

THÈSE DE DOCTORAT D'AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ

Présentée pour l'obtention du grade universitaire de

Docteur d'Aix-Marseille Université

Au sein de l'Institut des Sciences Moléculaire de Marseille (iSm2)

Ecole doctorale N° 250 : Sciences Chimiques de Marseille

Discipline : Chimie

Sera présentée et soutenue publiquement le 14 décembre 2020

Par **M. Marc HENNEBELLE**

Synthèses et applications de phosphines confinées dans une cage hemicryptophane

Composition du Jury :

Mme. Brigitte BIBAL, <i>Maitre de conférences à l'Université de Bordeaux</i>	Rapportrice
M. Sébastien RICHETER, <i>Maitre de conférences à l'Université de Montpellier</i>	Rapporteur
Mme. Véronique DUFAUD, <i>Directeur de recherches au CPE Lyon</i>	Examinatrice
M. Olivier SIRI, <i>Directeur de recherches à Aix-Marseille Université</i>	Examinateur
M. Thierry BROTON, <i>Directeur de recherches à l'ENS Lyon</i>	Examinateur
M. Bastien CHATELET, <i>Maitre de conférences à l'École Centrale de Marseille</i>	Co-encadrant
M. Alexandre MARTINEZ, <i>Professeur à l'École Centrale de Marseille</i>	Co-directeur
M. Didier NUEL, <i>Maitre de conférences à l'École Centrale de Marseille</i>	Directeur

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS	7
INTRODUCTION.....	11
CHAPITRE I. BIBLIOGRAPHIE	13
I.1 LES LIGANDS PHOSPHORÉS TRIVALENT	14
I.1.1 <i>Les propriétés électroniques et stériques des ligands phosphorés.....</i>	15
I.1.2 <i>Les phosphines monodentes et bidentes chirales.....</i>	18
I.2 LE PHOSPHORE EN ORGANOCATALYSE	21
I.2.1 <i>Phosphines achirales</i>	21
I.2.2 <i>Phosphines chirales</i>	22
I.2.3 <i>Réaction avec des alcènes activés et réaction de Morita Baylis Hillman</i>	23
I.3 LA CHIMIE SUPRAMOLÉCULAIRE	25
I.3.1 <i>Les supermolécules.....</i>	27
I.3.2 <i>Les assemblages supramoléculaires.....</i>	29
I.4 LA CATALYSE SUPRAMOLÉCULAIRE	31
I.4.1 <i>Le vivant, une source d'inspiration inépuisable.....</i>	31
I.5 LES HÉMICRYPTOPHANES	36
I.5.1 <i>L'évolution du CTV jusqu'à l'hémicryptophane</i>	36
I.5.2 <i>La synthèse des hémicryptophanes.....</i>	37
I.5.3 <i>La reconnaissance de molécules par l'hémicryptophane</i>	40
I.5.4 <i>Les hémicryptophanes en catalyse.....</i>	41
PRÉAMBULE	43
CHAPITRE II. SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES HÉMICRYPTOPHANES POUR LA CATALYSE A L'OR (I) . .	45
II.1 INTRODUCTION	46
II.1.1 <i>Les ligands de phosphore (III).....</i>	46
II.1.2 <i>Design des hémicryptophanes cibles.....</i>	48
II.2 SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATIONS DES HÉMICRYPTOPHANE CIBLES	51
II.2.1 <i>Synthèse de l'hémicryptophane I</i>	51
II.2.2 <i>Synthèse de l'hémicryptophane II</i>	56
II.3 SYNTHÈSE DES COMPLEXES MÉTALLIQUES AU@HÉMICRYPTOPHANE	59
II.3.1 <i>Analyse structurale du complexe ClAu@I</i>	60
II.3.2 <i>Analyse structurale du complexe ClAu@II</i>	66
II.4 CONCLUSION	68
CHAPITRE III. CATALYSE PAR DES COMPLEXES D'OR (I) HÉMICRYPTOPHANE.....	69
III.1 INTRODUCTION	70
III.1.1 <i>Cyclodextrines</i>	70
III.1.2 <i>Cavitands à base de Resorcin[4]arene</i>	73
III.2 SYNTHÈSES DES MODÈLES POUR LA CATALYSE À L'OR.....	74

III.3	CATALYSES À L'OR (I).....	75
III.3.1	<i>Réaction de Conia-ène</i>	75
III.3.2	<i>Cyclo-isomérisation de 1,6-ényne</i>	83
III.4	CONCLUSION	86
CHAPITRE IV. ORGANOCATALYSE CONFINÉE : DÉVELOPPEMENT DES HÉMICRYPTOPHANES POUR LA RÉACTION DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN.....		88
IV.1	INTRODUCTION	89
IV.2	CATALYSE DE LA MBH PAR LES HÉMICRYPTOPHANES	91
IV.2.1	<i>Premiers essais catalytiques</i>	91
IV.2.2	<i>Synthèses et caractérisations de la phosphine aldéhyde substitué en méta</i>	92
IV.2.3	<i>Synthèses et caractérisations des hémicryptophanes III et IV</i>	94
IV.2.4	<i>Catalyse de la MBH par III et IV</i>	98
IV.3	CONCLUSION	105
CONCLUSION.....		106
PARTIE EXPÉRIMENTALE		108
RÉFÉRENCES.....		146

Liste des Abréviations

¹ H	Proton
¹³ C	Carbone
³¹ P	Phosphore
ADN	Acide désoxyribonucléique
APTS	Acide paratoluènesulfonique
Ar	Aromatique
Au	Or
Br	Broad (élargi)
Cat.	Catalyseur
CCM / TLC	Chromatographie sur couche mince / Thin Layer Chromatography
CD	Cyclodextrines
COSY	COrrélation SpectroscopY
CTB	Cyclotribenzylène
CTV	Cyclotrivéatrylène
d	Doublet
dd	Doublet de doublets
ddd	Doublet de doublets dédoublé
dt	Doublet de triplets
δ	Déplacement chimique
DCM	Dichlorométhane
DFT	Density Functional Theory (théorie de la fonctionnelle de la densité)
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
ECD	Electronic Circular Dichroism (dichroïsme circulaire électronique)
e.e.	Excès énantiomérique
equiv.	Équivalent
ESI	ElectroSpray Ionization (ionisation par électronébuliseur)
EtOAc	Acétate d'éthyle
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation spectroscopy
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (chromatographie liquide à haute performance)
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry (spectrométrie de masse haute résolution)
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation spectroscopy
Hz	Hertz
IR	Infrarouge
^x J	Constante de couplage en RMN (x étant la distance de résonance)
m	Multiplet
m-	Méta
M	Mole par litre
MBH	Morita-Baylis-Hillman
mmol	Millimole
μmol	Micromole
m.p.	Melting point (point de fusion)
MS	Mass Spectrometry (spectrométrie de masse)

NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
o-	Orto
p-	Para
PE	Petroleum Ether (éther de pétrole)
PEG	Polyéthylèneglycol
Ph	Phényl
ppm	Parties par million
rac	Racemic (racémique)
Rf	Retardation factor (rapport frontal)
RMN / NMR	Résonance Magnétique Nucléaire / Nuclear Magnetic Resonance
S	Substrat
s	Singulet
t	Triplet
T	Température
t.a. / r.t.	Température ambiante / room temperature
THF	Tétrahydrofurane
TOF	Time Of Flight (temps de vol)
Tren	Tris(2-aminoéthyl) amine
UV	Ultraviolet
%V _{Bur}	Percentage buried volume (pourcentage du volume d'encombrement)

Introduction

INTRODUCTION

Les réactions catalysées sont aujourd'hui devenues un outil indispensable en synthèse organique et dans l'industrie chimique. On peut donc comprendre l'intérêt porté à l'amélioration de ces procédés étant donné l'impact économique et écologique qui en découle.

C'était il y a plus d'un siècle, que Paul Ehrlich et Emil Fischer ont effectués leurs premiers travaux portant sur le mode de fonctionnement des enzymes et leurs interactions avec leurs environnements. C'est notamment de ces travaux qu'est né le principe de « clé-serrure », aujourd'hui grandement utilisé et enseigné par les chercheurs pour expliquer le phénomène de reconnaissance sélectif de substrat. Grandement inspiré par les catalyseurs plus élégants et les plus efficaces venus de ce que nous offre la nature, les chercheurs du monde ont su montrer beaucoup d'ingéniosité pour réussir à comprendre et développer de nombreux systèmes innovants.

Depuis, de nombreuses molécules bioinspirées ont été développées dans le but de mimer ces enzymes. C'est notamment le cas des hemicryptophanes qui sont des cages moléculaires de symétrie C_3 dont notre laboratoire « chirosciences » au sein de l'institut des sciences moléculaires de Marseille, en a fait l'un de ses principaux axes de recherche.

Dans cette thèse, fort des compétences et connaissances du groupe sur la chimie des hemicryptophanes mais également sur la chimie du phosphore, nous avons décidé d'appliquer les effets de reconnaissance et de confinement des hémicryptophanes en utilisant ces derniers en tant que ligand pour la catalyse à l'or ou directement en tant que catalyseur de réactions organique.

Ce manuscrit résume donc les travaux effectués au cours de ces trois dernières dans le laboratoire et se découpe en quatre chapitres. Le premier chapitre aura pour but de cibler le sujet et les connaissances générales nécessaires afin de comprendre la suite des travaux effectués. Celui-ci s'intéressera notamment aux propriétés du phosphore et leurs applications en catalyses, à la chimie supramoléculaire, à la catalyse supramoléculaire et aux hemicryptophanes.

Les trois chapitres suivants porteront quant à eux aux résultats des expériences effectuées durant ces trois années. Nous y décrirons la synthèse et l'analyse structurale de trois nouvelles cages moléculaires basées sur une phosphine endohédrale et de deux ligands hémicryptophanes pour la catalyse à l'or. Ensuite, nous analyserons les effets de nos nouveaux catalyseurs en tant que ligand pour la catalyse à l'or sur les réactions de Conia-ène et sur la cycloisomérisation de 1-6 ényne mais également en tant qu'organocatalyseur pour la réaction de Morita-Baylis-Hillman.

Chapitre I. Bibliographie

Dans ce premier chapitre, nous détaillerons les connaissances portant sur différents sujets de recherche qui nous aideront à mieux comprendre le travail effectué et décrit dans les chapitres suivants.

