur n'a pas pu être récupéré après le 5<sup>ème</sup> cycle.

### 5. Tests de recyclabilité avec des rapports ligands/cuivre différents

Nos premiers tests ont donc consisté à utiliser les stœchiométries nécessaires de ligand et sel métallique à la formation des polymères de coordination. Nous avons voulu,

par la suite et par curiosité, varier le rapport ligand/Cu(II) afin d'étudier le comportement de nos espèces lorsqu'il y a un excès de centres métalliques dans le milieu par rapport aux ligands, et l'influence que ce changement aurait sur l'efficacité et la sélectivité de la réaction. Nous espérons que le système s'arrangerait de façon à former des espèces monomériques avec plusieurs sites actifs (deux Cu(II) coordonnés dans le cas du ligand ditopique; trois, dans le cas du ligand tritopique; et 4, dans le cas du ligand tétratopique).

Pour cela, nous avons continué à utiliser 5 mol% de catalyseur avec les proportions ligand/métal suivantes: 1:2 pour le ligand *i*Pr-DiBox, 1:3 pour le ligand *i*Pr-TriBox et 1:4 pour le ligand *i*Pr-TétraBox, ce qui représente un excès de 50% de Cu(II) dans tous les trois cas par rapport aux tests précédents. Le tableau 3.4.3 résume les résultats obtenus.



	RUN	1	2	3	4	5
<i>i</i> Pr-DiBox	<b>ee</b>	<b>17</b>	<b>40</b>	<b>28</b>	<b>16</b>	-
	yield	91	83	59	59	-
<i>i</i> Pr-TriBox	<b>ee</b>	<b>19</b>	<b>60</b>	<b>44</b>	<b>36</b>	<b>54</b>
	yield	99	99	95	91	77
<i>i</i> Pr-TetraBox	<b>ee</b>	<b>79</b>	<b>74</b>	<b>74</b>	<b>75</b>	<b>67</b>
	yield	99	99	93	91	83

Experimental conditions: 5.0 mol% cat. Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O, 10 eq. nitromethane, EtOH, 72h, r.t. Yields determined by <sup>1</sup>H NMR using an internal standard. Enantiomeric excesses were determined by HPLC using Chiralcel OD column.

**Tableau 3.4.3:** Réaction de Henry du 2-nitrobenzaldéhyde catalysée par des systèmes de type ligands polytopiques/Cu(II) avec un excès de Cu(II).

Comme nous pouvons l'observer, 4 cycles ont pu être réalisés avec le ligand *i*Pr-DiBox. Les valeurs de conversion peuvent sembler cohérentes mais les excès énantiomériques mesurés sont faibles et non reproductibles d'une expérience à l'autre. Le catalyseur, ou plus précisément le solide isolé, est actif dans la catalyse étudiée mais il apparaît que celui-ci doit certainement être très mal réformé. Ces résultats semblent très proches à ceux obtenus avec le ligand *i*Pr-TriBox. Nous observons de très bonnes

conversions mais des excès énantiomériques très fluctuants. Une explication pourrait être la formation du polymère de coordination mélangé avec du Cu(II) libre, ce qui créerait des sites catalytiques non énantiosélectifs. Ceci expliquerait d'un côté, les valeurs des excès énantiomériques aléatoires et faibles, et d'un autre côté, les résultats des conversions qui restent corrects pendant les 4 cycles. Cependant il est difficile de conclure et des études supplémentaires seraient nécessaires pour étayer cette hypothèse.

Le ligand *i*Pr-TétraBox présente un comportement différent. En effet, les valeurs des excès énantiomériques sont meilleures que celles obtenues lors de nos premiers tests, allant jusqu'à 79% pour le premier cycle et 67% pour le dernier. De même, les conversions ne sont pas inférieures à 80%. D'après les observations et études réalisées pour la réaction d' $\alpha$ -amination (structure cristallographique d'un complexe de Cu(II) avec le ligand tétratopique, dosage du taux de Cu(II) non-coordiné, titration UV-Vis), nous pourrions penser que, dû à l'orientation des unités bisoxazolines du ligand tétratopique et à l'encombrement stérique des substituants *-i*Pr, le système profiterait de l'excès de Cu(II) présent dans le milieu pour former des espèces monomériques avec 4 sites actifs, et non pas un polymère de coordination où tous les sites de coordination ne pourraient pas être occupés. Ceci aurait comme conséquence, des valeurs plus importantes de sélectivité et activité de la réaction. De plus, en étant une molécule organique quatre fois chargée positivement (dû à la présence des quatre centres métalliques), nous pourrions comparer ce ligand tétratopique à un grand cation sphérique très chargé. La récupération d'une telle entité par précipitation après l'ajout d'un contre solvant devrait s'avérer plus facile que dans le cas d'une molécule plus petite et moins chargée. Une perte moindre de catalyseur après chaque lavage se traduit aussi par des valeurs élevées de conversion pour tous les cycles.

## **6. Conclusion**

Nous avons décrit la réaction de nitroaldolisation asymétrique entre le 2-nitrobenzaldéhyde et le nitrométhane catalysée par des complexes auto-supportés de type ligand polytopique-Cu(II).

Avec une charge catalytique de 5 mol%, les meilleurs résultats ont été obtenus avec le ligand ditopique *i*Pr-DiBox, avec des conversions et excès énantiomériques allant jusqu'à 99% et 71%, respectivement.

De plus, grâce à des tests où le sel métallique était présent en excès dans le milieu, nous avons pu étudier et comparer le comportement de nos espèces polymériques en

solution. Ainsi, nous avons pu constater que le ligand tétratopique *i*Pr-TétraBox préférerait un arrangement monomérique en présence d'un excédant de sel métallique, en donnant des meilleurs résultats, tandis que le ligand *i*Pr-DiBox privilégierait la formation du polymère de coordination.

## V. CONCLUSION GÉNÉRALE

Nous avons décrit les réactions d'  $\alpha$ -amination de  $\beta$ -cétosters, de désymétrisation asymétrique par benzylation de diols et de nitroaldolisation asymétrique entre le 2-nitrobenzaldéhyde et le nitrométhane. Toutes ces réactions ont été catalysées par des complexes auto-supportés de type ligand polytopique de Box-Cu(II). Ces trois réactions constituent des outils puissants dans la synthèse des composés optiquement purs.

Nous avons démontré que les ligands polytopiques portant des bisoxazolines sont de très bonnes briques de constructions pour la formation de systèmes polymériques chiraux. En effet, nous avons réussi à former des polymères de coordination capables de se dissocier en présence des différents substrats ajoutés, pour donner lieu à des monomères qui eux sont les espèces catalytiques actives. En fin de réaction, nous avons été en mesure de réformer et récupérer les polymères de coordination de manière simple, par ajout d'un non solvant. Cette technique nous a permis de recycler et réutiliser le catalyseur plusieurs fois avec des bons résultats d'excès énantiomériques et sélectivités avec de charges catalytiques peu importantes (4 à 10 mol% en fonction de la réaction). En outre, pour chaque réaction étudiée nous avons pu désigner le ligand qui catalyse mieux la réaction en comparant les résultats obtenus. De façon générale, c'est le ligand ditopique qui semble être le meilleur ligand pour les trois réactions.

À l'aide de diverses techniques d'analyses et d'études cinétiques, nous avons eu la possibilité d'étudier les différences structurelles et comportementales des ligands polytopiques et des polymères de coordination formés, en solution comme à l'état solide. Ces observations nous ont permis de comprendre que, pour un ligand polytopique, l'augmentation de l'encombrement stérique autour d'un espaceur n'entraîne pas nécessairement l'accroissement des sélectivités et activités du catalyseur. Bien au contraire, dû à l'orientation et position des substituants encombrants sur les bisoxazolines,

lorsque l'encombrement stérique autour d'un espaceur est important, les valeurs des deux paramètres ont tendance à diminuer considérablement. En effet, nous avons pu déterminer que plus la topicité du ligand augmente, plus difficile devient la coordination des centres métalliques à tous les sites coordinants. Conséquemment, nous n'obtenons pas des réseaux de coordination, mais des polymères rompus, incomplets. Au demeurant, nous avons déterminé que quand le rapport ligand/métal présent dans le milieu réactionnel est celui nécessaire à la formation du polymère de coordination, le système s'arrange toujours de façon à former le polymère correspondant en laissant des atomes de métal libre, ce qui a comme conséquence la création de sites catalytiques non énantiosélectifs, et donc, la diminution de la sélectivité de la réaction. En revanche, quand un excès de métal est disponible, les ligands polytopiques de topicité plus importante préféreront former des monomères avec tous les sites de coordination occupés à la place d'un polymère de coordination rompu. Ceci a comme conséquence, une augmentation de la sélectivité de la réaction en comparaison aux résultats obtenus avec le polymère incomplet.

En conclusion, les polymères de coordination formés par des ligands polytopiques portants des unités bisoxazolines chirales coordinés à des atomes de Cu(II), notamment les ligands ditopiques, sont des bons catalyseurs en phase hétérogène/homogène. Ces polymères permettent non seulement la catalyse asymétrique énantiosélective de différentes réactions avec des bonnes valeurs d'excès énantiomériques et sélectivités, mais aussi la récupération et réutilisation du catalyseur.



# -CHAPITRE 4-

## Polymères de coordination

<b>I. BUT DE L'ÉTUDE .....</b>	<b>99</b>
<b>II. HYPOTHÈSE DE L'AUTOASSEMBLAGE ALTERNÉ GUIDÉ PAR LA CHIRALITÉ DES LIGANDS.....</b>	<b>99</b>
1. La brique de construction: la bisoxazoline de symétrie $C_2$ .....	100
2. Le centre métallique: le Zn(II).....	101
3. Le polymère obtenu: un produit homochiral ou hétérochiral?.....	102
4. Confirmation de l'hypothèse: calcul théorique par DFT .....	103
<b>III. PREMIÈRES ÉTUDES: LE LIGAND <i>i</i>Pr-DiBox ET LA FORMATION DE COPOLYMÈRES DE COORDINATION HÉTÉROCHIRAUX RACÉMIQUES DE Zn(II).....</b>	<b>105</b>
1. Système d'étude et mode opératoire.....	105
2. Systèmes ligand/Zn obtenus.....	107
3. Caractérisation des systèmes ligand/Zn racémique et énantiopur.....	108
a) Analyses de base: analyses élémentaires, infrarouge (IR), spectroscopie de masse (MS), analyse thermogravimétrique (ATG) et RMN $^1H$ .....	108
b) Titration UV-Vis.....	109
4. Autres tests.....	111
5. Conclusion.....	112

<b>IV. FORMATION D'UN COPOLYMÈRE DE COORDINATION DE Zn(II) AVEC DEUX BRIQUES DE CONSTRUCTION DIFFÉRENTES.....</b>	<b>113</b>
<b>V. BIBLIOTHÈQUE DE COPOLYMÈRES DE COORDINATION DE Zn(II) SYNTHÉTISÉS.....</b>	<b>114</b>
1. Système d'étude et mode opératoire.....	114
2. Caractérisation des systèmes polymériques.....	119
3. Copolymère de coordination de Zn(II) avec le ligand ditopique conjugué.....	120
a) Caractérisation du composé: microanalyses et RMN <sup>1</sup> H.....	122
b) Caractérisation du composé: titration UV-vis.....	122
<b>VI. ÉTUDES DE DIFFRACTION DE RAYONS X DE GRAND ANGLE DES COPOLYMÈRES DE COORDINATION RACÉMIQUES DE Zn(II).....</b>	<b>123</b>
<b>VII. POLYMÈRES DE COORDINATION ÉNANTIOPURS DE Cu(II).....</b>	<b>130</b>
1. Système d'étude et mode opératoire.....	131
2. Caractérisation des systèmes polymériques.....	134
a) Titration UV-vis.....	134
b) Dichroïsme circulaire(DC).....	136
3. Conclusion.....	138
<b>VIII. COPOLYMÈRES DE COORDINATION RACÉMIQUES DE Cu(I).....</b>	<b>139</b>
<b>IX. CONCLUSION GÉNÉRALE.....</b>	<b>141</b>

## Chapitre 4: Polymères de coordination

### I. BUT DE L'ÉTUDE

Dans cette partie du projet, nous allons aborder la problématique de la synthèse de copolymères de coordination métallo-organiques **alternés**, où l'autoassemblage périodique des ligands au centre métallique se fait de manière spontanée. Avec l'appui de nos connaissances au laboratoire, nous avons conçu des ligands polytopiques chiraux portant des unités bisoxazolines à chaque extrémité comme briques de construction. Les ligands chiraux utilisés pour la formation des catalyseurs sont les ligands mono-, di-, tri- et tétra topiques, dont la synthèse a été décrite dans le chapitre 2. Notre approche consiste à guider l'alternance de l'autoassemblage en utilisant deux briques de **chiralité opposée**.

### II. HYPOTHÈSE DE L'AUTOASSEMBLAGE ALTERNÉ GUIDÉ PAR LA CHIRALITÉ DES LIGANDS

Comme cela a été mentionné dans le chapitre 1, la présence d'un centre métallique dans une architecture polymérique supramoléculaire présente l'avantage de pouvoir exploiter les propriétés physiques (magnétiques, électriques, optiques) intrinsèques aux métaux. Ainsi, l'autoassemblage d'un centre métallique à un ligand ditopique organique par liaison de coordination permet l'obtention de polymères de coordination métallo-organiques supramoléculaires. La possibilité de pouvoir modifier, au besoin, les propriétés ainsi que la morphologie du polymère en fonction du centre métallique choisi ouvre la porte à une toute nouvelle classe de matériaux.<sup>1</sup>

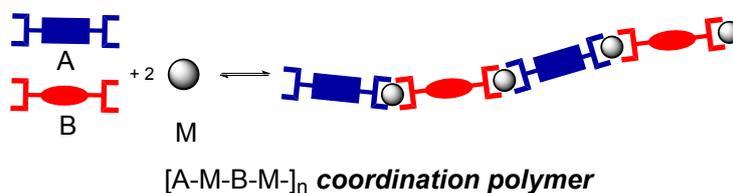
Pratiquement tous les exemples de la littérature montrent des polymères métallo-organiques de type  $[A-M]_n$ , c'est à dire, des structures polymériques formées par un même ligand ditopique coordonné à un centre métallique avec un ratio 1:1, de manière spontanée. Les exemples de copolymères métallo-organiques, où au moins deux ligands ditopiques différents sont utilisés sont rares.

Nous proposons ici que la formation de copolymères de coordination métallo-organiques par autoassemblage de deux ligands différents sur un même métal peut se faire de manière spontanée, alternée et contrôlée en utilisant des ligands de chiralité

---

<sup>1</sup> Whittell, G.R.; Hager, M.D.; Schubert, U.S.; Manners, I. *Nature Materials*, **2011**, *10*, 176-188.

opposée. Nous expliquerons le choix des ligands, du métal ainsi que la vérification de notre hypothèse par des calculs théoriques. Le schéma 4.2.1 représente le copolymère de coordination métal-organique que nous voudrions former.



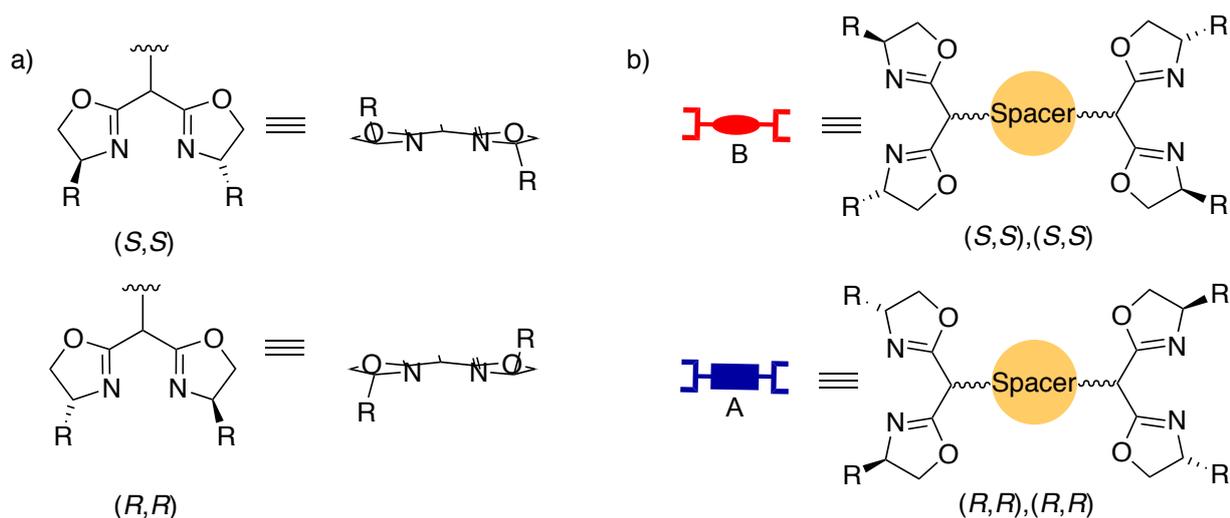
**Schéma 4.2.1:** Copolymère de coordination métal-organique que nous souhaitons former.

### 1. La brique de construction: la bisoxazoline de symétrie $C_2$

Tout d'abord, il nous a fallu choisir deux briques de construction distinctes capables de se coordiner, de façon spontanée, sur un même centre métallique. De plus, nous recherchions des ligands possédant une caractéristique structurale qui d'un côté, permettrait de différencier les deux ligands utilisés et, d'un autre côté, empêcherait deux ligands similaires de se coordiner sur un même métal, autrement dit, qui éviterait la formation de polymères homoleptiques.

Comme cela a déjà été exposé dans le chapitre 1, les bisoxazolines de symétrie  $C_2$  sont des ligands bidentates capables de se coordiner à un grand nombre de métaux par le biais des atomes d'azote<sup>2</sup> formant ainsi des chélates. Une des caractéristiques fondamentales des cycles oxazolines est la position et l'orientation fixe des substituants -R se trouvant sur les carbones asymétriques  $C_4$  proches des atomes d'azotes donneurs. Nous avons donc choisi d'utiliser deux ligands ditopiques portant des unités bisoxazolines sur chaque extrémité comme briques de construction. La brique de construction A étant un ligand ditopique de chiralité  $(R,R),(R,R)$  et la brique de construction B, un ligand ditopique de chiralité  $(S,S),(S,S)$ . L'utilisation des ligands ditopiques est essentielle pour assurer la formation d'un polymère linéaire. La figure 4.2.1 montre les caractéristiques structurales importantes des bisoxazolines pour notre étude, ainsi que les briques de construction choisies.

<sup>2</sup> Braunstein, P.; Naud, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 680-699.



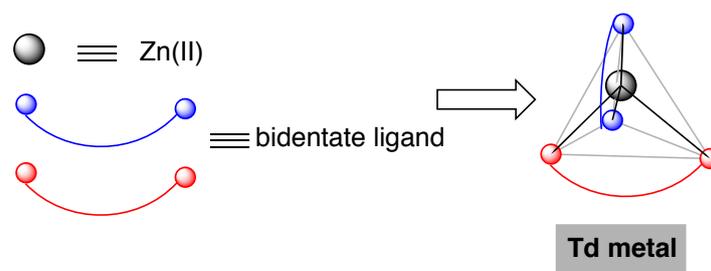
**Figure 4.2.1:** a) Bisoxazolines de symétrie  $C_2$  de chiralité opposée. Nous pouvons observer le substituant encombrant -R sur le carbone asymétrique  $C_4$ . b) Ligands ditopiques de chiralité opposée choisis comme briques de construction.

## 2. Le centre métallique: le Zn(II)

Le choix du métal s'est avéré relativement simple. Nous avons besoin d'un métal qui, d'une part, soit capable de coordonner nos ligands ditopiques et d'autre part, qui offre un environnement géométrique précis qui empêcherait deux ligands de même chiralité de se coordiner sur un même atome métallique. Nous avons donc choisi le Zn(II) puisqu'il est connu qu'il est en mesure d'adopter un environnement octaédrique ou tétraédrique en fonction des ligands employés<sup>3</sup> et puisqu'il a déjà été utilisé précédemment au laboratoire pour des études de complexation sur des ligands ditopiques.<sup>4</sup> De plus, le zinc offre l'avantage d'être stable et de permettre la réalisation des analyses RMN car il est un métal diamagnétique. Nous espérons qu'en présence de nos ligands ditopiques, le Zn(II) adopterait un environnement tétraédrique, ce qui forcerait la coordination de deux ligands de chiralité opposée sur le même centre métallique. La figure 4.2.2 montre le Zn(II) choisi ainsi que l'environnement tétraédrique de ce métal.

<sup>3</sup> (a) Gómez, M.; Müller, G.; Rocamore, M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 193-195, 759-835. (b) Rasappa, R.; Laventine, D.; Reiser, O. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 702-714. (c) De, S.; Mahata, K.; Schmittl, M. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1555-1575. (d) Schlütter, F.; Wild, A.; Winter, A.; Hager, M.D.; Baumgaertel, A.; Friebe, C.; Schubert, U.S. *Macromolecules*, **2010**, 43, 2759-2771.

<sup>4</sup> Nano, A.; Brelot, L.; Rogez, G.; Maise-François, A.; Bellemin-Laponnaz, S. *Inorg. Chim. Acta*, **2011**, 376, 285-289.

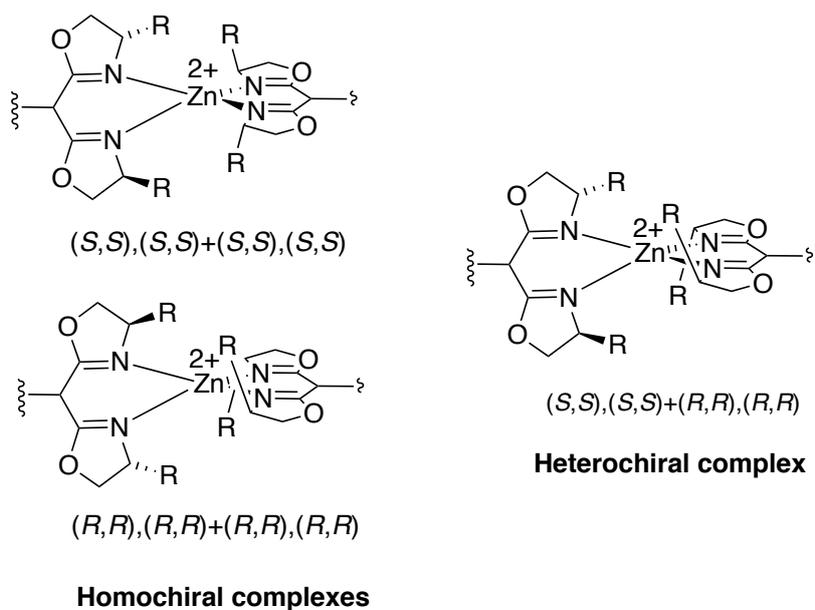


**Figure 4.2.2:** Zn(II) avec un environnement tétraédrique qui permettrait l'autoassemblage de deux ligands ditopiques de chiralité opposée.

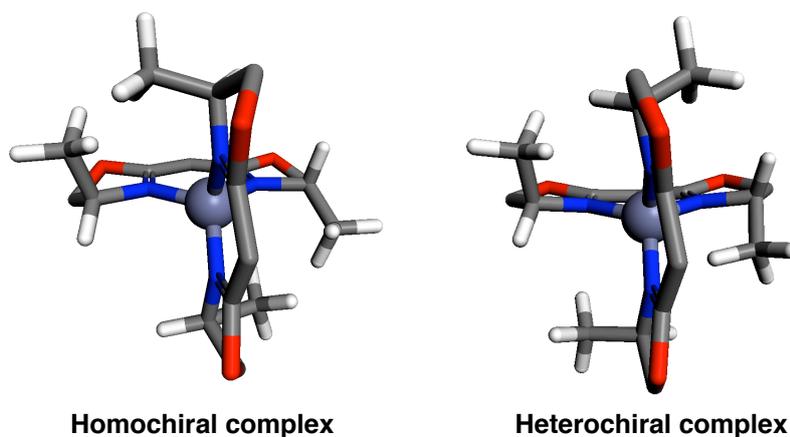
### 3. Le polymère obtenu: un produit homochiral ou hétérochiral?

La combinaison de deux ligands de chiralité opposée avec un métal de transition dans un environnement tétraédrique pourrait donner lieu à deux complexes différents: un complexe hétérochiral  $(S,S),(S,S)+(R,R),(R,R)$  ou un complexe homochiral  $(S,S),(S,S)+(S,S),(S,S)$  ou  $(R,R),(R,R)+(R,R),(R,R)$  (figure 4.2.3). Nous espérons que l'encombrement stérique ainsi que l'orientation des substituants -R des cycles oxazolines détermineraient la formation d'un unique produit hétérochiral. Conformément aux résultats décrits dans la littérature avec des bisoxazolines,<sup>5</sup> la formation du produit hétérochiral devrait être favorisée car l'orientation des substituants -R des deux ligands dans ce type de complexe est complémentaire, ce qui minimise les interactions répulsives. La figure 4.2.4 montre schématiquement les deux complexes portant des ligands bisoxazolines, un homochiral (à gauche) et l'autre hétérochiral (à droite). Nous pouvons observer que dans le cas du produit homochiral, les substituants -R voisins sont orientés dans la même direction, ce qui crée des fortes interactions répulsives; tandis que dans le cas du produit hétérochiral, les substituants encombrants -R sont orientés de façon à s'éloigner le plus possible de leur voisin le plus proche. Enfin, afin d'avoir un système dynamique les ligands doivent être neutres. Ainsi, le pont méthylène du ligand sera toujours disubstitué pour éviter la formation de ligand anioniques (type bisoxazolate).

<sup>5</sup> (a) Moteki, S.A.; Toyama, K.; Liu, Z.; Ma, J.; Holmes, A.E.; Takacs, J.M. *Chem. Commun.* **2002**, 48, 263-265. (b) Takacs, J.M.; Hrvatin, P.M.; Atkins, J.M.; Sahaveda Reedy, D.; Clark, J.L. *New. J. Chem.* **2005**, 29, 263-265. (c) Atkins, J.M.; Moteki, S.A.; DiMagno, S.G.; Takacs, J.M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2759-2762. (d) Moteki, S.A.; Takacs, J.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 120, 908-911.



**Figure 4.2.3:** Complexes homochiraux (à gauche) et hétérochiral (à droite) susceptibles de se former par combinaison des deux ligands ditopiques en présence du Zn(II).

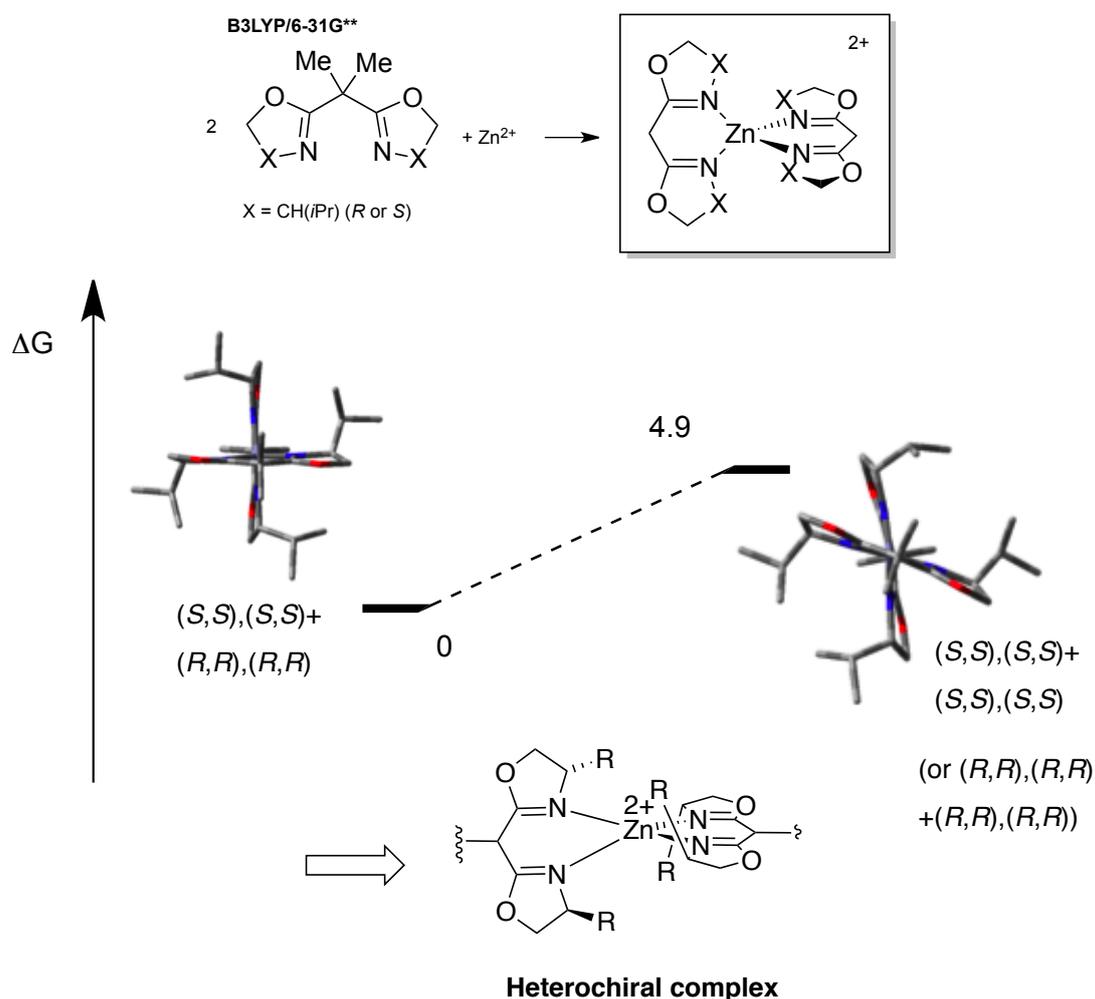


**Figure 4.2.4:** Représentation schématique des complexes portant des ligands bisoxazolines. À gauche, le complexe homochiral: nous pouvons observer que les substituants -R voisins sont orientés dans la même direction, ce qui crée des fortes interactions répulsives (R= -Me). À droite, le complexe hétérochiral: les substituants encombrants -R sont orientés de façon à s'éloigner le plus possible de leur voisin le plus proche.

#### 4. Confirmation de l'hypothèse: calcul théorique par DFT

Afin d'étayer nos hypothèses, nous avons effectué des calculs de type DFT. Les différentes combinaisons de ligands (S,S),(S,S)+(R,R),(R,R), (S,S),(S,S)+(S,S),(S,S) ou (R,R),(R,R)+(R,R),(R,R) dans un complexe de type  $[Zn(\text{iPrBox})_2]^{2+}$  ont été simulées en

utilisant des calculs DFT.<sup>6</sup> La figure 4.2.5 résume les résultats obtenus. Nous pouvons observer que le complexe homochiral présente une énergie de 4.9 kcal/mol supérieure à celle du complexe hétérochiral. La formation du complexe qui présente le moins d'encombrement stérique et donc, l'énergie de répulsion moindre sera favorisée. Par conséquent, *l'ajout d'un métal avec un environnement tétraédrique à un mélange racémique de ligands ditopiques, devrait donc favoriser l'autoassemblage alterné des ligands pour former un copolymère de coordination métallo-organique.* En revanche, l'ajout de ce même ion métallique à un mélange énantiopur de ligands ditopiques ne devrait pas entraîner la formation d'un polymère homochiral.



**Figure 4.2.5:** Étude DFT des énergies relatives (kcal/mol) des combinaisons homochirales et hétérochirales du ligand *i*PrBox dans le complexe [Zn(*i*PrBox)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>. Les atomes d'hydrogène ont été omis pour souci de clarté.

<sup>6</sup> Les calculs DFT ont été réalisés par le Dr. Karine Miqueu de l'Institut des Sciences Analytiques et de Physico-Chimie pour l'Environnement et les Matériaux, Université de Pau et des Pays de l'Adour.

À notre connaissance, il n'y a pas d'exemples de polymères ou copolymères de coordination métal-organiques formés par des ligands portant des bisoxazolines dans la littérature. Seul des études de la formation de réseaux supramoléculaires à l'état solide en utilisant des ligands dérivés des bisoxazolines,<sup>7</sup> ainsi que la formation de polymères de coordination en phase hétérogène/homogène pour la catalyse asymétrique de différentes réactions en employant des ligands ditopiques Box et AzaBox,<sup>8</sup> ont été trouvées.

### III. PREMIÈRES ÉTUDES: LE LIGAND *i*Pr-DiBox ET LA FORMATION DE COPOLYMÈRES DE COORDINATION HÉTÉROCHIRAUX RACÉMIQUES DE Zn(II)

#### 1. Système d'étude et mode opératoire

Pour nos premières études nous avons choisi de travailler avec les deux énantiomères du ligand ditopique *i*Pr-DiBox (**5** et **5'** figure 4.3.1). Quant au sel métallique de Zn(II), nous avons opté pour le Zn(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O puisqu'il contient deux contre anions (BF<sub>4</sub><sup>-</sup>) faiblement coordinants. Ces derniers ne pourront donc normalement pas rentrer en compétition avec les ligands ditopiques pour se coordiner sur le centre métallique, ce qui pourrait empêcher la formation du polymère désiré.

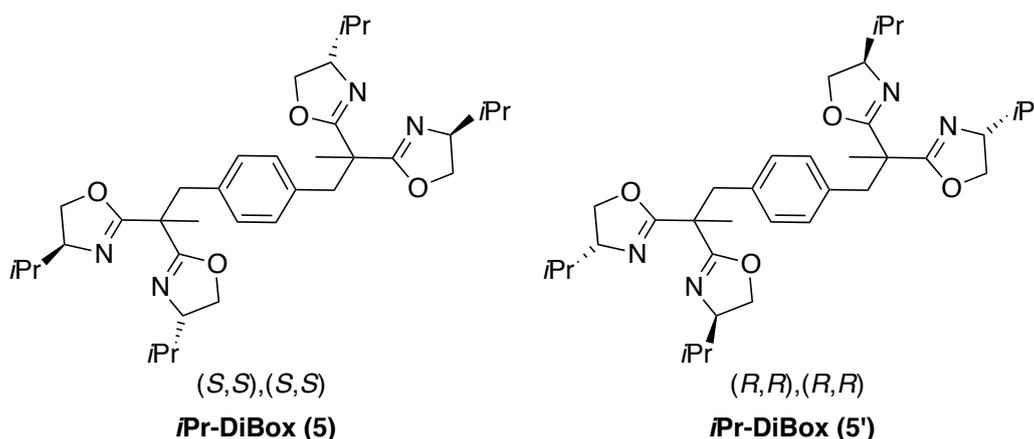
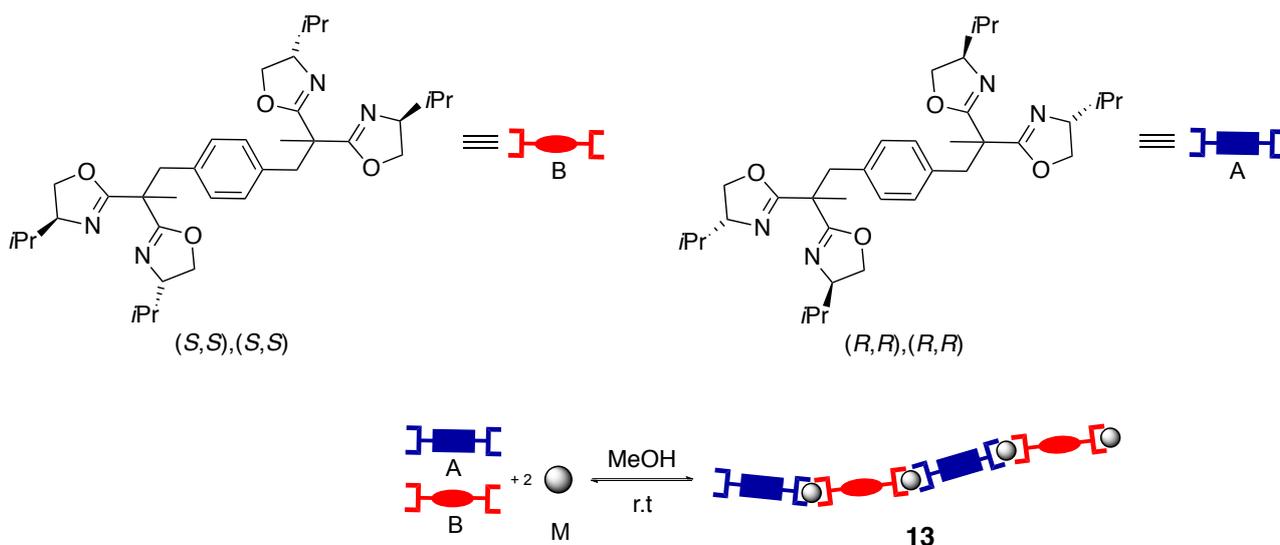


Figure 4.3.1: Ligands utilisés dans l'étude.

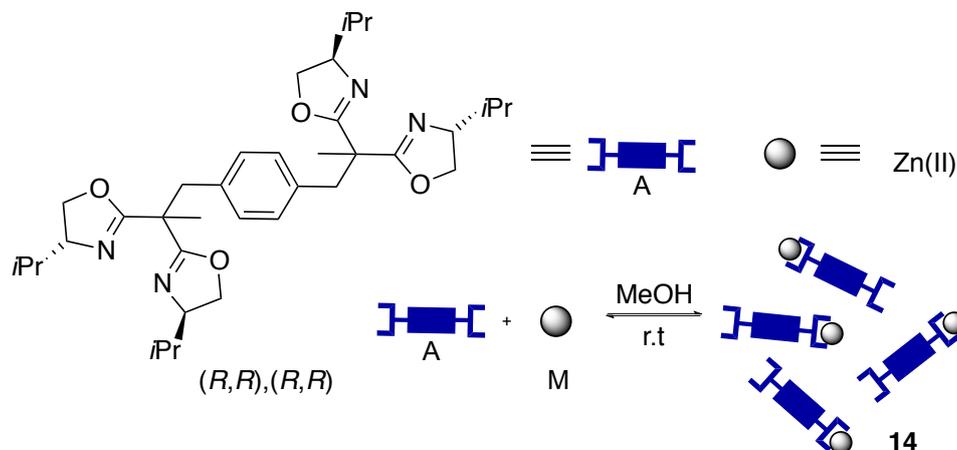
<sup>7</sup> (a) Ma, S.; Wu, S. *New. J. Chem.* **2001**, *25*, 1337-1341. (b) Liu, C.; Zhao, Y.; Zhai, L.-L.; Lv, G.-C.; Sun, W.-Y. *J. Coord. Chem.* **2012**, *65*, 165-175.

<sup>8</sup> Voir par exemple: (a) García, J.I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J.A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4995-4998. (b) García, J.I.; Herreras, C.I.; López-Sánchez, B.; Mayoral, J.A.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2691-2700. (c) Angulo, B.A.; García, J.I.; Herreras, C.I.; Mayoral, J.A.; Miñana, A.C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5525-5532. (d) Aldea, L.; Delso, I.; Hager, M.; Glos, M.; García, J.I.; Mayoral, J.A. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 3417-3422.

Les schémas 4.3.1 et 4.3.2 résument les synthèses des espèces racémiques et énantiopures. Dans le premier cas, 1 équivalent de chaque ligand (**5** et **5'**) est dissout dans du méthanol. Une solution incolore est obtenue. Le mélange est agité pendant quelques minutes. Ensuite, une solution préalablement préparée contenant 2 équivalents de  $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  dissouts dans un minimum de méthanol, est ajoutée au mélange racémique de ligands (schéma 4.3.1). La synthèse du produit énantiopur est réalisée de la même manière en utilisant uniquement 1 équivalent d'un des deux énantiomères du ligand ditopique et 1 équivalent de sel métallique (schéma 4.3.2).



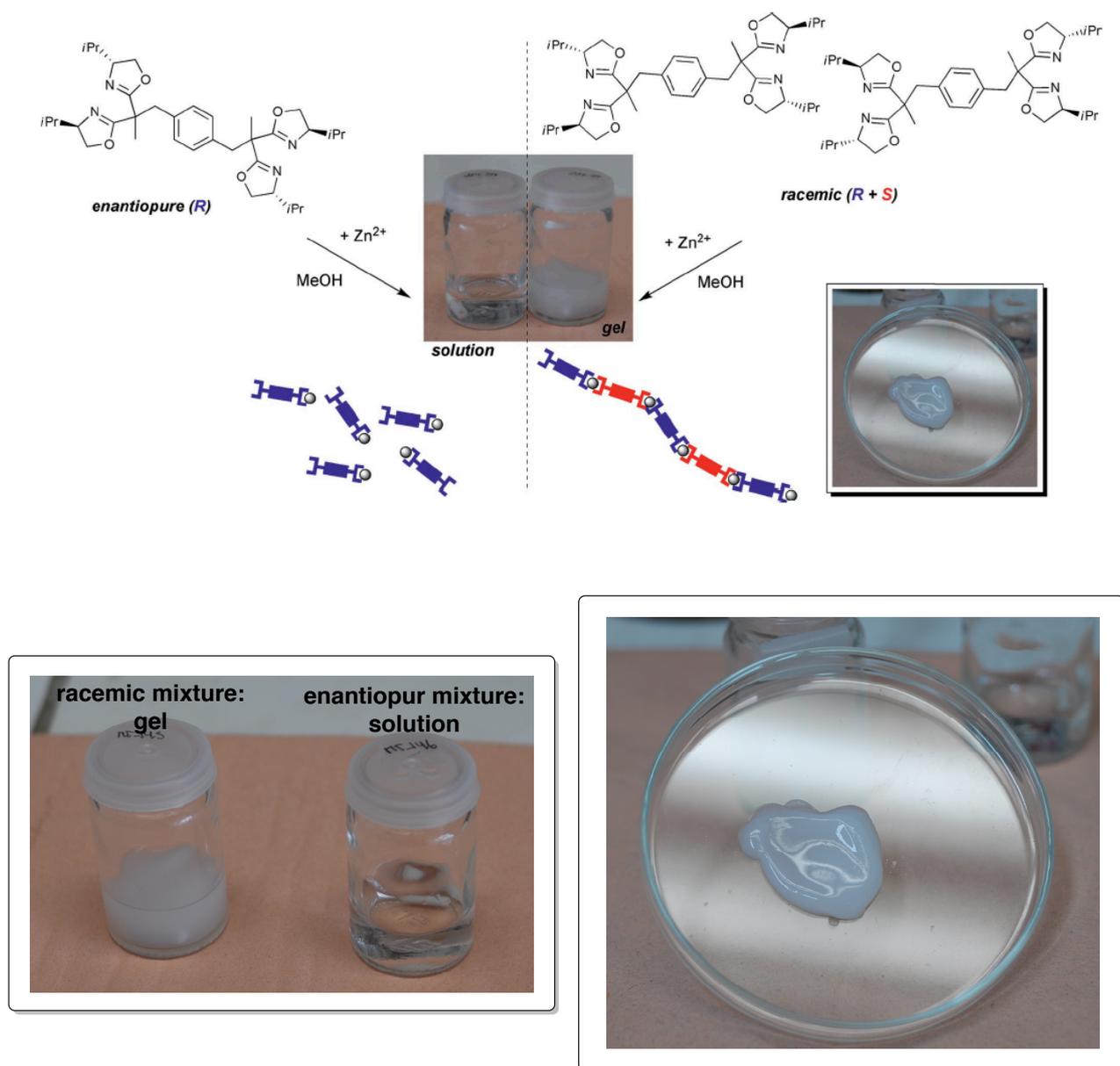
**Schéma 4.3.1:** Synthèse de copolymères de coordination métal-organiques (représentation schématique).