I.1 Les ligands phosphorés trivalent

Nous présenterons premièrement les propriétés générales des ligands phosphorés. Le nombre de composés de phosphore (III), et en particulier les phosphines, s'est spectaculairement développé depuis la fin des années 60, notamment grâce à leurs utilisations en chimie organométallique et en catalyse. Les composés de phosphore (III) généralement utilisés aujourd'hui sont trivalents et peuvent être répartis en six familles : les phosphines, les phosphites, les phosphoramidites, les phosphinites, les phosphonites et les phospholes (Figure I-1).^[1,2]

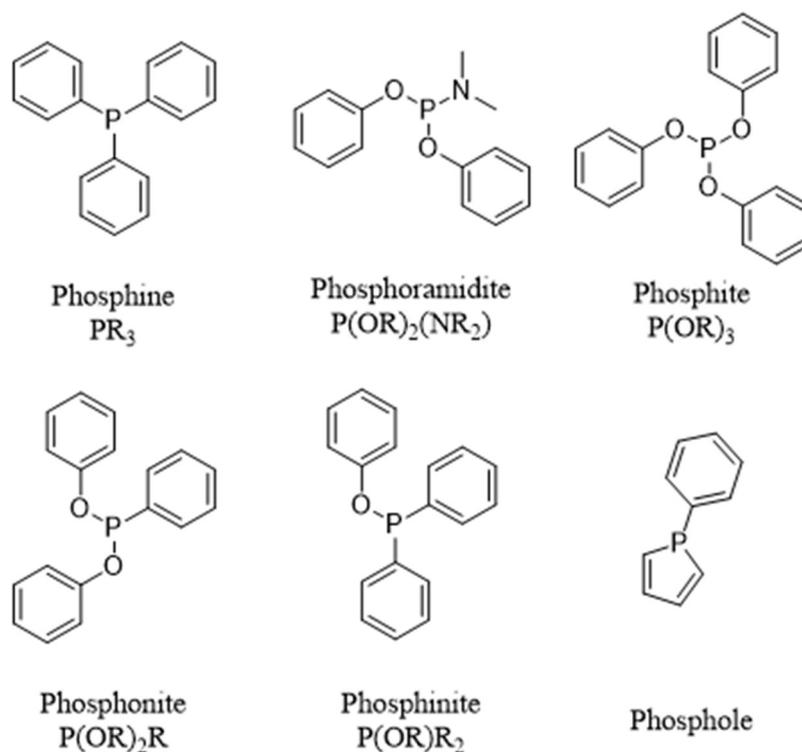


Figure I-1 différentes familles contenant des phosphore (III)

Ces composés comportant un phosphore trivalent comprennent trois substituants et un doublet non-liant, ce qui leur confère une géométrie de type pyramidale à base trigonale, tout comme les amines.

Les propriétés des phosphines font que ces composés des ligands de choix pour leurs utilisations en chimie de coordination et en organocatalyse. Nous allons donc nous intéresser aux différents descripteurs développés et utilisés pour quantifier les propriétés stériques et électroniques de ces ligands.^[3,4]

I.1.1 Les propriétés électroniques et stériques des ligands phosphorés

I.1.1.1 Propriétés électroniques

Les dérivés de phosphore (III) ont une très bonne affinité pour les métaux de transition grâce au caractère « mou » de la paire libre du phosphore. De plus, les phosphines présentent également la propriété de stabiliser les métaux à des degrés d'oxydation faibles. Ces caractéristiques permettent d'expliquer l'intérêt porté à ces composés en tant que ligands pour métaux de transitions. Les composés de phosphore (III) sont de bons donneurs σ (Figure I-2) par la mise en commun du doublet libre du phosphore avec le centre métallique. Ils présentent également un faible caractère π -accepteur, avec une rétrodonation possible des orbitales adéquates du centre métallique dans les orbitales $\sigma^*(P-R)$ des liaisons P-R.^[5-10]



Figure I-2 exemple des effets électroniques stabilisant des ligands phosphorés

Une simple modification des groupements R portés par l'atome de phosphore permet de moduler les propriétés électroniques de ces ligands. De ce fait, les phosphites sont de bien meilleurs accepteurs π que les arylphosphines et a fortiori que les alkylphosphines.^[5] Ces propriétés peuvent être quantifiées par différentes méthodes expérimentales exposé ci-dessous.

- Les paramètres électroniques de Tolman

C'est en 1970 que C. A. Tolman introduisit une technique permettant de quantifier les capacités donatrices des composés phosphorés PR_3 . La mesure de la bande de vibration A_1 en spectroscopie Infra-Rouge des liaisons $C\equiv O$ des ligands carbonyles dans les complexes $Ni(CO)_3(PR_3)$ donnent des informations sur les effets électroniques du phosphore.^[4,11,12] Des ligands très donneurs conduiront ainsi à une rétrodonation importante sur les carbonyles qui se traduira par une diminution de la fréquence de vibration de ces derniers. L'influence de la nature des substituants de l'atome de phosphore a également été tabulée par Tolman.^[4,11,12] Cependant, le Nickel tétracarbonyle $Ni(CO)_4$, utilisé comme précurseur pour préparer les complexes $Ni(CO)_3PR_3$, est particulièrement toxique. C'est pourquoi des échelles utilisant d'autres complexes métalliques, comme par exemple le rhodium et ses complexes du type $[RhCl(PR_3)(CO)_2]$, ont été développées.^[13,14]

Le paramètre électronique de Tolman permet d'accéder aux capacités donatrices globales des ligands mais ne permet pas de discerner la partie σ -donatrice de la partie π -accepteuse. La donation σ peut être, quant à elle, facilement évaluée expérimentalement grâce au pKa ou à la RMN.

- Donation σ : pKa et RMN du phosphore

La donation σ des composés de phosphore (III) peut être évaluée de façon expérimentale d'après le pKa du ligand libre ou par RMN du phosphore d'après l'étude de la constante de couplage phosphore-sélénium. Le pKa des composés de phosphore (III) libres permet d'estimer la donation σ . En effet, les protons des sels de phosphonium ne peuvent pas effectuer de rétro-donation sur l'atome de phosphore. L'interaction entre ces deux atomes est donc purement de type σ . Une augmentation de la basicité des phosphines se traduit par l'accroissement du pouvoir donneur de ces composés.^[1] L'élaboration de composés sélénosés de phosphines permet également d'accéder aux propriétés σ -donatrices de l'atome de phosphore. En effet, la constante de couplage phosphore-sélénium $^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se})$ est corrélée à la donation σ et la diminution de cette constante de couplage indique une augmentation du pouvoir σ -donneur du ligand (Figure I-3). Les composés $\text{R}_3\text{P}=\text{Se}$ sont facilement obtenus par oxydation de l'atome de phosphore des composés R_3P par le sélénium élémentaire.^[15-17]

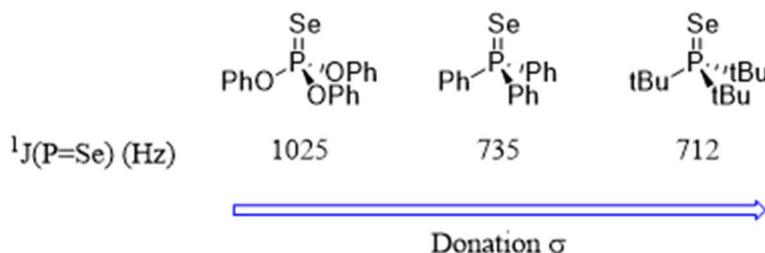


Figure I-3 échelle de l'estimation du pouvoir σ donneur des ligands phosphorés

De façon complémentaire au paramètre électronique décrit ci-dessus, plusieurs paramètres stériques ont également été rationalisés.

I.1.1.2 Propriétés stériques

- L'Angle de Tolman

Un des concepts les plus utilisés pour quantifier l'encombrement stérique des phosphines monodentes est l'angle de cône (Θ) développé par C. A. Tolman dans les années 70. Cet

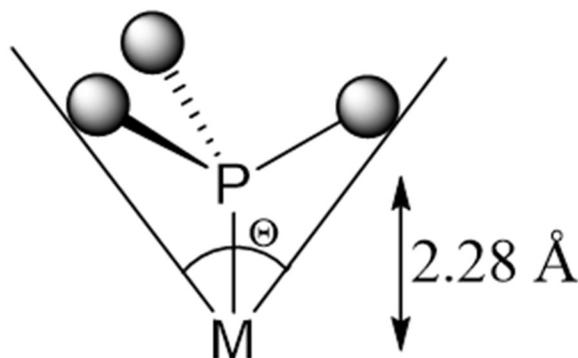


Figure I-4 représentation générale de l'angle de Tolman

angle de Tolman (Θ) est mesuré d'après le cône constitué par les substituants d'une phosphine distante de 2,28 Å du centre métallique (Figure I-4). Dans le cas des phosphines non symétriques, l'angle de cône est égal à deux-tiers de la somme des demi-angles formés par chacun des substituants du phosphore. [3,11]

D'autres modèles ont été plus récemment développés mais l'angle de Tolman continue à être largement utilisé. [3]

- Angle de morsure

Les phosphines bidentes, sont largement employées en chimie organométallique et en catalyse (Figure I-5). L'utilisation de ligands bidentes peut conduire, grâce à l'effet chélate, à de meilleures stabilités et sélectivités du système catalytique.

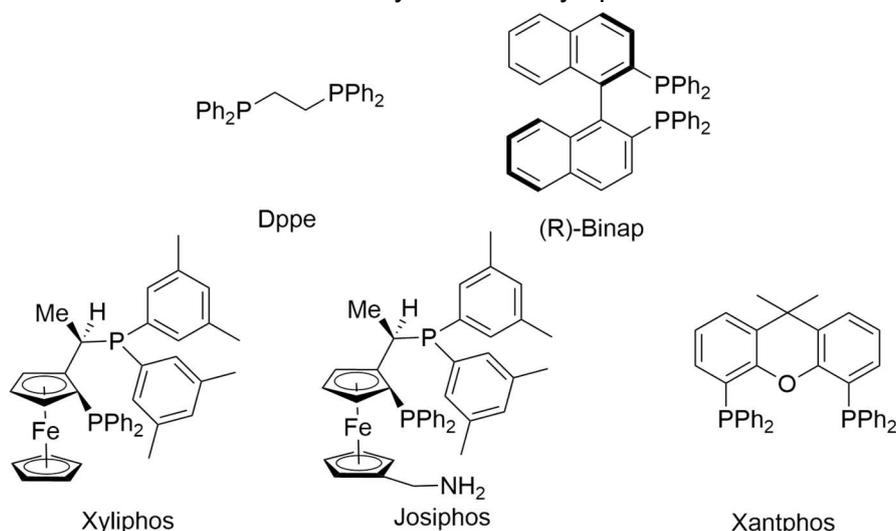


Figure I-5 différentes phosphines bidentes utilisées en chimie organométallique

L'un des concepts les plus utilisés pour décrire les propriétés stériques des phosphines bidentes est l'angle de morsure. Cet angle est déterminé à partir de simulations obtenues par mécanique moléculaire et est décrit par l'angle α P-M-P formé entre les deux liaisons phosphore-métal pour lesquelles les distances P-M sont arbitrairement fixées à 2,315 Å. L'utilité de quantifier cet angle de morsure apparait clairement au regard de l'influence de ce dernier sur la réactivité du complexe correspondant. [18-20]

Ces outils de quantification des propriétés stériques et électroniques des ligands décrits ci-dessus permettent donc de rationaliser le contrôle des étapes élémentaires (addition oxydante, élimination réductrice) des cycles catalytiques.