**Schéma 4.3.2:** Synthèse des espèces énantiopures (représentation schématique).

## 2. Systèmes ligand/Zn obtenus

Comme le montre la figure 4.3.2 le mélange du  $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  avec le ligand ditopique (*R,R*), (*R,R*) n'entraîne pas de changement apparent du mélange réactionnel. En revanche, un gel blanc est obtenu immédiatement après que le Zn(II) est additionné au mélange de ligands racémique.



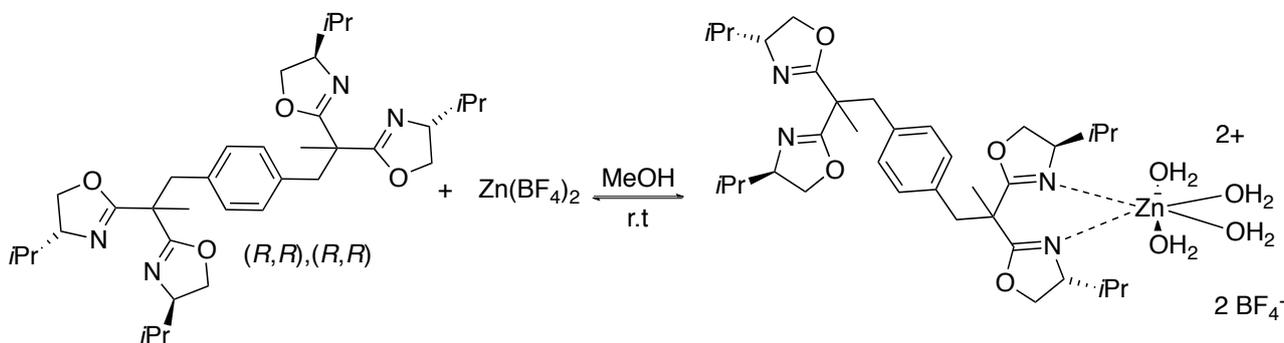
**Figure 4.3.2:** Photos des deux solutions obtenues après complexation du  $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2$  avec un ligand *iPr*-DiBox énantiopur (solution incolore) et un mélange racémique du même ligand (gel blanc) dans le méthanol, ainsi qu'une représentation schématique des espèces formées.

Le deux systèmes ligand/Zn ont été ensuite isolés par concentration du solvant de la réaction, suivi par une précipitation au diéthyl éther. Des poudres blanches cristallines ont été récupérées et séchées sous vide. Elles ont été par la suite, étudiées par diverses techniques d'analyses.

### 3. Caractérisation des systèmes ligand/Zn racémique et énantiopur

a) Analyses de base: analyses élémentaires, infrarouge (IR), spectroscopie de masse (MS), analyse thermogravimétrique (ATG) et RMN  $^1\text{H}$ .

Pour le mélange racémique, les résultats des analyses élémentaires sont cohérents avec la formation d'un copolymère de coordination métallo-organique. De même, l'analyse IR montre que les oxazolines sont bien coordonnées au centre métallique en raison du déplacement de la bande de vibration  $\nu_{(\text{CN})}$  de  $24 \text{ cm}^{-1}$  vers des fréquences moins grandes par rapport au ligand libre. En revanche, les analyses élémentaires de l'espèce formée avec le ligand *i*Pr-DiBox énantiopur et le Zn(II) suggèrent la formation d'une espèce mononucléaire avec un seul ligand ditopique coordonné à un seul centre métallique. Sur la base de ces analyses, la sphère de coordination du métal serait complétée par la présence de quatre molécules d'eau. Ces résultats ont été confirmés par des analyses MS et ATG où une variation de la masse du composé a été mesurée au dessous de  $100^\circ\text{C}$  (évaporation des molécules d'eau) (schéma 4.3.3). Notons que l'espèce dinucléaire  $[(i\text{Pr-DiBox})\{\text{Zn}(\text{OH}_2)_4\}_2]^{4+}$  n'a pas été observée. Il est probable que la formation de cette espèce ne soit pas favorisée dû à des interactions de répulsion électrostatiques.



**Schéma 4.3.3:** Complexe mononucléaire de Zn(II) avec quatre molécules de  $\text{H}_2\text{O}$  qui complètent la sphère de coordination du centre métallique.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  enregistrés ne donnent pas d'informations supplémentaires sur la formation du copolymère de coordination ou sur le complexe mononucléaire de Zn(II) puisque les spectres de ces deux espèces sont proches du spectre du ligand libre. En effet, nous n'observons aucun déplacement ou élargissement des signaux qui puissent nous indiquer un quelconque changement dans la nature de nos composés.

### b) Titration UV-Vis

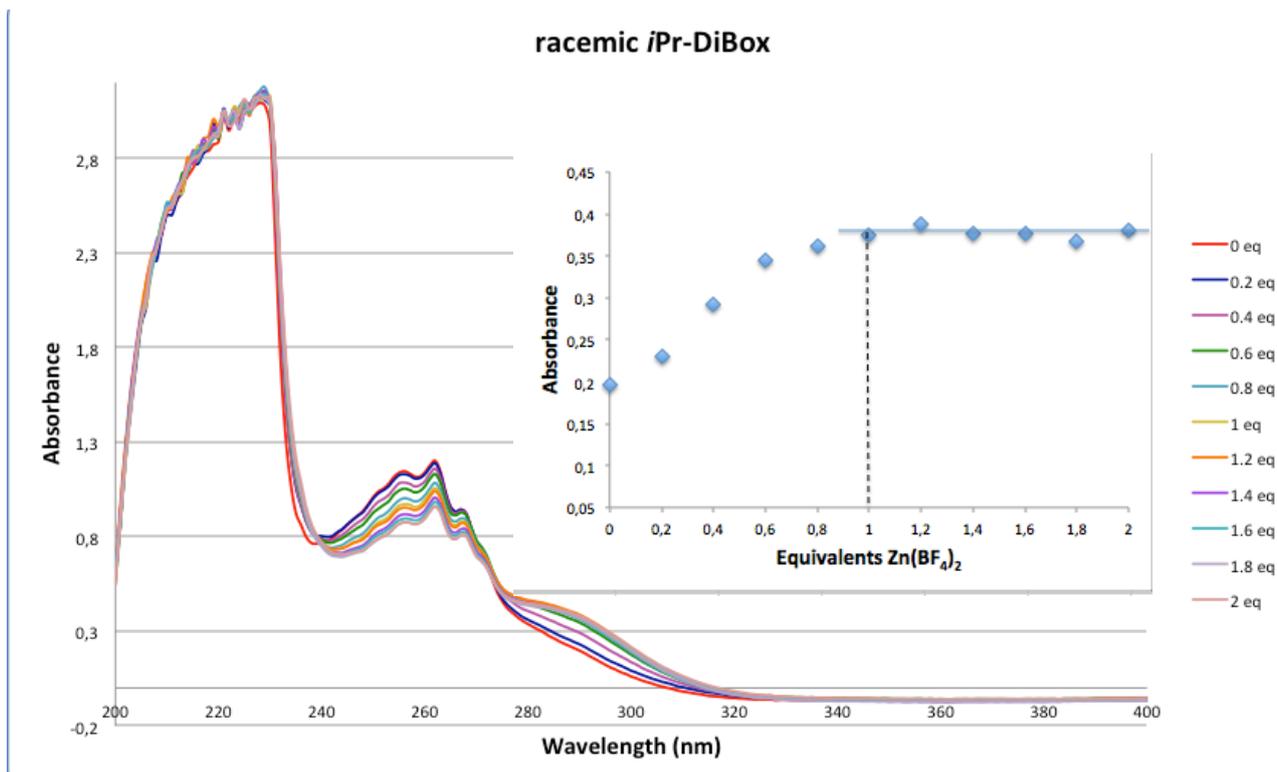
Comme cela a été expliqué dans le chapitre 3, il est connu que la formation d'un polymère métallo-organique peut être contrôlée en connaissant la stoechiométrie exacte du rapport ligand/métal.<sup>9</sup> Nous avons donc décidé de réaliser des analyses UV-vis pour suivre la formation du copolymère de coordination ainsi que le système mononucléaire de Zn(II).

Pour cela, nous avons préparé deux solutions à  $25 \cdot 10^{-4}$  M, la première contenant un mélange racémique des ligands ditopiques; et la seconde, uniquement un des deux énantiomères du même ligand. Ensuite, nous avons placé un volume connu de chacune de ces solutions dans la cuve du spectromètre UV-vis et nous avons fait des ajouts successifs de 0.2 équivalents d'une solution à  $25 \cdot 10^{-3}$  M de  $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2$  dans le méthanol. Un spectre d'absorbance a été enregistré après chaque ajout.

La figure 4.3.3 montre le spectre d'absorption obtenu pour le copolymère de coordination ainsi qu'un graphique montrant l'absorbance en fonction du nombre d'équivalents de Zn(II) ajoutés à une longueur d'onde de 290 nm. Nous pouvons observer que l'absorbance augmente de façon régulière jusqu'à 1 équivalent de Zn(II). Par la suite, l'intensité reste constante ce qui est en accord avec le rapport ligand/métal 1:1 nécessaire pour que le copolymère de coordination attendu se forme par autoassemblage. De plus, la formation du complexe se caractérise par l'apparition d'une bande d'absorption à 262 nm et 292 nm.

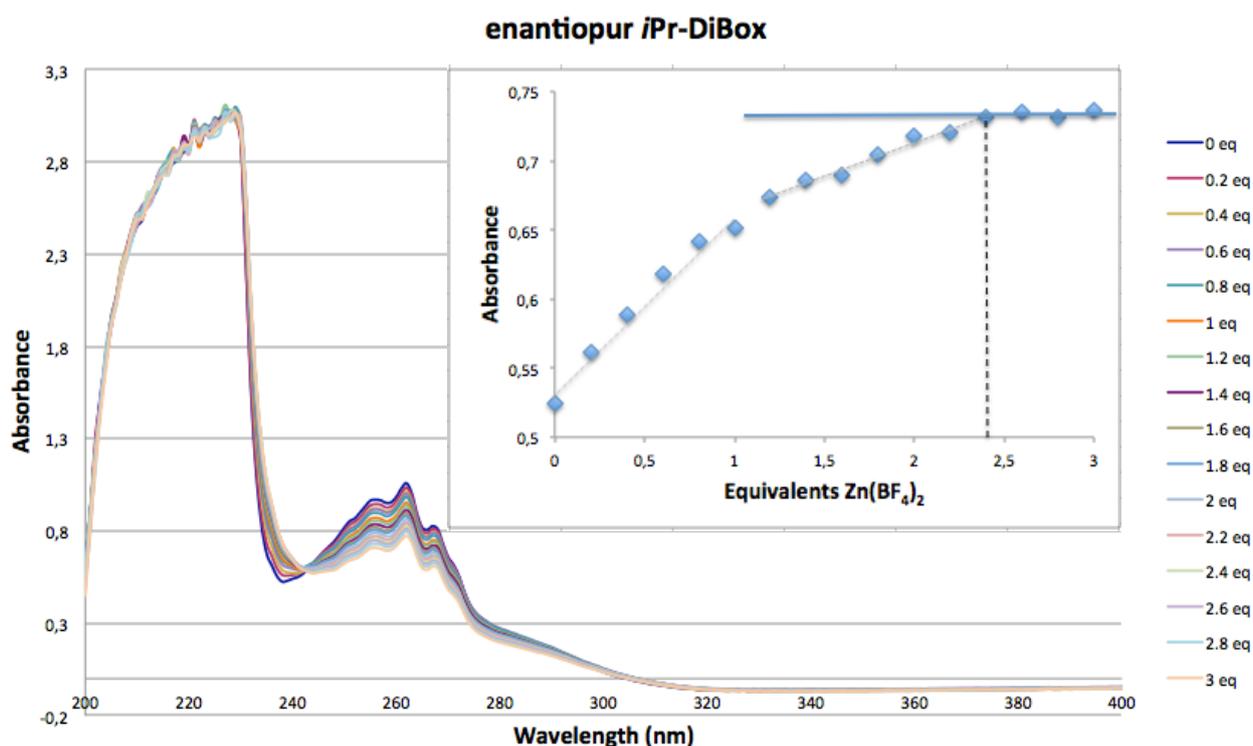
---

<sup>9</sup> Voir par exemple: (a) Knapton, D.; Rowan, S.J.; Weden, C. *Macromolecules*, **2006**, *39*, 651-657. (b) Beck, J.B.; Ineman, J.M.; Rowan, S.J. *Macromolecules*, **2005**, *38*, 5060-5068. (c) Welterlich, I.; Tiecke, B. *Macromolecules*, **2011**, *14*, 4194-4203. (d) Winter, A.; Friebe, C.; Chiper, M.; Hager, M.D.; Schubert, U.S. *J. Polym. Sci. Pol. Chem.* **2009**, *47*, 4083-4098.



**Figure 4.3.3:** Spectre d'absorption du ligand *iPr*-DiBox racémique et graphique de l'absorbance en fonction du nombre d'équivalents de Zn(II) ajoutés à 290 nm (méthanol, température ambiante). [Ligand] =  $25 \cdot 10^{-4}$  M,  $[Zn(BF_4)_2]$  =  $25 \cdot 10^{-3}$  M.

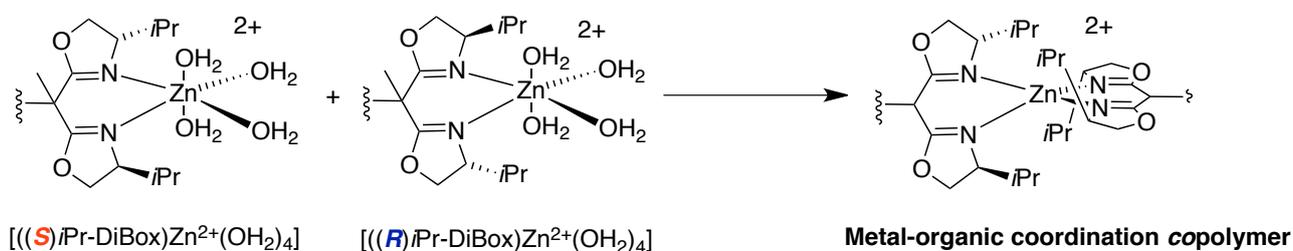
En revanche, la titration du ligand énantiopur (*R*)-*iPr*-DiBox, à une longueur d'onde de 238 nm, montre une première augmentation régulière de l'absorbance jusqu'à l'ajout de 1 équivalent de Zn(II) ce qui correspond à la formation du complexe mononucléaire de Zn(II). Ensuite, de 1.2 à 2.2 équivalents de Zn(II) additionnés, nous observons un deuxième intervalle d'augmentation de l'absorbance. Ceci est cohérent avec la complexation de deux atomes de zinc. Finalement, quand plus de 2 équivalents de métal sont présents dans le milieu, l'espèce dinucléaire est formée et nous pouvons constater que l'absorbance reste constante à partir d'environ 2.4 équivalents de Zn(II) ajoutés (figure 4.3.4). Ces résultats sont en accord avec nos premières observations, où un complexe mononucléaire de Zn(II) tétrahydraté (**14**) est formé lors de l'ajout des quantités ligand/métal de 1:1 et ils nous confirment que pour former le complexe dinucléaire un excès de centre métallique semble nécessaire. Nous notons également qu'il y a pas d'apparition d'une bande d'absorption à 292 nm comme dans le cas de l'espèce racémique.



**Figure 4.3.4:** Spectre d'absorption du ligand *i*Pr-DiBox énantiopur et graphique de l'absorbance en fonction du nombre d'équivalents de Zn(II) ajoutés à 238 nm (dans le méthanol à température ambiante). [Ligand] =  $25 \cdot 10^{-4}$  M,  $[Zn(BF_4)_2] = 25 \cdot 10^{-3}$  M.

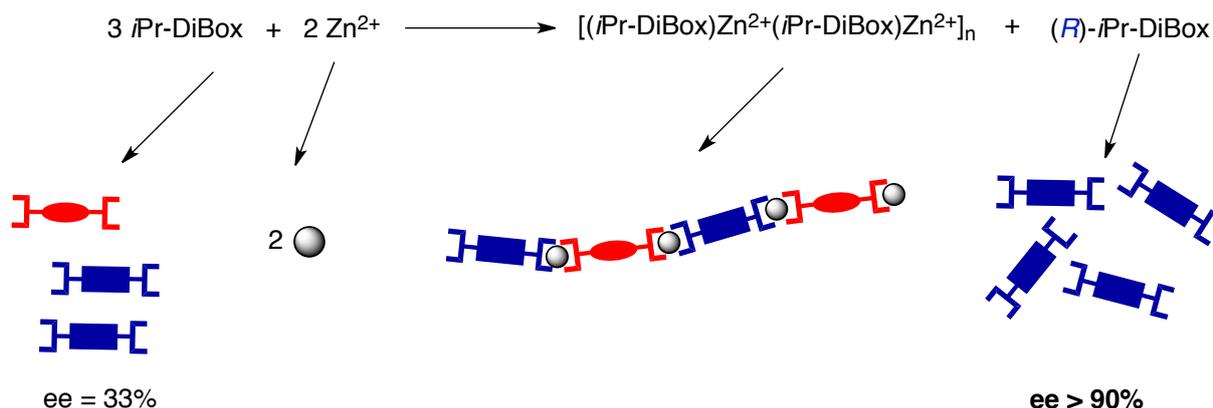
#### 4. Autres tests

Afin d'étayer nos études sur le comportement des espèces racémiques et énantiopures en solution nous avons réalisé deux tests supplémentaires. Le premier consistant à mélanger des complexes mononucléaires de Zn(II) de configuration opposée (1:1) dans le MeOH (schéma 4.3.4). Nous avons pu constater la formation instantané du gel qui caractérise la formation du copolymère de coordination métal-organique après le mélange des deux espèces.



**Schéma 4.3.4:** Le mélange de deux complexes mononucléaires de Zn(II) énantiopurs de configuration opposée permet aussi la formation du copolymère de coordination métal-organique.

Le deuxième test réalisé consistait à faire réagir une solution scalémique du ligand *i*Pr-DiBox avec un excès énantiomérique de 33% en ligand (*R,R*),(*R,R*) avec 2 équivalents de Zn(II). Ce mélange conduit, encore une fois, à la formation du copolymère de coordination attendu. En effet, nous constatons que le système préfère s'arranger de façon à former le composé racémique en laissant l'excédant de ligand (*R*)-*i*Pr-DiBox libre avec un excès énantiomérique supérieur à 90% (mesure du pouvoir rotatoire du composé) (schéma 4.3.5).



**Schéma 4.3.5:** Le mélange de 3 équivalents de ligands ditopiques avec un excès énantiomérique de 33% pour un des deux énantiomères donne lieu à la formation du copolymère de coordination métallo-organique en laissant l'excédant du ligand libre (sel de zinc utilisé  $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2$  dans le méthanol).

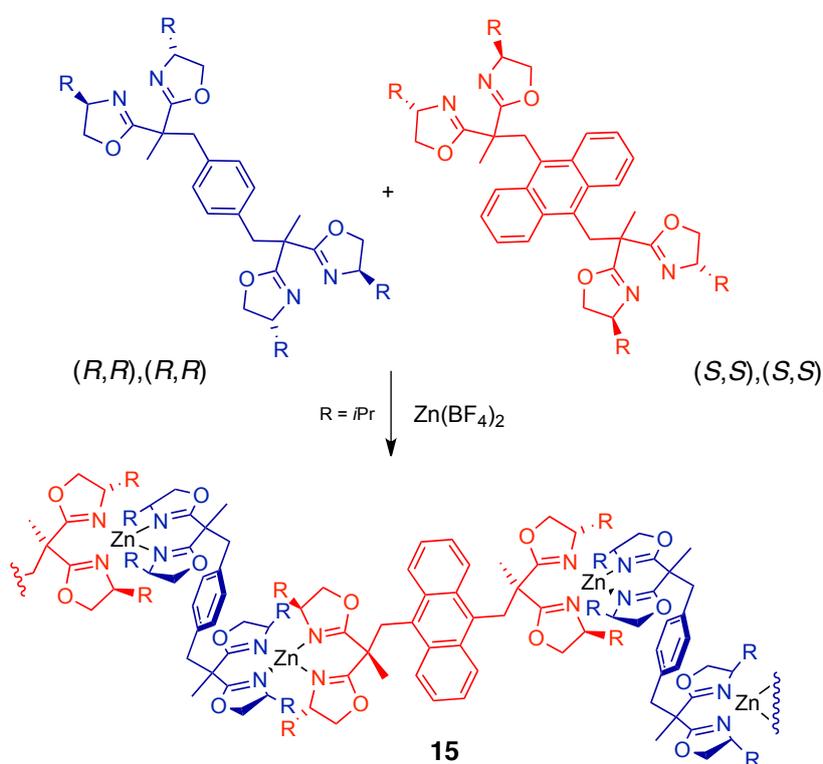
Ces deux expériences nous confirment qu'en présence des deux ligands ditopiques de configuration opposée dans le milieu réactionnel, la formation du copolymère de coordination métallo-organique semble toujours favorisée.

## 5. Conclusion

Nous avons montré qu'il est possible de synthétiser des copolymères de coordination métallo-organiques dynamiques par autoassemblage de deux briques de construction distinctes. L'autoassemblage alterné des deux briques de construction est guidé par la chiralité opposée des deux ligands ditopiques utilisés et l'environnement tétraédrique du centre métallique. De plus, nous avons démontré qu'en présence des deux énantiomères du ligand ditopique, l'un étant en excès par rapport à l'autre, et d'un ion métallique en solution, le système préférera toujours s'arranger de façon à former le copolymère de coordination en laissant l'excès de ligand libre dans le milieu réactionnel.

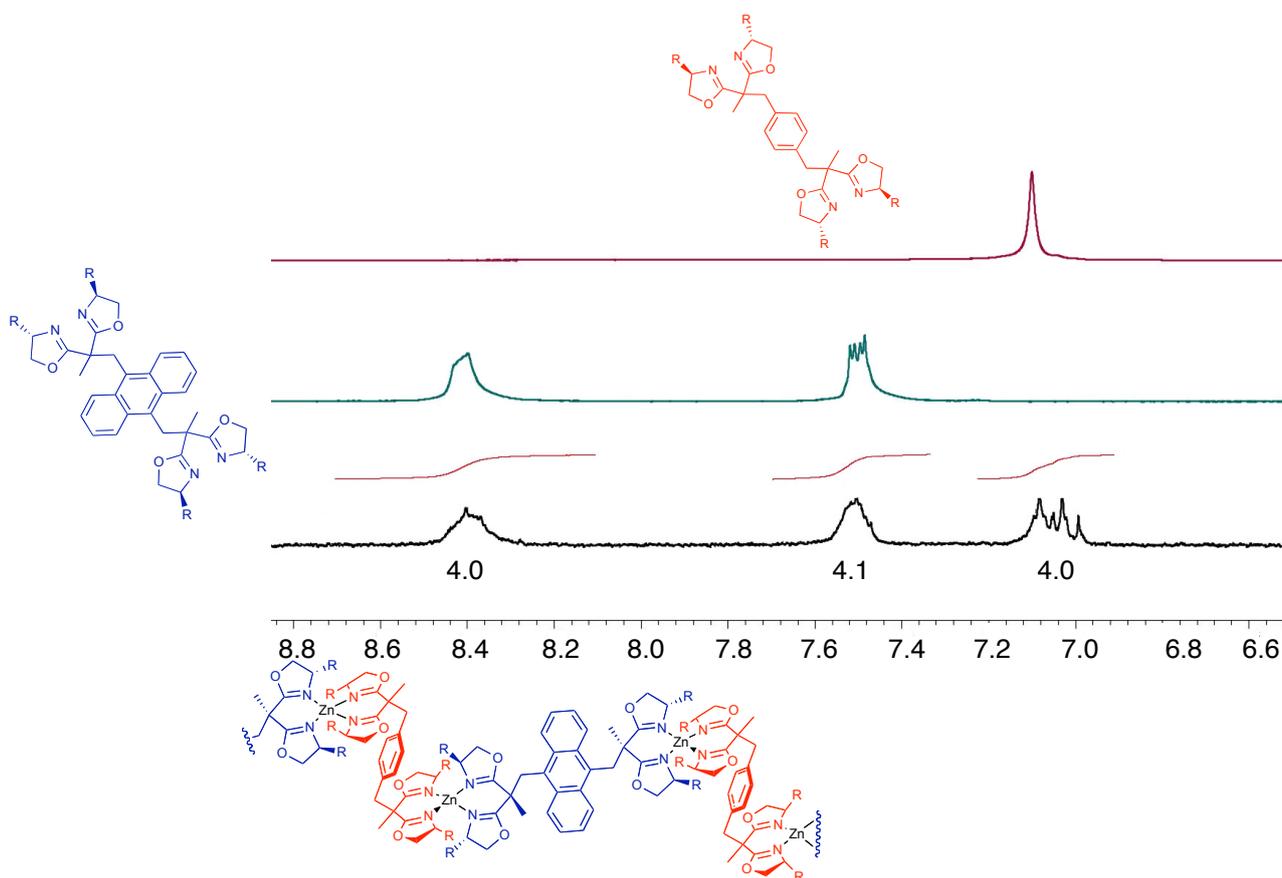
#### IV. FORMATION D'UN COPOLYMÈRE DE COORDINATION DE Zn(II) AVEC DEUX BRIQUES DE CONSTRUCTION DIFFÉRENTES

Notre étude a été validée par la synthèse d'un copolymère de coordination formé par deux ligands ditopiques différents de configuration opposée. Pour cela, nous avons utilisé un ligand ditopique de configuration  $(R,R),(R,R)$  avec un coeur  $p$ -xylène et un deuxième ligand ditopique de configuration  $(S,S),(S,S)$  avec un coeur de type 9,10-diméthylantracène. Les deux ligands ont été utilisés en léger excès. La formation du copolymère attendu a été observée après l'ajout du sel métallique de Zn(II) (schéma 4.4.1).



**Schéma 4.4.1:** Copolymère de coordination métallo-organique synthétisé à partir de deux ligand ditopiques différents.

Ce nouveau copolymère de coordination ne forme pas un gel comme le composé précédent, mais une solution jaune, légèrement trouble. Après quelques minutes d'agitation, le solvant de la réaction (méthanol) est évaporé à sec et le produit obtenu est lavé au diéthyl éther et séché sous vide. Contrairement au premier copolymère synthétisé, la formation de ce nouveau produit a pu être confirmée en analysant la poudre jaune obtenue par RMN  $^1H$ . En effet, comme le montre la figure 4.4.1 les intégrales des signaux des protons aromatiques du copolymère de coordination corroborent la bonne stœchiométrie du produit obtenu.

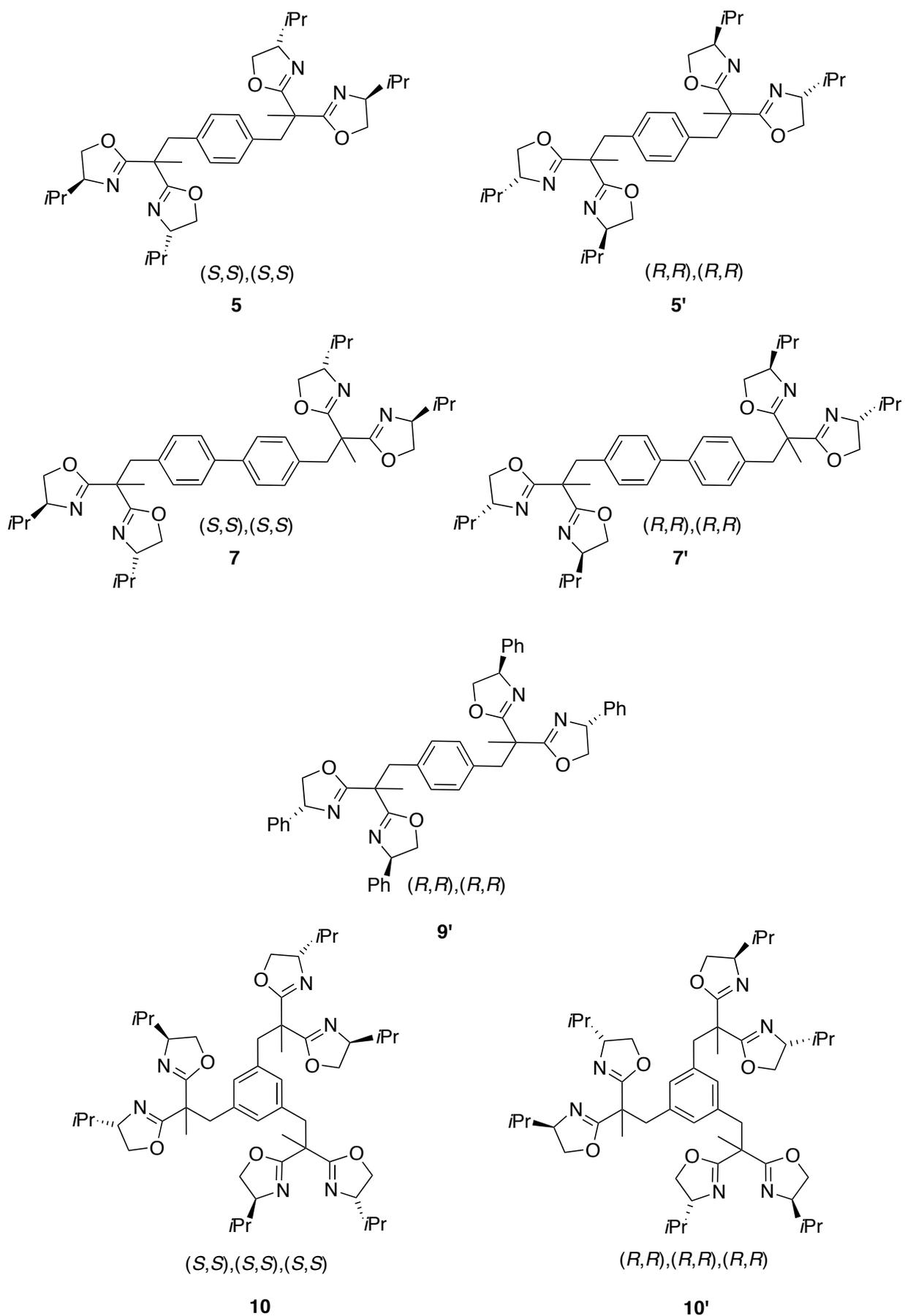


**Figure 4.4.1:** Spectres RMN  $^1\text{H}$  du ligand ditopique avec le cœur *p*-xylène (en haut), du ligand ditopique avec le cœur 9,10-anthracène (au milieu) et du copolymère de coordination de Zn(II) (en bas) dans le  $\text{CD}_3\text{OD}$ .

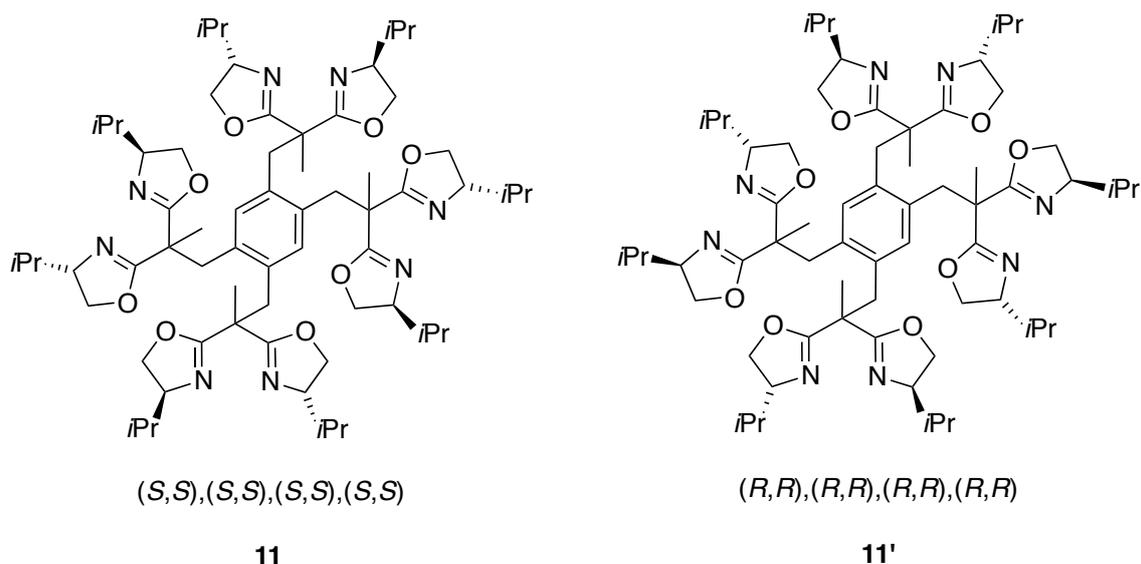
## V. BIBLIOTHÈQUE DE COPOLYMÈRES DE COORDINATION DE Zn(II) SYNTHÉTISÉS

### 1. Système d'étude et mode opératoire

Pour la suite de nos études nous avons décidé de synthétiser des nouveaux copolymères de coordination en utilisant les ligands polytopiques à notre disposition. La figure 4.5.1 décrit les différents ligands utilisés au cours de cette étude.



**Figure 4.5.1:** Ligands polytopiques utilisés dans l'étude.



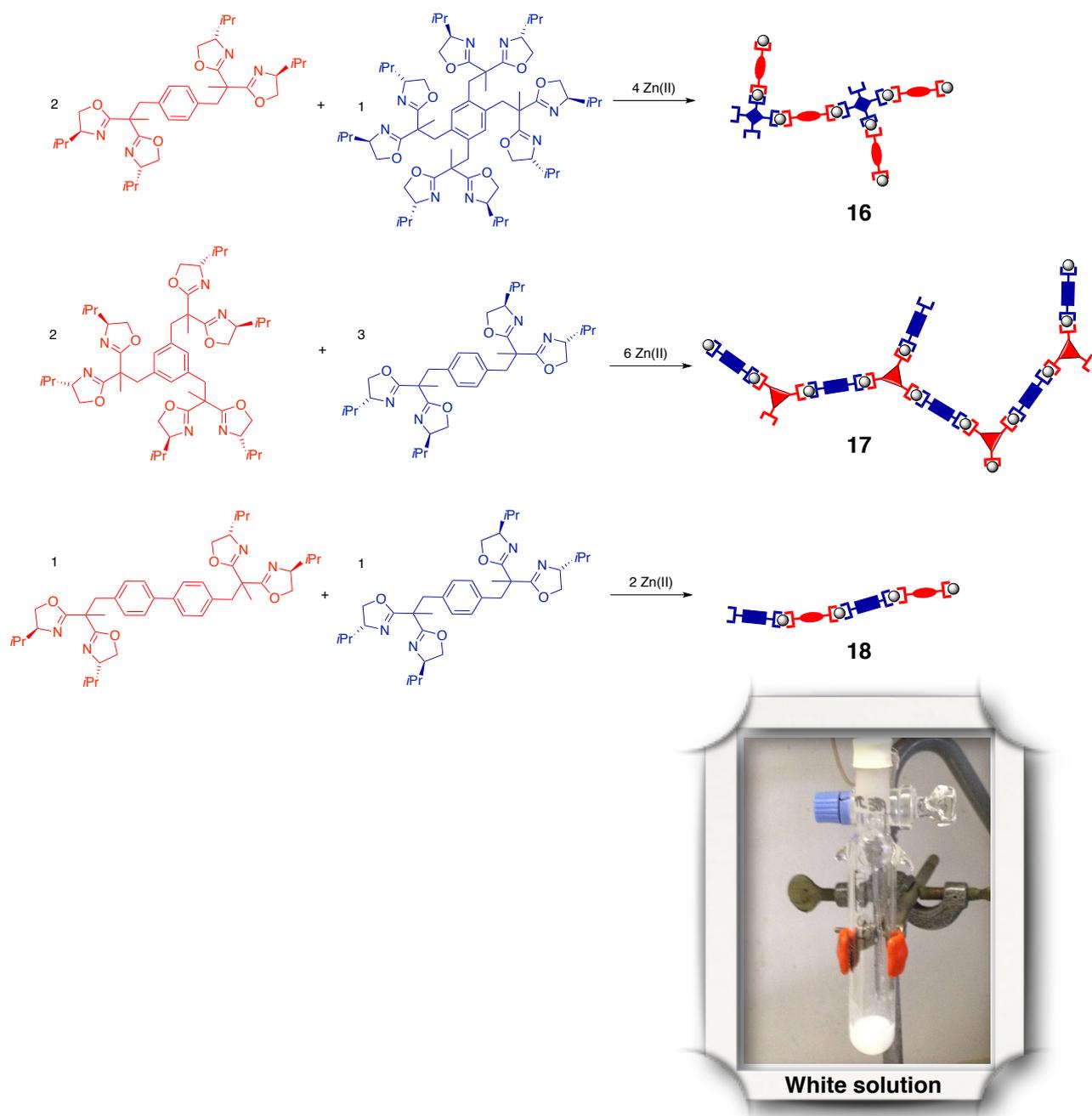
**Figure 4.5.1:** Ligands polytopiques utilisés dans l'étude (suite).

Un mode opératoire général a été mis en place pour la synthèse de tous les copolymères de coordination: les deux ligands sont dissous dans un minimum de méthanol et le mélange est agité pendant quelques minutes à température ambiante. Ensuite, une solution de  $Zn(BF_4)_2 \cdot H_2O$  dans le méthanol est ajoutée au mélange racémique de ligands. La stœchiométrie de chaque ligand utilisé a dû être adaptée en fonction du ligand polytopique employé et le copolymère que nous voulions former (tableau 4.5.1).

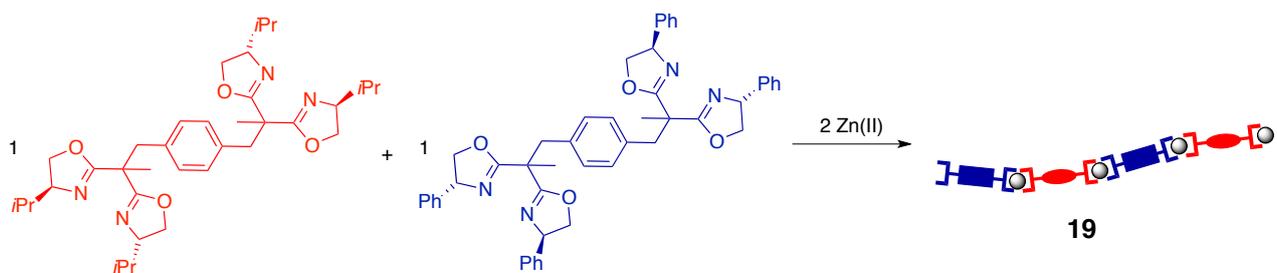
<b>L<sub>1</sub> (S)</b>	<b>L<sub>2</sub> (R)</b>	<b>Equiv. L<sub>1</sub></b>	<b>Equiv. Zn(II)</b>	<b>Equiv. L<sub>2</sub></b>
<i>i</i> Pr-DiBox (5)	<i>i</i> Pr-TetraBox (11')	2	4	1
<i>i</i> Pr-TriBox (10)	<i>i</i> Pr-DiBox (5')	2	6	3
<i>i</i> Pr-(biph)DiBox (7)	<i>i</i> Pr-DiBox (5')	1	2	1
<i>i</i> Pr-DiBox (5)	Ph-DiBox (9')	1	2	1
<i>i</i> Pr-(biph)DiBox (7)	<i>i</i> Pr-(biph)DiBox (7')	1	2	1
<i>i</i> Pr-TriBox (10)	<i>i</i> Pr-TriBox (10')	1	3	1
<i>i</i> Pr-TetraBox (11)	<i>i</i> Pr-TetraBox (11')	1	4	1
<i>i</i> Pr-TriBox (10)	<i>i</i> Pr-TetraBox (11')	4	12	3

**Tableau 4.5.1:** Tableau montrant le nombre d'équivalents de chaque ligand ainsi que du Zn(II) nécessaires à la formation des copolymères voulus.

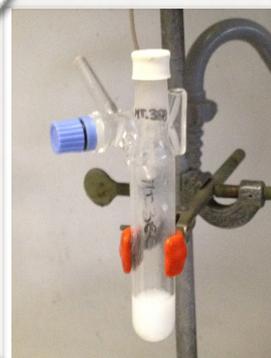
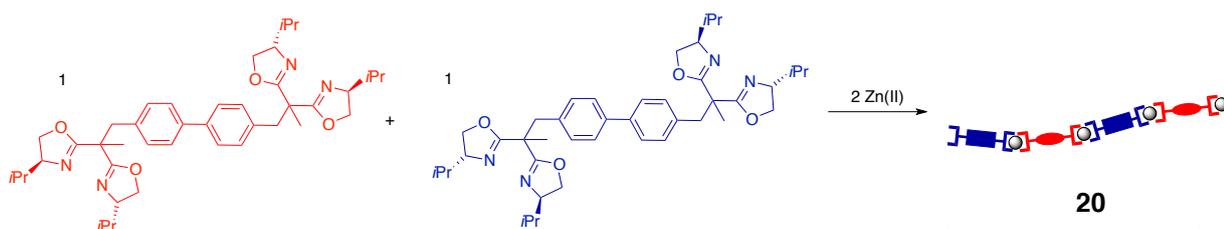
Une représentation schématique de tous les copolymères de coordination synthétisés est donnée en schéma 4.5.1.