Dans la partie suivante, nous nous proposons de faire une rapide description des ligands phosphorés monodentes chiraux.

I.1.2 Les phosphines monodentes et bidentes chirales

Dans cette partie, nous allons présenter un bref aperçu des phosphines monodentes et bidentes chirales existantes ainsi que leurs applications en catalyse asymétrique. Celles-ci seront classées en trois grandes familles suivant les éléments de chiralité rencontrés : chiralité centrale, axiale et planaire.

- Les phosphines à chiralité centrale peuvent être classées suivant l'emplacement du centre stéréogène. Celui-ci peut être situé sur l'atome de phosphore ou sur le squelette du ligand.
- Les phosphines à chiralité axiale sont des phosphines présentant un axe de chiralité mais pas de centre stéréogène. Par exemple, nous pouvons y retrouver les atropoisomères (BINAP).
- Les phosphines à chiralité planaire sont majoritairement représentées par les ferrocènes 1,2-disubstitués.

Afin de mieux comprendre ces types de chiralité ainsi que leurs applications, nous allons, de manière non exhaustive, présenter quelques exemples de la littérature utilisant des phosphines chirales pour la catalyse organométallique.

Les phosphines *P*-chirogéniques sont en fait les premiers exemples historiques de ligands chiraux utilisés en catalyse organométallique asymétrique et ont été développés par L. Horner^[21] et S. W. Knowles^[22] à la fin des années 60 et au début des années 70 (Figure I-6). A partir du milieu des années 90, la synthèse et l'utilisation des phosphines *P*-chirogéniques ont connu un regain d'intérêt. Dans la Figure I-7 sont présentés trois exemples de phosphines *P*-chirogéniques. Ces ligands ont notamment été utilisés pour des hydrovinylation asymétrique (e.e. : 85%)^[23] et des alkylations allyliques asymétriques catalysées au palladium (e.e. : 96%)^[24] Les phosphines ferrocéniques, développées par T. F. Jamison, ont été utilisées en couplage réducteur d'alcynes et d'aldéhydes catalysé au nickel avec des énantiosélectivités modérées^[25] et également avec succès dans la synthèse totale de la (-)-terpestacin (Figure I-8).^[26,27]

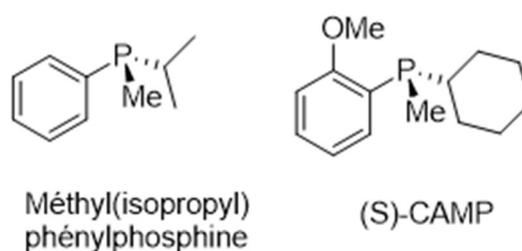


Figure I-6 les premières phosphines *P*-chirogéniques

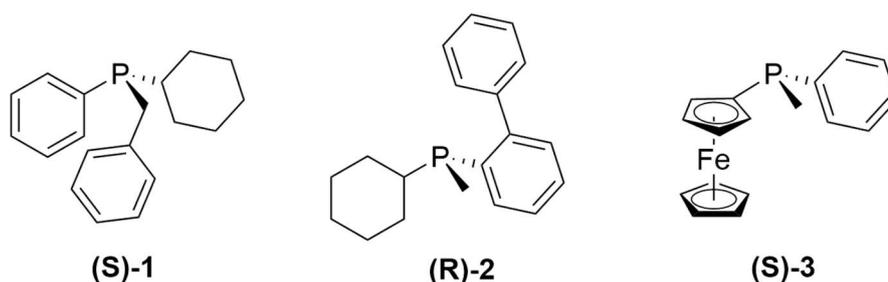


Figure I-7 Phosphines P-chirogéniques notables

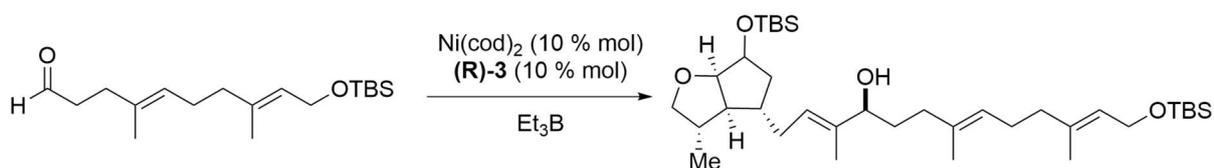


Figure I-8 utilisation d'une phosphine chirale lors de la synthèse de la (-)-terpestacin

De nombreuses phosphines bidentes à chiralité planaire ont été décrites dans la littérature. Des ligands chiraux de type ferrocène 1,2-disubstitué suscite un fort intérêt pour de la part de la communauté scientifique.^[28,29] Un exemple remarquable de ces phosphines est la XyliPhos, analogue de la JosiPhos développée dans les années 90 par A. Togni^[30] (Figure I-5). Celle-ci a notamment été utilisée pour la synthèse de la Metolachlore, un herbicide.^[31] (Figure I-9)

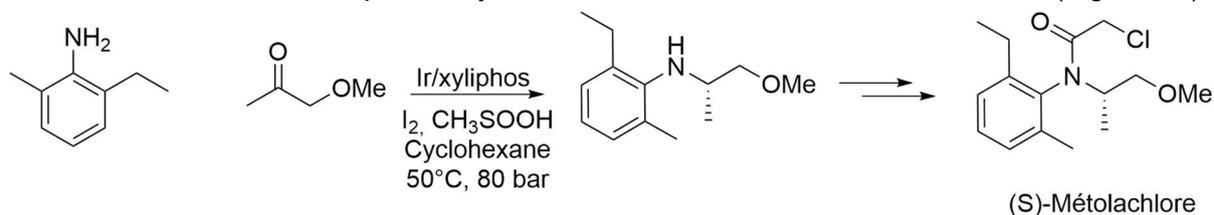


Figure I-9 utilisation d'une phosphine bidente lors de la synthèse de la Metolachlore

Les phosphines monodentes ferrocéniques ont également été utilisées en organocatalyse avec succès. A. Marinetti décrit la synthèse en 2008 d'une nouvelle famille de phosphines, les FerroPHANES,^[32-34] qui ont été largement utilisées en cyclisation [3+2] énantiosélective organocatalysée avec de très bons résultats (Figure I-10).^[35-37]

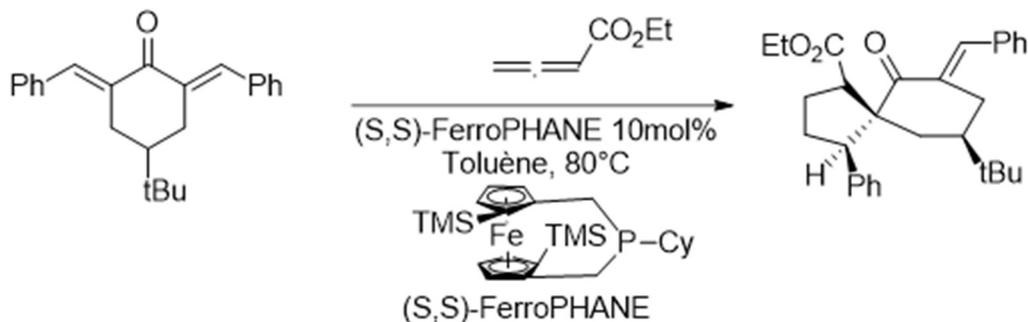


Figure I-10 exemple de l'utilisation du FerroPHANE en organocatalyse

En 1980, R. Noyori et H. Takaya ont décrit la synthèse d'une nouvelle famille de ligands à chiralité axiale dont le représentant le plus connu est la BINAP (Figure I-5).^[38] Ces ligands bidentes sont à l'origine d'avancées majeures en catalyse asymétrique de par leur utilisation fructueuse dans un large éventail de réactions catalytiques. Ces diphosphines sont chirales par l'atropoisomérisation du groupe binaphtyle. Plusieurs phosphines monodentes présentant ce type de chiralité ont également été développées, nous présenterons dans cette partie l'exemple de la BINEPINE.