**Schéma 4.5.1:** Combinaison de différents ligands polytopiques pour la synthèse de copolymères de coordination métallo-organiques. Une représentation schématique des possibles copolymères de coordination formés est donnée ainsi que quelques photos des gels blancs obtenus dans le cas des mélanges de ligands ditopiques.

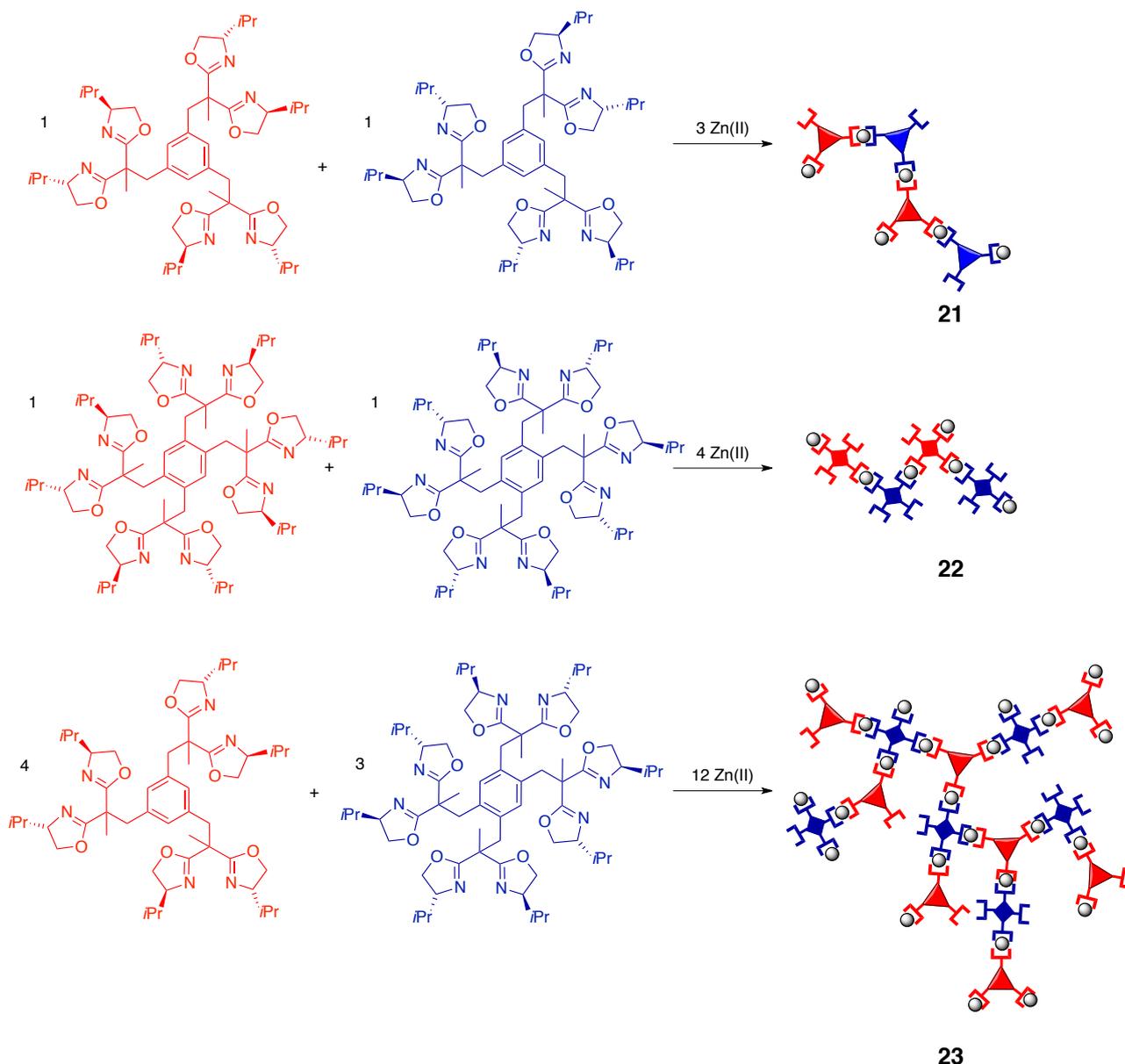


White solution



White gel

**Schéma 4.5.1:** Combinaison de différents ligands polytopiques pour la synthèse de copolymères de coordination métallo-organiques. Une représentation schématique des possibles copolymères de coordination formés est donnée ainsi que quelques photos des gels blancs obtenus dans le cas des mélanges de ligands ditopiques (suite).



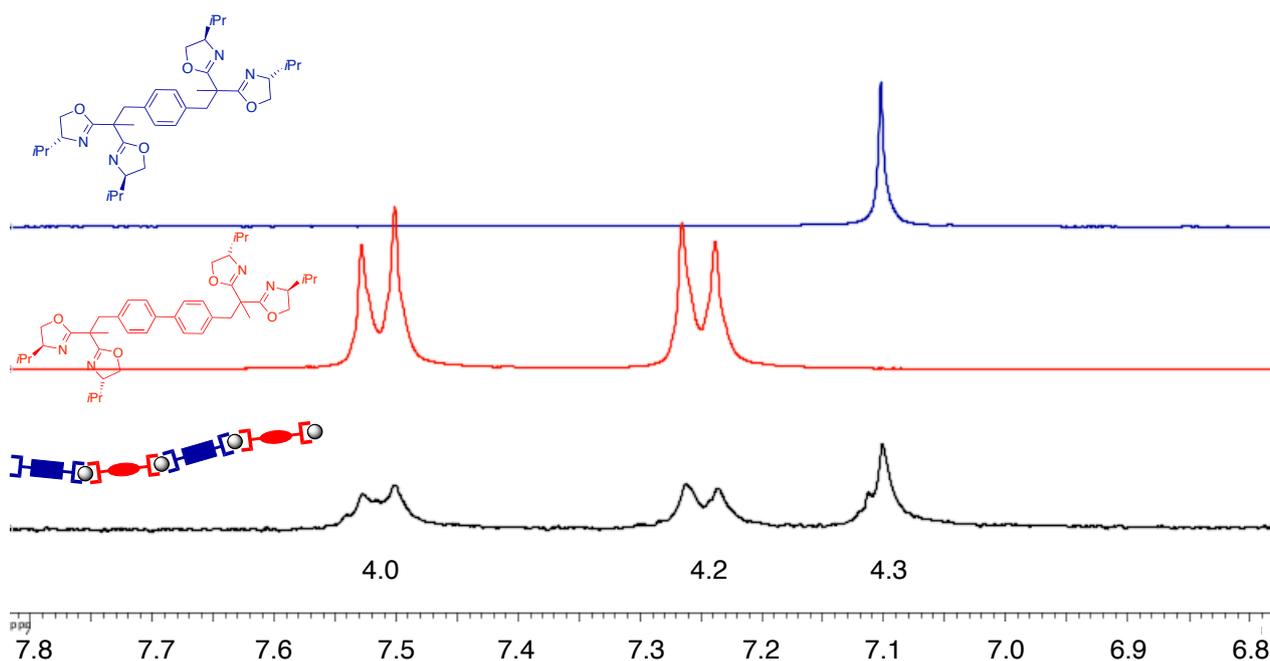
**Schéma 4.5.1:** Combinaison de différents ligands polytopiques pour la synthèse de copolymères de coordination métallo-organiques. Une représentation schématique des possibles copolymères de coordination formés est donnée ainsi que quelques photos des gels blancs obtenus dans le cas des mélanges de ligands ditopiques (suite).

Tous les systèmes ligand/Zn ont été isolés par concentration du méthanol, suivi par des lavages successifs au diéther. Des poudres blanches ont été récupérées et séchées sous vide. Elles ont été par la suite, étudiées par diverses techniques d'analyses.

## 2. Caractérisation des systèmes polymériques

Tous les composés synthétisés ont été caractérisés par analyse élémentaire. Les résultats obtenus sont cohérents avec la formation des copolymères de coordination

métallo-organique. De plus, les spectres RMN  $^1\text{H}$  enregistrés de tous les nouveaux composés valident aussi notre étude. En effet, nous observons des déplacements et des élargissements des signaux par rapport aux spectres RMN  $^1\text{H}$  des ligands libres qui nous indiquent qu'il y a eu un changement dans la nature de nos produits. Par ailleurs, les intégrales des signaux des protons aromatiques des copolymères de coordination corroborent la stœchiométrie du produit obtenu. La figure 4.5.2 montre les spectres RMN  $^1\text{H}$  du copolymère de coordination formé par les ligands ditopiques **7** et **5'**.



**Figure 4.5.2:** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du copolymère de coordination métallo-organique formé par le mélange racémique de deux ligands ditopiques différents de chiralité opposée.

### 3. Copolymère de coordination de Zn(II) avec le ligand ditopique conjugué

Un dernier copolymère de coordination métallo-organique (**24**) a été synthétisé en utilisant les ligands ditopiques conjugués **6** et **6'** (figure 4.5.3). Ceux-ci sont formés par un espaceur de type benzène qui est attaché aux unités bisoxazolines par une double liaison C-C. Il est important de noter que dû à la présence de ces deux atomes de carbone  $\text{sp}^2$ , le ligand formé est une molécule conjuguée et plate, ce qui permet une conjugaison tout au long de la molécule. La synthèse de ces nouveaux copolymères de coordination est décrit dans le schéma 4.5.2.

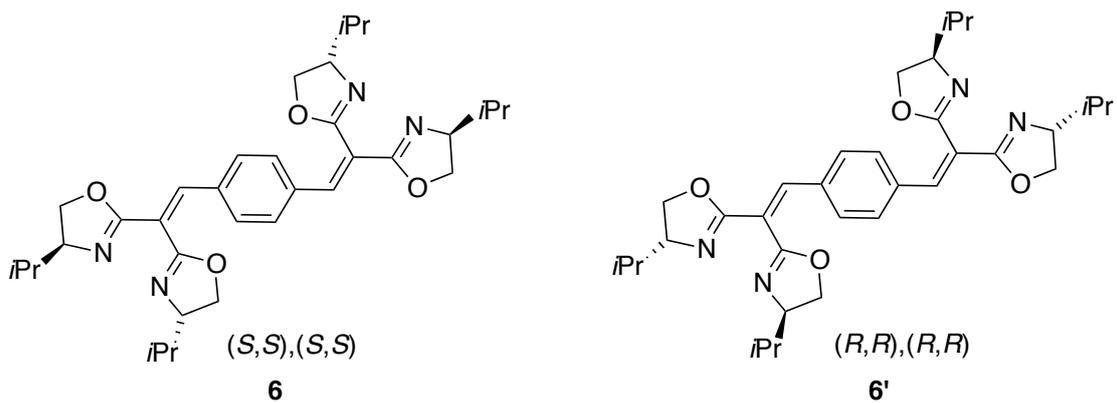
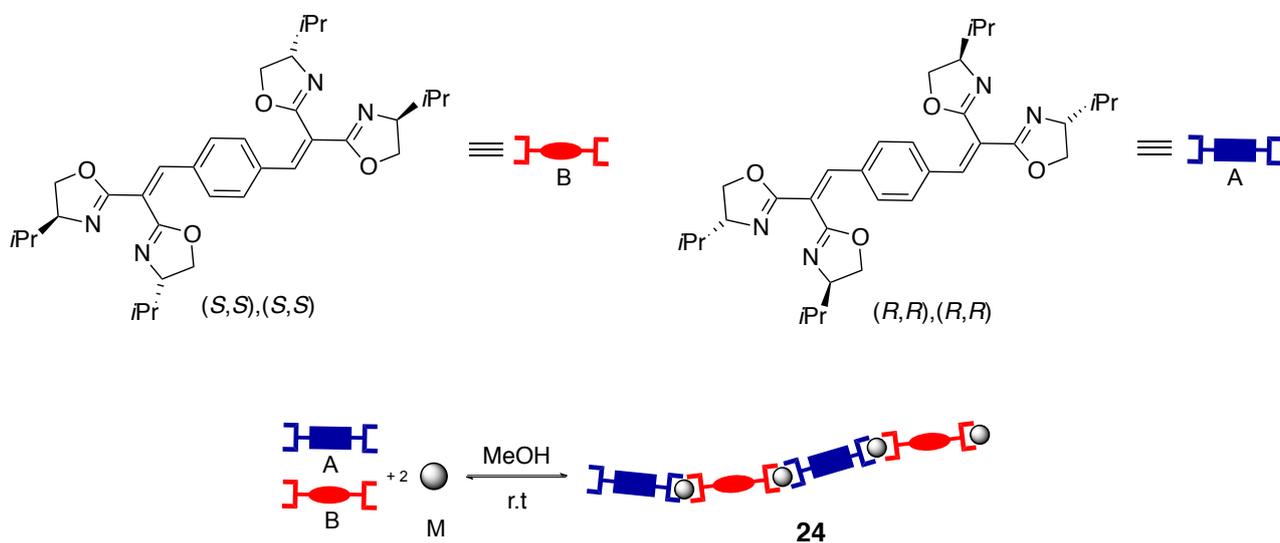
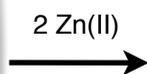


Figure 4.5.3: Ligands utilisés dans l'étude



Colorless solution



Bright yellow solution

Schéma 4.5.2: Synthèse du copolymère de coordination métallo-organique conjugué

#### a) Caractérisation du composé: analyses élémentaires et RMN $^1\text{H}$

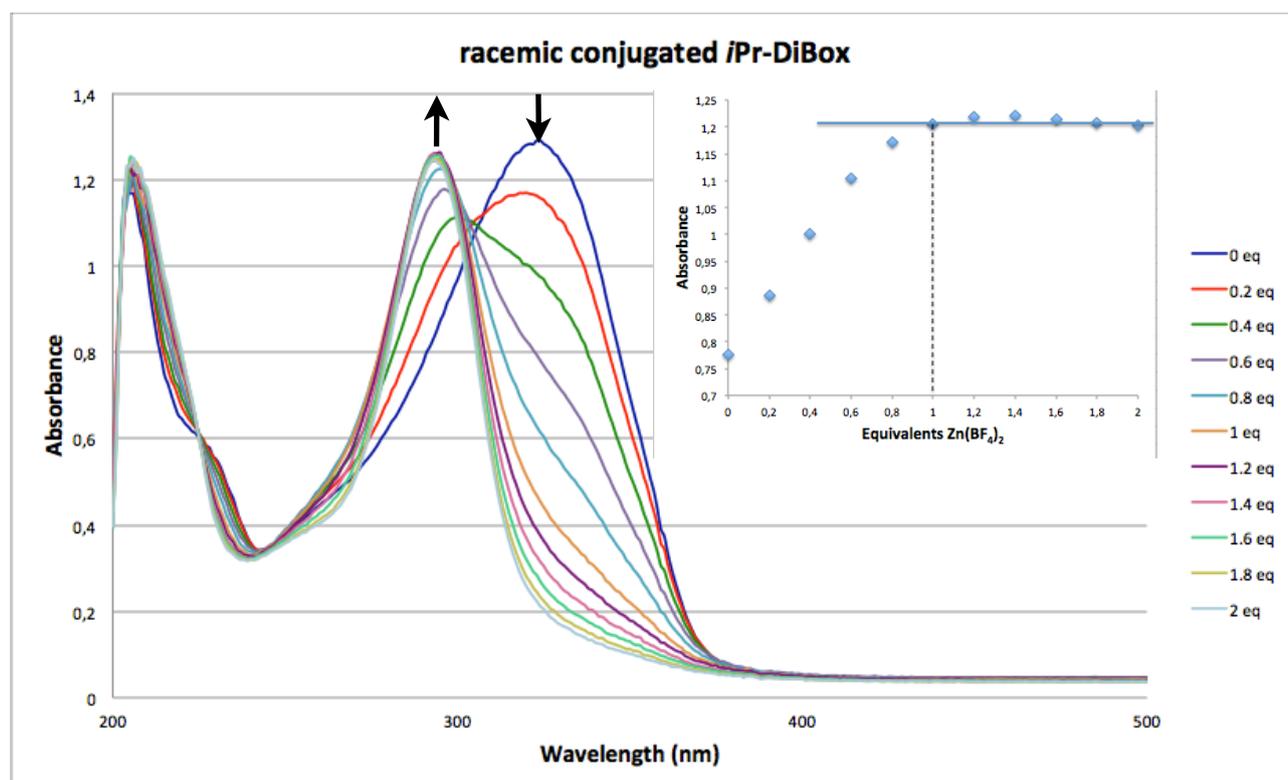
Après précipitation, ce nouveau composé a aussi été caractérisé par analyse élémentaire et RMN  $^1\text{H}$ . Les résultats obtenus sont cohérents avec la formation du copolymère de coordination métallo-organique attendu.

#### b) Caractérisation du composé: titration UV-vis

Grâce à la conjugaison tout au long du système polymérique, nous avons pu réaliser un dosage UV-vis de la formation du copolymère de coordination en obtenant des spectres d'absorption avec une absorbance beaucoup plus importante que celle des spectres d'absorption du ligand ditopique non conjugué.

Pour cela, nous avons préparé une solution à  $25 \cdot 10^{-6}$  M contenant un mélange racémique des ligands ditopiques **6** et **6'**. Ensuite, nous avons placé un volume connu de chacune de ces solutions dans la cuve du spectromètre UV-vis et nous avons procédé à faire des ajouts successifs de 0.2 équivalents d'une solution à  $25 \cdot 10^{-5}$  M de  $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2$  dans le méthanol. Un spectre d'absorbance a été enregistré après chaque ajout.

La figure 4.5.4 montre les spectres d'absorption obtenu pour le copolymère de coordination ainsi qu'un graphique montrant l'absorbance en fonction du nombre d'équivalents de  $\text{Zn}(\text{II})$  ajoutés à une longueur d'onde de 290 nm. Nous pouvons observer qu'après l'ajout de 1 équivalent de sel métallique, l'absorbance reste constante, ce qui est en accord avec la formation du composé attendu. De plus, nous notons que les spectres d'absorption du dosage donnent un point isobestique. Le ligand seul donne un maximum d'absorption à 327 nm, alors que le copolymère métallo-organique formé absorbe à 293 nm.



**Figure 4.5.4:** Spectres d'absorption du ligand *iPr-DiBox* conjugué racémique et graphique de l'absorbance en fonction du nombre d'équivalents de Zn(II) ajoutés à 290 nm (dans le méthanol à température ambiante). [Ligand] =  $25 \cdot 10^{-6}$  M, [Zn(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>] =  $25 \cdot 10^{-5}$  M.

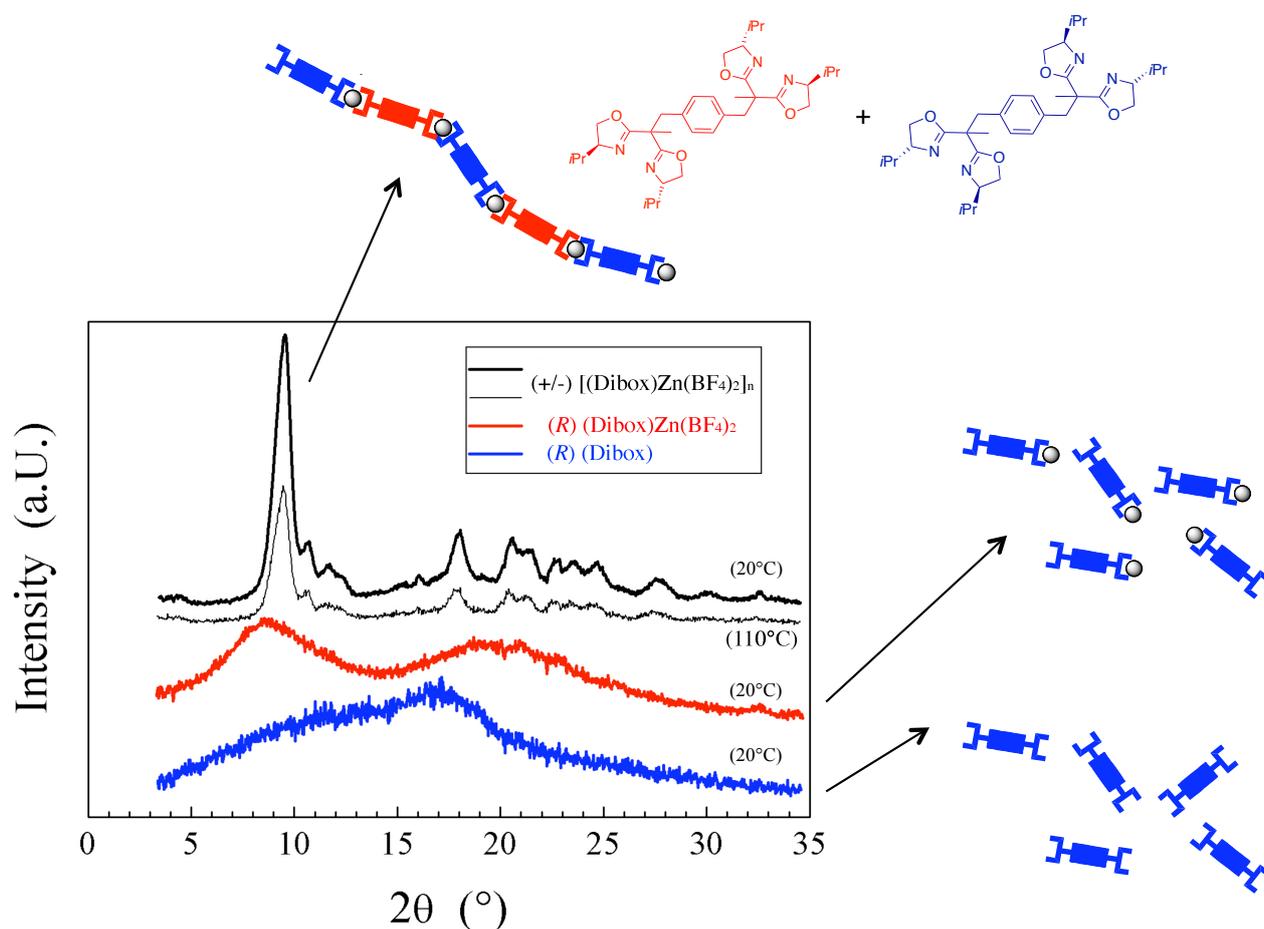
## VI. ÉTUDES DE DIFFRACTION DE RAYONS X DE GRAND ANGLE DES COPOLYMÈRES DE COORDINATION RACÉMIQUES DE Zn(II)

Le Wide-Angle X-ray Diffraction (WAXD) est une technique de diffraction de rayons X généralement utilisée pour établir le taux de cristallinité des polymères. Le motif de diffraction obtenu après analyse d'un échantillon donné permet de déterminer la composition chimique ou la composition de la phase, la texture et la taille des cristallites du composé analysé. Nous avons décidé d'étudier nos composés de Zn(II) en utilisant cette technique afin d'obtenir des informations sur la structure en volume de nos différents produits.<sup>10</sup>

Dans le cas du copolymère **13** la structure s'est révélée semi-cristalline, avec des cristaux de taille nanométrique qui donnent lieu à des réflexions élargies. Du fait du petit

<sup>10</sup> Les études WAXD ainsi que l'analyse, interprétation et description des résultats obtenus ont été réalisés par le Dr. Benoît Heinrich du Département de Matériaux Organiques (DMO)-IPCMS, Strasbourg.

nombre de réflexions et de la faible résolution, la quantité d'information contenue dans le cliché ne suffit pas à la détermination de la maille cristalline (figure 4.6.1).



**Figure 4.6.1:** Diffractogrammes du copolymère de coordination métal-organique **13** (en noir), de l'espèce mononucléaire énantiopure de Zn(II) (en rouge) et du ligand ditopique seul (en bleu) à 20°C et 110°C. Nous pouvons noter que dans le cas du copolymère de coordination nous n'observons pas de changement de phase même à hautes températures. En revanche, le complexe énantiopur mononucléaire présente une phase amorphe même à température ambiante.

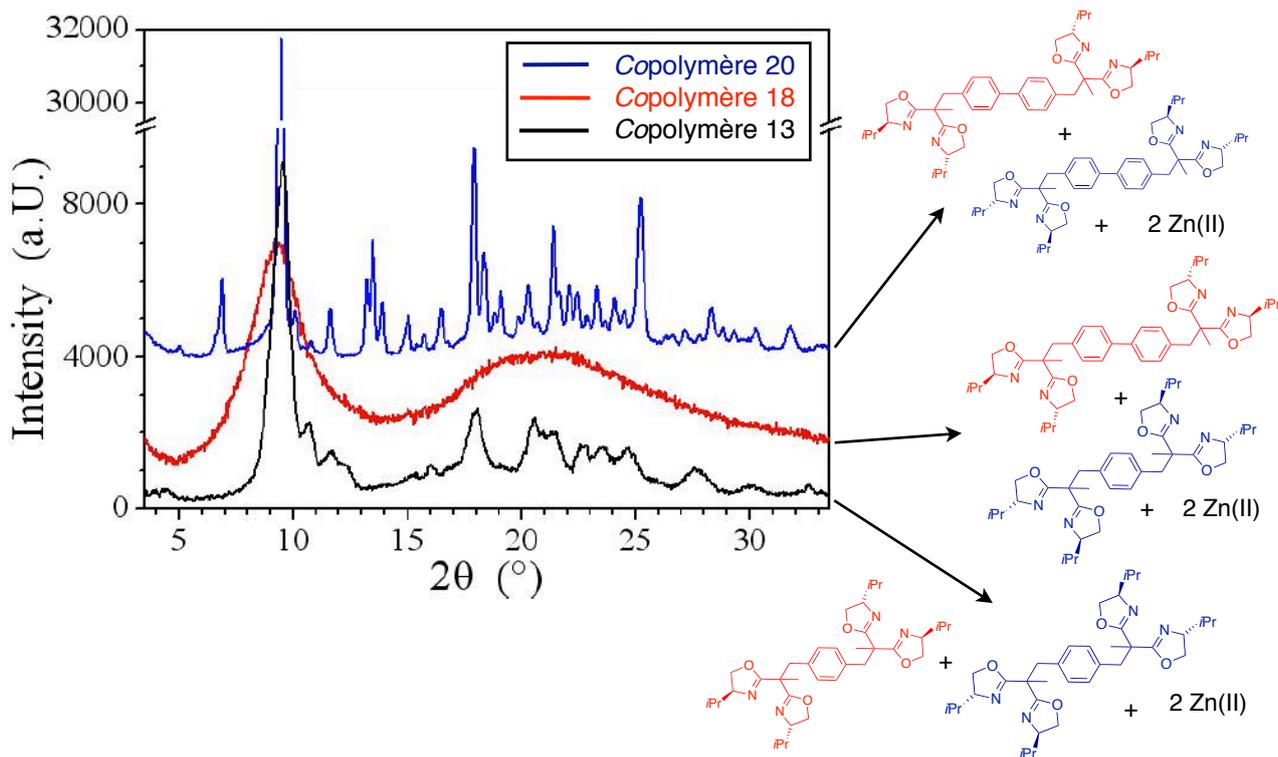
Néanmoins nous reconnaissons, dans une première approche du cliché, un massif aux petits angles provenant des périodicités fondamentales du réseau comparables à la taille des motifs et aux distances entre polymères, ainsi qu'un second massif dans la plage angulaire des distances latérales entre fragments moléculaires. Au-delà de ce domaine, les signaux diffractés s'élargissent et s'effondrent rapidement, révélant le désordre dans l'organisation moléculaire. Dans le massif aux petits angles, le pic le plus intense du cliché doit correspondre à une périodicité fondamentale entre les parties ioniques dont la densité électronique domine celle des fragments purement organiques.

Avec une architecture moléculaire associant espèces ioniques et segments organiques neutres, nous nous attendons à ce que les premières s'arrangent en couches qui optimisent les interactions entre les ions, et que les seconds soient rejetés entre ces couches. Pour des polymères s'organisant latéralement selon ce schéma, l'espacement des couches ioniques est potentiellement associé à un contraste de densité électronique élevé. Pour évaluer cet espacement et juger s'il est compatible avec la position du pic le plus intense, nous pouvons recourir à des structures cristallines de référence. Ainsi, dans la phase cristalline d'un complexe dinucléaire entre un ligand de même architecture et  $\text{ZnCl}_2$ ,<sup>4</sup> la distance entre les atomes de Zn est de 8.96 Å, soit une valeur potentiellement en accord avec la position du pic ( $2\theta \sim 10^\circ$ ). Toutefois, la périodicité latérale du réseau des parties ioniques constitue une interprétation alternative du pic dominant. Le réseau nid d'abeille est l'arrangement planaire le plus simple optimisant les interactions ioniques entre cations et anions de taille similaire, dans une stoechiométrie 1:2. C'est bien une sous-maille oblique proche d'un réseau nid d'abeille qui est observée dans la structure cristalline de référence du tétrakis(Imidazole)-zinc(II) bis(tétrafluoroborate).<sup>11</sup> Les périodicités fondamentales de cette sous-maille (7.84, 7.97, 8.70 Å) sont légèrement inférieures à la position du pic dans nos clichés, mais cet écart est cohérent avec la différence de volume entre les ligands chélatants.

L'information structurale fragmentaire peut être complétée en variant la structure moléculaire. Il a notamment été procédé à l'allongement de l'espaceur central phényle du motif polymère. Le remplacement par un biphényle (copolymère **20**) a eu pour effet d'augmenter la taille et la qualité des cristaux, comme le montrent les réflexions plus nombreuses et peu élargies, qui sont distribuées sur l'ensemble de la fenêtre angulaire (figure 4.6.2). L'information contenue dans le cliché permet d'envisager la résolution de la structure cristalline du polymère et des tentatives seront menées en ce sens.

---

<sup>11</sup> Reedijk, J.; van Albada, G.A.; Limburg, B.; Mutikainen, I.; Turpeinen, U. *Acta Cryst.* **2012**, *E68*, m90-sup8.



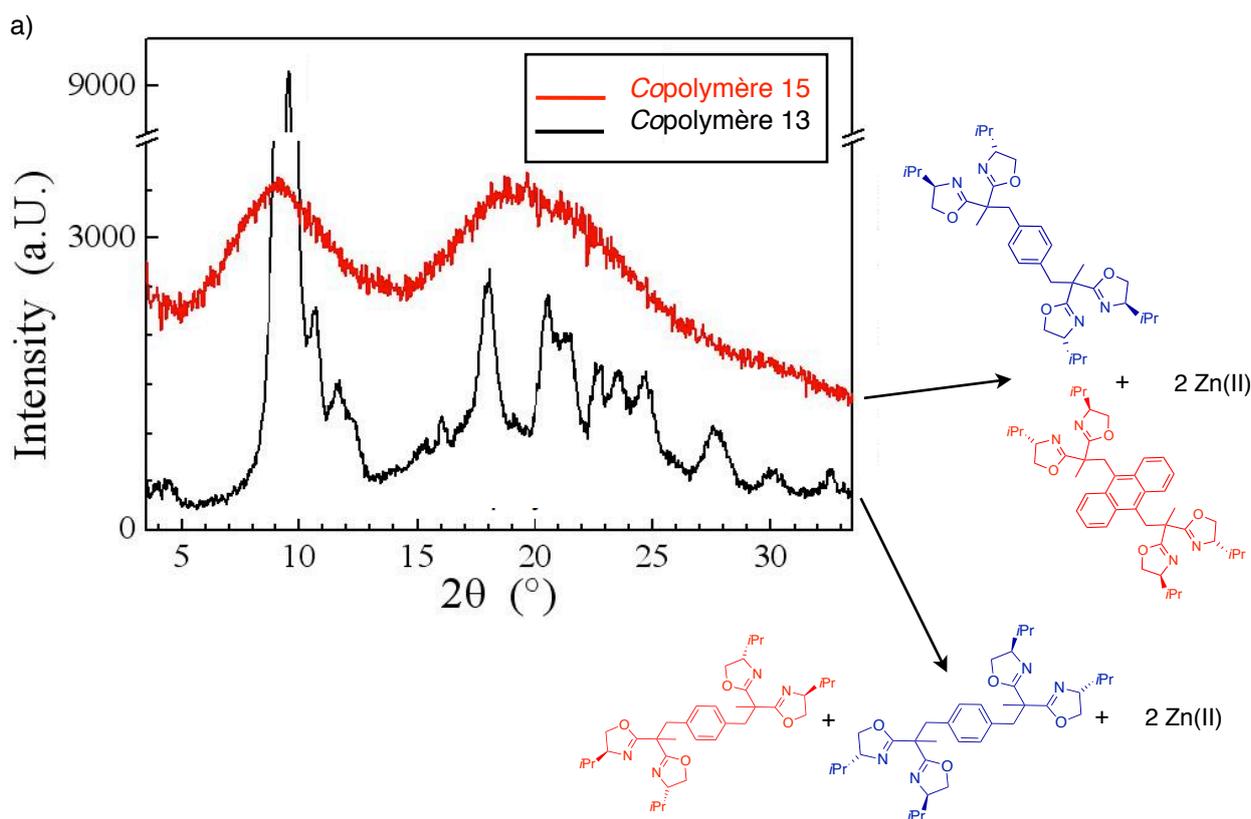
**Figure 4.6.2:** Diffractogrammes des copolymères avec espaceur phényle (13) ou biphenyle (20), ou avec l'alternance des deux espaceurs (18).

Dès à présent, la superposition des clichés des polymères munis des deux espaceurs fait apparaître l'analogie des structures. En particulier, le pic correspondant à 9.3 Å se retrouve dans les deux clichés et en constitue le pic le plus intense. La coïncidence de cette réflexion malgré la longueur différente des motifs valide donc l'attribution de cette réflexion aux distances latérales entre polymères, en relation avec l'arrangement dans les couches ioniques.

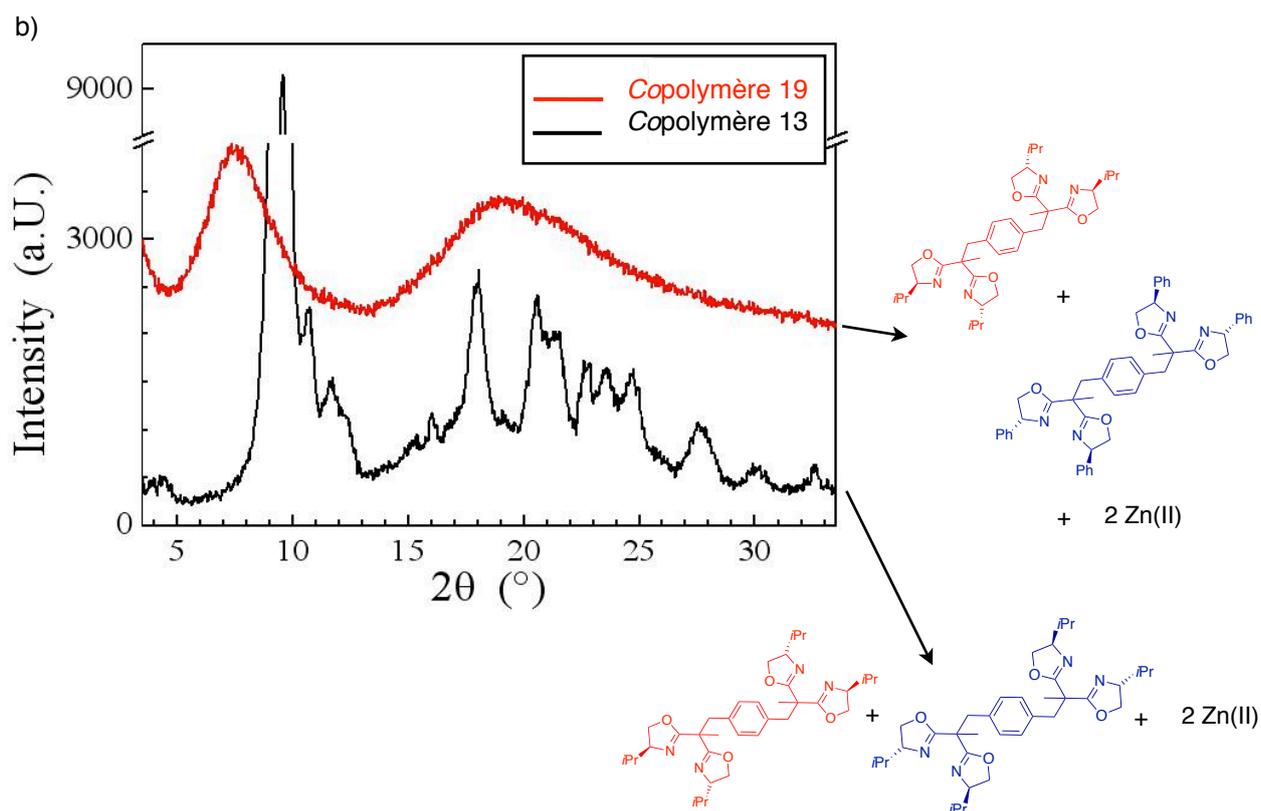
Nous pouvons émettre l'hypothèse que cette différence de cristallinité est liée aux interactions latérales plus fortes entre les biphenyles, qui contribuent à figer les positions respectives des polymères et donc à augmenter la portée de l'arrangement cristallin. Quoi qu'il en soit, le copolymère alternant les deux espaceurs perd toute cristallinité, comme le montre la disparition de toutes les réflexions du cliché. L'organisation locale reste toutefois proche des polymères précédents, ce que suggère le profil du signal diffusé, qui suit approximativement l'enveloppée des réflexions cristallines. En particulier, les réflexions aux petits angles sont remplacées par une bande diffuse dont le maximum coïncide avec la réflexion la plus intense, ce qui indique que les distances latérales entre polymères n'ont pas significativement changé. La perte de la cristallinité peut alors s'expliquer par la

longueur différente des (demi-)motifs incluant l'un ou l'autre espaceur : les polymères s'organisent en faisant coïncider les (demi-)motifs de même nature. Cette configuration est d'autant moins probable que le nombre de polymères associés est grand, ce qui limite la croissance cristalline.

Le même phénomène explique aussi l'absence de cristallinité pour le copolymère alternant espaceurs phényles et espaceurs anthracène (**15**, figure 4.6.3 a). Dans ce cas, la coïncidence des (demi-)motifs proviendrait toutefois moins d'une différence de longueur que de la ségrégation des segments anthracène dans des sous-couches spécifiques. L'effet ne se limite pas aux espaceurs et la cristallinité a également été perdue en substituant les groupes isopropyles de l'un des demi-motifs par des groupes phényles (**19**, figure 4.6.3 b). Corollairement, le greffage de ces groupes plus volumineux conduit à un écartement moyen plus grand des polymères, ce dont témoigne le déplacement du signal diffusé aux petits angles.