Cette nouvelle famille a été décrite dans la littérature par S. Gladiali en 1994.^[39] Par la suite les groupes de M. Beller^[40,41] et M. Widhalm^[42] ont développé de nouvelles stratégies de synthèse permettant d'accéder efficacement à une vaste famille de ces ligands monodentes.^[43] Ces ligands ont été utilisés avec succès en hydrogénation asymétrique de

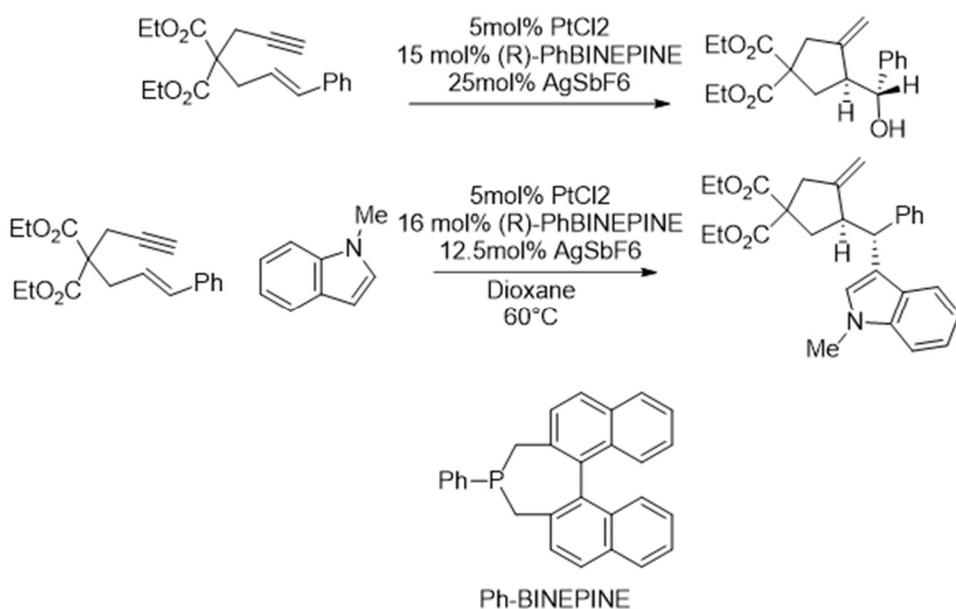


Figure I-11 cyclisation de 1,6-énynes utilisant la Ph-BINEPINE comme ligand métallique

précurseurs d'acides aminés catalysée par le rhodium (jusqu'à 95% e.e.).^[41,42] La Ph-BINEPINE a également été employée avec succès en cyclisation des 1,6-énynes (Figure I-11).^[44-46] En effet, en 2004, J.-P. Genêt, S. Gladiali et V. Michelet ont décrit pour la première fois l'utilisation de la PhBINEPINE en alcoycycloaddition et en hydrocycloaddition catalysées au platine. Dans cet exemple, cette phosphine a donné des excès énantiomériques largement supérieurs aux phosphines bidentes de référence. Le groupe de V. Michelet et J.-P. Genêt a également rapporté de très bons résultats (e.e. = 96%) dans la réaction d'hydroarylation-cycloisomérisation des 1.6-énynes.^[47,48]

Malgré ces avancées, la synthèse de nouveaux composés phosphorés chiraux, et en particulier la synthèse de phosphines chirales, reste toujours un véritable défi. Les exemples de phosphines chirales monodentes efficaces restent en effet limités. Cependant, ces dernières sont les ligands de choix, et se révèlent même indispensables dans certaines réactions catalytiques majeures. Les phosphines monodentes sont par exemple parfaitement adaptées pour les catalyses à l'or(I), où l'espèce active $[LAu]^+$ est un centre or(I) cationique à coordination linéaire stabilisé par un ligand monodente (phosphine, phosphite, phosphoramidite ou carbène N-hétérocyclique).^[44,49-54] Les diphosphines chirales se trouvent être également peu adaptées à l'organocatalyse.^[55] Face à ces limitations, il est nécessaire de poursuivre l'effort de recherche vers de nouveaux ligands monodentes performants en catalyse asymétrique.

1.2 Le phosphore en organocatalyse

Malgré une utilisation conséquente des phosphines comme ligands pour la catalyse métallique, les dérivés de phosphines ont beaucoup été utilisés comme centres catalytiques de réactions.

1.2.1 Phosphines achirales

C'est dans les années 1960 que des réactions pionnières de l'utilisation des phosphines en organocatalyse ont été découvertes. Nous pouvons notamment citer Price pour avoir effectué la première catalyse utilisant la triphenylphosphine permettant la formation d'une liaison carbone-carbone lors de l'hexamérisation de l'acrylonitrile^[56]. Peu après, Rauhut et Currier ont publié un exemple plus largement reconnu sur la synthèse du dialkyle de 2-méthylène-glutarates, et qui est désormais communément appelé la réaction de Rauhut-Currier^[57]. En 1968, Morita découvre également une réaction catalysée par une

trialkylephosphine entre des composés acryliques et des aldéhydes. Cette réaction est aujourd'hui connu comme la réaction de Morita-Baylis-Hillman (Figure I-12)^[58].

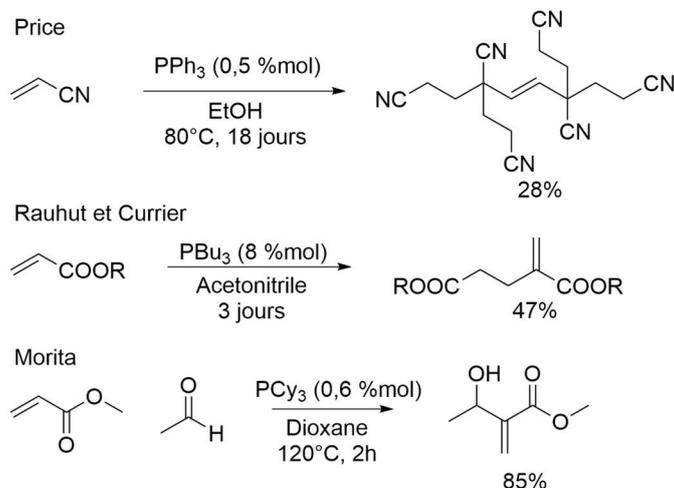


Figure I-12 réaction de Price (en haut), Rauhut et Currier (au centre) et Morita (en bas)

Il a fallu ensuite attendre 1995 pour voir un regain de l'utilisation de phosphine en organocatalyses avec les travaux de Lu portant sur l'annulation [3+2] catalysé par les phosphines pour l'obtention de dérivés cyclopenténiques (Figure I-13)^[59].

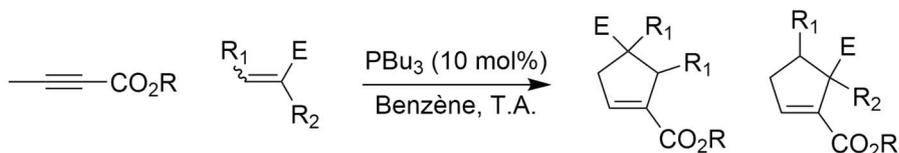


Figure I-13 représentation générale d'une annulation [3+2]

Depuis lors, les propriétés uniques et les potentiels des phosphines en catalyse ont finalement été grandement étudiés et démontrés. À ce jour, beaucoup de rapports sur la catalyse utilisant les phosphines se sont concentrés sur les réactions racémiques plutôt que sur les variantes asymétriques, cependant il existe quelques exemples utilisant des phosphines chirales afin d'obtenir des excès énantiomériques intéressants.

1.2.2 Phosphines chirales

Seulement deux exemples d'utilisations de phosphines chirales en catalyse ont été montré avant 2000. Les travaux de Vedejs sur le dédoublement cinétique d'alcools secondaires

catalysée par la phosphine chirale énantiopure **4** (Figure I-14)^[60], ou encore la cycloaddition [3+2] asymétrique de Zhang permettant d'obtenir un contrôle de stéréosélectivité, un excès énantiomérique de 88% et un rendement de 92% à température ambiante (Figure I-15)^[61].

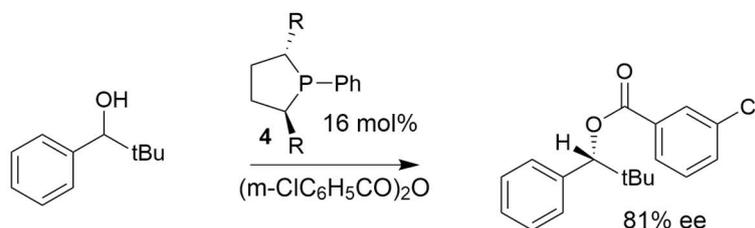


Figure I-14 utilisation d'une phosphine chirale pour le dédoublement cinétique

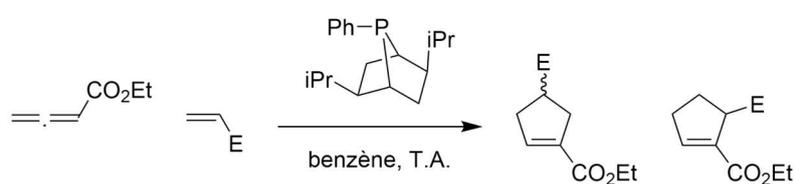


Figure I-15 cycloaddition [3+2] asymétrique de Zhang

Depuis 2000, la catalyse utilisant des phosphines énantiopures est devenue un outil commun dans la synthèse asymétrique. En effet, à la vue des résultats obtenus lors de l'utilisation des ligands de phosphines chirales dans la catalyse métallique, il n'est pas dénué de sens de voir des recherches utilisant ces ligands en catalyse asymétrique.

Comme précisé dans le chapitre « Les ligands phosphorés trivalent », la grande variété de fonctionnalisation des phosphines permet d'obtenir un vaste choix de phosphines facilement modulables afin d'obtenir des phosphines chirales efficaces.

1.2.3 Réaction avec des alcènes activés et réaction de Morita Baylis Hillman

Le rapport fondateur de Morita dans les années 1960, plus tard connu sous le nom de réaction MBH, est un exemple de réaction catalysée par une phosphine utilisant des alcènes activés. Les différentes réactions connues utilisant des alcènes activés sont représentées en figure I-16. Le mécanisme de réaction commence par une addition de phosphine sur les alcènes activés pour fournir un intermédiaire zwitterionique phosphonium, qui peut se condenser avec un aldéhyde ou une imine, conduisant à la formation éventuelle d'adduits MBH ou aza-MBH (1). Si le partenaire électrophile est un alcène activé, la réaction de Rauhut-Currier aurait alors lieu (2). En présence de pronucléophiles, la nature basique des intermédiaires zwitterioniques

pourrait être utilisée pour déprotoner le pronucléophiles, conduisant au produit d'addition de Michael (3).

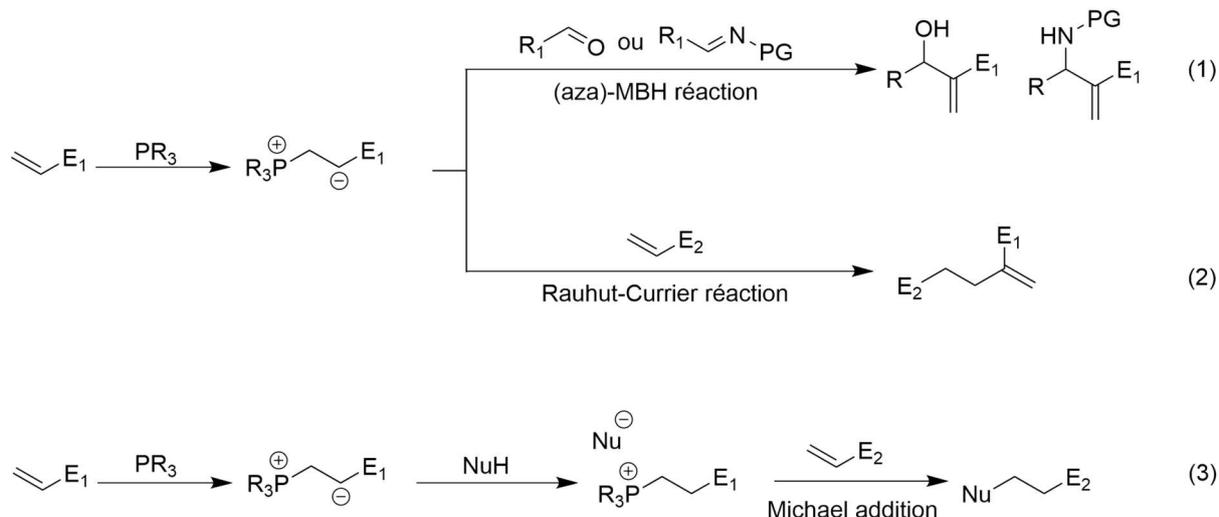


figure I-16 Les différents mécanismes contenant des alcènes activés par une phosphine

Par rapport à la plupart des substrats alléniques employés dans la catalyse par une phosphine, les adduits de Morita-Baylis-Hillman (MBH) sont facilement accessibles, avec une bonne stabilité chimique et une grande diversité structurale ; par conséquent, ils détiennent d'énormes potentiels de catalyse et de synthèse asymétriques pratiques. Les carbonates de MBH sont de loin les adduits de MBH les plus utilisés dans la catalyse de la phosphine. L'attaque nucléophile du phosphore sur les carbonates MBH donne des sels de phosphonium et génère in situ un anion tert-butoxyde. La déprotonation ultérieure donne lieu à la formation d'espèces d'ylures, qui peuvent subir des réactions d'annulation avec des partenaires de réaction convenablement conçus (Figure I-17, 1 et 2). Une autre réaction courante pour les

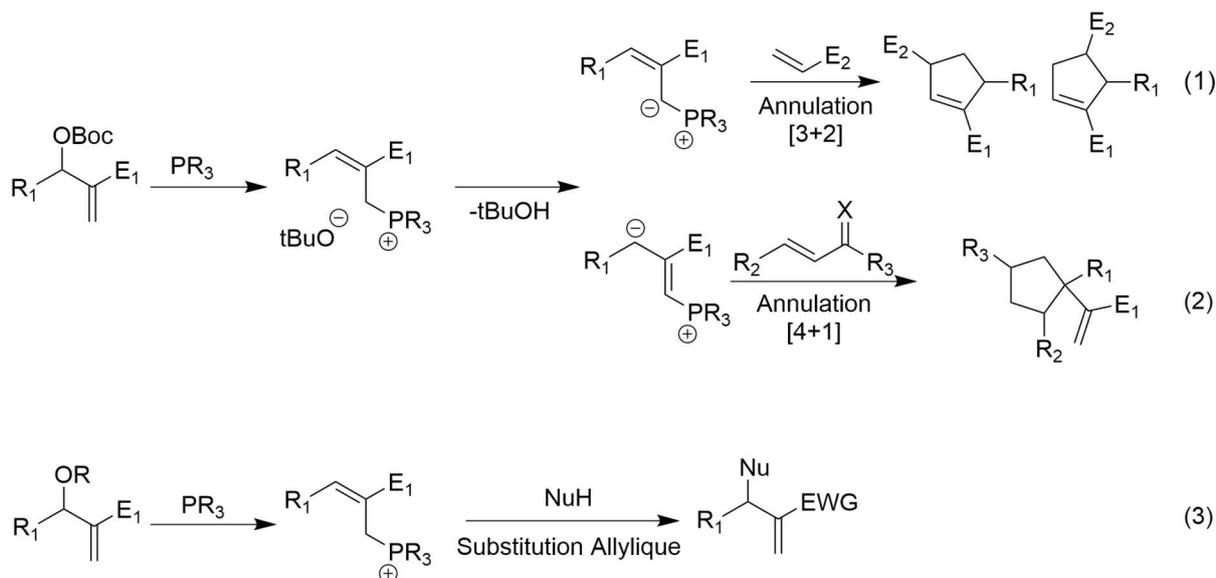


Figure I-17 exemple de mécanismes utilisant des carbonates de Morita-Baylis-Hillman

adduits MBH est la substitution allylique, généralement supposée se produire via une voie en cascade $S_N2'-S_N2'$, qui est initiée par une attaque de phosphine nucléophile (3).

I.3 La chimie supramoléculaire

La chimie moléculaire, qui a vu le jour avec la synthèse de l'urée par F. Wöhler en 1829, est la science de l'étude des molécules élémentaires biologiques, organiques, ou inorganiques.^[62] La chimie moléculaire est basée sur la transformation précise et contrôlée de liaisons covalentes permettant d'obtenir des structures moléculaires de plus en plus complexes.

La curiosité et l'envie d'expliquer des phénomènes physico-chimiques jusque-là non définis, notamment dans la chimie du vivant, ont permis aux chercheurs de découvrir l'existence d'autres types d'interactions que les liaisons covalentes. En effet, des processus biologiques tels que la fixation de substrat sur une protéine, des assemblages enzymatiques ou encore la structure de l'ADN mettent en jeu des interactions plus faibles que les liaisons covalentes. J-M. Lehn définira, en 1978, une nouvelle discipline de la chimie, la chimie supramoléculaire, comme étant « *la chimie des interactions moléculaires, des associations de deux ou plusieurs espèces chimiques, des complexes, et de la liaison intermoléculaire* ». ^[63] Ces termes très génériques regroupant en fait un très grand nombre d'interactions attractives et répulsives, une grande partie du travail dans ce domaine consiste à comprendre ces forces et à découvrir leurs différentes origines. De nombreux types d'interactions ont ainsi été mis en évidence entre différentes fonctions, mettant en jeu différents ordres de grandeur d'énergies allant de 1 kJ.mol^{-1} à 350 kJ.mol^{-1} (Tableau I-1)

La plupart de ces interactions apparaissent par la présence de charges et/ou de moments dipolaires et quadripolaires. Ces phénomènes électrostatiques jouent donc un rôle primordial dans les phénomènes d'interactions entre composés. L'effet hydrophobe, qui se rapporte à l'agrégation des composés apolaires et à leur exclusion des solvants aqueux, a également été introduit dans ce tableau car il joue aussi un rôle clé dans les phénomènes de reconnaissance moléculaire (en milieu aqueux).^[64]

Les interactions résumées dans le Tableau I-1 constituent donc des outils que le chimiste supramoléculaire pourra s'approprier pour faire des constructions toujours plus complexes. La découverte successive de ces interactions, au cours des cinquante dernières années, et le perpétuel approfondissement de nos connaissances à leur sujet ont fait que la chimie supramoléculaire s'est intensément développée. ^[64]

Tableau I-1 récapitulatif des interactions faibles de la chimie supramoléculaire

Type de liaison de la chimie supramoléculaire	Description des interactions	Energie de liaison (kJ.mol ⁻¹)
Van der Waals	Interaction de Keesom entre dipôles permanents Interaction de Debye entre dipôles permanents et dipôles induits Interaction de London entre dipôles instantané	1-10
π-π	Interaction électrostatique deux noyaux aromatiques	1-50
XH-π	Interaction entre un atome d'hydrogène lié à un atome électronégatif et un noyau aromatique	5-20
π-cation	Interaction électrostatique entre une charge positive et un système π riche en électron	5-80
π-anion	Interaction électrostatique entre une charge négative et un système π appauvri en électron	5-80
Liaison hydrogène	Interaction entre un atome d'hydrogène lié à un atome électronégatif avec une espèce riche en densité électronique	5-120
Liaison halogène/ chalcogène	Interaction entre un atome d'halogène/chalcogène électrodéficient avec une espèce riche en densité électronique	50-180
Ion-Dipôle	Interaction électrostatique résultant d'un alignement entre un dipôle et une charge	50-200
Ion-Ion	Interaction coulombienne entre charge positive et négative	100-350

Depuis la découverte de ce nouveau type d'interactions, la chimie supramoléculaire ne cesse de se développer. La compréhension de ces processus permet aujourd'hui d'intervenir dans

des domaines très variés comme l'élaboration de nouveaux matériaux, la synthèse organique, la catalyse, la physique et la biologie.

Si l'on s'intéresse aux objets manipulés, la chimie supramoléculaire peut se diviser en deux sous-parties qui se recoupent partiellement : l'étude des supermolécules et l'étude des assemblages supramoléculaires.^[65]

1.3.1 Les supermolécules

Les supermolécules sont définies comme l'association intermoléculaire de quelques molécules. En 1974, D.J. Cram a défini deux types de comportements caractéristiques au sein de ces complexes supramoléculaires : les composés dits « hôtes » ou « récepteurs » qui vont posséder des sites de coordination convergents et les composés dits « invités » ou « substrats » dont les sites de coordination vont diverger.^[66] Un des exemples les plus connus est le complexe 18C-6@K⁺ obtenu par C. J. Pedersen où l'éther couronne tiens le rôle de récepteur pour l'ion potassium qui est donc le substrat.

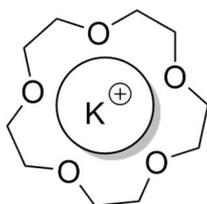


Figure I-18 éther couronne encapsulant un ion potassium

Les protéines sont un très bel exemple de supermolécule et sont une source d'inspiration pour beaucoup de chimistes. Elles peuvent être décomposées en différents niveaux de complexité appelées structures primaires, secondaires, tertiaires et quaternaires, ce qui leur confère une structure tridimensionnelle très précise. La diversité et la sophistication de ces structures leur permettent d'avoir de nombreuses propriétés assurant les différentes tâches nécessaires au fonctionnement des organismes vivants.

En effet, les protéines sont des molécules hôtes capables de reconnaître sélectivement certains substrats en solution. Cela est dû à leur structure tridimensionnelle complexe qui possède une cavité hydrophobe complémentaire à certaines molécules invitées. Cette sélectivité permet aux protéines d'effectuer de nombreuses fonctions dans les organismes vivants, comme le transport de composés (transport de dioxygène dans le sang par l'hémoglobine ou transport d'ions à travers des membranes par des canaux ioniques) ou le transfert d'information (communication intercellulaire à l'aide des récepteurs d'hormones ou transfert de l'influx nerveux à l'aide de récepteurs de neurotransmetteurs).