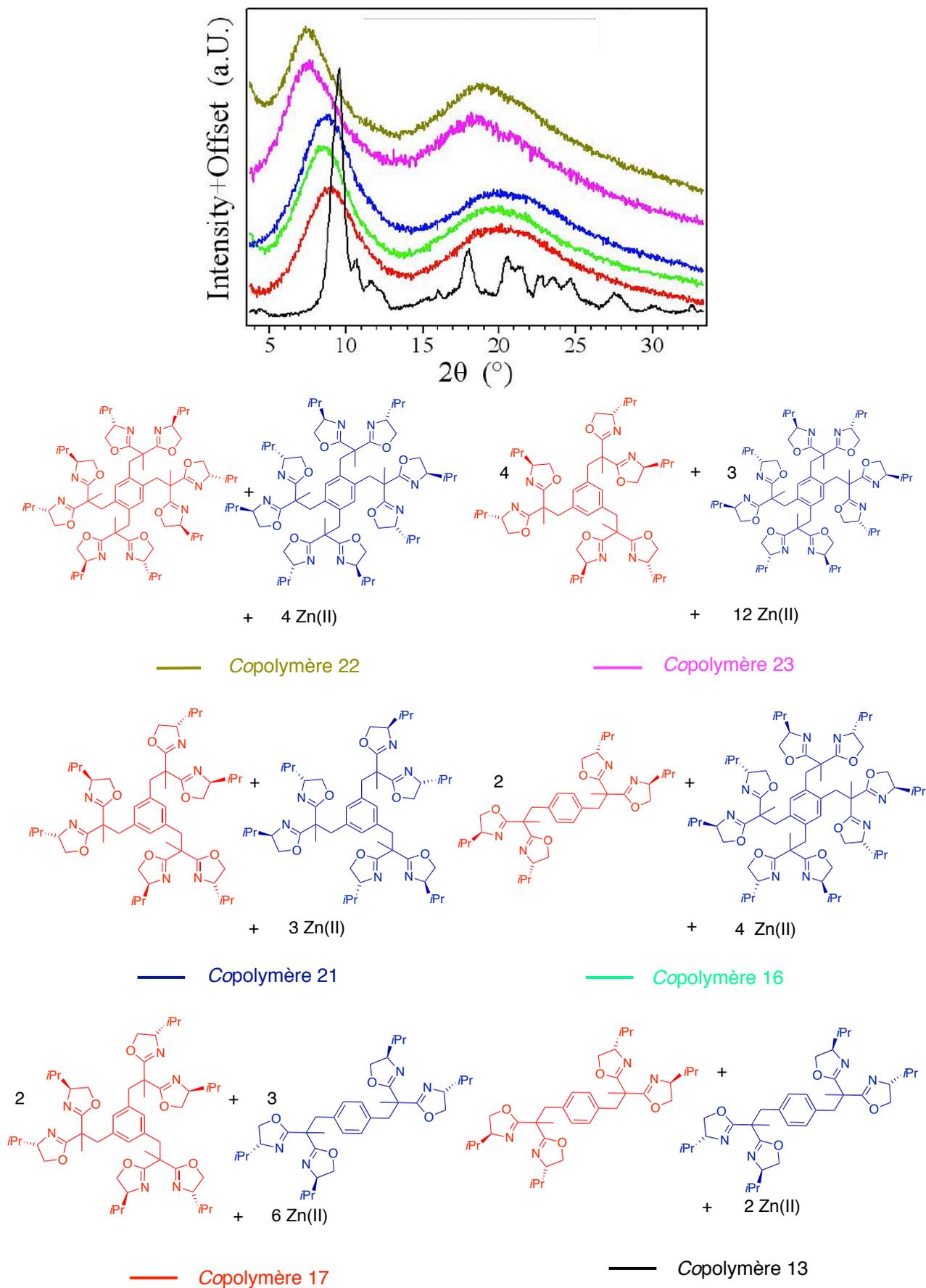


**Figure 4.6.3:** Diffractogrammes des copolymères : avec espaceur phényle (**13**) ou anthracène (**15**).



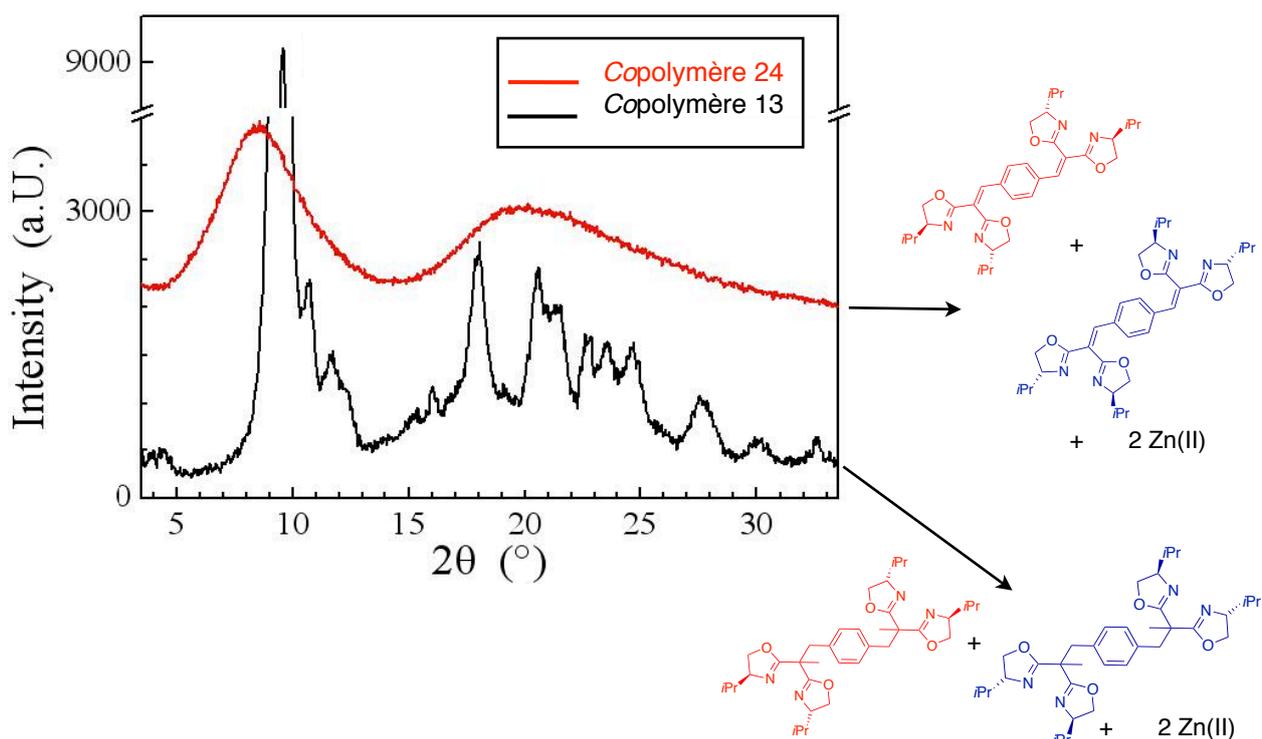
**Figure 4.6.3:** Diffractogrammes des copolymères : avec espaceur phényle (**13**) et avec groupes terminaux isopropyle (**13**) ou phényle (**19**).

L'espaceur phényle offre l'avantage d'accéder à des entités tri- ou tétra- topiques. Ainsi, des ligands comprenant jusqu'à 4 sites coordinants ont été combinés en une série de métallo-copolymères. Nous nous attendons à ce que les ramifications perturbent l'arrangement latéral, et il s'avère qu'effectivement aucun polymère de topicité supérieure à 2 présente de cristallinité. La figure 4.6.4 représente les diffractogrammes obtenus avec les ligands tri- et tétra-topiques, ainsi que la combinaison de ces ligands avec le ligand ditopique *i*Pr-DiBox (copolymères **13**, **16**, **17**, **21**, **22**, **23**). Jusqu'au copolymère formé par les ligands tritopiques, le signal diffusé se superpose à l'enveloppée des réflexions du polymère linéaire, ce qui indique que les branches supplémentaires issues des ramifications s'insèrent entre les chaînes principales et participent à une organisation latérale proche de celle du polymère non-ramifié. Aux fonctionnalités moyennes plus élevées, l'allure du signal diffusé change et son maximum se déplace vers les petits angles, ce qui révèle le passage à une autre organisation locale. Il est difficile de proposer un modèle d'arrangement sur la base de ces seules informations, mais il est normal que les contraintes stériques liées à l'augmentation du nombre de ramifications finissent par changer l'organisation des complexes et des contre-ions.



**Figure 4.6.4:** Diffractogrammes d'une série de copolymères avec différentes fonctionnalités

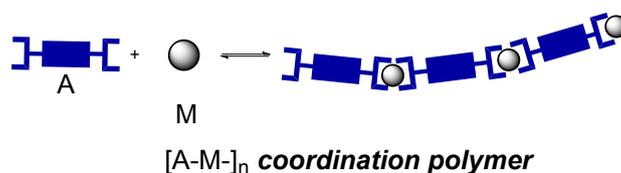
L'influence des modifications d'architecture moléculaire au niveau de la connection entre l'espaceur et les bisoxazolines a aussi été examinée (copolymère **24**, figure 4.6.5). Nous nous attendons à ce que le remplacement du carbone quaternaire réalisant cette liaison, par un carbone  $sp^2$ , change quelque peu la géométrie du complexe et influe sur l'organisation latérale des polymères. En pratique, les polymères se sont toutefois révélés amorphes et le signal diffusé ne renseigne guère sur la nature des changements de structure.



**Figure 4.6.5:** Diffractogrammes de copolymères avec liaison des bisoxazolines à l'espaceur par: carbone quaternaire (**13**) ou par double-liaison (**24**).

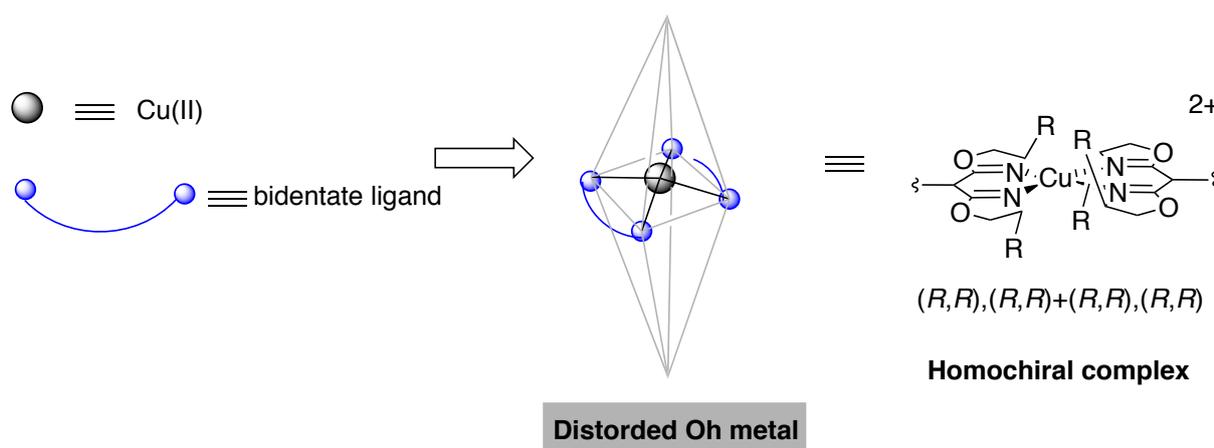
## VII. POLYMÈRES DE COORDINATION ÉNANTIOPURS DE Cu(II)

Afin de mieux comprendre la formation des polymères de coordination énantiopurs (polymères de type  $[A-M]_n$ ), espèces polymériques ayant un rôle important dans le déroulement des différentes réactions catalytiques étudiées (chapitre 3), nous avons décidé d'étudier aussi ces polymères de coordination (schéma 4.7.1).



**Schéma 4.7.1:** Polymère de coordination métallo-organique que nous souhaitons former.

Contrairement aux copolymères de coordination racémiques décrits précédemment, pour qu'un polymère de coordination énantiopur se forme il faut, en plus de l'utilisation d'un mélange énantiopur de ligands ditopiques, un centre métallique dont l'environnement permette la coordination de deux ligands de même chiralité sur le même métal. Il est connu que les complexes de Cu(II) ont tendance à présenter un environnement octaédrique déformée (effet Jahn-Teller).<sup>12</sup> Dû à l'encombrement stérique important et l'orientation des substituants des cycles oxazolines sur nos ligands ditopiques, la formation d'espèces homochirales avec les ligands placés sur les axes équatoriaux est donc attendue (figure 4.7.1).



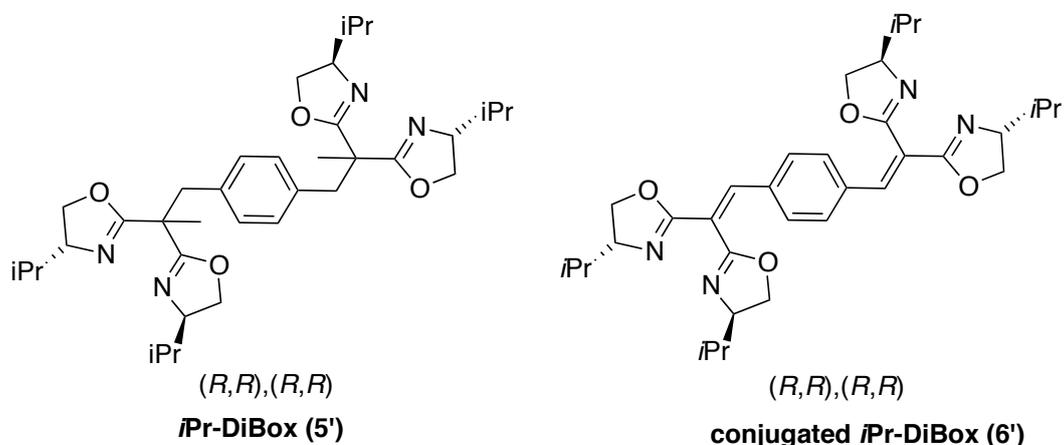
**Figure 4.7.1:** Cu(II) avec un environnement octaédrique déformé qui permettrait l'autoassemblage de deux ligands ditopiques de même chiralité.

### 1. Système d'étude et mode opératoire

Nous avons fait le choix de travailler avec les deux ligands ditopiques de chiralité (*R*) *i*Pr-DiBox **5'** et *i*Pr-DiBox conjugué **6'** (figure 4.7.2). Quant au sel métallique de Cu(II), nous avons opté pour le Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O puisque, comme c'était le cas du sel de Zn(II)

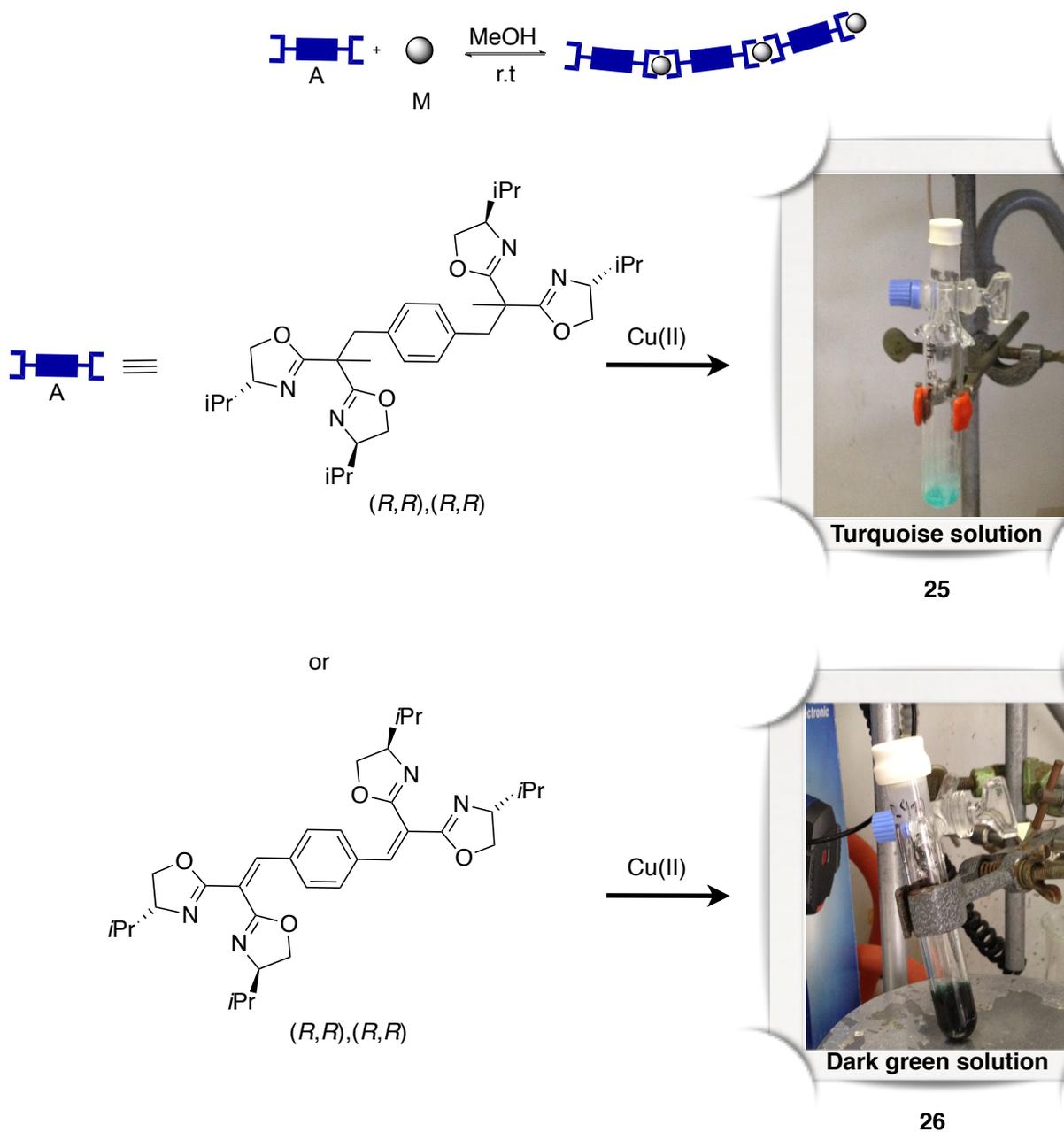
<sup>12</sup> (a) Place, C.; Zimmermann, J.L.; Mulliez, E.; Guillot, G.; Bois, C.; Chottard, J.C. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 4030-4039. (b) Abuskhuna, S.; McCann, M.; Briody, J.; Devereux, M.; McKee, V. *Polyhedron*, **2004**, *23*, 1731-1737. (c) Koolhaas, G. J. A. A.; van Berkel, P.M.; van der Slot, S.C.; Mendoza-Díaz, G.; Driessen, W. L. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 3525-3532. (d) Song, Y.; Massera, C.; Gamez, P.; Manotti Lanfredi, A. M.; Reedijk, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3025-3029.

employé pour la synthèse des copolymères de coordination, ce complexe contient deux contre anions ( $\text{BF}_4^-$ ) faiblement coordinants qui limiteront la compétition avec les ligands ditopiques pour se coordiner sur le centre métallique.



**Figure 4.7.2:** Ligands utilisés dans l'étude

Le mode opératoire mis en place pour la synthèse des espèces énantiopures est le suivant: 1 équivalent de ligand (**5'** ou **6'**) est dissout dans du méthanol. Une solution incolore est obtenue. Le mélange est agité pendant quelques minutes. Ensuite, une solution préalablement préparée contenant 1 équivalent de  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  dissout dans un minimum de méthanol, est ajoutée goutte à goutte au mélange énantiopur de ligands (schéma 4.7.2).



**Schéma 4.7.2:** Synthèse de polymères de coordination de Cu(II). Les photos correspondent aux solutions obtenues après l'ajout de l'ion métallique à une solution contenant le ligand énantio pur.

Les effets non-linéaires réalisés dans le chapitre 3, nous permettent de confirmer que les systèmes polymériques formés se trouvent sous une forme chirale.

Les deux composés ont été isolés par évaporation à sec du solvant de la réaction, suivi par des lavages successifs au diéther. Des poudres turquoise et verte foncée, composés **25** et **26** respectivement, ont été récupérées et séchées sous vide. Les analyses élémentaires sont cohérentes avec la formation des produits attendus. Des

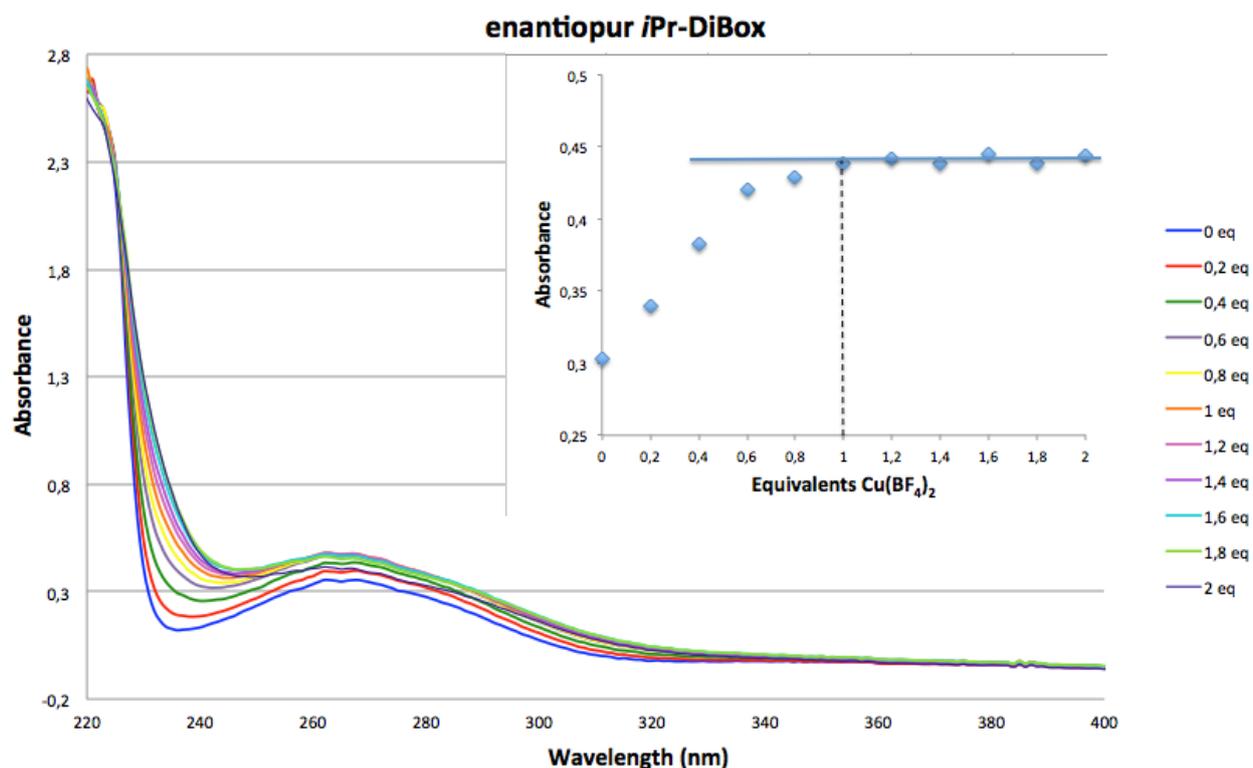
spectres RMN  $^1\text{H}$  n'ont pas pu être enregistrés puisque le cuivre présent est paramagnétique.

## **2. Caractérisation des systèmes polymériques**

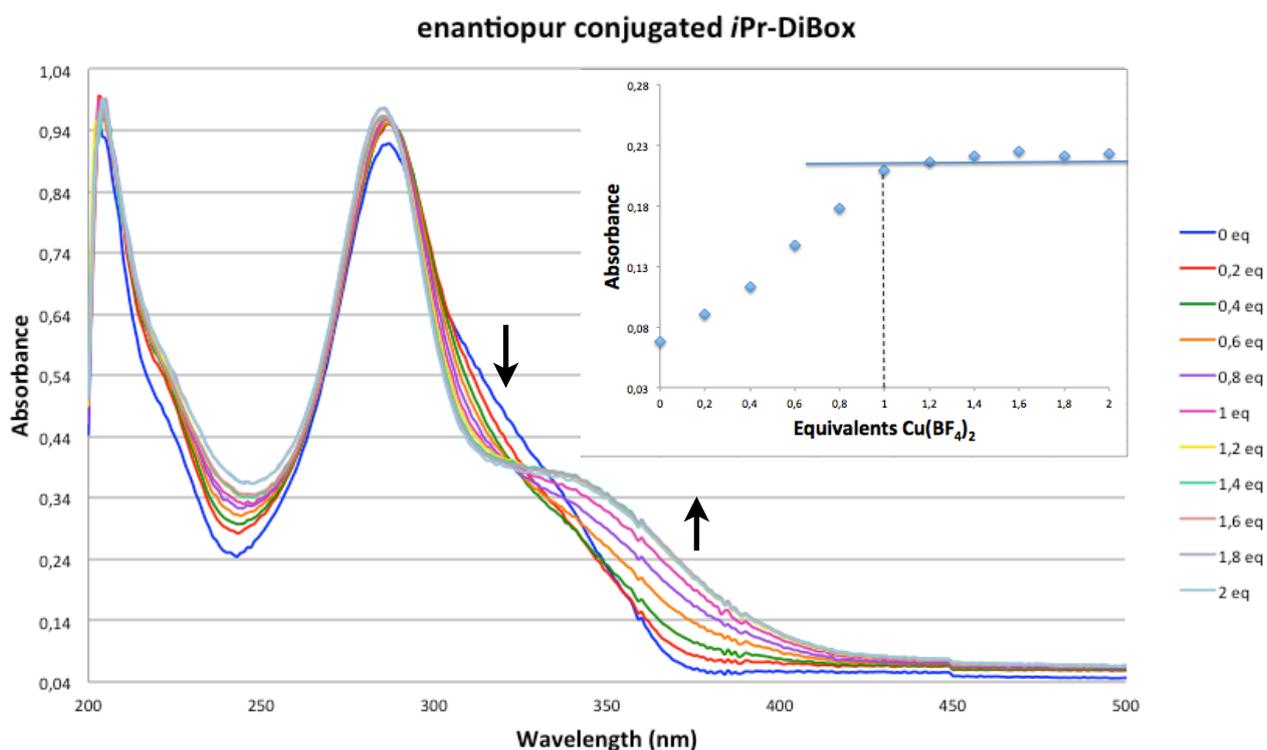
### **a) Titration UV-vis**

La formation des deux espèces polymériques a été suivie par titration UV-vis. Ainsi, nous avons préparé deux solutions, la première à  $25 \cdot 10^{-5}$  M et la deuxième à  $25 \cdot 10^{-6}$  M contenant les ligands ditopiques énantiopurs *i*Pr-DiBox et *i*Pr-DiBox conjugué respectivement, dans le méthanol. Ensuite, nous avons placé un volume connu de chacune de ces solutions dans la cuve du spectromètre UV-vis et nous avons procédé à faire des ajouts successifs de 0.2 équivalents d'une solution à  $25 \cdot 10^{-4}$  M ou  $25 \cdot 10^{-5}$  M de  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ , dépendant du ligand à analyser, dans le méthanol. Un spectre d'absorption a été enregistré après chaque ajout. Les spectres obtenus ainsi que des graphiques montrant l'absorbance en fonction du nombre d'équivalents de  $\text{Cu}(\text{II})$  ajoutés à une longueur d'onde donnée sont montrés figures 4.7.3 et 4.7.4.

Comme nous pouvions nous y attendre, les deux spectres d'absorption montrent que l'absorbance augmente de façon régulière jusqu'à l'ajout de 1 équivalent de  $\text{Cu}(\text{II})$ . Ensuite, l'intensité reste relativement constante, ce qui est en accord avec le rapport ligand/métal 1:1 nécessaire pour qu'un polymère énantiopur de type *i*Pr-DiBox- $\text{Cu}(\text{II})$  se forme par autoassemblage.



**Figure 4.7.3:** Spectre d'absorption du ligand *i*Pr-DiBox énantiopur et graphique de l'absorbance en fonction du nombre d'équivalents de Cu(II) ajoutés à 256 nm (dans le méthanol à température ambiante). [Ligand] =  $25 \cdot 10^{-5}$  M,  $[Cu(BF_4)_2] = 25 \cdot 10^{-4}$  M.



**Figure 4.7.4:** Spectre d'absorption du ligand *i*Pr-DiBox conjugué énantiopur et graphique de l'absorbance en fonction du nombre d'équivalents de Cu(II) ajoutés à 372 nm (dans le méthanol à température ambiante). [Ligand] =  $25 \cdot 10^{-6}$  M,  $[Cu(BF_4)_2] = 25 \cdot 10^{-5}$  M.

## b) Dichroïsme circulaire (DC)

Le dichroïsme circulaire (DC) est une technique spectroscopique d'absorption de lumière qui permet de recueillir des informations sur la structure chirale des molécules. Elle est notamment utilisée pour l'étude de la structure secondaire des protéines.<sup>13</sup>

Cette méthode repose sur la capacité du composé étudié, qui doit être optiquement pur et actif, à absorber différemment la lumière polarisée circulaire gauche et la lumière polarisée circulaire droite. Le spectre obtenu correspond à la différence d'absorbance de ces deux lumières pour chaque longueur d'onde. Nous mesurons donc l'ellipticité « $\theta$ » (unités: mdeg) qui correspond à l'angle de la polarisation de la lumière.

Nous avons utilisé cette technique d'analyse pour, d'une part, vérifier l'obtention de deux polymères de coordination énantiopurs de chiralité opposée, et d'autre part, réaliser un dosage de la formation des polymères de coordination en suivant la méthode employée pour les titrations UV-vis.

Dû à l'absorbance plus importante des ligands ditopiques conjugués *i*Pr-DiBox (**6** et **6'**) par rapport à celle des ligands ditopiques non conjugués, nous avons décidé de travailler uniquement avec les deux ligands **6** et **6'**. Pour cela, nous avons préparé trois solutions à  $25 \cdot 10^{-6}$  M dans le méthanol, deux contenant les polymères de coordination de Cu(II) de chiralité opposée déjà formés, et la dernière, une solution énantiopure de ligands ditopiques **6'**. Ensuite, nous avons placé un volume connu de chacune de ces solutions dans la cuve du spectromètre et nous avons procédé à enregistrer les spectres DC. Dans le cas de la troisième solution, nous avons effectué des ajouts successifs de 0.2 équivalents d'une solution à  $25 \cdot 10^{-5}$  M de  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  dans le méthanol. Les spectres d'absorbance DC ont été enregistrés après chaque ajout.

La figure 4.7.5 montre les spectres DC des deux polymères de coordination de Cu(II) optiquement purs. L'ellipticité  $\theta$  a été corrigée et recalculée en tenant compte de la concentration de la solution en utilisant la formule:

$$[\theta] = \theta / 10 \cdot C \cdot l$$

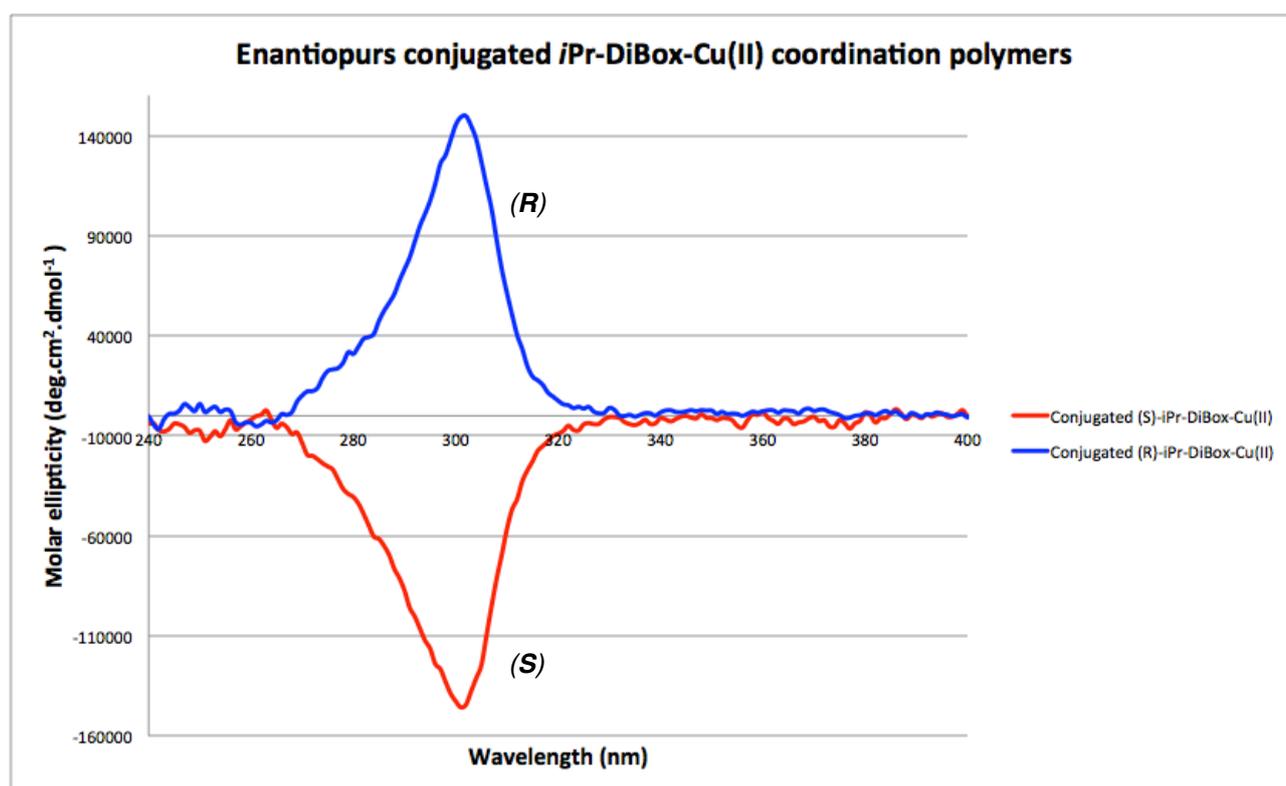
---

<sup>13</sup> Eliel, E.L.; Wilen, S.H. *Stereochemistry of Organic Compounds*, 1994, John Wiley & Sons Inc.

où,  $\theta$ : ellipticité (mdeg)  
C: concentration molaire (mol/L)  
l: longueur de la cuve (cm)

Ainsi, les spectres montrent l'ellipticité molaire  $[\theta]$  (unités= deg.cm<sup>2</sup>.dmol<sup>-1</sup>) en fonction de la longueur d'onde.

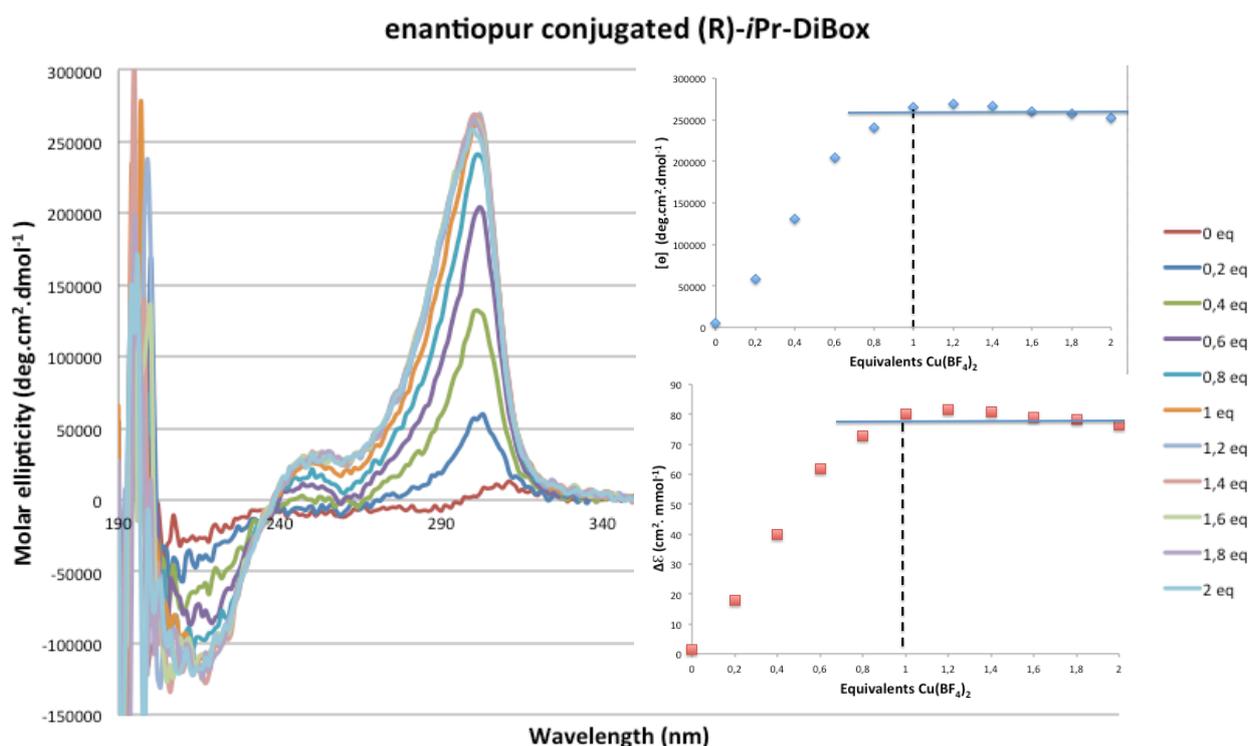
Comme nous pouvons l'observer, les courbes obtenues sont l'image l'une de l'autre par rapport à un plan de symétrie, la courbe bleue ayant une ellipticité molaire positive et la courbe rouge, une ellipticité molaire négative. Ceci est en accord avec nos attentes. En effet, nos deux polymères étant des composés optiquement purs de configuration opposée, nous nous attendions à obtenir un même signal inversé en DC. En outre, ces observations pourraient suggérer la formation d'un polymère qui s'arrange de manière hélicale chirale.



**Figure 4.7.5:** Spectres DC des polymères de coordination énantiopurs (*R*) et (*S*) de Cu(II) avec le ligand *iPr*-DiBox conjugué. [Polymère] = 25.10<sup>-6</sup> M.

Le spectre du dosage réalisé avec la troisième solution ainsi que deux graphiques, un montrant l'ellipticité molaire ( $[\theta]$ ) et l'autre, l'absorbance dichroïque circulaire molaire

( $\Delta\epsilon$ ),<sup>14</sup> tous les deux en fonction du nombre d'équivalents de sel métallique ajoutés sont montrés en figure 4.7.6. Ces nouvelles mesures nous confirment ce qui avait déjà été observé lors de la titration UV-vis, à savoir, que le polymère de coordination énantiopur attendu est formé lorsque un rapport ligand/métal 1:1 est présent dans le milieu. En effet, nous observons que l'ellipticité molaire et l'absorbance dichroïque augmentent de façon régulière jusqu'à l'ajout de 1 équivalent de Cu(II) pour ensuite rester constante.



**Figure 4.7.6:** Spectres DC du polymère de coordination énantiopur de Cu(II) avec le ligand (*R*)-*iPr*-DiBox conjugué, ainsi que les graphiques de l'ellipticité molaire ( $[\theta]$ , en bleu) et l'absorbance dichroïque circulaire molaire ( $\Delta\epsilon$ , en rouge) en fonction du nombre d'équivalents de Cu(II) ajoutés à 302 nm.  $[\text{Ligand}] = 25 \cdot 10^{-6} \text{ M}$ .  $[\text{Cu}(\text{BF}_4)_2] = 25 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ .

### 3. Conclusion

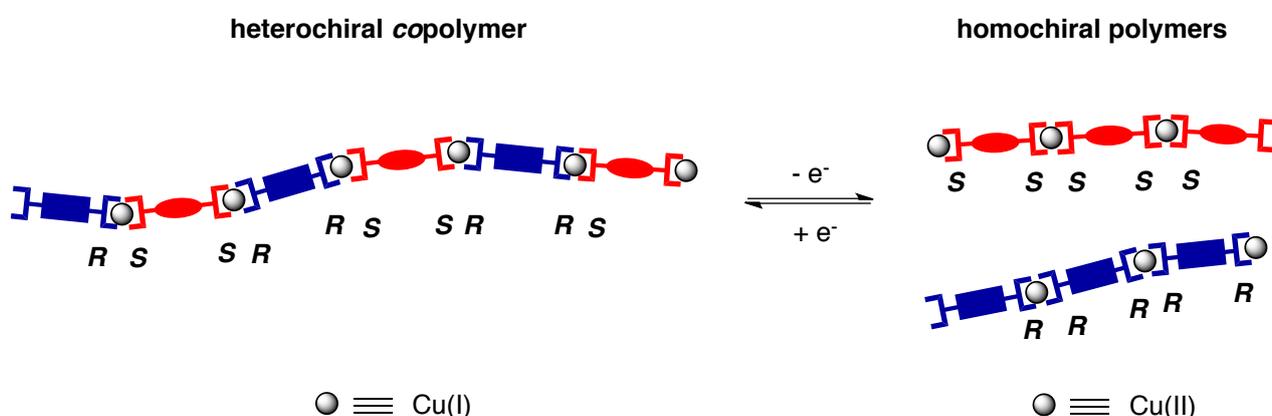
Nous avons montré qu'il est aussi possible de synthétiser des polymères de coordination métallo-organiques dynamiques par autoassemblage d'une seule brique de construction de même chiralité. Contrairement à l'autoassemblage alterné de deux briques distinctes, la formation de cette nouvelle structure polymérique nécessite la présence d'un

<sup>14</sup> L'absorbance dichroïque circulaire molaire ( $\Delta\epsilon$ , unités:  $\text{cm}^2 \cdot \text{mmol}^{-1}$ ) a été calculée de la façon suivante:  $\Delta\epsilon = \theta / 32980 \cdot C \cdot l$  où,  $\theta$ : ellipticité (mdeg), C: concentration molaire (mol/L) et l: longueur de la cuve (cm)

centre métallique avec un environnement octaédrique déformé (= carré plan). La formation de ce nouveau type de composé a été confirmée par spectroscopie UV-vis et DC.

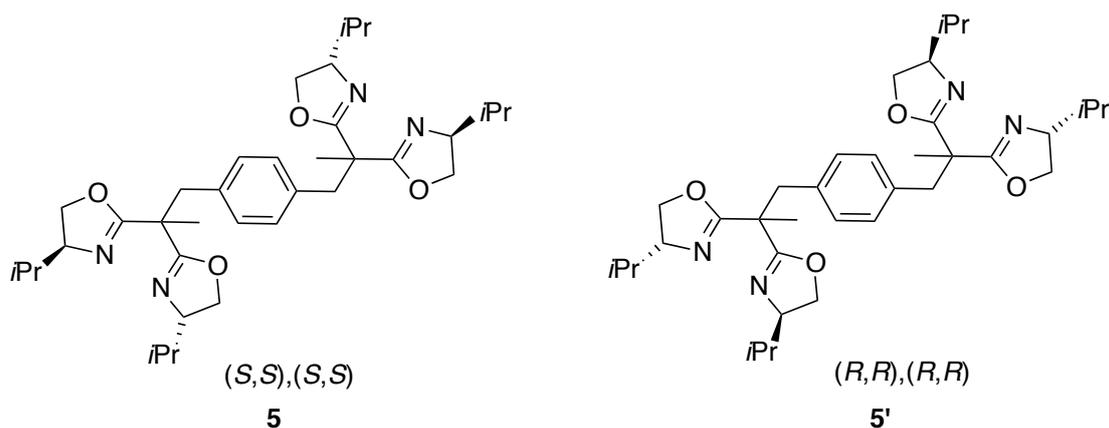
## VIII. COPOLYMÈRES DE COORDINATION RACÉMIQUES DE Cu(I)

Afin de diversifier nos études sur les copolymères de coordination racémiques, nous avons décidé de remplacer le Zn(II) par un autre métal pouvant accepter une coordination tétraédrique. Notre choix s'est porté sur le Cu(I). L'avantage d'utiliser cet ion métallique, contrairement aux composés de Cu(II), c'est que ces nouveaux produits pourraient être analysés par RMN  $^1\text{H}$ . De plus, nous voulions exploiter l'état d'oxydation distinct de ces deux centres métalliques pour ainsi pouvoir synthétiser des copolymères de coordination racémiques de Cu(I) (environnement tétraédrique) qui se transformeraient en deux polymères de coordination énantiopurs de Cu(II) (environnement octaédrique déformé) par une réaction d'oxydation (schéma 4.8.1). Ces deux nouvelles espèces polymériques de Cu(II) s'arrangeraient de nouveau en un système copolymérique de Cu(I) par réduction de l'ion métallique.