Les protéines enzymatiques peuvent également interagir spécifiquement avec certains substrats. Cependant, leur poche hydrophobe présente en plus un site réactif capable de les transformer chimiquement selon un processus catalytique hautement sélectif et efficace.

Enfin, les protéines motrices, sont capables de transformer de l'énergie chimique en travail efficace pour effectuer des mouvements linéaires ou rotationnels.^[67,68] Elles jouent ainsi un rôle clé dans la contraction des muscles (myosines), elles peuvent se déplacer le long de microtubules (kinésines) et participer au déplacement cellulaire (dynéines). L'idée de développer des machines moléculaires synthétiques fut proposée il y a plus de cinquante ans par R. Feynman, ce concept montre un engouement grandissant au cours de ces trente dernières années.^[69-72] Depuis la première génération de machines moléculaires basées sur la photo-isomérisation des azobenzènes,^[73-75] de nombreux commutateurs moléculaires ont été développés. Nous pouvons par exemple citer la création de rotors unidimensionnels,^[76-78] de ciseaux moléculaires,^[79] de stations et d'ascenseurs moléculaires, capables de se déplacer selon une certaine direction le long d'un fil,^[80-82] et de muscles artificiels.^[83-86] La plupart de ces composés reposent sur des architectures supramoléculaires comme les rotaxanes, les caténanes ou les nœuds moléculaires^[87]. La Figure I-19 donne ainsi un exemple de station moléculaire synthétisée par le groupe de D. Leigh.^[88] Dans le caténane représenté, le complexe de palladium(II) tétravalent est substitué par du cobalt (III) qui est hexavalent. Lorsque le métal présent dans le complexe est le palladium, la conformation préférentielle sera celle permettant une coordination du métal sous sa forme tétraédrique et se placera sur la partie droite du macrocycle. Cependant lorsque le palladium (II) sera remplacé par le cobalt (III), cela modifiera la conformation du caténane afin que le site de coordination du métal se déplace sur la station présentant une possibilité de coordination hexaédrique, c'est à dire sur

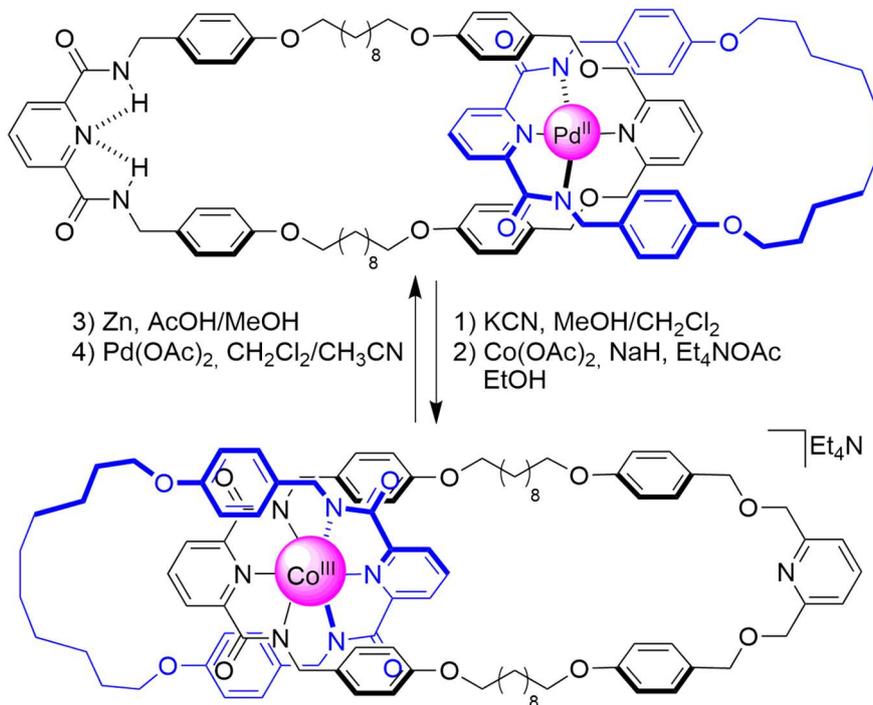


Figure I-19 représentation d'une station moléculaire

la partie gauche. Ce mouvement est réversible si l'on substitue à nouveau le cobalt (III) présent par du palladium (II).

Un autre exemple de moteur moléculaire est les muscles moléculaires artificiels développés par le groupe de J. Fraser Stoddart basés sur des structures rotaxanes greffées sur des surfaces d'or. La Figure I-20 montre que par oxydation et réduction du complexe greffé, les

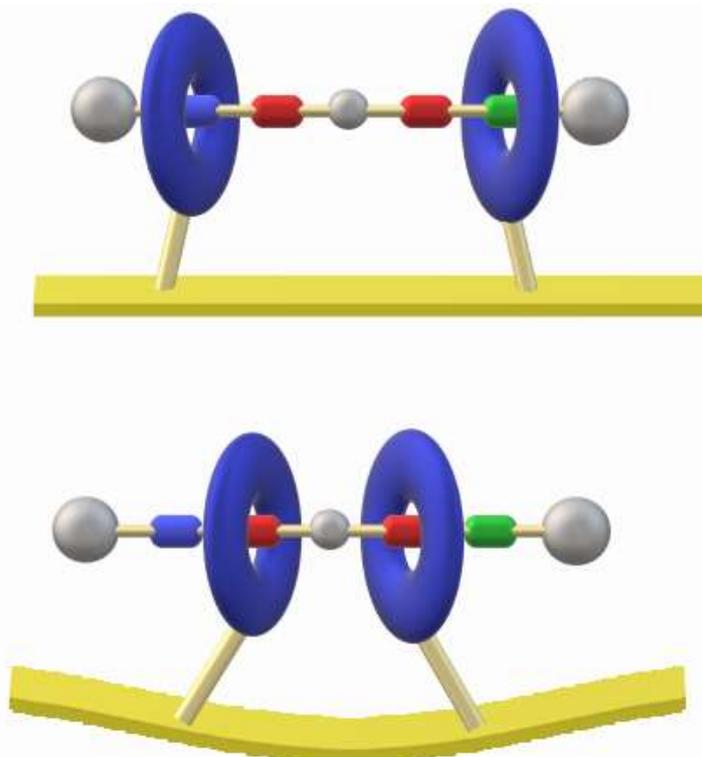


Figure I-20 représentation simplifiée de la contraction d'un muscle moléculaire

parties cycliques vont se déplacer le long de la partie linéaire et des contractions et décontractions de la surface d'or sont alors observées.^[89]

1.3.2 Les assemblages supramoléculaires

Les assemblages supramoléculaires sont quant-à-eux définis comme des entités polymoléculaires résultant de l'association intermoléculaire de plusieurs composants complémentaires et possédant un ordre microscopique.

Contrairement aux supermolécules, il n'y a donc pas de molécule hôte ou invitée. L'idée de tels assemblages provient également de la nature qui utilise de tels systèmes de manière très élégante, comme la double hélice de l'ADN qui est un exemple d'assemblage de deux composés complémentaires. Cette complémentarité est responsable de la stabilité de l'édifice. Cependant, l'utilisation d'interactions non-covalentes offre une certaine dynamique au système

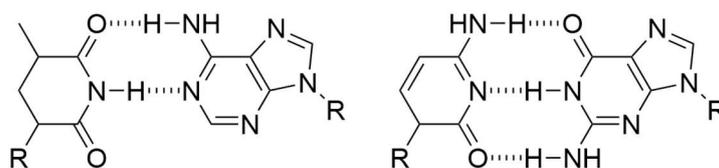


Figure I-21 complémentarité des bases azotées structurant l'ADN

qui lui offre une réversibilité qui couplée à la stabilité thermodynamique de la structure double hélice, permettent de corriger d'éventuelles erreurs d'association afin d'obtenir la structure désirée de l'ADN, malgré sa complexité structurale.^[64,90] Le caractère "supramoléculaire" de ces assemblages est donc à la base de leurs propriétés.

Les vastes possibilités de cette chimie ont permis de développer des structures complexes comme les hélicates^[91,92] ainsi que de nouveaux domaines de recherche comme la topologie moléculaire avec les caténanes, les rotaxanes et les noeuds.^[93,94] Cependant, cela a aussi permis d'apporter un nouveau regard dans certains domaines existants, notamment la reconnaissance moléculaire. En effet, de nouveaux récepteurs ont été bâtis à l'aide d'interactions faibles (tennisball, softball, capsules de cavitand...)^[95,96] ou de liaisons de coordination (cages M_4L_6 , M_6L_4 , carrés et boîtes moléculaires...)^[97-100] et ont montrés des propriétés particulièrement intéressantes.

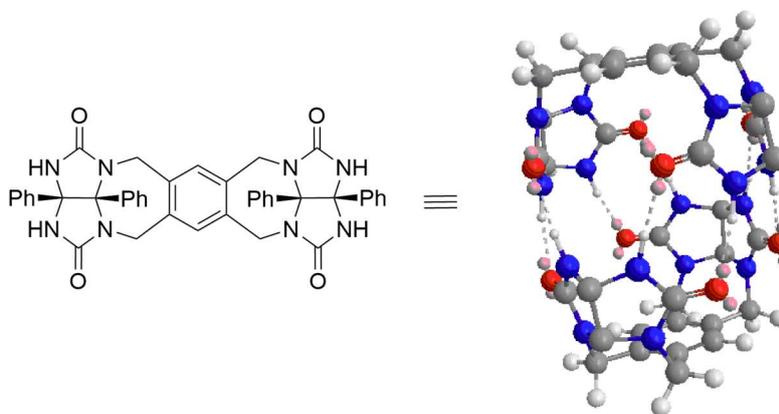


Figure I-22 représentation d'un dimère supramoléculaire appelé « tennisball »

Les nœuds moléculaires sont des de très bons exemples à étudier de cette chimie. Les travaux de S. Goldup, D. Leigh ou encore J. Beves, pour ne citer qu'eux, sur l'effet « template » de différents anions métalliques pour l'obtention de nœuds, de double hélice ou de rotaxanes ont montré des résultats nouveaux pour la compréhension des propriétés structurales de l'ADN ou encore des protéines mais également des nouveaux modèles pour la reconnaissance d'anion, la catalyse asymétrique et les machines moléculaires.^[101,102]