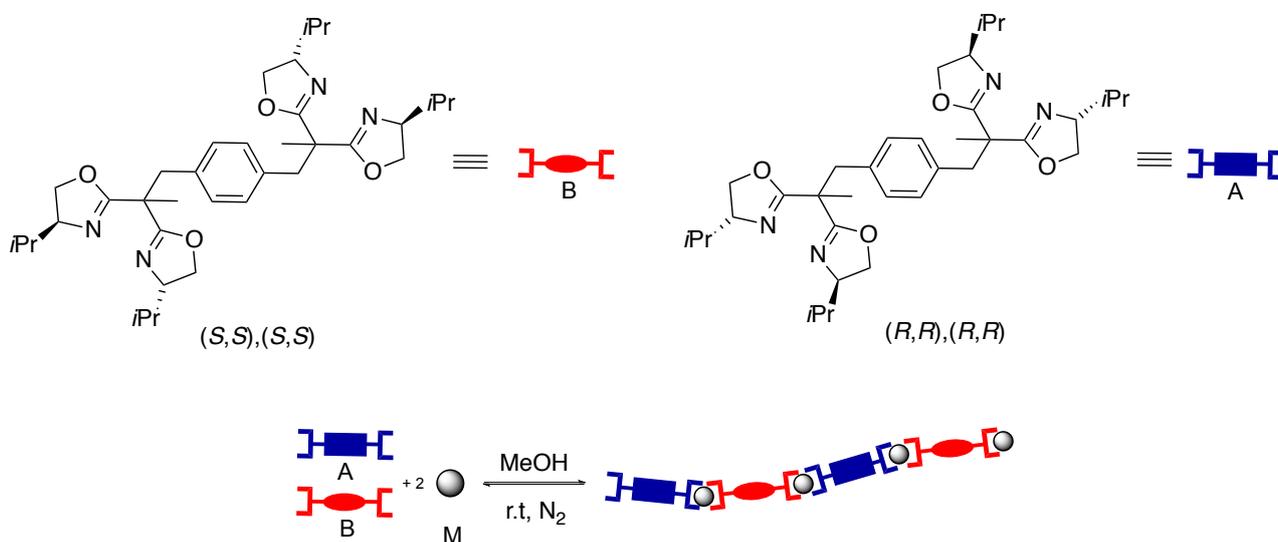


**Schéma 4.8.1:** Équilibre des systèmes copolymériques de Cu(I) (composés hétérochiraux) et polymériques de Cu(II) (composés homochiraux) par oxydation/réduction du centre métallique.

Ainsi, nous avons choisi de commencer nos études en utilisant les deux ligands ditopiques ((*R*) et (*S*)) *i*Pr-DiBox (**5** et **5'**, figure 4.8.1). La synthèse mise en place (schéma 4.8.2) est la même que celle utilisée précédemment pour la synthèse des copolymères de coordination racémiques de Zn(II). Néanmoins, celle-ci a dû être réalisée sous atmosphère contrôlée et du MeOH dégazé a été utilisé comme solvant pour empêcher l'oxydation du centre métallique.



**Figure 4.8.1:** Ligands ditopiques utilisés dans l'étude.

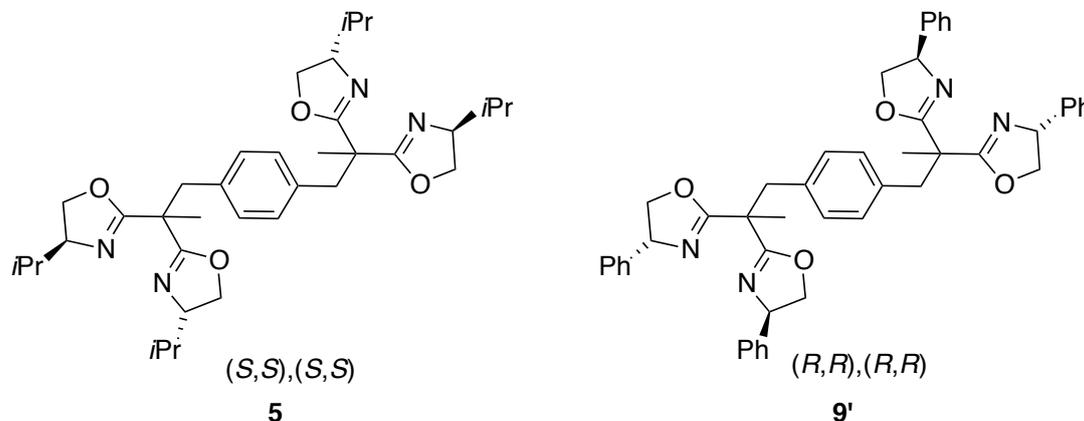


**Schéma 4.8.2:** Synthèse de copolymères de coordination racémiques de Cu(I).

Malgré toutes les précautions prises pour éviter l'oxydation du métal et après plusieurs essais, nous avons remarqué que l'oxydation du Cu(I) se produisait très rapidement après l'ajout du centre métallique à la solution racémique des ligands. En faisant une recherche dans la littérature, nous avons pu constater que tous les composés synthétisés par autoassemblage possédant un Cu(I) comme centre métallique (*e.g* les rotaxanes et les caténanes) sont très stables, et ce grâce à l'environnement encombrant autour du centre métallique qui empêcherait l'oxydation spontanée (sans contrainte externe) du métal.<sup>15</sup> Nous avons donc choisi d'accroître l'encombrement stérique autour

<sup>15</sup> Voir par exemple: (a) Sasha, S.; Ghosh, P. *J. Chem. Sci.* **2012**, *124*, 1229-1237. (b) Mohankumar, M.; Holler, M.; Nierengarten, J.-F.; Sauvage, J.-P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12192-12195. (c) Roche, C.; Sour, A.; Sauvage, J.-P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8366-8376. (d) Collin, J.-P.; Durot, S.; Sauvage, J.-P.; Trolez, Y. *New. J. Chem.* **2011**, *35*, 2009-2012. (e) Megiatto, J.D.; Schuster, D.I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1808-1811.

du métal en utilisant les ligands ditopiques (*S*)-*i*Pr-DiBox (**5**) et (*R*)-*i*Pr-DiBox (**9'**) (figure 4.8.2), en espérant que le changement du substituant sur les bisoxazolines du ligand (*R*) suffirait à augmenter l'encombrement autour du Cu(I) pour que le composé synthétisé soit stable.



**Figure 4.8.2:** Ligands ditopiques utilisés dans les nouvelles tentatives de synthèse de copolymères de coordination racémiques de Cu(I).

Malheureusement, le changement de ligand n'a pas suffi à éviter l'oxydation du Cu(I) et nous observons, encore une fois, l'apparition de la couleur bleue caractéristique du Cu(II) quelques minutes après l'ajout du centre métallique.

Dû à la très courte durée de vie de nos composés, nous avons décidé d'arrêter nos recherches sur les copolymères de coordination racémiques de Cu(I) pour nous concentrer d'avantage sur les autres thèmes de cette thèse, notamment, la catalyse asymétrique, sujet traité dans le chapitre 3 de ce manuscrit.

## IX. CONCLUSION GÉNÉRALE

Nous avons été en mesure de synthétiser des copolymères de coordination racémiques alternés et des polymères de coordination énantiopurs, de façon contrôlée, par autoassemblage des briques de construction organiques.

Dans le cas de la synthèse de copolymères de coordination racémiques, nous avons montré qu'il est possible de guider l'autoassemblage alterné des ligands organiques en utilisant deux briques de construction de chiralité opposée et un centre métallique à environnement tétraédrique. En utilisant cette stratégie de synthèse, onze copolymères de

coordination ont pu être synthétisés. Nous avons aussi essayé de diversifier nos études en utilisant d'autres centres métalliques à environnement tétraédrique, notamment le Cu(I). Malheureusement, nos efforts se sont avérés infructueux dû à la grande instabilité des composés synthétisés.

Contrairement aux copolymères de coordination, la formation des polymères de coordination énantiopurs par autoassemblage nécessite la présence d'un centre métallique avec un environnement octaédrique déformé (= carré plan). Grâce à la méthode de synthèse mise en place, deux polymères de coordination énantiopurs ont pu être synthétisés.

Tous ces nouveaux produits ont été caractérisés par des techniques de spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ , microanalyses, dosage UV-vis et WAXD.

Grâce à cette dernière nous avons pu obtenir quelques informations sur la structure volumétrique et l'arrangement des copolymères de coordination racémiques. Notamment, nous avons pu attribuer le signal intense situé aux petits angles ( $\sim 9 \text{ \AA}$ ) à la distance séparant deux ions métalliques de Zn(II) de deux chaînes polymères distinctes parallèles. Cette valeur est respectée dans tous les copolymères racémiques synthétisés quelle que soit la longueur de l'espaceur du ligand organique utilisé. En outre, nous avons pu expliquer la présence d'une phase cristalline dans le cas des copolymères de coordination ditopiques formés par deux ligands organiques présentant un espaceur phényle (**13**) et celui portant des espaceurs organiques de type biphenyle (**20**) par l'interaction de type  $\pi$ -stacking qui se crée entre les coeurs aromatiques des chaînes polymériques alignées parallèlement. En revanche, les copolymères de coordination constitués de deux ligands avec des espaceurs différents (**15**, coeurs anthracène et phényle; et **18**, coeurs biphenyle et phényle) présentent uniquement une phase amorphe et ce dû à l'alignement décalé des polymères parallèles afin de pouvoir établir des interactions  $\pi$ -stacking entre des espaceurs de même nature. Le diffractogramme obtenu du copolymère **20** permet d'envisager la résolution de la structure cristalline du composé et des tentatives seront menées en ce sens.

La variation des groupements stériquement encombrants portés par les bisoxazolines entraîne aussi la perte de la cristallinité du composé. En effet, en remplaçant les fonctions isopropyles par des phényles sur un copolymère racémique ditopique (**19**) une phase amorphe est observée. De plus, dû à l'encombrement stérique plus important des groupements phényles nous observons aussi un déplacement du signal intense caractérisant la distance séparant deux chaînes polymères, vers les petits angles. Cet écart indiquerait une distance plus importante entre deux polymères parallèles

dû à la présence des groupements phényles qui se placeraient dans cette zone modifiant l'arrangement latéral du système. De même, un nombre de branches (topicité) plus élevé (supérieur à 2) liées à l'espaceur phényle ou le remplacement du carbone quaternaire reliant l'espaceur aux bisoxazolines par un carbone  $sp^2$  n'entraîne pas la cristallinité des composés.



## **CONCLUSION GÉNÉRALE**



Les travaux décrits dans ce manuscrit s'inscrivent dans le cadre du développement de nouveaux ligands polytopiques comportant des unités bisoxazolines chirales, et leur utilisation en catalyse asymétrique recyclable en tant que ligands chiraux et comme briques de construction dans l'autoassemblage de systèmes polymériques racémiques et énantiopurs.

Dans une première partie, nous avons exposé les stratégies de synthèse mise au point pour l'obtention, d'une part, des unités bisoxazolines chirales de symétrie  $C_2$  et, d'autre part, des ligands polytopiques utilisés dans nos études. La synthèse de ces derniers repose sur le couplage entre les différents motifs bisoxazolines et des espaceurs aromatiques avec un, deux, trois ou quatre carbones électrophiles pour former des ligands polytopiques mono-, di-, tri- ou tétratopiques. Grâce à cette démarche toute une bibliothèque de ligands polytopiques a pu être obtenue avec des bons rendements. Il est intéressant de noter que les méthodes employées comportent une seule étape synthétique après laquelle les composés synthétisés ont pu être facilement purifiés par colonne chromatographique.

Dans une deuxième partie, nous avons étudié l'efficacité, l'activité et la recyclabilité des ligands polytopiques synthétisés dans des réactions catalytiques asymétriques, notamment, les réactions d' $\alpha$ -amination de  $\beta$ -cétosters, de désymétrisation asymétrique par benzylation de diols et de nitroaldolisation asymétrique entre le 2-nitrobenzaldéhyde et le nitrométhane.

Nous avons pu montrer que toutes ces réactions sont catalysées par des systèmes polymériques auto-supportés de type Box-Cu(II). En effet, nous avons été en mesure de former, au début de réaction, des polymères de coordination énantiopurs par autoassemblage entre les différentes briques de construction chirales et un centre métallique (cuivre). Ce type de polymères est capable de se dissocier après l'ajout des substrats de la réaction pour former des monomères qui eux sont les espèces catalytiques actives. En fin de réaction, nous avons pu réformer et récupérer les polymères de coordination de manière simple, par ajout d'un non solvant. Cette technique nous a permis de recycler et réutiliser le catalyseur plusieurs fois avec des bons résultats d'excès énantiomériques et de sélectivités avec de charges catalytiques peu importantes.

En outre, grâce à différentes techniques d'analyse nous avons pu mieux comprendre la structure et le comportement des ligands polytopiques et des systèmes polymériques formés, à l'état solide comme en solution. Ainsi, nous avons pu constater une diminution

considérable de l'efficacité et la sélectivité de la réaction lorsque la topicité du ligand est plus importante. En effet, la position et l'orientation des substituants encombrants sur les unités bisoxazolines empêcheraient la coordination des ions métalliques sur deux sites de coordination adjacents, ce qui a comme conséquence la formation de polymères rompus/incomplets. Au demeurant, nous avons déterminé que quand le rapport ligand/métal présent dans le milieu réactionnel est celui nécessaire à la formation du polymère de coordination, le système s'arrange toujours de façon à former le polymère correspondant en laissant des atomes de métal libre, ce qui a comme conséquence la création de sites catalytiques non énantiosélectifs, et donc, la diminution de la sélectivité de la réaction. En revanche, quand un excès de métal est disponible, les ligands polytopiques de topicité plus importante préfèrent former des monomères avec tous les sites de coordination occupés à la place d'un polymère de coordination rompu. Ceci a comme conséquence, une augmentation de la sélectivité de la réaction en comparaison aux résultats obtenus avec le polymère incomplet.

Des études des effets non-linéaires nous ont permis d'établir que les systèmes polymériques énantio-purs formés au début de réaction se comportent comme un «réservoir de ligands» qui ne participent pas au cycle catalytique. Ces polymères sont en équilibre constant avec les espèces actives (monomères) qui se trouvent, en grande majorité, sous forme des complexes homochiraux.

Les résultats obtenus dans l'étude de la réaction de désymétrisation asymétrique par benzylation de diols nous indiquent que tous nos ligands sont capables de catalyser cette réaction avec des sélectivités, des efficacités et des recyclabilités correctes, cependant une optimisation des conditions réactionnelles (notamment le solvant de réaction et le sel métallique) devra être réalisée pour pouvoir signaler avec précision le meilleur ligand pour cette réaction.

Dans une troisième partie, nous avons démontré qu'il est possible de synthétiser de façon contrôlée des copolymères de coordination racémiques et des polymères de coordination énantio-purs par autoassemblage des briques de construction organiques sur des centres métalliques. Dans le cas des copolymères de coordination racémiques, deux briques de construction de chiralité opposée sont nécessaires et un ion métallique à environnement tétraédrique est essentiel pour que l'autoassemblage alterné des ligands organiques de chiralité opposée soit possible. Nous avons choisi de travailler avec le Zn(II). Nos efforts pour synthétiser des copolymères racémiques de Cu(I) se sont révélés infructueux dû à la grande instabilité des composés obtenus. Dans le cas des polymères

de coordination énantiopurs, un centre métallique à environnement octaédrique déformé (= carré plan) est indispensable pour que deux ligands de même chiralité se coordinent sur un même ion métallique. Ici, notre choix s'est porté sur le Cu(II).

Grâce à l'analyse WAXD des tous les copolymères synthétisés, nous avons pu obtenir quelques informations sur la structure volumétrique et l'arrangement de ces derniers. Notamment, nous avons pu attribuer le signal intense situé aux petits angles ( $\sim 9$  Å) à la distance séparant deux ions métalliques de Zn(II) de deux chaînes polymères distinctes parallèles. Cette valeur est respectée dans pratiquement tous les copolymères racémiques synthétisés comportant des substituants  $-iPr$ , quelque soit la longueur de l'espaceur du ligand organique utilisé. Quelques exceptions sont rencontrées, notamment dans le cas des copolymères de coordination formés par des ligands de topicité importante. De même, nous avons pu établir que la cristallinité des composés est due à la présence des briques de construction présentant un même espaceur aromatique. En effet, ces chaînes polymères s'arrangeraient parallèlement, les unes par rapport aux autres, avec les cycles aromatiques alignés de façon à pouvoir établir des interactions  $\pi$ -stacking entre eux. Au contraire, la présence d'une phase amorphe est la conséquence de l'utilisation des deux ligands organiques avec des espaceurs différents. L'arrangement parallèle des polymères se ferait de façon à que deux espaceurs de même nature puissent s'aligner afin de pouvoir former des interactions  $\pi$ -stacking. Le changement des fonctions en position C<sub>4</sub> des bisoxazolines par des groupements stériquement plus encombrants entraîne aussi la perte de la cristallinité du composé. De plus, un déplacement du signal intense caractérisant la distance séparant deux chaînes polymères vers les petits angles, est aussi observé. Cet écart indiquerait une distance plus importante entre deux polymères parallèles dû à la présence de groupements plus encombrants qui se placeraient dans cette zone, modifiant ainsi l'arrangement latérale du système. De même, un nombre de branches (topicité) plus élevé (supérieur à 2) liées à l'espaceur aromatique ou le remplacement du carbone quaternaire reliant l'espaceur aux bisoxazolines par un carbone sp<sup>2</sup> n'entraîne pas la cristallinité des composés.

En outre, le diffractogramme du copolymère de coordination formé par un espaceur aromatique biphényle (**20**) contient beaucoup d'information qui nous permet d'envisager de résoudre la structure cristalline du composé et des essais seront menés prochainement.

Pour conclure, nous avons démontré qu'il est possible de synthétiser des polymères et copolymères de coordination de façon contrôlée. Notre stratégie de synthèse, simple, rapide et qui ne fait pas appel à des méthodes de purification élaborées, nous permet

d'envisager des nouvelles études, notamment dans le domaine de l'électrochimie. En effet, nous pourrions étudier, par voltampérométrie, l'équilibre d'oxydo-réduction entre des polymères de coordination énantiopurs (*R*) et (*S*) de Cu(II) qui se réarrangerait pour former des copolymères de coordination racémiques de Cu(I) après réduction. De même, nous pourrions nous intéresser à la conductivité sur un copolymère de coordination racémique formé par des ligands ditopiques conjugués. Finalement, la synthèse d'un copolymère de coordination racémique formé d'une brique de construction composée d'un coeur de type donneur et une deuxième brique de construction portant un coeur accepteur, nous permettrait de s'intéresser à des phénomènes de transfert d'énergie.

# -EXPERIMENTAL SECTION-

<b>I. GENERAL PROCEDURE</b> .....	155
1. Materials.....	155
2. Solvents.....	155
3. Nuclear Magnetic Resonance.....	155
4. Infrared spectroscopy.....	155
5. Elemental analysis.....	155
6. Mass spectrometry.....	156
7. Optical activity.....	156
8. HPLC.....	156
9. UV-vis.....	156
10. Circular Dichroism.....	156
11. Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy.....	156
12. X-ray Crystallography.....	156
13. WAXD.....	157
14. Computational details.....	157
<b>II. -CHAPITRE 2-</b> .....	158
1. Synthesis of bisoxazolines ligands.....	158
N,N'-bis[(1 <i>S</i> )-1-isopropyl-2-hydroxyethyl]methylmalonide ( <b>1a</b> ).....	158
N,N'-bis[(1 <i>S</i> )-1-isopropyl-2-methanesulfonatethyl]methylmalonide ( <b>2a</b> ).....	158
1,1-bis[(4 <i>S</i> )-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl]ethane ( <b>3a</b> ).....	159

N,N'-bis[(1 <i>R</i> )-1-phenyl-2-hydroxyethyl]methylmalonide ( <b>1b</b> ).....	159
1,1-bis[(4 <i>R</i> )-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl]ethane ( <b>3b</b> ).....	160
N,N'-bis[(1 <i>S</i> )-1-isopropyl-2-hydroxyethyl]malonide ( <b>1c</b> ).....	160
N,N'-bis[(1 <i>S</i> )-1-isopropyl-2-chloro]malonide ( <b>2c</b> ).....	160
1,1-bis[(4 <i>S</i> )-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl]methane ( <b>3c</b> ).....	161
2. General procedure for the synthesis of polytopic ligands.....	162
( <i>S</i> )- <i>i</i> Pr-DiBox ( <b>5</b> ).....	162
( <i>S</i> )- <i>i</i> Pr-MeBnBox ( <b>4</b> ).....	163
( <i>S</i> )- <i>i</i> Pr-DiBox with 1,1'-biphenyl core ( <b>7</b> ).....	163
( <i>S</i> )- <i>i</i> Pr-DiBox with a 9,10-dimethylantracene core ( <b>8</b> ).....	163
( <i>R</i> )- Ph-DiBox ( <b>9'</b> ).....	164
( <i>S</i> )- <i>i</i> Pr-TriBox ( <b>10</b> ).....	164
( <i>S</i> )- <i>i</i> Pr-TetraBox ( <b>11</b> ).....	165
conjugated ( <i>S</i> )- <i>i</i> Pr-DiBox ( <b>6</b> ).....	165
<b>III. CHAPITRE -3-</b> .....	166
1. Asymmetric enantioselective $\alpha$ -hydrazination of $\beta$ -ketoesters reaction.....	166
General Procedure for the asymmetric enantioselective $\alpha$ -hydrazination of $\beta$ -ketoesters and recycling. Reaction of ethyl 2-methyl-acetoacetate. Table 3.2.3.....	166
Conversions and ee determinations of different products.....	166
Synthesis of tetrameric complex <b>12</b> .....	167
Crystal data and structure refinement for complex <b>12</b> .....	167
2. Asymmetric enantioselective benzoylation of diols.....	168
General Procedure for the asymmetric enantioselective benzoylation of <i>meso</i> -diols and recycling. Reaction of <i>meso</i> -hydrobenzoin. Table 3.3.1.....	168
Conversions and ee determinations of the benzoylation product.....	169
General Procedure for the kinetic resolution of <i>rac</i> -diols and recycling. Reaction of <i>rac</i> -hydrobenzoin. Table 3.3.3.....	169
Conversions and ee determinations of the benzoylation product and diol..	169
3. Asymmetric enantioselective Henry reaction.....	170

General Procedure for the asymmetric enantioselective Henry reaction and recycling. Reaction of nitrobenzaldehyde. Table 3.4.1.....	170
Conversions and ee determinations of the nitroaldolisation product.....	170

#### IV. CHAPITRE -4-.....170

1. Metal-organic Zn(II) racemic copolymers and enantiopur polymers.....	170
General procedure for the synthesis of a metal-organic racemic copolymer.	
Figure 4.4.2, product <b>13</b> .....	170
Copolymer <b>15</b> .....	171
Copolymer <b>16</b> .....	171
Copolymer <b>17</b> .....	171
Copolymer <b>18</b> .....	171
Copolymer <b>19</b> .....	172
Copolymer <b>20</b> .....	172
Copolymer <b>21</b> .....	172
Copolymer <b>22</b> .....	172
Copolymer <b>23</b> .....	172
Copolymer <b>24</b> .....	172
General procedure for the synthesis of a metal-organic enantiopur polymer.	
Figure 4.4.2, product <b>14</b> .....	173
2. Metal-organic Cu(II) enantiopur polymers.....	173
General procedure for the synthesis of a metal-organic enantiopur polymer.	
Scheme 4.7.2, product <b>25</b> .....	173
Polymer <b>26</b> .....	173
3. Computational study.....	174
SS-RR.....	174
SS-SS.....	176
RR-RR.....	179



## Experimental section

### I. GENERAL PROCEDURE

#### **1. Materials**

All manipulations (except catalytic runs) were performed under an inert atmosphere of argon or nitrogen using standard Schlenk line techniques.

Valinol and Phenylglycinol were obtained by reduction of Valine and Phenylglycine, respectively.<sup>1</sup> All other reagents were commercially available and used as received.

#### **2. Solvents**

Solvents were purified and degassed by standard procedures.

Metal complexes were obtained using methanol as solvent (ACS reagent grade).

#### **3. Nuclear Magnetic Resonance**

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectra were recorded on a Bruker AVANCE 300 spectrometer using the residual solvent peak as reference (CDCl<sub>3</sub>: δ<sub>H</sub> = 7.26 ppm; δ<sub>C</sub> = 77.16 ppm) at 298K. Chemical shifts are given in ppm (δ) compared to TMS (tetraethylsilane).

#### **4. Infrared spectroscopy**

Infrared (IR) spectra were recorded on a Nicolet 380 FT-IR spectrometer. KBr discs were made for all samples.

#### **5. Elemental analysis**

Elemental analysis were recorded by the 'Institut de Chimie' laboratory, Université de Strasbourg.

---

<sup>1</sup> Abiko, A; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5517-5518.

## **6. Mass spectrometry**

HRMS ESI analyses were recorded on microTOF, Bruker Daltonics by the 'Institut de Chimie' laboratory, Université de Strasbourg.

## **7. Optical activity**

Specific rotations were recorded at the 'Laboratoire de Stéréochimie', ECPM, Strasbourg.

## **8. HPLC**

HPLC analyses were performed on a Gilson apparatus (UV-VIS156/321 PUMP) with Chiralcel Daicel columns (AD, OD, AS) using *n*-Hexane/*i*-PrOH eluents.

## **9. UV-vis**

UV-visible absorption spectra were recorded on a HITACHI U-3000 spectrophotometer.

## **10. Circular Dichroism**

Circular dichroism absorption experiments were carried out with a UV-visible Jasco J-810 CD spectrometer using a 1 cm optical path quartz cell at  $20.0 \pm 0.1$  °C by the 'Institut de Chimie' laboratory, Université de Strasbourg.

## **11. Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy**

ICP-AES experiments have been conducted by RepSem-ECPM laboratory, Strasbourg.

## **12. X-ray Crystallography**

Crystal data were collected at 173 K using a MoK $\alpha$  graphite monochromated ( $\lambda = 0.71073$  Å) radiation on a Nonius KappaCCD diffractometer. The structures were solved

using direct methods with SHELXS97. Non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were generated according to stereochemistry and refined using a riding model in SHELXL97.

### 13. WAXD

The XRD patterns were obtained with a linear monochromatic Cu-K $\alpha_1$  beam ( $\lambda=1.5405$  Å) by using a sealed-tube generator (600W) equipped with a bent quartz monochromator and recorded with a curved Inel CPS120 counter gas-filled detector linked to a data acquisition computer. Periodicities up to 70 Å can be measured, and the sample temperature controlled to within  $\pm 0.01$  °C from 20 to 200°C. In all cases, the crude powder was filled in Lindemann capillaries of 1 mm diameter and 10  $\mu\text{m}$  wall-thickness.

### 14. Computational details

Calculations were performed with the Gaussian 03 suite of programs,<sup>2</sup> using the density functional method.<sup>3</sup> The hybrid exchange functional B3LYP set was used in combination with the 6-31G\*\* basis set.<sup>4</sup> B3LYP<sup>5</sup> is a three parameter functional developed by Becke which combines the Becke gradient-corrected exchange functional and the Lee-Yang-Parr and Vosko-Wilk-Nusair correlation functionals with part of exact HF exchange energy. Geometry optimizations were carried out without any symmetry restrictions; the nature of the extrema (minimum) was verified with analytical frequency calculations. All free Gibbs energies have been zero-point energy (ZPE) and temperature corrected using unscaled density functional frequencies. Molecular structures were drawn

---

<sup>2</sup> Gaussian 03, Revision B.04, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A.; Vreven, Jr. T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M. X.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **2003**.

<sup>3</sup> Parr, R. G.; Yang, W. *Functional Theory of Atoms and Molecules*, Breslow, R.; Goodenough, J. B. Eds., Oxford University Press: New York, **1989**.

<sup>4</sup> Hariharan, P. C.; Pople, J. A. *Theor. Chim. Acta* 1973, **28**, 213.

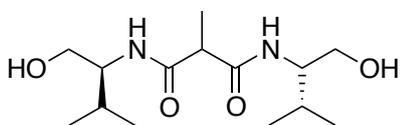
<sup>5</sup> a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648; b) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098; c) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev.* **1988**, *B37*, 785.

with Gaussview.<sup>6</sup> The calculations were made by Karine Miqueu of the Institut des Sciences Analytiques et de Physico-Chimie pour l'Environnement et les Matériaux, Université de Pau et des Pays de l'Adour.

## II. CHAPITRE -2-

### 1. Synthesis of bisoxazolines ligands

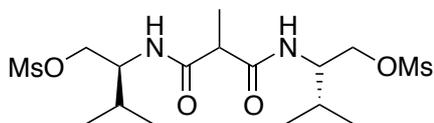
#### N,N'-bis[(1S)-1-isopropyl-2-hydroxyethyl]methylmalonide (1a)



Diethylmethylmalonate (34 mmol, 5.8 mL) and (*S*)-Valinol (69 mmol, 7.118 g) were placed in a Schlenk tube. Then, and under argon, a catalytic amount of NaH was added.

The Schlenk tube was sealed and the mixture was stirred overnight at 140°C. The next day, EtOH is evaporated under vacuo. The yellowish solid that is left was dissolved in a minimum of dichloromethane and precipitated with ether. A white powder sufficiently pure to be used directly in the next step was obtained (24 mmol, 6.8 g, 71%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 7.59 (dt, <sup>3</sup>J= 9.2 Hz, <sup>4</sup>J= 4.0 Hz, 2H; -NH), 4.62 (bs, 2H; -CHNH), 3.62-3.52 (m, 4H; CH<sub>2</sub>OH), 3.2 (q, <sup>3</sup>J= 7.1 Hz, 1H; -CH<sub>2</sub>CO), 1.87-1.77 (m, 2H; -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.18 (d, <sup>3</sup>J= 7.1 Hz, 3 H; -CH(CH<sub>3</sub>), 0.86-0.78 (m, 12 H; -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

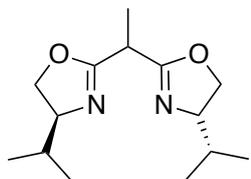
#### N,N'-bis[(1S)-1-isopropyl-2-methanesulfonatethyl]methylmalonide (2a)



The white powder **1a** (24 mmol, 6.790 g) was dissolved in dichloromethane (250 mL) and Et<sub>3</sub>N (120 mmol, 16 mL) was added. Then, the solution was cooled down at 0°C and MsCl was added drop-wise. The mixture was warmed up at r.t, extracted with dichloromethane (3x150 mL) and washed with NH<sub>4</sub>Cl. Dry over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and reduce under pressure. A yellow-orange oil was obtained which was used in the next step without further purification.

<sup>6</sup> Gaussview 5.0, Gaussian Inc., 340 Quinipiac St Bldg 40, Wallingford, CT 06492 USA.

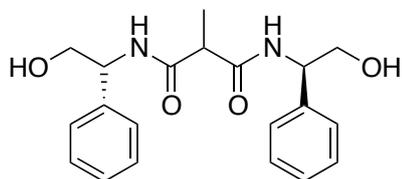
### 1,1-bis[(4S)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl]ethane (**3a**)<sup>7</sup>



Compound **2a** was dissolved in a H<sub>2</sub>O/MeOH (1:1) solution containing NaOH. The resulting orange mixture was stirred overnight. Then, the organic phase was evaporated and the aqueous phase heated at reflux for 1h30. After, the mix was let to cool down at r.t and extracted with dichloromethane (3x130 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and reduced

under pressure. An orange oil was obtained, which was then distilled under vacuo to afford a colorless liquid (14 mmol, 3.4 g, 58%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.24 (dt, <sup>3</sup>J= 7.7 Hz, <sup>3</sup>J= 6.7 Hz, 2H; -CHNC), 4.03-3.93 (m, 4H; -CH<sub>2</sub>OC), 3.54 (q, <sup>3</sup>J= 7.1 Hz, 1H; -CHCH<sub>3</sub>), 1.82-1.73 (m, 2H; -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.90 (d, <sup>3</sup>J= 6.7 Hz, 12 H; -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 165.4 (-NCO), 71.7 (-CHN), 70.1 (-CH<sub>2</sub>O), 34.1 (-CHCH<sub>3</sub>), 32.3 (-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.3, 17.6 (-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 15.2 (-CHCH<sub>3</sub>); MS (ESI +): *m/z* (%): 253.19 [M +H]<sup>+</sup>; elemental analysis calcd (%) for C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (252.35): C 66.63, H 9.59, N 11.10 found C 64.58, H 9.54, N 10.80.

### N,N'-bis[(1R)-1-phenyl-2-hydroxyethyl]methylmalonide (**1b**)

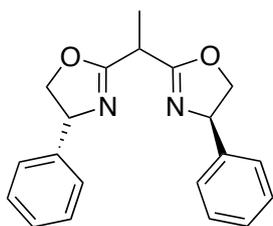


Diethylmethylmalonate (32.81 mmol, 5.6 mL) and (*R*)-Phenylglycinol (65.61 mmol, 9 g) were put in a Schlenk tube. The mixture was stirred for 16h at 110°C. After that, EtOH was evaporated under vacuo. The yellowish solid left was then dissolved in a minimum of chloroform and

precipitated with ether. A white powder was obtained which was pure enough to be used directly in the next step (19.1 mmol, 6.7 g, 58%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 8.33 (dt, <sup>3</sup>J= 8.0 Hz, <sup>4</sup>J= 3.3 Hz, 2H; -NH), 7.53-7.20 (m, 10H; H<sub>arom</sub>), 4.98-4.95 (m, 2H; -CHNH), 4.85-4.81 (m, 2H; -CH<sub>2</sub>OH), 3.61-3.56 (m, 2H; -CH<sub>2</sub>OH), 3.33 (q, <sup>3</sup>J= 7.0 Hz, 1H; -CH(CH<sub>3</sub>)), 1.18 (d, <sup>3</sup>J= 7.0 Hz, 3H; -CH(CH<sub>3</sub>)).

<sup>7</sup> Dagorne, S; Bellemin-Lapponnaz, S; Welter, R. *Organometallics*, **2004**, *23*, 3053-3061.

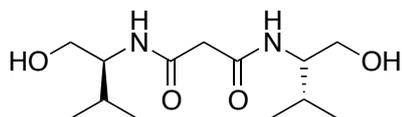
### 1,1-bis[(4*R*)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl]ethane (**3b**)<sup>8</sup>



Compound **1b** (16.74 mmol, 5.901 g) and DMAP were dissolved in dry dichloromethane (60 mL) and Et<sub>3</sub>N (138.11 mmol, 19.2 mL) was added. The white mixture obtained was cooled down at 0°C with an ice bath and a solution of *p*-TsCl (36.83 mmol, 7.02 g) in dry dichloromethane (40 mL) was added. The resulting orange solution was stirred at r.t for 24h. After, the mixture was partitioned between

AcOEt and a 0.025 M HCl aqueous solution. The organic phase was then washed with Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated. The orange oil was finally purified by silica gel column (AcOEt/cyclohexane/ Et<sub>3</sub>N, 50:50:1) to afford a yellow oil (7 mmol, 2.2 g, 42%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.38-7.25 (m, 10H; H<sub>arom</sub>), 5.29-5.23 (m, 2H; -CHNH), 4.73-4.67 (m, 2H; -CH<sub>2</sub>OH), 4.22-4.16 (m, 2H; -CH<sub>2</sub>OH), 3.77 (q, <sup>3</sup>J= 7.3 Hz, 1H; -CH(CH<sub>3</sub>)), 1.66 (d, <sup>3</sup>J= 7.3 Hz, 3H; -CH(CH<sub>3</sub>)); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 167.3, 167.1 (-NCO), 142.3, 128.8, 127.7, 126.8 (-C<sub>arom</sub>), 75.4 (-CHN), 69.7, 69.6 (-CH<sub>2</sub>O), 34.2 (-CHCH<sub>3</sub>), 15.5 (-CHCH<sub>3</sub>); MS (ESI +): *m/z* (%): 321.16 [M+H]<sup>+</sup>; elemental analysis calcd (%) for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (320.38): C 74.98, H 6.29, N 8.74 found C 72.93, H 6.41, N 8.20.

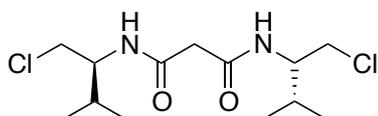
### N,N'-bis[(1*S*)-1-isopropyl-2-hydroxyethyl]malonide (**1c**)



Dimethylmalonate (38.18 mmol, 4.4 mL) and (*S*)-Valinol (77.5 mmol, 8 g) were put in a Schlenk. Then, and under argon, a catalytic amount of NaH was added. The mixture was stirred overnight at 140°C. The next day, MeOH is

evaporated under vacuo. The yellowish solid was then dissolved in a minimum of dichloromethane and precipitated with ether. A white powder was obtained (29 mmol, 7.9 g, 76%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 7.73 (d, <sup>3</sup>J= 9.2 Hz, 2H; -NH), 4.60 (bs, 2H; -CHNH), 3.60-3.52 (m, 4H; CH<sub>2</sub>OH), 3.10 (s, 2H; -CH<sub>2</sub>CO), 1.84-1.73 (m, 2H; -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.82 (dd, <sup>3</sup>J= 6.8 Hz, <sup>4</sup>J= 2.4 Hz, 12 H; -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

### N,N'-bis[(1*S*)-1-isopropyl-2-chloro]malonide (**2c**)

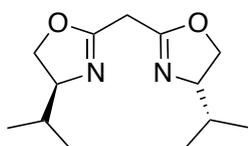


Compound **1c** (29 mmol, 7.924 g) was dissolved in toluene (250 mL) and stirred for 10 min. A light yellow solution was obtained. Then, SOCl<sub>2</sub> (63.8 mL, 4.6 mL) was added drop-

<sup>8</sup> Bourguignon, J; Bremberg, U; Dupas, G; Hallman, K; Hagberg, L; Hortala, L; Levacher, V; Lutsenko, S; Macedo, E; Moberg, C; Quéguiner, G; Rahm, F. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9583-9589.

wise. The resulting mixture was stirred and heated for 4h at 90 °C. After this time, the mixture was left to cool down at r.t and poured onto an ice cold 20% KOH solution. Then, it was extracted with dichloromethane (3x150 mL) and the organic phase washed with NaHCO<sub>3</sub>. The solution was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and reduced under pressure. A yellow-orange solid was obtained (26.2 mmol, 8.2 g, 90%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.98 (d, <sup>3</sup>J= 8.7 Hz, 2H; -NH), 4.01-3.94 (m, 2H; -CHNH), 3.72-3.66 (m, 4H; CH<sub>2</sub>OH), 3.27 (s, 2H; -CH<sub>2</sub>CO), 2.02-1.94 (m, 2H; -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.96 (dd, <sup>3</sup>J= 6.8 Hz, <sup>4</sup>J= 1.5 Hz, 12 H; -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

#### 1,1-bis[(4S)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl]methane (3c)<sup>9</sup>

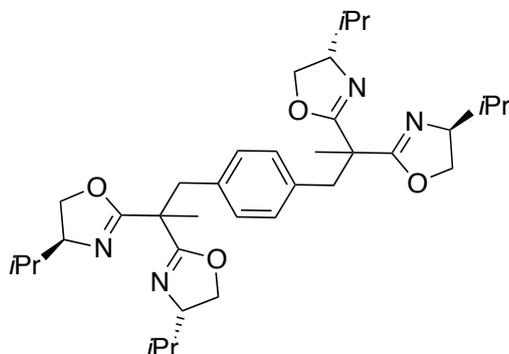


To compound **2c** obtained (26.2 mmol, 8.152 g) was added KOH (65.5 mmol, 3.675 g) and the whole was dissolved in MeOH (250 mL). The orange solution was heated at reflux for 3h. Then, it was let to cool down at r.t and the mixture was poured onto water (260 mL), extracted with dichloromethane (3x130 mL), washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and reduced under pressure. An orange oil was obtained and then, distilled under vacuo to afford a yellow crystalline solid (15 mmol, 3.4 g, 57%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.26 (t, <sup>3</sup>J= 7.7 Hz, 2H; -CHNC), 4.03-3.92 (m, 4H; -CH<sub>2</sub>OC), 3.34 (s, 2H; -CH<sub>2</sub>), 1.80-1.73 (m, 2H; -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.91 (d, <sup>3</sup>J= 6.8 Hz, 12 H; -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 161.5 (-NCO), 72.2 (-CHN), 70.5 (-CH<sub>2</sub>O), 32.3 (-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.3 (-CH<sub>2</sub>), 18.6, 17.9 (-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); MS (ESI +): *m/z* (%): 239.17 [M+H]<sup>+</sup>; elemental analysis calcd (%) for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (238.33): C 65.51, H 9.30, N11.75; found C 62.06, H 8.95, N 11.26.

<sup>9</sup> Campbell, C.D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 797-811.

## 2. General procedure for the synthesis of polytopic ligands

### (S)-iPr-DiBox (5)<sup>10</sup>

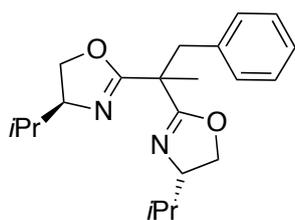


1,1'-Bis[(4S)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazol-2-yl]ethane (3.96 mmol, 1g) was dissolved in dry tetrahydrofuran (25 mL). A solution of 1.6 M *n*BuLi in hexane (4.31 mmol, 2.7 mL) was added drop-wise at -78°C. After stirring for 15 min, the bath was removed and  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xylene (1.96 mmol, 517.3 mg) was added. The mixture was then stirred

at room temperature for 12 h. The resulting mixture was washed with a saturated NH<sub>4</sub>Cl solution and the aqueous phase was extracted with dichloromethane. The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporation of the solvent gave a colorless oil, which was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/MeOH, 95:5) yielding a colorless viscous oil (1.56 mmol, 948 mg, 80%). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -0.81 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.03 (s, 4H; H<sub>arom</sub>), 4.22 (dt, <sup>3</sup>J= 8.0 Hz, <sup>3</sup>J= 1.3 Hz, 4H; -NCH), 4.05-3.90 (m, 8H; -OCH<sub>2</sub>), 3.24 (s, 4H; -CH<sub>2</sub>), 1.84-1.67 (m, 4H; -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.40 (s, 6H; -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.94-0.80 (m, 24H; -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 167.6 (N=CO), 134.9 (-C<sub>arom</sub>), 130.1 (-C<sub>arom</sub>), 72.0, 71.6 (-NCH), 70.1, 69.8 (-OCH<sub>2</sub>), 43.3 (-CCH<sub>3</sub>), 41.8 (-CH<sub>2</sub>), 32.5, 32.2 (-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.2 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.8, 18.7, 17.9, 17.5 (-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1658 cm<sup>-1</sup> (s, C=N); MS (ESI +): *m/z*: 607.42 [M+H]<sup>+</sup>; elemental analysis calcd (%) for C<sub>36</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (606.84): C 71.25, H 8.97, N 9.23; found C 70.97, H 8.89, N 9.21.

<sup>10</sup> (a) Seitz, M; Capacchione, C; Bellemin-Lapponnaz, S; Wadepohl, H; Ward, B.D; Gade, L.H. *Dalton Trans.* **2006**, 193-202 (b) Nano, A; Brelot, L; Rogez, G; Maisse-François, A; Bellemin-Lapponnaz, S. *Inorg. Chim. Acta*, **2011**, *376*, 285-289.