I.4 La catalyse supramoléculaire

I.4.1 Le vivant, une source d'inspiration inépuisable

Avec cette nouvelle vision apportée par la chimie supramoléculaire et les recherches qui en ont découlées, notamment sur les structures complexes issu du vivant, le but a très rapidement été de comprendre et de reproduire de telles architectures et des analogues constitués d'acides aminés non naturels ont été, dans un premier temps, synthétisés. De nouvelles structures ont ainsi été découvertes, mettant par exemple en évidence en 1996 que les hélices de β -peptides sont plus stables que leurs homologues naturels.^[103,104] Parallèlement, une

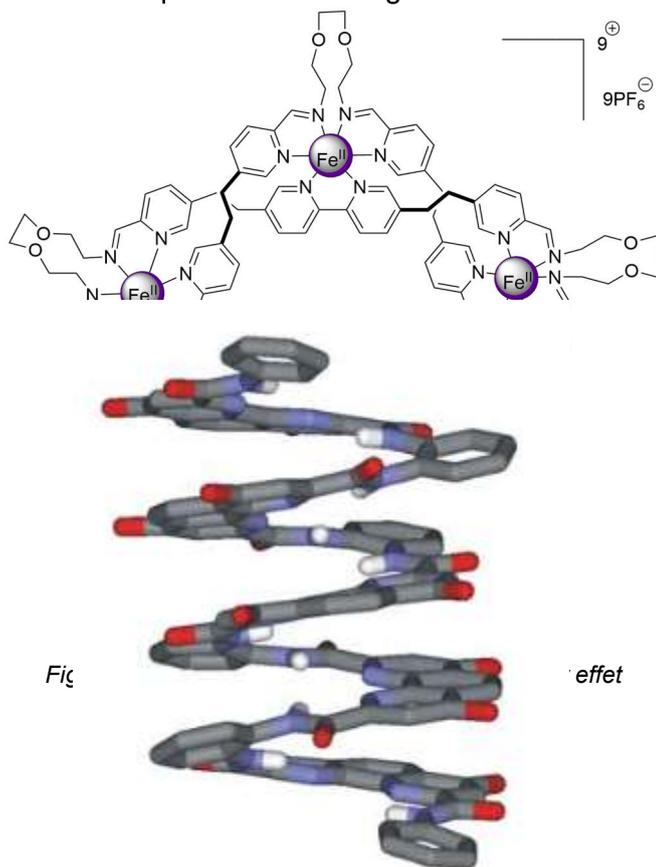


Figure I-24 représentation d'un foldamère

approche totalement abiotique, utilisant de nouvelles briques élémentaires synthétiques s'est développée. De nombreux polymères artificiels pouvant également se replier pour former des architectures supramoléculaires – et nommés foldamères – ont ainsi été créés.^[105,106] Ces nouvelles architectures ont permis tout d'abord de découvrir des motifs de repliement

inexistants au sein des biopolymères, comme des structures en colonne,^[107] des noeuds^[108] ou de nouvelles hélices.^[109]

Il a donc été convenu de tous que la création de catalyseurs bioinspirés présentait de grands enjeux en chimie supramoléculaire. La synthèse d'enzymes artificielles a entraîné le développement de la catalyse supramoléculaire.^[110-112] Des catalyseurs en milieu confiné possédant un complexe métallique actif^[113,114] ont été décrits ainsi que des catalyseurs purement organiques se rattachant à l'organocatalyse.^[115-118] Quelle que soit l'approche choisie, l'utilisation d'une poche hydrophobe permet des interactions faibles avec les réactifs et une désolvatation de ces derniers. Les récepteurs utilisés doivent donc présenter à la fois des propriétés de reconnaissance et des propriétés catalytiques. Deux approches peuvent alors être adoptées : la complexation simultanée de plusieurs réactifs dans un récepteur polytopique ou l'utilisation d'un récepteur possédant un site catalytique proche d'un site de reconnaissance. Elles ont toutes deux un effet important sur la cinétique de la réaction qu'elles catalysent puisqu'elles permettent le rapprochement des réactifs dans la cavité, et donc un accroissement local de la concentration. Cependant, la conception des récepteurs supramoléculaires présente des difficultés pour une application en catalyse car, en plus d'être complexés, les substrats nécessitent d'avoir une orientation favorable pour pouvoir réagir entre eux. Pour montrer les intérêts des entités supramoléculaires en catalyse, ceux-ci ont alors été utilisés pour la catalyse de réactions de Diels-Alder,^[117-119] d'hydrolyse,^[120] de photoisomérisation,^[121] voire des réactions énantiosélectives.^[122,123] Pour exemplifier cela, nous nous intéresserons aux travaux effectués par le groupe de J. Rebek sur la catalyse d'une cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'azoture de phényle et l'acétylène au sein d'un cavitand (Figure I-25). L'effet hydrophobe et les liaisons faibles entre les différents noyaux aromatiques forcent les parties aromatiques à se mettre préférentiellement dans les cavités des résorcinarènes et lorsque les deux de ces unités se positionneront sous la forme dimérique, l'alcyne et l'azoture seront contraints de se faire face, ce qui aura pour effet d'améliorer la cinétique initiale de la réaction d'un facteur de 240, tout en obtenant une excellente régiosélectivité en faveur de l'isomère 1,4.^[116] Cependant, la formation de la liaison covalente

dans le produit stabilise le complexe hôte-invité, ce qui crée une inhibition du catalyseur au cours de la réaction.

La combinaison d'un site de reconnaissance et d'un site catalytique métallique est également utilisée dans les catalyseurs supramoléculaires. Ils miment alors les enzymes en utilisant le site de complexation comme cavité enzymatique et le site catalytique comme cofacteur. Ces récepteurs sont utilisés entre autres pour la catalyse de réactions d'hydrolyse,^[114] d'oxydation,^[124,125] de polymérisation^[126] ou de cyclisation.^[127] Des effets de confinement au sein de la cavité permettent alors d'avoir de bonnes propriétés catalytiques par rapport aux complexes métalliques analogues libres, comme avec le catalyseur proposé par le groupe de M. Costas et X. Ribas (Figure I-26). Ils ont montré que l'encapsulation d'un catalyseur de rhodium (I) chiral dans une cage constituée de porphyrine de zinc (II) permettait de réaliser l'hydroformylation du styrène avec une excellente régiosélectivité et une bien meilleure stéréosélectivité par rapport au complexe métallique non encagé.^[128] La cage joue ainsi le rôle de seconde sphère de coordination aux propriétés semblables à celles d'une cavité enzymatique.

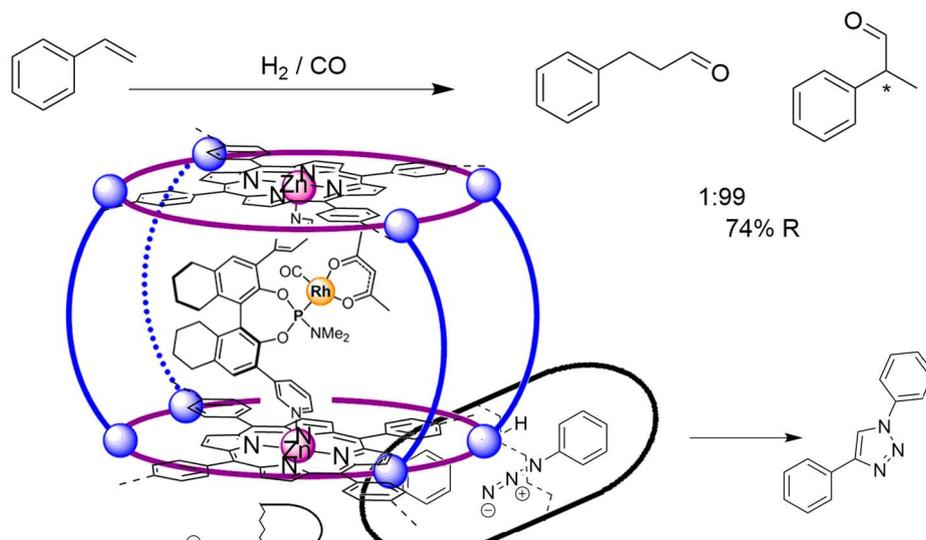


Figure I-26 hydroformylation du styrène assisté par une métallo-cage

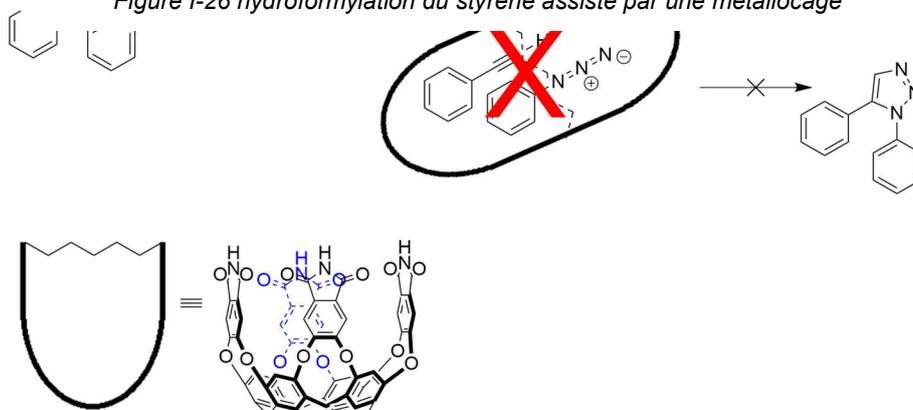


Figure I-25 utilisation d'un cavitant pour une cycloaddition 1,3-dipolaire

Le groupe de R.J.M. Nolte a travaillé sur un système permettant l'époxydation d'alcènes par des catalyseurs porphyriniques de manganèse (Figure I-27) en présence d'ions hypochlorites