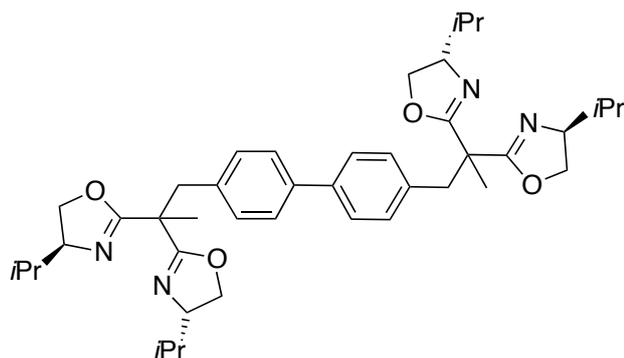
#### (S)-iPr-MeBnBox (4)



The general procedure was followed: 4.6 mmol, 58%.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.24-7.13 (m, 5H;  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.26-4.19 (m, 2H; -NCH), 4.04-3.88 (m, 4H; - $\text{OCH}_2$ ), 3.29 (q,  $^4J$  = 13.5 Hz, 2H; - $\text{CH}_2$ ), 1.83-1.68 (m, 2H; - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.42 (s, 3H; - $\text{C}(\text{CH}_3)$ ), 0.92-0.79 (m, 12H; - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.6 (N=CO), 136.7 (- $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 130.5 (- $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.9 (- $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 126.6 (-

$\text{C}_{\text{arom}}$ ), 71.9, 71.6 (-NCH), 70.1, 69.7 (- $\text{OCH}_2$ ), 43.3 (- $\text{CCH}_3$ ), 42.1 (- $\text{CH}_2$ ), 32.5, 32.2 (- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.2 (- $\text{C}(\text{CH}_3)$ ), 18.8, 18.7, 17.9, 17.4 (- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1659  $\text{cm}^{-1}$  (s, C=N); MS (ESI +):  $m/z$ : 343.23 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ; elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$  (342.48): C 73.65, H 8.83, N 8.18; found C 73.43, H 8.72, N 7.95.

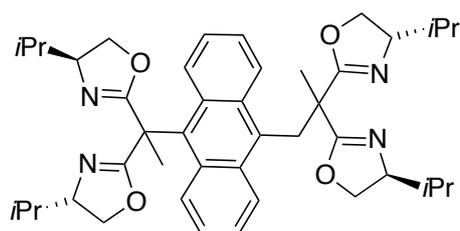
#### (S)-iPr-DiBox with 1,1'-biphenyl core (7)



The general procedure was followed: 1.85 mmol (47% yield).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.42 (d,  $\text{ortho}J$  = 8.2 Hz, 4H;  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.21 (d,  $\text{ortho}J$  = 8.3 Hz, 4H;  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.30-4.23 (m, 4H; -NCH), 4.07-3.91 (m, 8H; - $\text{OCH}_2$ ), 3.33 (q,  $^4J$  = 13.5 Hz, 4H; - $\text{CH}_2$ ), 1.85-1.73 (m, 4H; - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.47 (s, 6H; - $\text{C}(\text{CH}_3)$ ), 0.95-0.81 (m, 24H; - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ;

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.5 (N=CO), 139.5 (- $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 135.6 (- $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 130.8 (- $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 126.6 (- $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 72.0, 71.6 (-NCH), 70.1, 69.8 (- $\text{OCH}_2$ ), 43.4 (- $\text{CCH}_3$ ), 41.8 (- $\text{CH}_2$ ), 32.4, 32.3 (- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.3 (- $\text{C}(\text{CH}_3)$ ), 18.8, 18.7, 17.9, 17.5 (- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1655  $\text{cm}^{-1}$  (s, C=N); MS (ESI +):  $m/z$  (%): 684.45 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ; elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_4$  (682.93): C 73.86, H 8.56, N 8.20; found C 72.54, H 8.67, N 7.99.

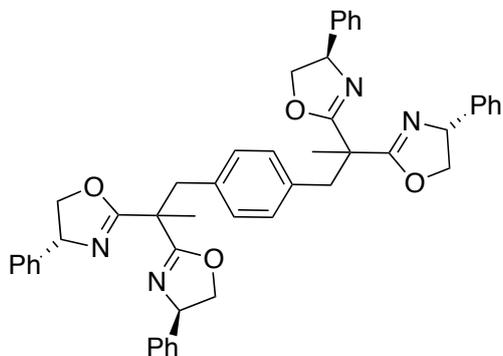
#### (S)-iPr-DiBox with a 9,10-dimethylantracene core (8)



The general procedure was followed: 0.40 mmol (51% yield).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : -0.39 (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.43 (dd,  $J$  = 6.9 Hz,  $J$  = 3.3 Hz, 4H;  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.40 (dd,  $J$  = 7.0 Hz,  $J$  = 3.3 Hz, 4H;  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.56 (m, 4H), 4.23 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.84-3.77 (m, 8H), 1.81 (m, 4H; - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.19 (s, 6H; - $\text{C}(\text{CH}_3)$ ), 0.95-0.80 (m,

24H;  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1658 \text{ cm}^{-1}$  (s, C=N); MS (ESI +):  $m/z$ : 707.45  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{44}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_4$  (706.96): C 74.75, H 8.27, N 7.93; found C 74.57, H 8.36, N 7.43.

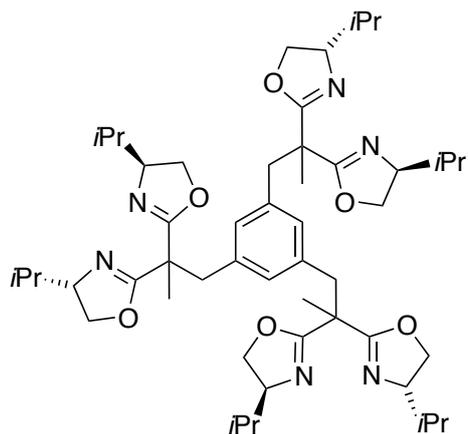
**(R)- Ph-DiBox (9')**



The general procedure was followed: 1.65 mmol (53% yield).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.34\text{-}7.55$  (m, 16H;  $\text{H}_{\text{arom}}(\text{PhBOX})$ ), 7.17 (s, 4H;  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.12-7.09 (m, 4H;  $\text{H}_{\text{arom}}(\text{PhBOX})$ ), 5.30-5.18 (m, 4H; -NCH), 4.74-4.67 (m, 4H;  $-\text{OCH}_2$ ), 4.23-4.10 (m, 4H;  $-\text{OCH}_2$ ), 3.45 (s, 4H;  $-\text{CH}_2$ ), 1.64 (s, 6H;  $-\text{C}(\text{CH}_3)$ );  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.3, 169.1$

(N=CO), 142.3, 142.1, 135.1, 130.4, 128.7, 128.6, 128.5, 127.6, 127.5, 126.7 ( $-\text{C}_{\text{arom}}$ ), 75.33 (-NCH), 69.7, 69.6 ( $-\text{OCH}_2$ ), 43.8 ( $-\text{CCH}_3$ ), 41.8 ( $-\text{CH}_2$ ), 21.3 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)$ ); IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1654 \text{ cm}^{-1}$  (s, C=N); MS (ESI +):  $m/z$  (%): 765.34  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_4$  (742.90): C 77.60, H 6.24, N 7.54; found C 77.90, H 6.30, N 7.23.

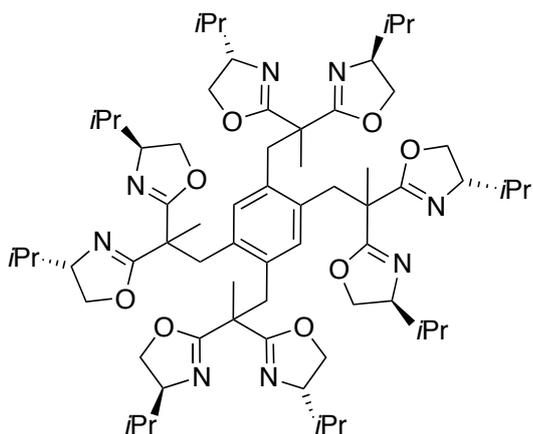
**(S)- iPr-TriBox (10)**



The general procedure was followed: 0.15 mmol (66% yield).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.86$  (s, 3H;  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.27-4.18 (m, 6H; -NCH), 4.45-3.89 (m, 12H;  $-\text{OCH}_2$ ), 3.29-3.06 (m, 6H;  $-\text{CH}_2$ ), 1.81-1.69 (m, 6H;  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.39 (s, 9H;  $-\text{C}(\text{CH}_3)$ ), 0.93-0.81 (m, 36H;  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.9, 167.3$  (N=CO), 135.7 ( $-\text{C}_{\text{arom}}$ ), 131.3 ( $-\text{C}_{\text{arom}}$ ), 71.9, 71.6 (-NCH), 69.9, 69.6 ( $-\text{OCH}_2$ ), 43.3 ( $-\text{CCH}_3$ ), 41.9 ( $-\text{CH}_2$ ),

32.4, 32.2 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.3 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)$ ), 18.6, 17.6, 17.4 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); IR (KBr):  $1660 \text{ cm}^{-1}$  (s, C=N); MS (ESI +):  $m/z = 871.60$   $[\text{M}]^+$ ; elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{51}\text{H}_{78}\text{N}_6\text{O}_6$  (871.20): C 70.31, H 9.02, N 9.65; found C 69.94, H 9.13, N 9.38.

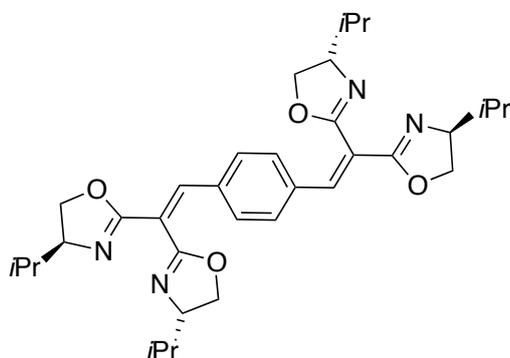
(S)- iPr-TetraBox (11)



The general procedure was followed: 0.15 mmol, (49% yield).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.95 (s, 2H;  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.29-4.18 (m, 8H; -NCH), 4.04-3.87 (m, 16H;  $\text{OCH}_2$ ), 3.43-3.26 (m, 8H; - $\text{CH}_2$ ), 1.73-1.66 (m, 8H; - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.29 (s, 12H; - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.89-0.84 (m, 48H; - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.7 (N=CO), 134.3 (- $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 133.3 (- $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 72.1, 71.5 (-NCH), 70.1, 69.6 (- $\text{OCH}_2$ ), 43.9 (- $\text{CCH}_3$ ), 37.2 (- $\text{CH}_2$ ), 32.7,

32.2 (- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 20.8 (- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.9, 18.6, 18.0, 17.4 (- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1658  $\text{cm}^{-1}$  (s, C=N); MS (ESI +):  $m/z$  (%): 1135.79 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ , 568.40 [ $\text{M}+\text{H}-\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_4$ ] $^+$ ; elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{66}\text{H}_{102}\text{N}_8\text{O}_8$  (1135.56): C 69.81, H 9.05, N 9.87; found C 67.49, H 9.06, N 9.21.

conjugated (S)-iPr-DiBox (6)<sup>11</sup>



1,1-bis[(4S)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl]methane (0.84 mmol, 200 mg), piperidinium acetate (0.17 mmol, 24.22 mg) and terephthalaldehyde (0.42 mmol, 56.33 mg) were put together in a Schlenk. Pyridine (3 mL) was added and the mixture was heated and stirred at 65°C for 72h.

After this time, the solvent was evaporated *trap to*

*trap*. The resulting yellow-orange solid was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/MeOH, 95:5) yielding a yellow solid (0.30 mmol, 174.8 mg, 71%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.54 (s, 2H; -CH), 7.45 (s, 4H;  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.42-4.29 (m, 4H; -NCH), 4.16-4.03 (m, 8H; - $\text{OCH}_2$ ), 1.90-1.77 (m, 4H; - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.01-0.89 (m, 24H; - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 161.7, 160.2 (N=CO), 139.8 (-HC=C), 135.3 (- $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.4 (- $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 72.9 (-NCH), 70.4, 70.2 (- $\text{OCH}_2$ ), 32.9, 32.5 (- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.0, 18.8, 18.5, 18.2 (- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1674  $\text{cm}^{-1}$  (s, C=N); MS (ESI +):  $m/z$  = 239.18 [ $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}$ ] $^+$ , 327.19 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}$ ] $^+$ , 597.34 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ , 813.52 [ $\text{M}+\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}$ ] $^+$ ;

<sup>11</sup> Yuryev, R.; Liese, A. *Synlett*. **2009**, *16*, 2589-2592.

elemental analysis calcd (%) for C<sub>34</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (574.75): C 71.05, H 8.07, N 9.75; found C 68.70, H 8.12, N 9.29.

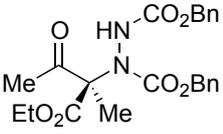
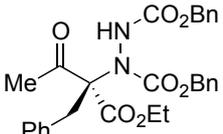
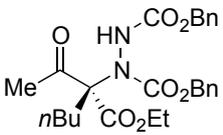
### III. CHAPITRE -3-

#### 1. Asymmetric enantioselective $\alpha$ -hydrazination of $\beta$ -ketoesters reaction

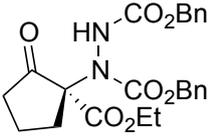
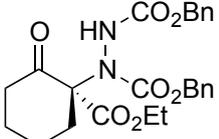
General Procedure for the asymmetric enantioselective  $\alpha$ -hydrazination of  $\beta$ -ketoesters and recycling. Reaction of ethyl 2-methyl-acetoacetate. Table 3.2.3

Cu(OTf)<sub>2</sub> (2.2 mg, 0.006 mmol) and ligand (*R*)-Ph-DiBox (4.8 mg, 0.0065 mmol) in methanol (1.0 mL) was prepared under air. The mixture was stirred for 2 hours and then dried in vacuo. Dichloromethane (1 mL) was added followed by the  $\beta$ -ketoester (21.2  $\mu$ L, 0.15 mmol). The resulting mixture was cooled down to 0°C and dibenzylazodicarboxylate (54.0 mg, 0.18 mmol) was added dropwise. After 16h at 0°C, diethyl ether was added and a precipitate was instantly formed. The organic phase was isolated, concentrated and the product was purified by flash-chromatography (AcOEt/cyclohexane, 25:75) and analyzed by chiral HPLC (93% ee, 98% yield). The catalyst recovered by decantation was dried and reused in a renewed catalytic run. The NMR data of the products was compared with literature reports.<sup>12</sup>

Conversions and ee determinations of different products

Product	ee assay	Conditions	Reaction time of enantiomer 1 (min)	Reaction time of enantiomer 2 (min)
	HPLC Chiracel AD column	Hexane/ <i>i</i> PrOH 90/10 flow: 0.9 mL/min	44.6	50.3
	HPLC Chiracel AD column	Hexane/ <i>i</i> PrOH 92/8 flow: 1 mL/min	51.48	58.28
	HPLC Chiracel OD column	Hexane/ <i>i</i> PrOH 96/4 flow: 1 mL/min	44.39	50.57

<sup>12</sup> Marigo, M.; Juhl, K.; Jørgensen, K.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1367-1369.

	HPLC Chiracel AS column	Hexane/ <i>i</i> PrOH 80/20 flow: 1 mL/min	15.99	33.31
	HPLC Chiracel AS column	Hexane/ <i>i</i> PrOH 80/20 flow: 1 mL/min	8.12	9.37

### Synthesis of tetrameric complex **12**

Ligand **11** (42 mg, 0.04 mmol) dissolved in dichloromethane (3 mL) was added to CuCl<sub>2</sub> (21.5 mg, 0.16 mmol) and the resulting green solution was stirred overnight. Diffusion of methanol/cyclohexane by phase vapor diffusion lead to crystals suitable for X-ray diffraction. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1650 \text{ cm}^{-1}$  (s, C=N); elemental analysis calcd (%) for C<sub>66</sub>H<sub>102</sub>Cl<sub>8</sub>Cu<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>·2(CH<sub>3</sub>OH) (1673.37): C 47.01, H 6.38, N 6.45; found C 47.48, H 6.54, N 6.21.

### Crystal data and structure refinement for complex **12**

Identification code	complex <b>12</b>
Empirical formula	C <sub>69</sub> H <sub>114</sub> Cl <sub>8</sub> Cu <sub>4</sub> N <sub>8</sub> O <sub>11</sub>
Formula weight	1769.44
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21
Unit cell dimensions	a = 15.5526(4) Å    alpha = 90° b = 18.3310(7) Å    beta = 90.400(2)° c = 16.4599(5) Å    gamma = 90°
Volume	4692.5(3) Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	2, 1.252 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	1.173 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1848

Crystal size	0.20 x 0.15 x 0.10 mm
Theta range for data collection	1.24 to 27.48°
Limiting indices	-20<=h<=19, -22<=k<=23, -21<=l<=20
Reflections collected / unique	29911 / 18578 [R(int) = 0.0429]
Completeness to theta = 27.48	99.5 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.81562 and 0.74899
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	18578 / 1 / 908
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.090
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0951, wR2 = 0.2305
R indices (all data)	R1 = 0.1118, wR2 = 0.2410
Absolute structure parameter	0.113(19)
Largest diff. peak and hole	1.203 and -0.712 e.A <sup>-3</sup>

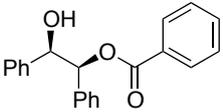
## **2. Asymmetric enantioselective benzylation of diols**

General Procedure for the asymmetric enantioselective benzylation of *meso*-diols and recycling. Reaction of *meso*-hydrobenzoin. Table 3.3.1

Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (5.5 mg, 0.02 mmol) and ligand (*R*)-Ph-DiBox (14.9 mg, 0.02 mmol) in methanol (1.0 mL) was prepared under air. The mixture was stirred for 2 hours and then dried in vacuo. Dichloromethane (2 mL) was added followed by the *meso*-hydrobenzoin (42.3 mg, 0.2 mmol) and NiPr<sub>2</sub>Et (69.7 μL, 0.4 mmol). The resulting mixture was cooled down to 0°C and benzoylchloride (23.2 μL, 0.2 mmol) was added dropwise. After 16h at 0°C, diethyl ether was added and a precipitate was instantly formed. Then, the solid was washed with AcOEt. The organic phase was isolated, concentrated and the product was purified by flash-chromatography (AcOEt/cyclohexane, 25:75) and analyzed by chiral HPLC (71% ee, 91% yield). The catalyst recovered by decantation was dried and reused in a renewed catalytic run. The NMR data of the products was compared with literature reports.<sup>13</sup>

<sup>13</sup> Matsumura, Y.; Maki, T.; Murakami, S.; Onomura, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2052-2053.

### Conversions and ee determinations of the benzylation product

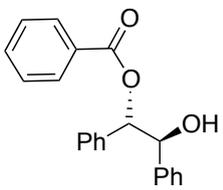
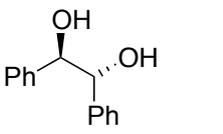
Product	ee assay	Conditions	Reaction time of enantiomer 1 (min)	Reaction time of enantiomer 2 (min)
	HPLC Chiracel AD column	Hexane/ <i>i</i> PrOH 80/20 flow: 1 mL/min	11.93	20.62

### General Procedure for the kinetic resolution of *rac*-diols and recycling. Reaction of *rac*-hydrobenzoin. Table 3.3.3

Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (2.7 mg, 0.01 mmol) and ligand (*R*)-Ph-DiBox (7.4 mg, 0.01 mmol) in methanol (1.0 mL) was prepared under air. The mixture was stirred for 2 hours and then dried in vacuo. Dichloromethane (2 mL) was added followed by the *rac*-hydrobenzoin (42.3 mg, 0.2 mmol) and *N*/Pr<sub>2</sub>Et (34.9 μL, 0.2 mmol). The resulting mixture was cooled down to 0°C and benzoylchloride (11.6 μL, 0.1 mmol) was added dropwise. After 16h at 0°C, diethyl ether was added and a precipitate was instantly formed. Then, the solid was washed with AcOEt. The organic phase was isolated, concentrated and the product was purified by flash-chromatography (AcOEt/cyclohexane, 25:75) and analyzed by chiral HPLC (84% ee, 83% ee', 49% yield). The catalyst recovered by decantation was dried and reused in a renewed catalytic run. The NMR data of the products was compared with literature reports.

13

### Conversions and ee determinations of the benzylation product and diol

Product	ee assay	Conditions	Reaction time of enantiomer 1 (min)	Reaction time of enantiomer 2 (min)
	HPLC Chiracel AS column	Hexane/ <i>i</i> PrOH 85/215 flow: 0.9 mL/min	8.61	13.14
	HPLC Chiracel AS column	Hexane/ <i>i</i> PrOH 85/215 flow: 0.9 mL/min	9.51	10.52

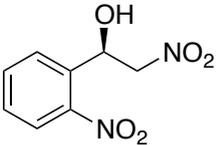
### 3. Asymmetric enantioselective Henry reaction

General Procedure for the asymmetric enantioselective Henry reaction and recycling.

Reaction of nitrobenzaldehyde. Table 3.4.1

Cu(OAc)<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O (9.1 mg, 0.05 mmol) and ligand (*S*)-*i*Pr-DiBox (30.3 mg, 0.05 mmol) in ethanol (3.0 mL) was prepared under air. The mixture was stirred for 2 hours and then the 2-nitrobenzaldehyde (151.1 mg, 1 mmol) was added followed by the nitromethane (0.54 mL, 10 mmol). The resulting mixture was stirred for 72h at room temperature. After, diethyl ether was added and a precipitate was instantly formed. The organic phase was isolated, concentrated and the product was purified by flash-chromatography (AcOEt/cyclohexane, 30:70) and analyzed by chiral HPLC (71% ee, 60% yield). The catalyst recovered by decantation was dried and reused in a renewed catalytic run. The NMR data of the products was compared with literature reports.<sup>14</sup>

Conversions and ee determinations of the nitroaldolisation product

Product	ee assay	Conditions	Reaction time of enantiomer 1 (min)	Reaction time of enantiomer 2 (min)
	HPLC Chiracel OD-H column	Hexane/ <i>i</i> PrOH 90/10 flow: 0.9 mL/min	20.60	24.16

## IV. CHAPITRE -4-

### 1. Metal-organic Zn(II) racemic copolymers and enantiopur polymers

General procedure for the synthesis of a metal-organic racemic copolymer. Figure 4.4.2, product 13.

Ligands (*R*)-*i*Pr-DiBox and (*S*)-*i*Pr-DiBox (0.08 mmol, 50 mg each) were dissolved in 0.5 mL of MeOH. The resulting colorless solution was stirred for 10 min before adding drop-wise a previously prepared solution of Zn(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (0.16 mmol, 38.20 mg) in MeOH (0.5 mL).

<sup>14</sup> Evans, D.A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H.W.; Shaw, J.T.; Downey, C.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692-12693.

The new mixture led to the instantaneous formation of an opaque gel. The polymer was isolated by addition of diethyl ether followed by filtration, giving a white powder in nearly quantitative yield.

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1634 \text{ cm}^{-1}$  (s, C=N); elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{72}\text{H}_{108}\text{B}_4\text{F}_{16}\text{N}_8\text{O}_8\text{Zn}_2$ : C 51.12, H 6.43, N 6.62; found C 51.53, H 6.68, N 6.75. Since the product is insoluble in solvents, the NMR spectrum could not be taken. Thermo-Gravimetric Analysis (TGA) revealed that the decomposition of the samples occur above  $200^\circ\text{C}$ , without crossing any phase transition.

### Copolymer 15

The general procedure was followed.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 8.39$  (m, 4H,  $\text{H}_{\text{anthra.}}$ ), 7.51 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{anthra.}}$ ), 7.06 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{benz.}}$ ), 4.60-3.60 (m, 32H), 1.95-1.60 (m, 8H, - $\text{CHMe}_2$ ), 1.49-1.32 (m, 12H, Cq.-Me), 0.93-0.83 (m, 48H, - $\text{CHMe}_2$ ); IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1634 \text{ cm}^{-1}$  (s, C=N); elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{80}\text{H}_{112}\text{B}_4\text{F}_{16}\text{N}_8\text{O}_8\text{Zn}_2$ : C 53.62, H 6.30, N 6.25; found C 53.05, H 7.23, N 6.22. Thermo-Gravimetric Analysis (TGA) revealed that the decomposition of the samples occur above  $200^\circ\text{C}$ , without crossing any phase transition.

### Copolymer 16

The general procedure was followed.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 7.13$ -6.99 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.87-3.54 (m, 36H), 2.98-2.92 (m, 10H), 1.98-1.24 (m, 30H), 0.96-0.85 (m, 72H); elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{138}\text{H}_{210}\text{B}_8\text{F}_{32}\text{N}_{16}\text{O}_{16}\text{Zn}_4$ : C 50.15, H 6.40, N 6.78; found C 51.33, H 7.04, N 6.64.

### Copolymer 17

The general procedure was followed.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 7.14$ -6.99 (m, 7H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.40-3.35 (m, 30H), 2.98-2.92 (m, 10H), 1.96-1.29 (m, 25H), 0.93-0.85 (m, 60H); elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{210}\text{H}_{318}\text{B}_{12}\text{F}_{48}\text{N}_{24}\text{O}_{24}\text{Zn}_6$ : C 50.48, H 6.41, N 6.73; found C 51.61, H 6.99, N 6.73.

### Copolymer 18

The general procedure was followed.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 7.51$  (d,  $J_{\text{ortho}} = 8.2$  Hz, 4H;  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.25 (d,  $J_{\text{ortho}} = 7.9$  Hz, 4H;  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.10 (bs, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.39-3.94 (m, 24H), 1.86-1.71 (m, 20H), 0.94-0.85 (m, 48H); elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{78}\text{H}_{112}\text{B}_4\text{F}_{16}\text{N}_8\text{O}_8\text{Zn}_2$ : C 53.00, H 6.39, N 6.34; found C 52.06, H 6.73, N 6.29.

### Copolymer 19

The general procedure was followed.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 7.35\text{-}7.09$  (m, 28H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.26-3.90 (m, 24H), 1.83-1.27 (m, 16H), 0.93-0.83 (m, 12H); elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{84}\text{H}_{100}\text{B}_4\text{F}_{16}\text{N}_8\text{O}_8\text{Zn}_2$ : C 55.20, H 5.51, N 6.13; found C 55.23, H 5.80, N 6.25.

### Copolymer 20

The general procedure was followed. Since the product is insoluble in solvents, the NMR spectrum could not be taken. Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{84}\text{H}_{116}\text{B}_4\text{F}_{16}\text{N}_8\text{O}_8\text{Zn}_2$ : C 54.72, H 6.34, N 6.06; found C 54.12, H 6.41, N 5.90.

### Copolymer 21

The general procedure was followed.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.90$  (m, 6H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.36-3.94 (m, 36H), 1.87-1.32 (m, 30H), 0.94-0.85 (m, 72H); elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{102}\text{H}_{156}\text{B}_6\text{F}_{24}\text{N}_{12}\text{O}_{12}\text{Zn}_3$ : C 49.81, H 6.39, N 6.83; found C 48.14, H 6.92, N 6.68.  
N 6.25.

### Copolymer 22

The general procedure was followed.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.91\text{-}6.5$  (m, 6H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 3.84-3.48 (m, 48H), 2.01-1.21 (m, 40H), 0.97-0.87 (m, 96H); elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{132}\text{H}_{204}\text{B}_8\text{F}_{32}\text{N}_{16}\text{O}_{16}\text{Zn}_4$ : C 49.13, H 6.37, N 6.94; found C 49.59, H 6.37, N 7.26.

### Copolymer 23

The general procedure was followed.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 7.10\text{-}6.79$  (m, 5H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.72-3.53 (m, 42H), 1.98-1.10 (m, 35H), 0.96-0.88 (m, 84H); elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{402}\text{H}_{618}\text{B}_{24}\text{F}_{96}\text{N}_{48}\text{O}_{48}\text{Zn}_{12}$ : C 49.47, H 6.38, N 6.89; found C 51.28, H 7.31, N 6.84.

### Copolymer 24

The general procedure was followed.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 8.0\text{-}7.20$  (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.80-3.63 (m, 24H), 1.97-1.65 (m, 8H), 1.03-0.88 (m, 48H); elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{68}\text{H}_{92}\text{B}_4\text{F}_{16}\text{N}_8\text{O}_8\text{Zn}_2$ : C 50.18, H 5.17, N 6.89; found C 50.76, H 6.77, N 7.50.

General procedure for the synthesis of a metal-organic enantiopur polymer. Figure 4.4.2, product 14.

Chiral ligand (*R*)-*i*Pr-DiBox (0.16 mmol, 100 mg) was dissolved in 0.5 mL of MeOH. The resulting colorless solution was stirred for 10 min before adding drop-wise a previously prepared solution of Zn(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (0.16 mmol, 38.20 mg) in MeOH (0.5 mL). The colorless solution was stirred overnight at room temperature and the solvent was evaporated to dryness. The resulting white powder was washed with diethyl ether and dried under vacuum giving the complex [(*i*Pr-DiBox)Zn(OH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>](BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> in nearly quantitative yield.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): δ = 7.00 (br s, 4H; H<sub>arom</sub>), 4.25 (br t, -NCH), 4.02-3.74 (br m, 8H; -OCH<sub>2</sub>), 3.10 (br s, 4H; -CH<sub>2</sub>), 1.72-1.45 (m, 4H; -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.22 (br s, 6H; -C(CH<sub>3</sub>)), 0.86-0.77 (br m, 24H; -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1633 cm<sup>-1</sup> (s, C=N), 1657 cm<sup>-1</sup> (s, free C=N); elemental analysis calcd (%) for C<sub>36</sub>H<sub>62</sub>B<sub>2</sub>F<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>Zn: C 47.11, H 6.81, N 6.10; found C 47.26, H 6.60, N 6.03. MS (ESI +): *m/z* (%): 741.31 (8) [(*i*Pr-DiBox)Zn(OH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-H]<sup>+</sup>, 590.36 (100) [(*i*Pr-DiBox)-CH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. Thermo-Gravimetric Analysis revealed that the sample exhibits some weight loss at low temperature, attributed to trapped water release in consistency with the elemental analysis, and starts to decompose above 130°C.

## **2. Metal-organic Cu(II) enantiopur polymers**

General procedure for the synthesis of a metal-organic enantiopur polymer. Scheme 4.7.2, product 25.

Chiral ligand (*R*)-*i*Pr-DiBox (0.07 mmol, 40 mg) was dissolved in 0.5 mL of MeOH. The resulting colorless solution was stirred for 10 min before adding drop-wise a previously prepared solution of Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.xH<sub>2</sub>O (0.07 mmol, 15.63 mg) in MeOH (0.5 mL). The turquoise solution was stirred overnight at room temperature and the solvent was evaporated to dryness. The resulting turquoise powder was washed with diethyl ether and dried under vacuum giving the product in nearly quantitative yield.

<sup>1</sup>H NMR could not be recorded because Cu(II) is paramagnetic; elemental analysis calcd (%) for C<sub>72</sub>H<sub>108</sub>B<sub>4</sub>Cu<sub>2</sub>F<sub>16</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>.2(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>: C 49.13, H 6.64, N 6.37; found C 49.17, H 6.61, N 6.15.

### **Polymer 26**

The general procedure was followed. Elemental analysis calcd (%) for C<sub>68</sub>H<sub>92</sub>B<sub>4</sub>Cu<sub>2</sub>F<sub>16</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>: C 50.30, H 5.71, N 6.90; found C 51.86, H 6.47, N 7.33.

### 3. Computational study

#### Z-matrices

##### SS-RR

Sum of electronic and zero-point Energies= -3472.476875 ua

Sum of electronic and thermal Free Energies= -3472.554763 ua

Repulsion enrgy : 6273.62747753 ua

Electronic energy : -9746.908256 ua

C -2.54474900	-0.60556000	1.31798400
C -2.72333100	0.41947700	-1.02041900
N -1.46123300	0.62582300	-1.22668200
N -1.25428700	-0.70591200	1.37430900
O -3.54585100	0.75928800	-2.00512100
C -2.73494600	1.19191100	-3.14086800
H -3.15140100	2.13321200	-3.49734200
H -2.83696300	0.43155400	-3.91782300
C -1.30909000	1.29813900	-2.55525800
H -0.60716100	0.70911200	-3.15257400
C -2.24546800	-1.33940400	3.43031800
H -2.32298000	-0.57706300	4.20798200
H -2.53510800	-2.30653500	3.83946300
O -3.21613500	-0.99590900	2.39379500
Zn 0.00515000	0.00918700	-0.01359400
N 1.36316800	-1.26240000	-0.75746200
N 1.37344100	1.34716600	0.57351600
C -3.44810500	-0.13497100	0.19248900
C 2.64517900	-1.11459500	-0.64874000
C 2.64854600	1.23131900	0.37582900
C 3.46215000	0.06043600	-0.14552600
C -0.89201000	-1.33335200	2.68426800
H -0.18259100	-0.67109000	3.18893300
C 2.50754900	-3.22091900	-1.45056400
H 2.65366600	-4.03156300	-0.73439200
H 2.82060500	-3.55061700	-2.44088200

C 1.09779300	-2.58722700	-1.39972200
H 0.44740500	-3.15851800	-0.73044000
O 3.39586100	-2.13055800	-1.05454000
O 3.39488500	2.27936200	0.69995200
C 2.50134000	3.36130400	1.10707700
H 2.55584200	4.13096600	0.33465300
H 2.88199700	3.76136900	2.04616600
C 1.11859500	2.67780600	1.20992500
H 0.38529100	3.20872000	0.59566900
C -0.74715100	2.73359700	-2.42671700
C -1.64395800	3.67404300	-1.60932200
H -1.15787200	4.64642200	-1.48978000
H -2.60208200	3.86339000	-2.10451200
H -1.85492000	3.28261900	-0.60814600
C -0.22180600	-2.71677200	2.51057500
H 0.65920300	-2.54263100	1.87527600
C -1.11690900	-3.74923600	1.81127500
H -1.48335100	-3.39371100	0.84201800
H -0.55955300	-4.67386500	1.63721200
H -1.98695000	-4.01985000	2.41897100
C 0.28143300	-3.23163100	3.86877700
H 0.83356500	-4.16629500	3.74087400
H 0.94967400	-2.51347800	4.35514400
H -0.54530600	-3.44080100	4.55638900
C 0.38130300	-2.44969400	-2.76323400
H -0.54509400	-1.89399200	-2.55607400
C 1.18900000	-1.66093400	-3.80333600
H 2.10608800	-2.18304200	-4.09538300
H 0.60125900	-1.53126200	-4.71644900
H 1.46989300	-0.66516900	-3.44357300
C -0.01525700	-3.83851300	-3.28956600
H -0.59127300	-3.74635700	-4.21397000
H 0.86307700	-4.45101300	-3.51991500
H -0.62797500	-4.38787000	-2.56748600
C 0.54620400	2.54732700	2.64116900

H -0.37201300	1.94989500	2.54179200
C 1.48559600	1.81959100	3.61355700
H 1.77027500	0.82534800	3.25225000
H 2.40519000	2.38437000	3.79788700
H 0.99822800	1.69344600	4.58445700
C 0.14448800	3.93233700	3.17425100
H -0.56127400	4.43649800	2.50618500
H -0.33081100	3.84125000	4.15429800
H 1.01398300	4.58636000	3.30024400
C -4.37927500	0.98986600	0.74033200
H -3.80301000	1.85246100	1.08724700
H -5.05859800	1.31644300	-0.04738900
H -4.96469600	0.60280300	1.57444300
C -4.31190000	-1.35233200	-0.26029200
H -5.01689200	-1.03320500	-1.02830900
H -3.69009000	-2.15515400	-0.66696800
H -4.87051700	-1.73961400	0.59243400
C 4.37098600	-0.43624100	1.02241600
H 5.01234400	-1.24351800	0.66768000
H 4.99785400	0.38517800	1.37097900
H 3.77576100	-0.80509600	1.86270300
C 4.35340100	0.55623000	-1.32485700
H 4.99790600	1.36549900	-0.98135500
H 4.97643200	-0.26482700	-1.68031600
H 3.74696900	0.92201500	-2.15853900
C -0.44882000	3.30845200	-3.82097800
H 0.02517500	4.28956700	-3.73509300
H 0.22432600	2.66169600	-4.39288900
H -1.36275200	3.44634000	-4.40896900
H 0.21230100	2.63106500	-1.89847100

## SS-SS

Sum of electronic and zero-point Energies= -3472.470606 ua

Sum of electronic and thermal Free Energies= -3472.547017 ua

Repulsion energy : 6292.239855 ua

Electronic energy : -9765.514519 ua

C 2.62218000	-0.13347400	1.46044000
C 2.67533400	0.57750300	-0.99509400
N 1.39848200	0.71683600	-1.15851100
N 1.35308400	-0.37954100	1.57395200
O 3.44127500	0.84701800	-2.04498600
C 2.56375400	1.14039900	-3.17589200
H 2.65376800	0.30878000	-3.87800900
H 2.93096200	2.05260500	-3.64450600
C 1.16599500	1.26852500	-2.53007100
H 0.44627500	0.62049500	-3.04027800
C 2.43793700	-0.43750100	3.68738000
H 2.83887500	-1.27329000	4.26133000
H 2.43822900	0.46278500	4.30513500
O 3.34366600	-0.19485700	2.57176300
Zn 0.01912100	-0.00974400	0.10790900
N -1.58344800	0.91571200	0.87064600
N -1.07587000	-1.27776800	-1.01374100
C 3.46512500	0.16921800	0.23259800
C -2.80358100	0.50857800	0.71065600
C -2.36527200	-1.21542300	-1.12578300
C -3.38949000	-0.48267400	-0.27856400
C 1.08179300	-0.73364100	3.00883100
H 0.31298000	-0.05000600	3.38219100
C -3.03093700	1.94090800	2.43846900
H -3.09810800	1.47155400	3.42211700
H -3.56552100	2.88965400	2.45043400
C -1.59324000	2.02148600	1.87980000
H -0.86554700	1.77729400	2.65992100
O -3.71919200	1.06336700	1.49436200
O -2.91054900	-1.92138100	-2.10811700
C -1.82951700	-2.50422400	-2.89863100
H -1.8336920	-2.00079700	-3.86747900
H -2.05927100	-3.55997500	-3.03676500

C -0.56517000	-2.22771000	-2.05354900
H 0.18386900	-1.69677400	-2.64940600
C 0.58072000	2.69955700	-2.49608500
H -0.34227900	2.63040200	-1.90386100
C 1.50239200	3.72276900	-1.81839700
H 1.00412200	4.69420500	-1.76083600
H 1.76847700	3.42851200	-0.79783800
H 2.42991300	3.87878400	-2.37925100
C 0.19197400	3.14139400	-3.91633400
H -0.49717600	2.43392200	-4.38952200
H -0.30028000	4.11684000	-3.88941300
H 1.06794000	3.24337000	-4.56621900
C 0.58829500	-2.18261700	3.23288900
H 0.62112600	-2.30856400	4.32443700
C 1.50864400	-3.24020700	2.60912200
H 2.54934600	-3.13475000	2.93152600
H 1.18395700	-4.24187600	2.90187600
H 1.48805900	3.19256600	1.51541100
C -0.87228500	-2.36955000	2.80536900
H -1.22463800	-3.36813100	3.07795700
H -1.53057000	-1.64379700	3.29544700
H -0.98883500	-2.26934500	1.72115300
C -1.19488100	3.38423800	1.26472700
H -0.21537600	3.22451800	0.79160800
C -2.16780300	3.88020500	0.18603000
H -3.15171000	4.12627800	0.59880200
H -1.78249700	4.79561700	-0.27106200
H -2.31084100	3.14822200	-0.61551200
C -1.01138700	4.42755100	2.37902500
H -0.65727800	5.37291300	1.96023300
H -1.95315300	4.63968500	2.89697500
H -0.28180100	4.10093300	3.12745600
C 0.11308500	-3.47868300	-1.44807900
H 0.87704000	-3.09816000	-0.75405900
C -0.84322000	-4.38129100	-0.65641500

H -1.39447400	-3.83440000	0.11374200
H -1.57056300	-4.87688500	-1.30723400
H -0.27986800	-5.17355300	-0.15630900
C 0.83642700	-4.26641500	-2.55286400
H 1.56302500	-3.64682300	-3.08920000
H 1.37457500	-5.11573500	-2.12431300
H 0.13302600	-4.67205500	-3.28858600
C 4.27873800	-1.12007400	-0.10182700
H 3.62096000	-1.95357600	-0.36420100
H 4.94622600	-0.92022900	-0.94097500
H 4.87913600	-1.40537900	0.76339800
C 4.44818800	1.33266800	0.56358400
H 5.07563800	1.53606200	-0.30416400
H 3.91016200	2.24706700	0.82915200
H 5.08444500	1.04843600	1.40115400
C -4.21201100	-1.55563400	0.49840300
H -5.00114700	-1.06567200	1.06950300
H -4.66916500	-2.24615600	-0.21157200
H -3.58109200	-2.12393600	1.18687100
C -4.34162200	0.31702300	-1.22093200
H -4.82755100	-0.36882900	-1.91480100
H -5.10572700	0.81779600	-0.62577800
H -3.79593800	1.06956700	1.79739700

## RR-RR

Sum of electronic and zero-point Energies= -3472.470592 ua

Sum of electronic and thermal Free Energies= -3472.546934 ua

Repulsion energy : 6292.5692780922 ua

Electronic energy : -9765.843897 ua

C -2.61780700	-0.12922600	1.46508700
C -2.67403700	0.59122300	-0.98711500
N -1.39715500	0.72905200	-1.15149500
N -1.34909600	-0.37868000	1.57590200
O -3.44098700	0.87087500	-2.03372900

C -2.56373100	1.16630200	-3.16439100
H -2.93140700	2.07874400	-3.63209500
H -2.65316500	0.33521900	-3.86732100
C -1.16639700	1.29384300	-2.51809300
H -0.44415300	0.65339400	-3.03423600
C -2.42964300	-0.43373100	3.69167000
H -2.42681600	0.46570300	4.31062700
H -2.83150700	-1.26936700	4.26520600
O -3.33689800	-0.18759500	2.57800900
Zn -0.01748300	-0.00996500	0.10767200
N 1.06546500	-1.27969400	-1.02344300
N 1.59362000	0.90368100	0.86673000
C -3.46233100	0.17131700	0.23768000
C 2.35475800	-1.22539500	-1.14023400
C 2.81099300	0.49160300	0.69851900
C 3.38676600	-0.50043600	-0.29582700
C -1.07533400	-0.73219600	3.01037600
H -0.30482700	-0.04939200	3.38176000
C 1.80415300	-2.50882600	-2.91249400
H 2.02666900	-3.56598200	-3.05182100
H 1.80800400	-2.00515800	-3.88120900
C 0.54463500	-2.22450600	-2.06270500
H -0.20271900	-1.68745300	-2.65524900
O 2.89180800	-1.93326800	-2.12570500
O 3.73362500	1.04052600	1.47814000
C 3.05461500	1.91799900	2.42897500
H 3.59378900	2.86413400	2.44150100
H 3.12472000	1.44478700	3.41058000
C 1.61440700	2.00722200	1.87820100
H 0.88961700	1.76513300	2.66165700
C -0.58722000	2.72700000	-2.47027700
H 0.33630600	2.65603000	-1.87919100
C -0.20088000	3.18476900	-3.88615100
H 0.28973400	4.16070700	-3.84916400
H 0.48899400	2.48366200	-4.36767800

H -1.07765600	3.29228400	-4.53401900
C -1.51316200	3.73927800	-1.78198600
H -1.77337400	3.43598800	-0.76255000
H -1.02122600	4.71362400	-1.71932600
H -2.44383800	3.89288800	-2.33825100
C -0.58329600	-2.18172700	3.23423100
H -0.61370200	-2.30693300	4.32593900
C 0.87599400	-2.37108900	2.80330800
H 1.53645500	-1.64528900	3.29036700
H 1.22784200	-3.36962000	3.07673500
H 0.98988900	-2.27292100	1.71859500
C -1.50640400	-3.23857900	2.61327400
H -1.18108000	-4.24050800	2.90443500
H -2.54589400	-3.13290900	2.93949600
H -1.48964100	-3.19049100	1.51952000
C -0.14006300	-3.47145700	-1.45617500
H -0.89997100	-3.08633100	-0.76018600
C -0.87095000	-4.25437900	-2.55937400
H -0.17186000	-4.66468400	-3.29661300
H -1.41371500	-5.10016100	-2.12965000
H -1.59459600	-3.63000200	-3.09414700
C 0.81245300	-4.38006100	-0.66680200
H 0.24560400	-5.17024100	-0.16735700
H 1.53675300	-4.87827900	-1.31900000
H 1.36709400	-3.83699100	0.10363700
C 1.21997300	3.37332000	1.26803900
H 0.23800400	3.21920900	0.79817900
C 1.04538200	4.41458200	2.38564000
H 0.31420800	4.09104800	3.13384400
H 1.98925800	4.61806600	2.90320200
H 0.69787500	5.36383900	1.97014300
C 2.19134900	3.86759800	0.18713500
H 2.33132000	3.13555400	-0.61491800
H 1.80682700	4.78385800	-0.26892700
H 3.17659800	4.11170000	0.59782800

C -4.45742900	1.32327400	0.57169400
H -3.92909100	2.24182800	0.84223700
H -5.08520600	1.52429700	-0.29631600
H -5.09240600	1.02943900	1.40688400
C -4.26268200	-1.12463800	-0.10363000
H -4.93016900	-0.92786100	-0.94356200
H -3.59646900	-1.95093000	-0.36746800
H -4.86251900	-1.41884600	0.75907000
C 4.20649700	-1.57987300	0.47520100
H 4.65670000	-2.27141400	-0.23821600
H 5.00083000	-1.09565000	1.04399500
H 3.57527900	-2.14611900	1.16510100
C 4.33939000	0.29582400	-1.24059500
H 5.10889200	0.79099300	-0.64771900
H 4.81844900	-0.39132800	-1.93796200
H 3.79557600	1.05265200	-1.81321700

## **PUBLICATIONS ET POSTER**



## Chirality-Driven Metallo-Copolymer Formation

Maria Torres,<sup>[a]</sup> Benoit Heinrich,<sup>[a]</sup> Karinne Miqueu,<sup>[b]</sup> and Stéphane Bellemin-Laponnaz\*<sup>[a]</sup>

**Keywords:** N,O ligands / Metallopolymers / Chirality / Supramolecular chemistry

The combination of two heterochiral bisoxazoline ligands at one metal centre has been successfully used to generate coordination copolymers. The addition of a Zn metal ion to a monomer that has enantiopure  $C_2$ -symmetric bisoxazoline

units placed at either end does not favour the formation of self-aggregates. On the other hand, the use of a racemic mixture of the same ligand leads to the formation of a metallo-polymeric assembly.

### Introduction

Metallo-supramolecular polymeric assemblies incorporating metal ions and ditopic ligands offer the opportunity to build materials with properties and functions of interest both in fundamental research and for the development of new technologies.<sup>[1]</sup> Indeed, the introduction of metal ions necessarily imports their properties into the polymeric material. These materials are obtained by a self-assembly process, and the resulting polymer usually exhibits reversible polymerization/depolymerization characteristics as a result of the strength of the interactions (i.e. coordinate bonding).<sup>[2]</sup> Furthermore, these materials are easy to synthesize: the simple addition of metal ions to a monomer that has ligand units placed at both ends (i.e. ditopic ligand A) results in the formation of a metallopolymer of the general formula  $[A-M]_n$  (top, Figure 1).

In the past decade, a wide variety of such metallo-supramolecular assemblies have been studied and have been shown to be an interesting class of stimuli responsive materials.<sup>[3]</sup> However, they consist of a single binding motif (i.e. homoleptic complexation) and, as a consequence, suffer from a lack of diversity. The dynamic self-assembly of metal ions and two different ligands (A and B) to generate alternating coordination copolymers with regular alternating A and B units linked by metal ions  $[A-M-B-M]_n$  is highly challenging (bottom, Figure 1). Such a structure would be particularly interesting for various applications as it could benefit from the specific properties of building blocks A and B (for instance, a combination of donors and acceptors

#### $[A-M]_n$ coordination polymer



#### $[A-M-B-M]_n$ coordination polymer

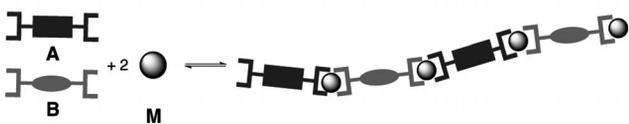


Figure 1. Self-assembly of a coordination polymer from a ditopic ligand. Top:  $[A-M]_n$  polymer; bottom: alternating copolymer  $[A-M-B-M]_n$ .

for emissive materials or photovoltaics). The construction of such copolymers could only be possible by dynamic heteroleptic coordination at a metal centre, which should contain freely exchanging ligands under thermodynamic control.<sup>[4-6]</sup>

We report herein that neutral chiral bisoxazolines are versatile motifs for the construction of such alternating coordination polymers and that they satisfy the prerequisites for future opportunities in this field.

### Results and Discussion

Chiral  $C_2$ -symmetric bisoxazoline (bisox) ligand-metal complexes have emerged as effective catalysts for a wide range of enantioselective reactions.<sup>[7]</sup> The key feature of the oxazoline ligand is the fixed orientation of the substituents at the chiral centre in the 4-position of the heterocyclic ring. The steric demand and orientation of these substituents are the critical factors that determine the formation of the homoleptic species  $[M(\text{bisox})_2]^{n+}$ : the combination of two chiral enantiopure  $C_2$ -symmetric bisox ligands with a transition metal in a tetrahedral environment offers two possible complexes, either heterochiral ( $R,R+S,S$ ) or homochiral ( $S,S+S,S$  or  $R,R+R,R$ ). As reported in the literature,<sup>[8,9]</sup>

[a] Institut de Physique et Chimie des Matériaux de Strasbourg, Université de Strasbourg-CNRS UMR 7504  
23, rue du Loess, BP43, 67034 Strasbourg cedex 2, France  
Fax: +33-388107246  
E-mail: bellemin@unistra.fr

[b] Institut des Sciences Analytiques et de Physico-Chimie pour l'Environnement et les Matériaux, Université de Pau et des Pays de l'Adour, Technopôle HélioParc,  
2, avenue du Président Angot, 64053 Pau cedex 09, France  
Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejic.201200468>.

## SHORT COMMUNICATION

M. Torres, B. Heinrich, K. Miqueu, S. Bellemin-Laponnaz

the heterochiral product is expected to be favoured since the orientation of the chiral substituents is complementary and minimizes repulsive interactions.

A computational study on the stability of the “homoleptic” complex  $[\text{Zn}(i\text{Pr-bisox})_2]^{2+}$  confirmed this observation. The  $(R,R+R,R)$ ,  $(S,S+S,S)$  and  $(R,R+S,S)$  combinations in the complexes  $[\text{Zn}(i\text{Pr-bisox})_2]^{2+}$  were simulated by using DFT calculations. The energy of the homochiral complex was found to be 4.9 kcal/mol higher than that of the heterochiral complex, as illustrated in Figure 2. The privileged conformer is the least sterically hindered (weakest repulsion energy, see Supporting Information).

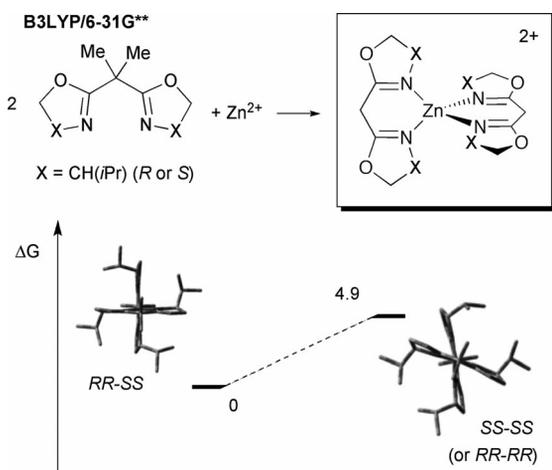


Figure 2. DFT study of the relative energies (kcal/mol) of homo- and heterochiral combinations of the  $C_2$ -symmetrical *i*Pr-bisox ligand in  $[\text{Zn}(i\text{Pr-bisox})_2]^{2+}$ . Hydrogen atoms are omitted for clarity.

Therefore, the addition of a metal ion to a monomer that has enantiopure  $C_2$ -symmetric bisoxazoline units placed at either end should not favour the formation of self-assembled aggregates. On the other hand, addition of a metal ion to a racemic mixture of the same  $C_2$ -symmetric bisoxazoline should lead to the formation of a metallopolymeric assembly. Our initial studies have focused on the use of the bis-functionalized DiBox, which consists of two bisox units linked by a *para*-xylene core (*i*Pr-DiBox).<sup>[10]</sup> Stoichiometric reaction of the zinc salt  $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2$  with the chiral enantiopure (*R*) ditopic ligand *i*Pr-DiBox in methanol at room temperature resulted in no apparent change of the solution. On the contrary, a gel-like material spontaneously formed upon addition of the zinc precursor to a solution of the racemic (*R,R+S,S*) *i*Pr-DiBox ligand (15% by wt.). Figure 3 shows the two resulting mixtures by using enantiopure or racemic *i*Pr-DiBox. Next, the two  $\text{Zn}/\text{ligand}$  systems were isolated by precipitation and examined by a variety of techniques.

The elemental analysis results are consistent with the formation of the metallopolymer when the racemic ligand was used, whereas enantiopure *i*Pr-DiBox gave rise to the formation of a hexacoordinate mononuclear zinc species with only one bisox unit and four molecules of water coordinated to Zn,  $[(i\text{Pr-DiBox})\text{Zn}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ . Elemental analysis, IR spectroscopy, mass spectrometry and thermogravimetry also confirms the formation of the mononuclear complex.<sup>[11]</sup> The solid-state structures of these materials were investigated by wide-angle X-ray methods. The measurements suggest that the metallopolymer is composed of small crystallites of sizes between 10 and 15 nm as deduced from the reflection widths by using the Scherrer formula. The X-ray diffraction pattern does not show any significant

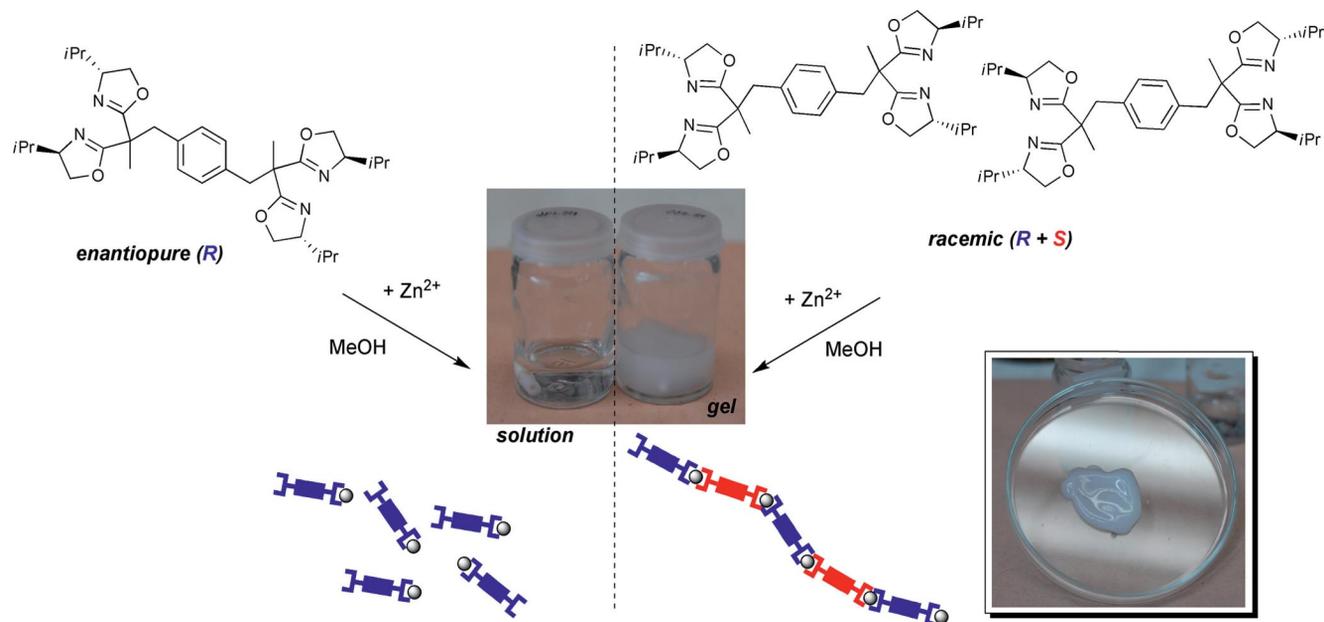


Figure 3. Pictures of the resulting solution after complexation of  $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2$  with enantiopure (*R,R*) (left) or racemic (*R,R+S,S*)  $C_2$ -symmetrical *i*Pr-DiBox ligand (right) in methanol and a schematic representation of the formation of the metallopolymer ( $[\text{Zn}] = [\textit{iPr-DiBox}] = 0.16 \text{ mol L}^{-1}$ ).

changes at higher temperature, whereas in the case of the enantiopure ligand/zinc combination, the molecular organization is amorphous at room temperature. The metallo-polymer shows an intense peak at about  $2\theta = 9.6^\circ$ , corresponding to a  $d$  spacing of 9.2 Å, which likely results from a first-order periodicity between the electron-rich ionic moieties. This reflection is probably related to the metal-to-metal distance induced by the ditopic ligand, since this dimension is close to the distance observed in a related dinuclear (DiBox)(ZnCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> complex (Figure 4).<sup>[12]</sup>

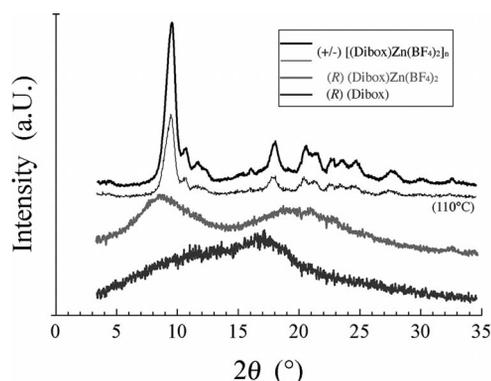
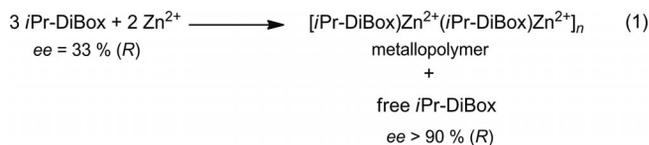


Figure 4. WAXD of the racemic complex, enantiopure complex and ligand (at 20 °C or 110 °C).

The formation of metallopolymers can be controlled by the exact stoichiometric ratio of metal ion to ditopic ligand.<sup>[3h,4a]</sup> Thus UV/Vis experiments were carried out, and the titration experiment clearly revealed a 1:1 ratio between the zinc metal ion and racemic ditopic ligand *i*Pr-DiBox. On the other hand, the titration experiment with enantiopure (*R*)-*i*Pr-DiBox shows a maximum absorbance at a Zn<sup>2+</sup>/ligand ratio of 2:1 and thus supports the formation of a dinuclear complex (see Supporting Information).

The complementarity of the two enantiomers was also established by mixing a preformed solution of the [(*i*Pr-DiBox)Zn(OH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>](BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> complexes of opposite configuration, such a mixture also leads to the spontaneous formation of a gel. Interestingly, reaction of the *R*-enantiomer-enriched *i*Pr-DiBox ligand (33% *ee*, 3 equiv.) with 2 equiv. of the zinc salt yielded the expected gel and the free ligand in a nearly enantiopure form (*R*) in the mother liquor [Equation (1)], which thus demonstrates the selective formation of the racemic metallopolymer.



Finally, the present approach has also been validated by combining two different ditopic ligands of opposite configuration containing either a *para*-xylyl or a 9,10-dimethylanthracene core. The self-assembly of the expected metallo-copolymer was observed upon addition of Zn(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> [Equation (2)]. Figure 5 displays the <sup>1</sup>H NMR spectra of the re-

sulting polymer obtained from reaction of Zn(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> with excess of the two ditopic monomers [1.5 equiv. (*R*)-*i*Pr-DiBox and 2 equiv. (*S*)-*i*Pr-DiBox with the anthracene core]. Integration of the signals confirms the stoichiometric composition of resulting metallopolymer.

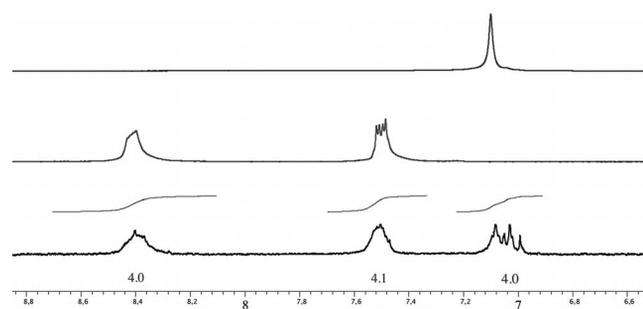
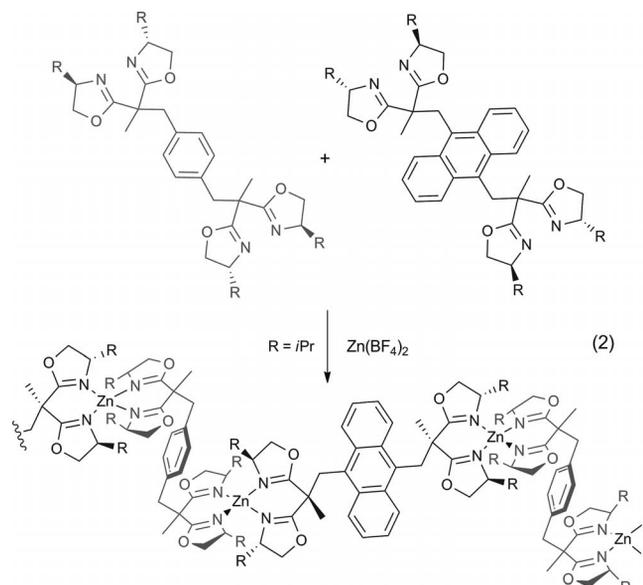


Figure 5. Self-assembly of the metallo-copolymer upon addition of Zn(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> [Equation (2)]. <sup>1</sup>H NMR spectra (CD<sub>3</sub>OD, aromatic region) of (*R*)-*i*Pr-DiBox (top spectrum), (*S*)-*i*Pr-DiBox with a 9,10-dimethylanthracene core (middle spectrum) and the corresponding metallo-copolymer (bottom spectrum) obtained by precipitation from one equivalent of Zn(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> and an excess of (*R*)-*i*Pr-DiBox and (*S*)-*i*Pr-DiBox with the anthracene core.

## Conclusions

We have shown that the fabrication of dynamic heterochiral metal complexes in a controlled manner is a valuable method for constructing coordination copolymers with regular alternating A and B units linked by metal ions. Given the wide variety of metal ions, counterions and possible cores of the ligands, it is clear that the present chirality-driven method may be a useful building strategy for the development of novel materials with useful properties and applications.

**Supporting Information** (see footnote on the first page of this article): General experimental details, UV/Vis titration results and computational details are included.

## SHORT COMMUNICATION

M. Torres, B. Heinrich, K. Miqueu, S. Bellemin-Lapponnaz

## Acknowledgments

We thank Adela Nano for preliminary studies and Gareth Nealon for helpful discussions.

- [1] a) G. R. Whittel, M. D. Hager, U. S. Schubert, I. Manners, *Nature Mater.* **2011**, *10*, 176; b) R. J. Wojtecki, M. A. Meador, S. J. Rowan, *Nature Mater.* **2011**, *10*, 14.
- [2] a) J. D. Fox, S. J. Rowan, *Macromolecules* **2009**, *42*, 6823; b) V. A. Friese, D. G. Kurth, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2009**, *14*, 81; c) W. Xiaosong, M. H. Ronan, *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, *31*, 331; d) J. M. Lehn, *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 611.
- [3] a) M. Burnworth, L. Tang, J. R. Kumpfer, A. J. Duncan, F. L. Beyer, G. L. Fiore, S. J. Rowan, C. Weder, *Nature* **2011**, *472*, 334; b) G. Schwarz, Y. Bodenthin, Z. Tomkowicz, W. Haase, T. Geue, J. Kohlbrecher, U. Pietsch, D. G. Kurth, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 547; c) J. R. Kumpfer, S. J. Rowan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12866; d) B. M. McKenzie, R. J. Wojtecki, K. A. Burke, C. Zhang, A. Jákli, P. T. Mather, S. J. Rowan, *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 3525; e) F. S. Han, M. Higuchi, D. G. Kurth, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2073; f) B. Ferrer, G. Rogez, A. Credi, R. Ballardini, M. T. Gandolfi, V. Balzani, Y. Liu, H.-R. Tseng, J. F. Stoddart, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 1841; g) J. B. Beck, J. M. Ineman, S. J. Rowan, *Macromolecules* **2005**, *38*, 5060; h) J. B. Beck, S. J. Rowan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13922.
- [4] a) F. Schlütter, A. Wild, A. Winter, M. D. Hager, A. Baumgaertel, C. Friebe, U. S. Schubert, *Macromolecules* **2010**, *43*, 2759; b) S. De, K. Kingsuk, M. Schmittel, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1555; c) M. M. Safont-Sempere, G. Fernández, F. Würthner, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5784; d) R. Chakrabarty, P. S. Mukherjee, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6810; e) M. Ruben, J. M. Lehn, P. Mueller, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1056.
- [5] J. M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, Germany, **1995**.
- [6] Noyori-type catalysts incorporate a diphosphane and a diamine in a ruthenium centre. The selective formation of such heteroleptic complexes has been used to generate self-supported catalysts, see: Y. Liang, Q. Jing, X. Li, L. Shi, K. Ding, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7694.
- [7] a) G. C. Hargaden, P. J. Guiry, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2505; b) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1; c) A. Lightfoot, P. Schnider, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3047; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897; d) S. Dagorne, S. Bellemin-Lapponnaz, A. Maisse-François, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 913.
- [8] a) J. M. Takacs, P. M. Hrvatin, J. M. Atkins, D. S. Reddy, J. L. Clark, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 263; b) S. A. Moteki, K. Toyama, Z. Liu, J. Ma, A. E. Holmes, J. M. Takacs, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 263; c) S. A. Moteki, J. M. Takacs, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 908; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 894; d) J. M. Atkins, S. A. Moteki, S. G. DiMaggio, J. M. Takacs, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2759.
- [9] For studies with Pybox and Trisox ligands, see: a) H. C. Aspinall, J. F. Bickley, N. Greeves, R. V. Kelly, P. M. Smith, *Organometallics* **2005**, *24*, 3458; b) S. Saaby, K. Nakama, M. A. Lie, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 6145; c) C. Provent, G. Bernardinelli, A. F. Williams, N. Vulliermet, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1963; d) D. A. Evans, M. C. Kozłowski, J. A. Murry, C. S. Burgey, K. R. Campos, B. T. Connel, R. J. Staples, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669; e) L. H. Gade, S. Bellemin-Lapponnaz, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4142; f) L. H. Gade, G. Marconi, C. Dro, B. D. Ward, M. Poyatos, S. Bellemin-Lapponnaz, H. Wadepohl, L. Sorace, G. Poneti, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3058.
- [10] For examples of chiral ditopic bisoxazolines, see: a) L. Aldea, J. M. Fraile, H. García-Marín, J. I. García, C. I. Herreras, J. A. Mayoral, I. Pérez, *Green Chem.* **2010**, *12*, 435; b) J. I. García, B. López-Sánchez, J. A. Mayoral, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4995; c) K. Lang, J. Park, S. Hong, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6424; d) R. Yuryev, A. Liese, *Synlett* **2009**, *16*, 2589.
- [11] Under these conditions, the formation of the dinuclear Zn complex [(iPr-DiBox){Zn(OH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>}<sub>2</sub>]<sup>4+</sup> was not observed. The formation of such dinuclear species may be disfavoured by electrostatic repulsions.
- [12] A. Nano, L. Brelot, G. Rogez, A. Maisse-François, S. Bellemin-Lapponnaz, *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *376*, 85.

Received: May 7, 2012

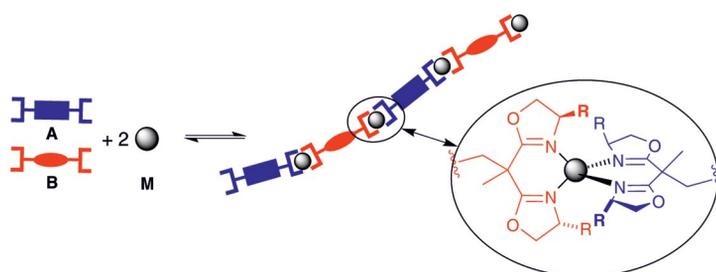
Published Online: ■

## Coordination Copolymer Formation

M. Torres, B. Heinrich, K. Miqueu,  
S. Bellemin-Laponnaz\* ..... 1–5

Chirality-Driven Metallo-Copolymer Formation 

**Keywords:** N,O ligands / Metallopolymers / Chirality / Supramolecular chemistry



The combination of two heterochiral bisoxazoline ligands at one metal centre has

been successfully used to generate alternating coordination copolymers.

DOI: 10.1002/cctc.201300395

# Highly Recyclable Self-Supported Chiral Catalysts for the Enantioselective $\alpha$ -Hydrazination of $\beta$ -Ketoesters

Maria Torres, Aline Maise-François, and Stéphane Bellemin-Laponnaz\*<sup>[a]</sup>

Multitopic chiral copper complexes based on bis(oxazoline) have been applied in the enantioselective  $\alpha$ -hydrazination of  $\beta$ -ketoesters. High yields and excellent enantioselectivities were obtained. Furthermore, the catalytic systems have been recovered in up to ten cycles without loss of activity or enan-

tioselectivity. The formation of coordination polymers [polytopic ligand-Cu]<sub>n</sub> has been confirmed by UV/Vis titrations. Significant metal leaching was observed on increasing the topicity of the ligand. The nature of the catalyst was studied by nonlinear effect experiments.

## Introduction

Asymmetric catalysis is a privileged approach for the production of enantiopure products. Today a large number of chiral catalytic processes may deliver products with very high enantiomeric excesses (*ee*) and some have been applied on an industrial scale. An example is the Tagasako process for the production of (–)-menthol that involves a Rh/2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) catalyst (1500 tons year<sup>-1</sup>).<sup>[1]</sup> Another example is the manufacture of (*S*)-metolachlor that uses an Ir/Josiphos catalyst (> 10 000 tons year<sup>-1</sup>).<sup>[2]</sup> These homogeneous catalysts have thus shown synthetic utility because of their high activity and selectivity. However, homogeneous catalytic systems frequently exhibit lower activity and suffer from two drawbacks: 1) possible product contamination: in particular, metal contamination in active pharmaceutical ingredients or fine chemicals is a serious concern, and the remaining metal traces must be reduced to ppm amounts in the final products and 2) the inability to reuse the chiral catalyst. Catalytic systems that allow easy separation from the reaction mixture and efficient recycling are highly desirable because of the high cost of both the chiral ligand and the metal.

Immobilized homogeneous asymmetric catalysis is an attractive way to solve such problems, and efforts have been undertaken in this field. Over the past few decades, several strategies have been developed for the immobilization of homogeneous catalysts; these include immobilization on a solid support (inorganic, organic, polymer, or dendrimer) or the use of nonconventional media (phase-transfer catalysis, fluororous phase separation, ionic liquids, supercritical CO<sub>2</sub>).<sup>[3,4]</sup> Although some of these systems have demonstrated good performances (enantioselectivity, activity, stability, or recycling ability), very few can

compete with their homogeneous catalysis analogues as the immobilization step usually requires structural modifications of the complex that lower the activity and/or selectivity. Overall, this highlights the important influence of the catalyst support, which is yet to be understood.

In this context, a strategy that combines the advantages of both techniques (homogeneous and heterogeneous) appears desirable, that is, to associate the selectivity and activity offered by homogeneous catalysis with the easy recycling permitted by a heterogeneous system. In this sense, the selective assembly of multitopic ligands and metals into homochiral metal-organic coordination polymers (i.e., a self-supporting strategy; Scheme 1) may be considered as an appealing ap-



Scheme 1. The principle of self-supported catalysis.

proach.<sup>[5]</sup> In such systems, the catalyst remains heterogeneous in its resting state at the end of the reaction and is dissolved in the reaction medium in its catalytically active state. There are at least two prerequisites to develop this type of catalyst. First, the metallopolymer obtained by a self-assembly process should be able to undergo a reversible polymerization/depolymerization process, such a feature is primarily controlled by the strength of the bonding interactions. Second, as the transformation of the inactive resting state into the active species occurs by depolymerization (i.e., partial decoordination) of the system, it is important that all monomeric active species should be equivalent. In other words, the effective symmetry of a coordinated ligand at the metal center must always be the same. In this regard, highly symmetric bis(oxazoline) ligands have been proved to be interesting tools to develop self-supported chiral catalysts. Garcia and collaborators reported the first example of oxazoline-based self-supported cata-

[a] M. Torres, Dr. A. Maise-François, Dr. S. Bellemin-Laponnaz  
Institut de Physique et Chimie des Matériaux de Strasbourg  
Université de Strasbourg, CNRS, UMR 7504  
23 rue du Loess, BP 43, F-67034 Strasbourg Cedex 2 (France)  
Fax: (+33)388 107 246  
E-mail: bellemin@unistra.fr

Supporting information for this article is available on the WWW under  
<http://dx.doi.org/10.1002/cctc.201300395>.

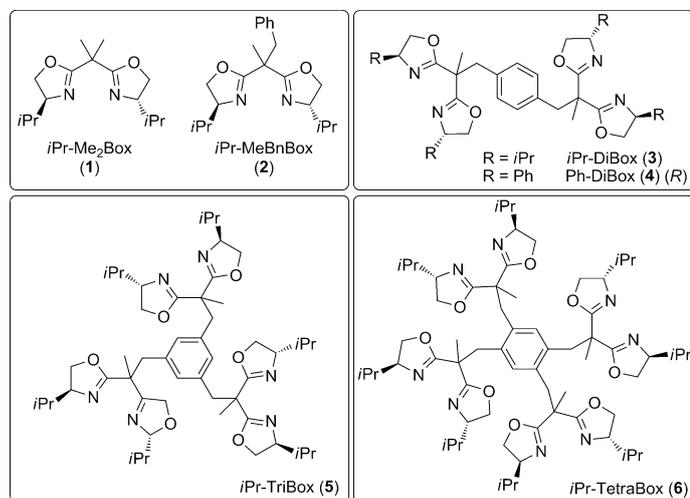
lysts in 2008.<sup>[6,7]</sup> Ditopic chiral ligands that bear azabis(oxazoline) moieties have been successfully used in the cyclopropanation reaction of alkenes with ethyl diazoacetate, the allylic oxidation of cycloalkenes with peroxyesters as well as the nitroaldol reaction, and the catalyst could usually be recycled without loss of activity and selectivity.<sup>[6,8–10]</sup>

In this work, we describe the application of Cu<sup>II</sup> complexes supported by polytopic ligands (bis-, tri-, and tetrapotic) as catalysts for the enantioselective  $\alpha$ -hydrazination of  $\beta$ -ketoesters and their recovery by precipitation of the corresponding metallopolymers. Our investigations showed that ditopic ligands are best suited and that the use of tri- or tetrapotic ligands did not improve the efficiency of the catalytic reaction. Excellent results (up to 99% ee and 99% yield) could be achieved along with easy recycling of the catalyst (up to ten times). To gain insights into these dynamic systems, we also conducted UV/Vis titrations of the metallopolymer formation, catalyst leaching investigations, and nonlinear effect (NLE) studies.

## Results and Discussion

### Ligand design and catalytic studies

The chiral ligands synthesized and used in the present study are shown in Scheme 2. (*S*)-Valinol and (*R*)-phenylglycinol were used to introduce groups with different steric bulk. Ditopic ligands **3** and **4** were synthesized in one step from methylbi-



Scheme 2. Structures of the chiral ligands 1–6.

s(oxazolyl)methane derivatives<sup>[11]</sup> by deprotonation followed by reaction with 1,4-bis(bromomethyl)benzene.<sup>[12]</sup> The same straightforward synthesis was used to access the tri- and tetrapotic ligands **5** and **6**. The monotopic ligands dimethylbis(oxazoline) **1** and methylbenzylbis(oxazoline) **2** were used for comparison as they are structurally similar to the polytopic ligands developed in this study.<sup>[13]</sup>

As a test reaction, we investigated the enantioselective  $\alpha$ -hydrazination of  $\beta$ -ketoesters, a reaction of interest for the synthesis of  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -amino acids.<sup>[14]</sup> Cu<sup>II</sup> salts in combination with bisoxazoline ligands have been shown to be effective catalysts for such reactions.<sup>[15]</sup>

The reaction of ethyl-2-methylacetoacetate with dibenzylzodicarboxylate was used as a reference reaction for our catalyst screening.<sup>[16]</sup> Some representative results are presented in Table 1. By using 4.0 mol% of **1**/Cu(OTf)<sub>2</sub> in dichloromethane

Table 1. Enantioselective  $\alpha$ -hydrazination of ethyl-2-methyl acetoacetate catalyzed by Cu(OTf)<sub>2</sub>/ligand.<sup>[a]</sup>

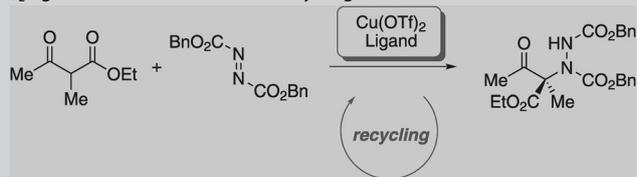
Ligand		Yield [%]	ee [%]
1	<i>i</i> Pr-Me <sub>2</sub> Box	80	54
2	<i>i</i> Pr-MeBnBox	95	58
3	<i>i</i> Pr-DiBox	83	78
4	Ph-DiBox	95	93
5	<i>i</i> Pr-TriBox	83	82
6	<i>i</i> Pr-TetraBox	83	77

[a] Experimental conditions: 4.0 mol% cat. Cu(OTf)<sub>2</sub>, 16h, 0°C. Yields determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy by using an internal standard. Enantiomeric excesses were determined by HPLC using Chiralcel AD column.

as the solvent, an ee of 54% (80% yield) was observed at 0°C under air. The introduction of the benzyl group in the bis(oxazoline) ligand **2** leads to a 58% ee and an increase of the reaction yield (95%). With the di-, tri-, or tetrapotic ligands, which all contain isopropyl substituents, the catalytic results were slightly improved to approximately 80% ee of the resulting compounds, and the three systems were found to behave with a similar efficiency (83% yield).<sup>[17]</sup> Phenyl substituents on the oxazoline afforded the best results; thus, 93% ee and 95% yield were observed upon using **4** as the supporting ligand.

We next compared the recycling of the catalyst with mono-, di-, tri-, and tetrapotic ligands. With the isopropyl-substituted ligands, moderate enantiomeric excesses were observed. To study the effect of the varying catalyst environments, a reaction with moderate ee should be more informative, allowing a priori an increase or decrease of the enantioselectivity. The results are summarized in Table 2. For the catalytic investigations, diethyl ether was added to the reaction media at the end of each run, which led to the instantaneous precipitation of the catalyst. The solid was then recovered, washed with diethyl ether, dried, and then used again for another catalytic run. Only one catalytic run could be conducted with the monotopic ligands **1** or **2** as the catalytic system could not be recovered at the end of the reaction. Notably, we could perform up to eight cycles with the system with ditopic **3** with no significant alteration in enantioselectivity and yield. The use of the system with **5** led to a different outcome. After three runs, we observed a drop of efficiency of the catalyst. This tendency was even more pronounced with the tetrapotic system **6**. A signifi-

**Table 2.** Enantioselective  $\alpha$ -hydrazination of ethyl-2-methyl acetoacetate catalyzed by  $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{ligand}$  and evaluation of the recycling.<sup>[a]</sup>



Ligand	RUN	1	2	3	4	5	6	7	8
1	<i>ee</i>	<b>54</b>	-	-	-	-	-	-	-
	yield	80	-	-	-	-	-	-	-
2	<i>ee</i>	<b>58</b>	-	-	-	-	-	-	-
	yield	95	-	-	-	-	-	-	-
3	<i>ee</i>	<b>78</b>	<b>77</b>	<b>82</b>	<b>84</b>	<b>83</b>	<b>83</b>	<b>75</b>	<b>50</b>
	yield	83	90	87	89	87	89	85	85
5	<i>ee</i>	<b>82</b>	<b>80</b>	<b>80</b>	<b>57</b>	<b>38</b>	-	-	-
	yield	83	91	59	40	<5	-	-	-
6	<i>ee</i>	<b>77</b>	<b>59</b>	<b>44</b>	<b>27</b>	-	-	-	-
	yield	83	67	71	34	-	-	-	-

[a] Experimental conditions: 4.0 mol% cat.  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , 16h, 0°C. Yields determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy by using an internal standard. Enantiomeric excesses were determined by HPLC using Chiralcel AD column.

cant decrease of both the yields and the *ee* values was observed after the first recycling (i.e., during the second run). Overall, in the present case, increasing the topicity of the ligand may be detrimental for the efficient recycling of the catalytic system. From these screening experiments, ditopic bis(oxazoline) emerged as the ligand of choice for further studies.

Having identified **3** and **4** as the most efficient systems for the enantioselective  $\alpha$ -hydrazination of  $\beta$ -ketoester reactions, the scope with **4** as the ligand was explored. Excellent results were demonstrated for a series of acyclic and cyclic  $\beta$ -ketoesters. The substrates were all reacted with dibenzylazodicarboxylate in the presence of 4.0 mol% of  $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\mathbf{4}$  catalyst in dichloromethane at 0°C under air. At the end of each reaction, diethyl ether was added to allow isolation of the catalyst by simple decantation and reuse without further purification in the next cycle. Acyclic  $\beta$ -ketoesters with alkyl (Me, *n*Bu) or benzyl substituents were tested as well as cyclic  $\beta$ -ketoesters (five- and six-membered ring size) as shown in Table 3. Excellent conversions and enantiomeric excesses could be obtained and six to ten runs could be conducted as a function of the substrate.

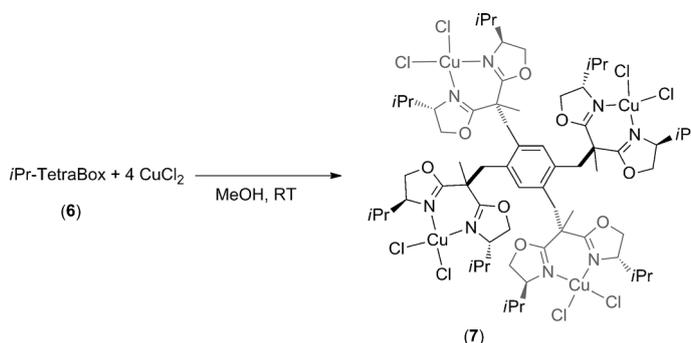
### Structural studies of the catalysts

As the recoverability of the catalyst may be directly dependent on its structure, we decided to conduct some structural studies on our systems. We first analyzed the catalytic system that was precipitated at the end of the run by elemental analysis. The

elemental analysis was consistent with the formation of the metallopolymer if the ditopic ligands **3** or **4** were used. However, the results were disappointing with the tri- or tetra-topic ligands, which did not give the appropriate ligand/Cu molar ratio.

Despite numerous attempts, we were unable to grow X-ray-quality single crystals of the metallopolymer of Cu complexes of the multitopic ligands **3–6**. Unfortunately, we were unable to structurally characterize such polymeric species. However, we isolated a tetrameric  $\text{Cu}^{\text{II}}$  species (**7**) that bears ligand **6**. The reaction of four equivalents of  $\text{CuCl}_2$  with **6** in dichloromethane led to the formation of crystals suitable for X-ray diffraction studies (Scheme 3).

In the solid state, **7** contains four bis(oxazoline)–Cu units, two of which are located on one side of the plane formed by the benzene ring and two on the other side (Figure 1). Each Cu atom is in a distorted square-planar coordination environment. The angle between the Cl–Cu–Cl plane and the N–Cu–N plane lies between 48.7 and 51.5°. The average Cl–Cu–Cl and N–Cu–N bond angles appear to be 99.7 and 89.3°, respectively. The Cu–N and Cu–Cl bond lengths are in the range 1.942(9)–1.998(9) and 2.205(5)–2.243(3) Å, respectively, and are consistent

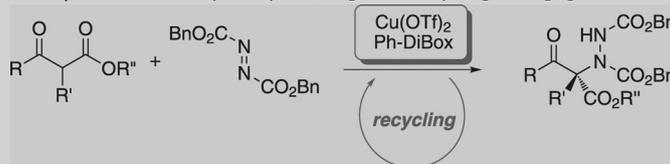


**Scheme 3.** Synthesis of **7** from **6**.

with previously published values.<sup>[18]</sup> A schematic view of the orientation of the four Cu–bis(oxazoline) moieties is shown in Figure 2. As a result of the rather flexible linker, each chelating ligand points away from its nearest neighbors.

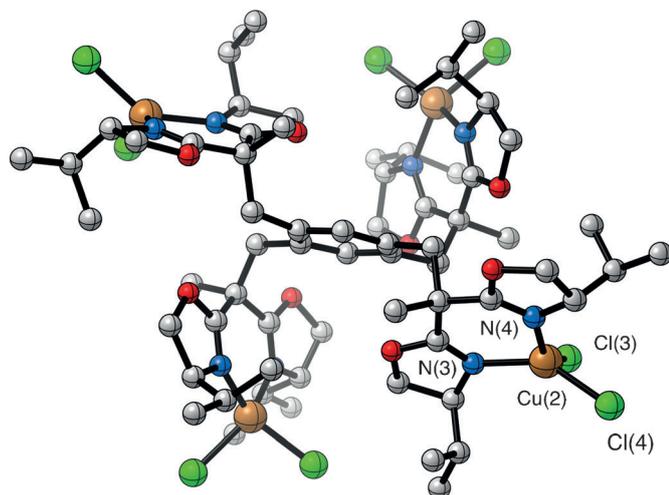
To further characterize the metallopolymer, we conducted UV/Vis titration experiments. It is known that the formation of a linear metallopolymer can be confirmed by the exact stoichiometric ratio of the metal ion to ditopic ligand.<sup>[19]</sup> We first studied the assembly between ditopic ligand **3** and  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  by UV/Vis titration. The intensity of the band at 295 nm as a function of added Cu is shown in Figure 3. The band increases up to a ratio of 1:1, which indicates the formation of the metallopolymer (Figure 1a). The titration experiment between the tritopic ligand **5** and  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  revealed a maximum intensity at a metal-to-ligand ratio of 1.5:1, which is again consistent

**Table 3.** Enantioselective  $\alpha$ -hydrazination of  $\beta$ -ketoesters catalyzed by  $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\mathbf{4}$  and recycling in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  at  $0^\circ\text{C}$  (16 h).<sup>[a]</sup>



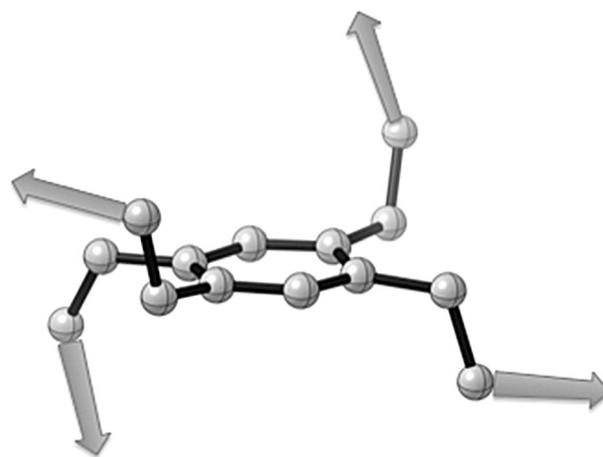
	RUN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	<b>ee</b> yield	<b>93</b> 98	<b>94</b> 99	<b>98</b> 99	<b>98</b> 99	<b>98</b> 99	<b>97</b> 95	<b>96</b> 99	<b>98</b> 99	<b>98</b> 99	<b>99</b> 99
	<b>ee</b> yield	<b>98</b> 98	<b>99</b> 95	<b>98</b> 89	<b>99</b> 87	<b>99</b> 83	<b>99</b> 89	<b>99</b> 78	-	-	-
	<b>ee</b> yield	<b>93</b> 85	<b>96</b> 89	<b>94</b> 74	<b>95</b> 80	<b>96</b> 75	<b>87</b> 67	-	-	-	-
	<b>ee</b> yield	<b>96</b> 93	<b>98</b> 98	<b>97</b> 99	<b>99</b> 93	<b>99</b> 89	<b>99</b> 87	<b>99</b> 91	-	-	-
	<b>ee</b> yield	<b>99</b> 93	<b>99</b> 91	<b>99</b> 93	<b>99</b> 99	<b>99</b> 99	<b>99</b> 98	-	-	-	-

[a] Experimental conditions: 4.0 mol% cat.  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , 16h,  $0^\circ\text{C}$ . Yields determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy by using an internal standard. Enantiomeric excesses were determined by HPLC using Chiralcel AD, OD, or AS column.



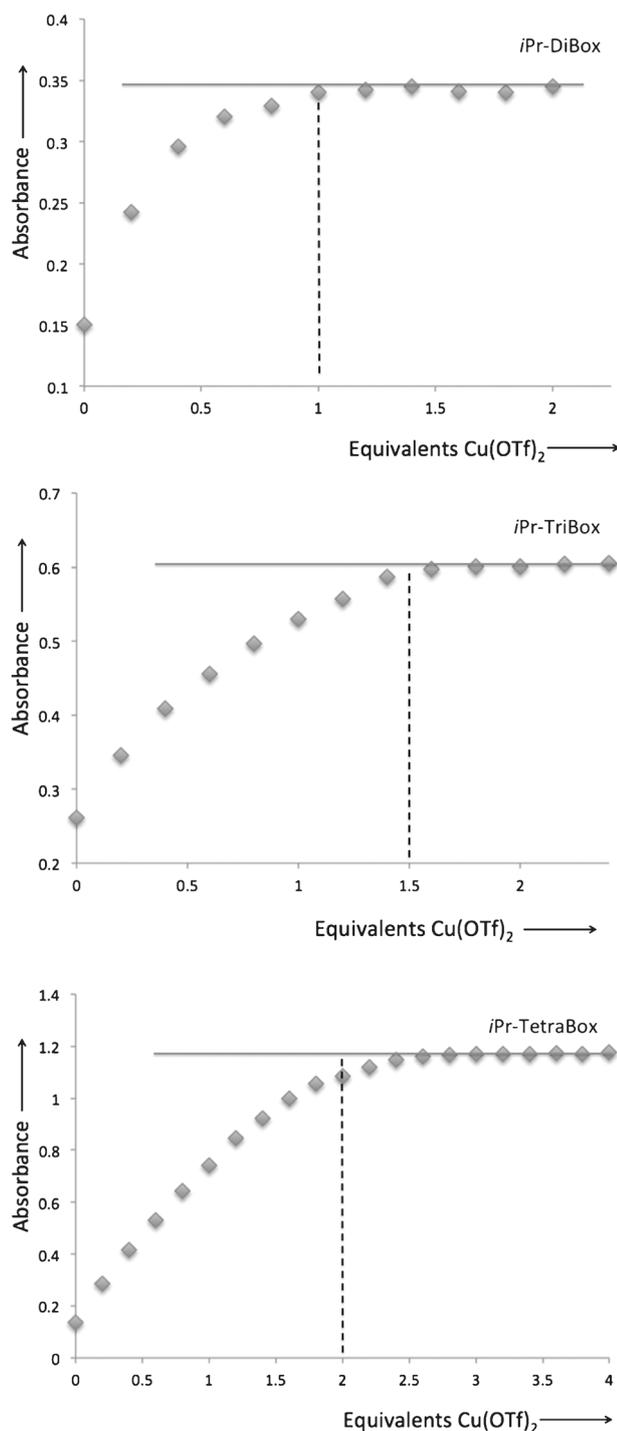
**Figure 1.** Molecular structure of **7**. Selected bond lengths [Å] and angles [ $^\circ$ ]:  $\text{Cu}(2)-\text{Cl}(3)$ , 2.242(4);  $\text{Cu}(2)-\text{Cl}(4)$ , 2.230(4);  $\text{Cu}(2)-\text{N}(3)$ , 1.972(9);  $\text{Cu}(2)-\text{N}(4)$ , 1.983(9);  $\text{N}(3)-\text{Cu}(2)-\text{N}(4)$ , 89.6(4);  $\text{Cl}(3)-\text{Cu}(2)-\text{Cl}(4)$ , 100.64(18);  $\text{N}(3)-\text{Cu}(2)-\text{Cl}(4)$ , 97.9(3).

with the formation of the corresponding metallopolymer (Figure 3b). Finally, complexation of Cu with the tetratopic ligand



**Figure 2.** Schematic orientation of the four Cu-bis(oxazoline) units in **7**.

**6** was followed by UV/Vis titration (Figure 3c). Interestingly, a maximum intensity was observed after the addition of more than 2.5 equivalents of  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , whereas only two equivalents should be sufficient to form the expected metallopolymer. This result suggests that the orientation of the four bis(oxazoline) units may not allow effective complexation with the metal salt.



**Figure 3.** Plot of the absorption at 295 nm as a function of added  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (in MeOH at room temperature): a) **3**, b) **5**, c) **6**.

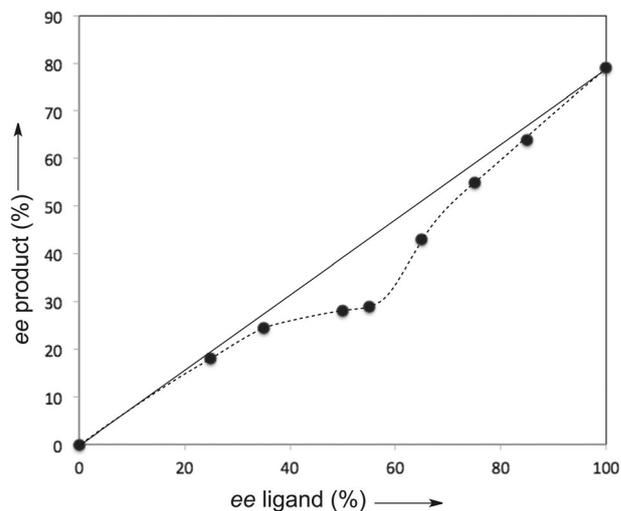
Indeed, an important structural consideration here is that the bis(oxazoline) moieties should be oriented in such a way that they allow all Cu atoms to form homoleptic complexes. As deduced from the molecular structure in the solid state (Figures 1 and 2), it is apparently very difficult to reach such an unbroken framework, if not impossible.

This observation was correlated with Cu leaching. We reacted  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  with *iPr*-based ligands **3**, **5**, and **6** in a 1:1, 3:2, and

2:1 ratio, respectively. Diethyl ether was added, and a turquoise precipitate formed instantly. The supernatant was removed and analyzed by inductively coupled plasma atomic-emission spectroscopy (ICP-AES). This established a loss in the amount of Cu of 3.9% with **3**, 5.7% with **5**, and 8.4% with **6**. The topicity of the ligand thus strongly affects the level of leaching, which is consistent with the UV/Vis titration experiments. Overall, the elemental analysis of the solids along with the UV/Vis titrations and the Cu leaching investigations are consistent with the best recyclability performance observed for the ditopic ligands **3** and **4**.

### Nonlinear effects

Additional information regarding the aggregation of the catalytically active species may be gained from experiments in which the *ee* of the starting ligand was varied.<sup>[20]</sup> A series of experiments was performed to determine whether NLEs would be observed, and a significant negative nonlinear relationship between the *ee* of the product and that of the ligand was found (Figure 4). The metallopolymer is expected to serve as



**Figure 4.** Enantiomeric excess of the product of ethyl-2-methyl acetoacetate with dibenzylazodicarboxylate as function of the enantiomeric excess of the chiral auxiliary **3** to show a negative NLE (4.0 mol% **3**/ $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , 0 °C,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 16 h).

a catalytically inactive reservoir and a negative NLE may be observed only by the preferential formation of a homochiral metallopolymer.<sup>[21]</sup> The steric demand and orientation of the oxazoline substituents are the critical factors that determine the formation of the homoleptic species. As  $\text{Cu}^{\text{II}}$  salts have a strong tendency to form a sixfold coordination geometry in a distorted octahedral environment (Jahn–Teller effect), the formation of homochiral homoleptic species with ligands in the equatorial position is expected to be favored.<sup>[22]</sup> The observation of a (–)NLE is thus consistent with the preferential formation of a homochiral metallopolymer. Moreover, the perturbed behavior is indicative of a complicated structure, which could not be modeled by the simple mathematical models devel-

oped by Kagan. A bell-shaped curve suggests a degree of aggregation of at least three monomer units (i.e., a  $ML_3$  model or more).<sup>[23]</sup>

## Conclusions

We have described the synthesis of di-, tri-, and tetratopic bis(oxazoline)-based ligands and the formation of their coordination polymers with Cu. These systems were able to act as efficient self-supporting catalysts in the enantioselective  $\alpha$ -hydrazination of  $\beta$ -ketoesters, a reaction of interest for the synthesis of  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -amino acids. With the ditopic ligand **4** and  $Cu(OTf)_2$ , the reactions proceeded with 4.0 mol% of the catalyst to give the products in excellent yields and high enantiomeric excesses. Easy recovery of the catalyst has been demonstrated in up to ten cycles without loss of activity or enantioselectivity. Interestingly, the increase of the topicity of the ligand (i.e., tri- or tetratopic bis(oxazoline)) does not improve the recycling efficiency of the system and more catalyst leaching was observed in this case, in agreement with UV/Vis titration data. Finally, the nature of the catalyst system has been studied by nonlinear effect experiments, which reveal that the reaction mechanism most likely involves an equilibrium between the catalytically inactive homochiral metallopolymers and the active monomeric species.

## Experimental Section

### General Considerations

All reactions (except catalytic runs) were performed under an inert atmosphere of Ar or  $N_2$  using standard Schlenk techniques. Solvents were purified and degassed by standard procedures. All reagents were used without further purification.  $^1H$  and  $^{13}C$  NMR spectra were recorded by using a Bruker Avance 300 spectrometer using the residual solvent peak as a reference ( $CDCl_3$ :  $\delta_H = 7.26$  ppm;  $\delta_C = 77.16$  ppm) at 298 K. HRMS (ESI) analyses were performed by using a microTOF instrument (Bruker Daltonics). HPLC analyses were performed by using a Gilson apparatus (UV-VIS156/321 PUMP) with Chiralcel Daicel columns (AD, OD, AS) using *n*-hexane/*i*PrOH eluents. Crystal data were collected at 173 K with  $MoK_{\alpha}$  graphite-monochromated ( $\lambda = 0.71073$  Å) radiation by using a Nonius Kappa CCD diffractometer. The structures were solved using direct methods with SHELXS97. Non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were generated according to stereochemistry and refined using a riding model in SHELXL97. UV/Vis absorption spectra were recorded by using a Hitachi U-3000 spectrophotometer. ICP-AES experiments were conducted at the RepSem-ECPM laboratory, Strasbourg. CCDC 924923 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

### General Procedure for the enantioselective $\alpha$ -hydrazination of $\beta$ -ketoesters and recycling. Reaction of ethyl-2-methyl acetoacetate (Table 2, Entry 1)

$Cu(OTf)_2$  (2.2 mg, 0.006 mmol) and **4** (4.8 mg, 0.0065 mmol) were added to a vial with methanol (1.0 mL) under air. The mixture was stirred for 2 h and then dried in vacuo. Dichloromethane (1 mL)

was added followed by the  $\beta$ -ketoester (21.2  $\mu$ L, 0.15 mmol). The resulting mixture was cooled to 0 °C, and dibenzylazodicarboxylate (54.0 mg, 0.18 mmol) was added dropwise. After 16 h at 0 °C, diethyl ether was added, and a precipitate was formed instantly. The organic phase was isolated, concentrated, and the product was purified by flash chromatography (AcOEt/cyclohexane) and analyzed by using chiral HPLC (93% ee, 98% yield). The catalyst recovered by decantation was dried and reused in a new catalytic run. Elemental analysis of the precipitated catalyst  $Cu(OTf)_2$ -**4**: calcd (%) for  $C_{50}H_{46}CuF_6N_4O_{10}S_2$  (1104.59): C 54.37, H 4.20, N 5.07; found C 54.46, H 4.37, N 5.31. Elemental analysis of the precipitated catalyst  $Cu(OTf)_2$ -**3**: calcd (%) for  $C_{38}H_{54}CuF_6N_4O_{10}S_2$  (968.52): C 47.12, H 5.62, N 5.78; found C 47.34, H 5.78, N 5.97.

### Synthesis of (S)-*i*Pr-DiBox (3). General Procedure

1,1'-Bis[(4S)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazol-2-yl]ethane (3.96 mmol, 1 g) was dissolved in dry tetrahydrofuran (25 mL). A solution of 1.6 M *n*BuLi in hexane (4.31 mmol, 2.7 mL) was added dropwise at -78 °C. After stirring for 15 min, the cold bath was removed and  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xylene (1.96 mmol, 517.3 mg) was added. The mixture was then stirred at RT for 12 h. The resulting mixture was washed with saturated  $NH_4Cl$  solution, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane. The combined organic phases were dried over  $Na_2SO_4$ . Evaporation of the solvent gave a colorless oil, which was purified by silica-gel column chromatography (AcOEt/MeOH, 95:5) to yield a colorless viscous oil (1.56 mmol, 948 mg, 80%).  $[\alpha]_D^{25} = -0.81$   $cm^3 g^{-1} dm^{-1}$  ( $c = 0.5$  in  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.03$  (s, 4H,  $H_{arom}$ ), 4.22 (dt,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^2J = 1.3$  Hz, 4H, -NCH), 4.05–3.90 (m, 8H,  $-OCH_2$ ), 3.24 (s, 4H,  $-CH_2$ ), 1.84–1.67 (m, 4H,  $-CH(CH_3)_2$ ), 1.40 (s, 6H,  $-C(CH_3)_3$ ), 0.94–0.80 ppm (m, 24H,  $-CH(CH_3)_2$ );  $^{13}C$  { $^1H$ } NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 167.6$  (N=CO), 134.9 ( $-C_{arom}$ ), 130.1 ( $-C_{arom}$ ), 72.0, 71.6 (-NCH), 70.1, 69.8 ( $-OCH_2$ ), 43.3 ( $-CCH_3$ ), 41.8 ( $-CH_2$ ), 32.5, 32.2 ( $-CH(CH_3)_2$ ), 21.2 ( $-C(CH_3)_3$ ), 18.8, 18.7, 17.9, 17.5 ppm ( $-CH(CH_3)_2$ ); IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1658$   $cm^{-1}$  (s, C=N); MS (ESI+):  $m/z$ : 607.42 [ $M+H$ ] $^+$ ; elemental analysis calcd (%) for  $C_{36}H_{54}N_4O_4$  (606.84): C 71.25, H 8.97, N 9.23; found C 70.97, H 8.89, N 9.21.

### Synthesis of (S)-*i*Pr-MeBnBox (2)

The general procedure was followed. 4.6 mmol, 58%;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.24$ –7.13 (m, 5H,  $H_{arom}$ ), 4.26–4.19 (m, 2H, -NCH), 4.04–3.88 (m, 4H,  $-OCH_2$ ), 3.29 (q,  $^4J = 13.5$  Hz, 2H,  $-CH_2$ ), 1.83–1.68 (m, 2H,  $-CH(CH_3)_2$ ), 1.42 (s, 3H,  $-C(CH_3)_3$ ), 0.92–0.79 ppm (m, 12H,  $-CH(CH_3)_2$ );  $^{13}C$  { $^1H$ } NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 167.6$  (N=CO), 136.7 ( $-C_{arom}$ ), 130.5 ( $-C_{arom}$ ), 127.9 ( $-C_{arom}$ ), 126.6 ( $-C_{arom}$ ), 71.9, 71.6 (-NCH), 70.1, 69.7 ( $-OCH_2$ ), 43.3 ( $-CCH_3$ ), 42.1 ( $-CH_2$ ), 32.5, 32.2 ( $-CH(CH_3)_2$ ), 21.2 ( $-C(CH_3)_3$ ), 18.8, 18.7, 17.9, 17.4 ppm ( $-CH(CH_3)_2$ ); IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1659$   $cm^{-1}$  (s, C=N); MS (ESI+):  $m/z$ : 343.23 [ $M+H$ ] $^+$ ; elemental analysis calcd (%) for  $C_{21}H_{30}N_2O_2$  (342.48): C 73.65, H 8.83, N 8.18; found C 73.43, H 8.72, N 7.95.

### Synthesis of (R)-Ph-DiBox (4)

The general procedure was followed. 1.65 mmol (53% yield);  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.34$ –7.55 (m, 16H,  $H_{arom(PhBOX)}$ ), 7.17 (s, 4H,  $H_{arom}$ ), 7.12–7.09 (m, 4H,  $H_{arom(PhBOX)}$ ), 5.30–5.18 (m, 4H, -NCH), 4.74–4.67 (m, 4H,  $-OCH_2$ ), 4.23–4.10 (m, 4H,  $-OCH_2$ ), 3.45 (s, 4H,  $-CH_2$ ), 1.64 ppm (s, 6H,  $-C(CH_3)_3$ );  $^{13}C$  { $^1H$ } NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 169.3$ , 169.1 (N=CO), 142.3, 142.1, 135.1, 130.4, 128.7, 128.6, 128.5, 127.6, 127.5, 126.7 ( $-C_{arom}$ ), 75.33 (-NCH), 69.7, 69.6 (-

OCH<sub>2</sub>), 43.8 (–CCH<sub>3</sub>), 41.8 (–CH<sub>2</sub>), 21.3 ppm (–C(CH<sub>3</sub>)); IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1654 cm<sup>-1</sup> (s, C=N); MS (ESI+): *m/z*: 765.34 [M+Na]<sup>+</sup>; elemental analysis calcd (%) for C<sub>48</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (706.96): C 77.60, H 6.24, N 7.54; found C 77.90, H 6.30, N 7.23.

### Synthesis of (S)-iPr-TriBox (5)

The general procedure was followed. 1.65 mmol (30% yield); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.86 (s, 3H, H<sub>arom</sub>), 4.27–4.18 (m, 6H, –NCH), 4.45–3.89 (m, 12H, –OCH<sub>2</sub>), 3.29–3.06 (m, 6H, –CH<sub>2</sub>), 1.81–1.69 (m, 6H, –CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.39 (s, 9H, –C(CH<sub>3</sub>)), 0.93–0.81 ppm (m, 36H, –CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 167.9, 167.3 (N=CO), 135.7 (–C<sub>arom</sub>), 131.3 (–C<sub>arom</sub>), 71.9, 71.6 (–NCH), 69.9, 69.6 (–OCH<sub>2</sub>), 43.3 (–CCH<sub>3</sub>), 41.9 (–CH<sub>2</sub>), 32.4, 32.2 (–CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.3 (–C(CH<sub>3</sub>)), 18.6, 17.6, 17.4 ppm (–CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1660 cm<sup>-1</sup> (s, C=N); MS (ESI+): *m/z* = 871.60 [M]<sup>+</sup>; elemental analysis calcd (%) for C<sub>51</sub>H<sub>78</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> (871.20): C 70.31, H 9.02, N 9.65; found C 69.94, H 9.13, N 9.38.

### Synthesis of (S)-iPr-TetraBox (6)

The general procedure was followed. 0.15 mmol (171.1 mg, 38%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.95 (s, 2H, H<sub>arom</sub>), 4.29–4.18 (m, 8H, –NCH), 4.04–3.67 (m, 16H, –OCH<sub>2</sub>), 1.73–1.66 (m, 8H, –CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.29 (s, 12H, –C(CH<sub>3</sub>)), 0.89–0.84 (m, 48H, –CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 167.7 (N=CO), 134.3 (–C<sub>arom</sub>), 133.3 (–C<sub>arom</sub>), 72.1, 71.5 (–NCH), 70.1, 69.6 (–OCH<sub>2</sub>), 43.9 (–CCH<sub>3</sub>), 37.2 (–CH<sub>2</sub>), 32.7, 32.2 (–CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.8 (–C(CH<sub>3</sub>)), 18.9, 18.6, 18.0, 17.4 ppm (–CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1658 cm<sup>-1</sup> (s, C=N); MS (ESI+): *m/z*: 1135.79 [M+H]<sup>+</sup>, 568.40 [M+H–C<sub>33</sub>H<sub>51</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>; elemental analysis calcd (%) for C<sub>66</sub>H<sub>102</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub> (1135.56): C 69.81, H 9.05, N 9.87; found C 69.49, H 9.06, N 9.21.

### Complex 7

Ligand **6** (42 mg, 0.04 mmol) dissolved in dichloromethane (3 mL) was added to CuCl<sub>2</sub> (21.5 mg, 0.16 mmol), and the resulting green solution was stirred overnight. The diffusion of methanol/cyclohexane into this solution by vapor diffusion led to crystals suitable for X-ray diffraction. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1650 cm<sup>-1</sup> (s, C=N); elemental analysis calcd (%) for C<sub>66</sub>H<sub>102</sub>Cl<sub>8</sub>Cu<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>·2(CH<sub>3</sub>OH) (1673.37): C 47.01, H 6.38, N 6.45; found C 47.48, H 6.54, N 6.21. **Crystal data for 7:** C<sub>66</sub>H<sub>102</sub>Cl<sub>8</sub>Cu<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>·3(CH<sub>3</sub>OH); *M<sub>w</sub>* = 1769.44; monoclinic; *a* = 15.5526(4), *b* = 18.3310(7), *c* = 16.4599(5) Å;  $\alpha$  = 90,  $\beta$  = 90.400(2),  $\gamma$  = 90°; *V* = 4692.5(3) Å<sup>3</sup>; *T* = 173(2) K; space group *P*2<sub>1</sub>; *Z* = 2; Data completeness = 1.67/0.86;  $\theta_{\max}$  = 27.480; *R* (reflections) = 0.0951 (15 137); *wR*2 (reflections) = 0.2410 (18 578).

### Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge the CNRS and the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR) for a PhD grant to M.T. The authors also thank Dr. C. Bailly and Dr. L. Brelot for performing the X-ray diffraction studies (Strasbourg). We thank Samuel Dagonne for critical reading of the manuscript.

**Keywords:** copper • enantioselectivity • homogeneous catalysis • ligand design • ligand effects

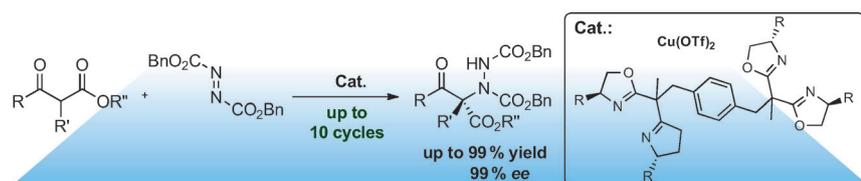
- [1] R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.
- [2] H. U. Blaser, B. Pugin, F. Splinder, M. Thommen, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1240.
- [3] *Handbook of Asymmetric Heterogeneous Catalysis* (Eds.: K. Ding, Y. Uozumi), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [4] For reviews, see: a) L.-X. Dai, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5846; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5726; b) M. Heitbaum, F. Glorius, I. Escher, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4732; c) K. Ding, Z. Wang, X. Wang, Y. Liang, X. Wang, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5188; d) K. Ding, Z. Wang, L. Shi, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 1531; e) Z. Wang, G. Chen, K. Ding, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 322.
- [5] The formation of a charge-transfer complex also appears to be an interesting approach for enantioselective catalyst recycling, see for example: a) D. Dorian, C. Magnier-Bouvier, E. Schulz, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1087; b) D. Dorian, E. Schulz, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1880.
- [6] J. I. García, B. López-Sánchez, J. A. Mayoral, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4995.
- [7] This concept has been used in ring-opening metathesis polymerization catalysis, see: a) S. W. Chen, J. H. Kim, C. E. Song, S.-g. Lee, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3845; b) S. W. Chen, J. H. Kim, H. Shin, S.-g. Lee, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2676.
- [8] J. I. García, C. I. Herrerías, B. López-Sánchez, J. A. Mayoral, O. Reiser, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2691.
- [9] L. Aldea, I. Delso, M. Hager, M. Glos, J. I. García, J. A. Mayoral, O. Reiser, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3417.
- [10] B. Angulo, J. I. García, C. I. Herrerías, J. A. Mayoral, A. C. Miñana, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5525.
- [11] a) S. Dagonne, S. Bellemin-Laponnaz, R. Welter, *Organometallics* **2004**, *23*, 3053; b) For a review on bis(oxazolinates), see: S. Dagonne, S. Bellemin-Laponnaz, A. Maise-François, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 913.
- [12] a) A. Nano, L. Brelot, G. Rogez, A. Maise-François, S. Bellemin-Laponnaz, *Inorg. Chim. Acta* **2011**, *376*, 285; b) M. Torres, B. Heinrich, K. Miqueu, S. Bellemin-Laponnaz, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 3384; c) M. Seitz, C. Capacchione, S. Bellemin-Laponnaz, H. Wadepohl, B. D. Ward, L. H. Gade, *Dalton Trans.* **2006**, 193.
- [13] Reviews: a) F. Fache, E. Schulz, M. L. Tommasino, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159; b) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1; c) H. A. McManus, P. J. Guiry, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151; d) G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561; e) R. Rasappan, D. Laventine, O. Reiser, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 702.
- [14] a) J. M. Janey, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4364; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4292; b) C. Nájera, J. M. Sansano, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584; c) N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4856; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4760.
- [15] M. Marigo, K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1405; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1367.
- [16] For our previous investigations, see: a) M. Gaab, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5450; b) L. H. Gade, S. Bellemin-Laponnaz, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4142; c) C. Foltz, B. Stecker, G. Marconi, S. Bellemin-Laponnaz, H. Wadepohl, L. H. Gade, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9912; d) C. Foltz, B. Stecker, G. Marconi, S. Bellemin-Laponnaz, H. Wadepohl, L. H. Gade, *Chem. Commun.* **2005**, 5115.
- [17] 4 mol% of Cu salt was used for the catalytic studies. The ligand-to-Cu ratio was adapted for each polytopic ligand for the formation of the coordination polymer, that is, 1:1 for **3** and **4**, 0.66:1 for **5**, and 0.5:1 for **6**.
- [18] a) J. Thorhauge, M. Roberson, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1888; b) 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; c) V. L. Rendina, S. A. Goetz, A. E. Neitzel, H. Z. Kaplan, J. S. Kingsbury, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 15.
- [19] See for example: a) I. Welterlich, B. Tiede, *Macromolecules* **2011**, *44*, 4194; b) D. Knapton, S. J. Rowan, C. Weder, *Macromolecules* **2006**, *39*, 651; c) A. Winter, C. Friebe, M. Chipper, M. D. Hager, U. S. Schubert, *J. Polym. Sci. Part A* **2009**, *47*, 4083.
- [20] a) T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 464; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 456; b) H. B. Kagan, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 227; c) H. B. Kagan, *Oil Gas Sci. Technol.* **2007**, *62*, 731.

- [21] a) A. Kina, H. Iwamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3904; b) M. Yamakawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327; c) M. Tsukamoto, K. Gopalaiah, H. B. Kagan, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 15361.
- [22] a) C. Place, J. L. Zimmermann, E. Mulliez, G. Guillot, C. Bois, J. C. Chotard, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 4030; b) S. Abuskhuna, M. McCann, J. Briody, M. Devereux, V. McKee, *Polyhedron* **2004**, *23*, 1731; c) G. J. A. A. Koolhaas, P. M. van Berkel, S. C. van der Slot, G. Mendoza-Diaz, W. L. Driessen, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 3525; d) Y. Song, C. Massera, P. Gamez, A. M. Manotti Lanfredi, J. Reedijk, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3025.
- [23] D. Guillaneux, S.-H. Zhao, O. Samuel, D. Rainford, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9430.

---

Received: May 23, 2013

Published online on ■ ■ ■, 0000



**Support group:** Multitopic bis(oxazoline)-based chiral ligands are used with copper to generate efficient catalysts for the enantioselective  $\alpha$ -hydrazination of  $\beta$ -ketoesters. The catalysts are ach-

ieved through the aggregation of copper(II) ions with polytopic ligands. The formation of the metallopolymers has been studied by UV/Vis titrations and nonlinear effect experiments.

M. Torres, A. Maise-François,  
S. Bellemin-Laponnaz\*



**Highly Recyclable Self-Supported  
Chiral Catalysts for the  
Enantioselective  $\alpha$ -Hydrazination of  $\beta$ -  
Ketoesters**



# CHIRALITY-DRIVEN METALLO-COPOLYMER FORMATION

Maria Torres <sup>a</sup>, Benoit Heinrich <sup>a</sup>, Karinne Miquieu <sup>b</sup>, Stéphane Bellemin-Laponnaz <sup>\*a</sup>

<sup>a</sup> Institut de Physique et Chimie des Matériaux de Strasbourg, Département des Matériaux Organiques, UMR 7504, Strasbourg, France.

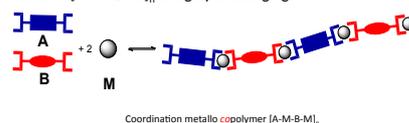
<sup>b</sup> Institut des Sciences Analytiques et de Physico-Chimie pour l'Environnement et les Matériaux, Technopôle Hélioparc, Pau, France.

## INTRODUCTION

Metallo-supramolecular polymeric assemblies incorporating metal ions and ditopic ligands offer the opportunity to build materials with properties and functions of interest both in fundamental research and for the development of new technologies.<sup>1</sup> These materials are obtained by a self-assembly process: the simple addition of metal ions to a monomer (A) that has ligand units placed at both ends results in the formation of a metallopolymer of the general formula  $[A-M]_n$ .



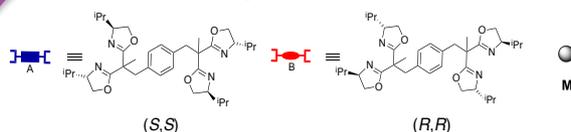
The dynamic self-assembly of metal ions and two different monomers (A and B) to generate alternating coordination copolymers with regular alternating A and B units linked by metal ions  $[A-M-B-M]_n$  is highly challenging.<sup>2</sup>



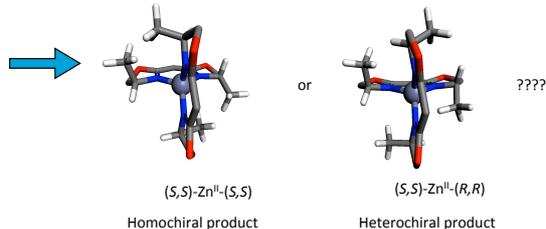
Here we report that **neutral chiral bisoxazolines** are versatile motifs for the construction of such alternating coordination copolymers.

## CHIRAL BIS(OXAZOLINES) (BISOX) AS BINDING MOTIFS IN CHIRAL DITOPIC BUILDING BLOCKS

To construct an alternating coordination copolymer we need...

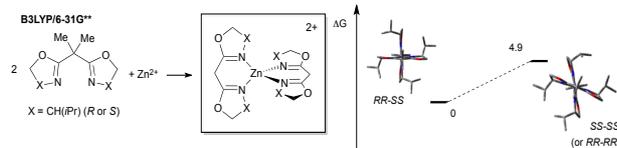


- Two different ditopic building blocks
- One tetrahedral metal center (Zn<sup>II</sup>, Cu<sup>I</sup>...)



**Key feature:** steric demand and orientation of the substituents at the chiral center of the heterocyclic rings in C<sub>2</sub>-symmetric chiral bisox.

## DFT study on the stability of the two different combinations in complex $[Zn(iPr-DiBox)_2]^{2+}$



Heterochiral product is favoured since the orientation of the chiral substituents is complementary and minimizes repulsive interactions.<sup>3</sup>

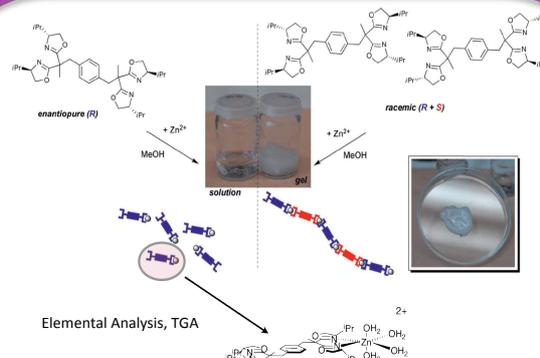
## CONCLUSION

We have shown that the fabrication of **dynamic heterochiral metal complexes** in a controlled manner is a valuable method for constructing coordination copolymers with regular alternating A and B units linked by metal ions. Given the wide variety of metal ions and possible cores of the ligands, it is clear that the present **chirality-driven method** may be a useful building strategy for the development of novel materials with useful properties and applications.

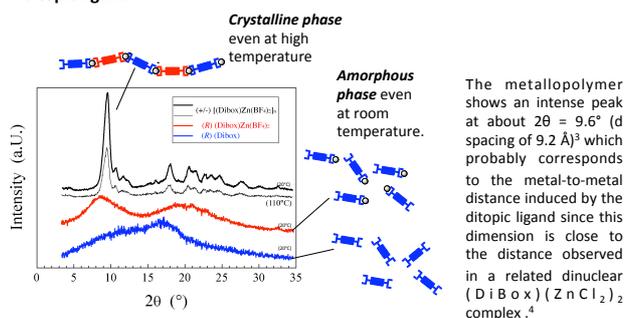
## REFERENCES

- a) G. R. Whittle, M. D. Hager, U. S. Schubert, I. Manners, *Nature Mater.* **2011**, *10*, 176; b) R. J. Wojtecki, M. A. Meador, S. J. Rowan, *Nature Mater.* **2011**, *10*, 14.
- a) F. Schlütter, A. Wild, A. Winter, M. D. Hager, A. Baumgaertel, C. Friebe, U. S. Schubert, *Macromolecules* **2010**, *43*, 2759; b) S. De, K. Kingsuk, M. Schmittel, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1555; c) M. M. Safont-Sempere, G. Fernández, F. Würthner, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5784; d) R. Chakrabarty, P. S. Mukherjee, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6810; e) M. Ruben, J. M. Lehn, P. Mueller, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1056; f) J. M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, Germany, **1995**.
- a) M. Torres, B. Heinrich, K. Miquieu, S. Bellemin-Laponnaz, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *21*, 3384.
- A. Nano, L. Brelot, G. Rogez, A. Maisse-François, S. Bellemin-Laponnaz, *Inorg. Chim. Acta.* **2010**, *376*, 85.
- a) J. B. Beck, S. J. Rowan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13922; b) F. Schlütter, A. Wild, A. Winter, M. D. Hager, A. Baumgaertel, C. Friebe, U. S. Schubert, *Macromolecules* **2010**, *43*, 2759.

## RESULTS

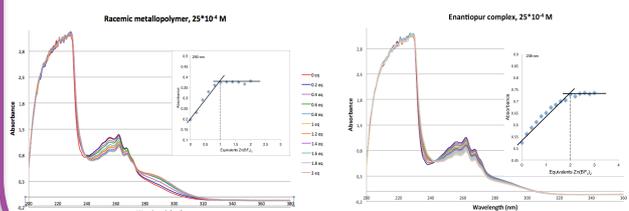


## WAXD study of the racemic metallopolymer, enantiopure complex and ditopic ligand



## UV-VISIBLE titration

The formation of metallopolymer can be controlled by the exact stoichiometric ratio of metal ion to ditopic ligand,<sup>5</sup> thus UV/Vis experiments were carried out. The titration experiments revealed:



1:1 ratio between Zn<sup>2+</sup>/racemic ligand iPr-DiBox

2:1 ratio between Zn<sup>2+</sup>/enantiopure ligand (R)-iPr-DiBox.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the DMO and the IPCMS as well as the University of Strasbourg and the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (M. T.) for financial support.

# Maria de Lourdes TORRES-WERLÉ

## Ligands polytopiques chiraux : autoassemblage et catalyse

### Résumé

Les bisoxazolines de symétrie  $C_2$ , ligands chiraux bidentates formés par deux cycles oxazolines séparés par un atome de carbone portant deux substituants identiques, font partie de ligands le plus utilisés en chimie de coordination et en catalyse asymétrique (homogène et hétérogène).

Ce travail décrit la synthèse de treize ligands polytopiques chiraux comportant des unités bisoxazolines. Ces ligands ont été par la suite utilisés, d'une part, en tant que ligands chiraux pour la construction des catalyseurs auto-supportés de Cu(II)/ ligand polytopique (catalyseurs testés par la suite dans les réactions d'  $\alpha$ -amination de  $\beta$ -cétoesters énantiosélective, de desymétrisation asymétrique par benzylation de *meso*-diols, de dédoublement cinétique de *rac*-diols et dans la nitroaldolisation du nitrobenzaldehyde ou réaction de Henry); et d'autre part, en tant que briques de construction dans l'autoassemblage alterné et contrôlé de polymères de coordination métallo-organiques racémiques et énantio-purs.

**Mots-clés :** Bisoxazoline / Cuivre / Zinc / Catalyse asymétrique recyclable / Catalyseurs auto-supportés / Polymères de coordination métallo-organiques / Ligands polytopiques / Chiralité

### Résumé en anglais

Chiral  $C_2$ -symmetric bis(oxazolines), bidentate ligands formed by two oxazoline rings separated by a carbon atom with two identical substituents, are one of the most popular types of chiral ligands which have already been successfully used in coordination chemistry and asymmetric catalysis (heterogeneous and homogeneous).

This work describes the synthesis of thirteen polytopic chiral ligands bearing bis(oxazolines) moieties which have then been used, on the one hand, as chiral ligands for the construction of self-supported Cu(II)/ polytopic ligand catalysts which were subsequently tested in the enantioselective  $\alpha$ -hydrazination of  $\beta$ -ketoesters, the asymmetric desymmetrization of *meso*-diols by benzylation and the kinetic resolution of *rac*-diols and the nitroaldolisation reaction (Henry reaction); and on the other hand, as organic building blocks for the controlled and alternate self-assembly of racemic and enantiopur metal-organic coordination polymers.

**Keywords :** Bis(oxazoline) / Copper / Zinc / Recyclable asymmetric catalysis / Self-supported catalysts / Metal-organic coordination polymers / Polytopic ligands / Chirality