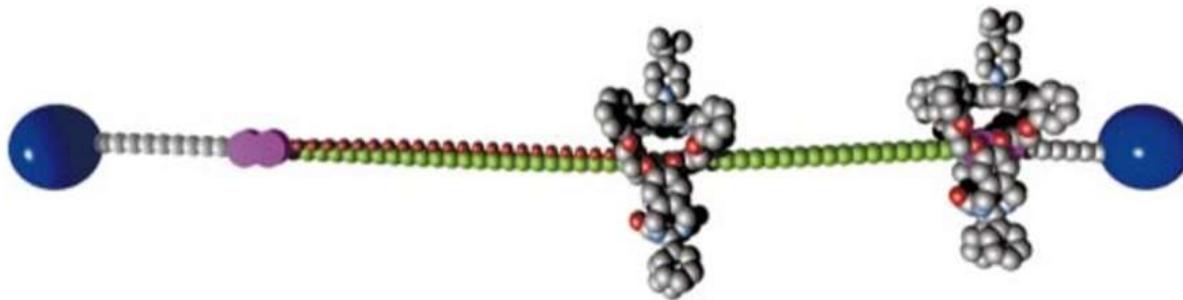


Figure I-27 époxydation du polybutadiène par un catalyseur porphyrinique

ou de PhIO comme donneurs d'oxygène. Dans ce catalyseur, le centre métallique est surmonté d'une poche hydrophobe formée par l'ajout d'un clip moléculaire, l'autre face de la porphyrine étant bloquée par un équivalent de *t*-butylpyridine (l'encombrement de la pyridine l'empêchant de se complexer dans la cavité). R.J.M. Nolte a alors montré que la réaction s'effectuait au sein de la cavité et que cela avait tout d'abord un impact sur la stéréochimie de la réaction. En effet, le *trans*-stilbène est oxydé deux fois plus rapidement que l'isomère *cis* car sa géométrie linéaire facilite son insertion dans la cavité.^[129,130] Ce complexe supramoléculaire a ensuite été utilisé comme mime d'enzymes processives (comme l'ADN polymérase) qui sont capables d'accueillir la chaîne d'un biopolymère dans leur cavité et de le parcourir en transformant progressivement les fonctions chimiques présentes. L'époxydation du polybutadiène a ainsi été réalisée de manière efficace et stéréosélective, et différentes expériences de contrôle ont permis de prouver que cette réaction opérait bien dans la cavité du catalyseur.^[113]

Breslow et ses collègues ont été les premiers à utiliser les cyclodextrines (CD) comme récepteurs supramoléculaires,^[131,132] et ont conçu des catalyseurs décorés de CD pour contrôler la sélectivité du site d'oxydation C-H. Le complexe de métalloporphyrine a été sélectionné comme site catalytique, et des fragments *tert*-butylphényle ont été ajoutés au

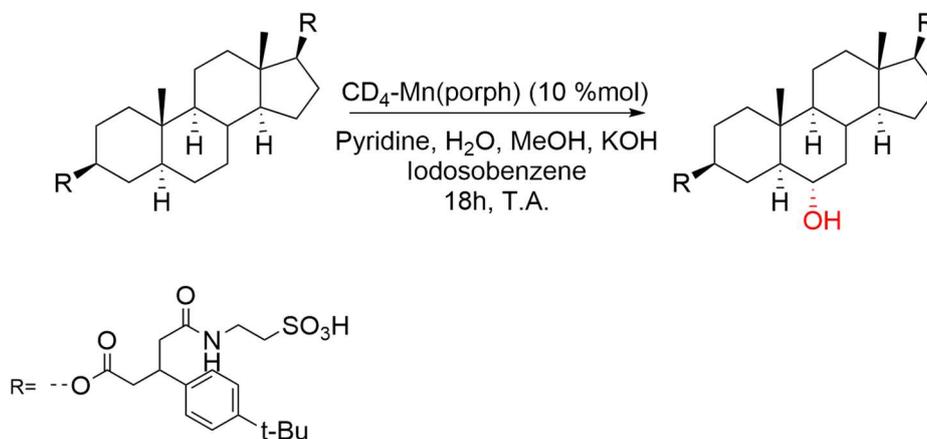


Figure I-28 oxydation régiosélective par une métalloporphyrine dans un milieu aqueux

substrat en tant que groupes de liaison dans l'eau.^[133] Dans un premier temps, les auteurs ont étudié le dérivé d'hydroxylationofadihydrostilbène avec PhIO. Le CD₄-Mn(Porph) (Figure I-29) soluble dans l'eau était un catalyseur très actif.^[134] La liaison du substrat aux motifs de reconnaissance du catalyseur était essentielle pour afficher une telle activité.

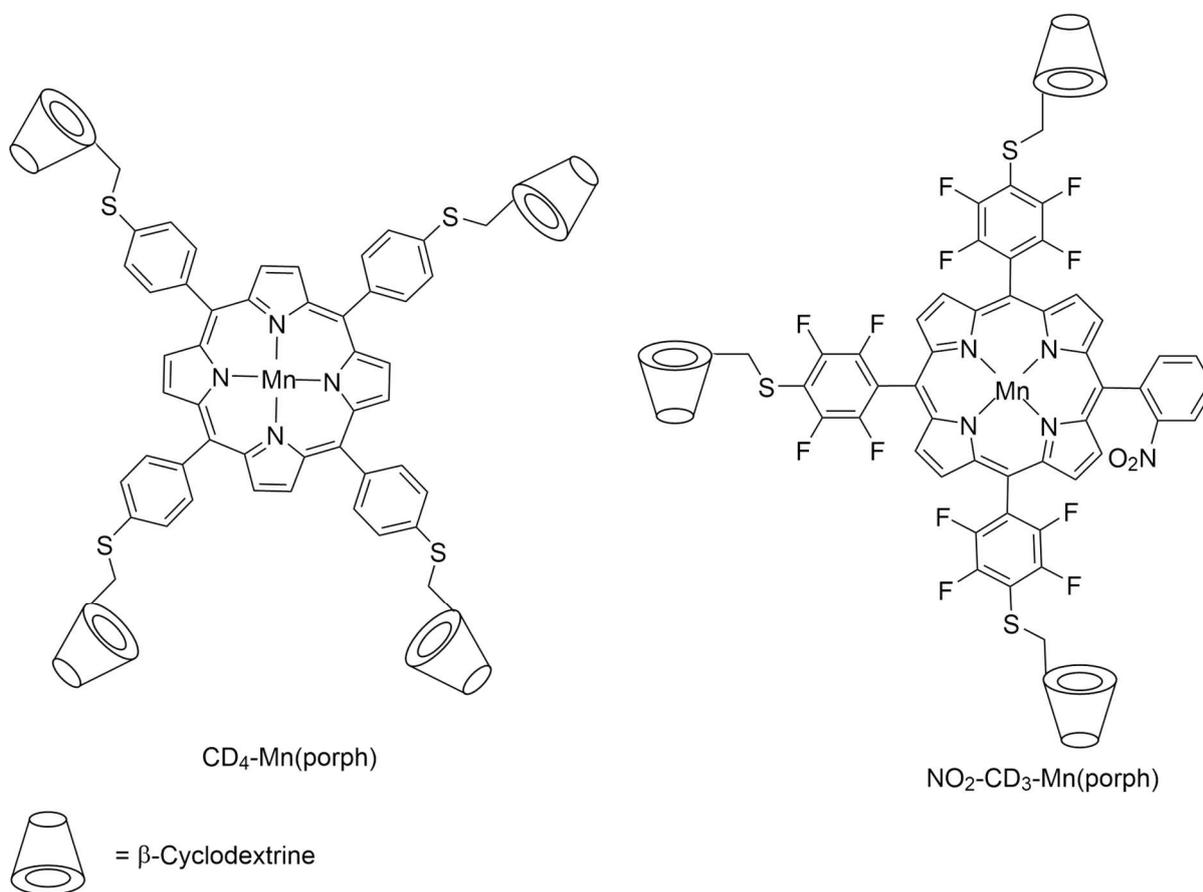


Figure I-29 représentations des métalloporphyrines utilisés pour l'oxydation régiosélective dans l'eau

Le groupe a ensuite décrit l'oxydation C-H hautement sélective du substrat stéroïdiens. Deux groupes de liaison (portant un motif de liaison tert-butyl-phényle et un résidu sulfonate pour assurer la solubilité dans l'eau) ont été attachés à un androstanediol (Figure I-30). Ce composé se lie fortement à la porphyrine à travers les cyclodextrines. Les calculs de mécanique moléculaire ont montré qu'une seule la face pointe vers le plan de la porphyrine. La géométrie rigide de l'adduit substrat-catalyseur, avec deux points d'ancrage, empêche la rotation du substrat et l'oxydation et la suroxydation des liaisons C-H.

Les modifications structurales ont permis d'obtenir le catalyseur fluoré NO₂-CD₃-Mn (Porph) (Figure I-29)^[135] et a permis d'améliorer l'activité catalytique jusqu'à 3000 TON. Ensuite, une enquête sur le co-ligand lié à la face de porphyrine opposée par rapport au substrat a été entreprise.

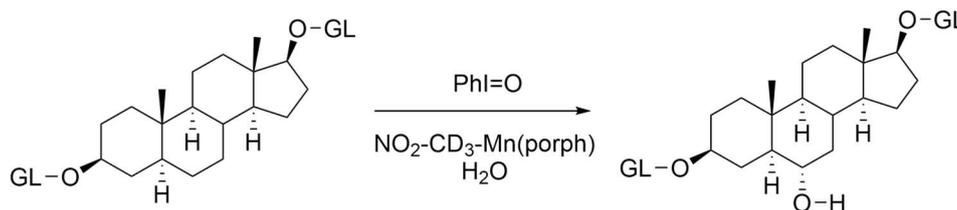


Figure I-30 amélioration de l'oxydation régiosélective par une métalloporphyrine dans un milieu aqueux

La diversité des catalyseurs pouvant ainsi être imaginés dépend non seulement des métaux susceptibles d'être complexés mais aussi de toutes les structures de récepteurs pouvant être synthétisées. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés, au cours de cette thèse, à l'étude de supermolécules que sont les hémicryptophanes développés dans notre groupe de recherche.

I.5 Les hémicryptophanes

I.5.1 L'évolution du CTV jusqu'à l'hémicryptophane

Les cryptophanes sont des macromolécules constituées de deux sous-unités identiques de symétrie C₃ appelées cyclotrivrérylènes (CTV). Cette entité, dont la structure générique est donnée Figure I-31, fut synthétisée pour la première fois en 1909 par A.J. Ewins bien que celui-ci proposa une structure erronée pour son produit.^[136]

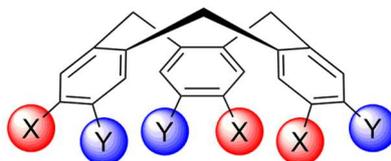


Figure I-31 structure générale d'un CTV

Ces composés présentèrent alors un certain intérêt grâce à leur capacité à s'associer à de petites molécules. Cependant, ce n'est que cinquante ans plus tard que la véritable structure fut établie grâce à la RMN et à la diffraction des rayons X.^[137] Depuis, la synthèse de CTV fonctionnalisés s'est fortement développée et a permis la création de deux grandes classes de récepteurs :

- Les cryptophanes, dont le terme a été introduit par A. Collet au début des années 1980, sont constitués de deux unités CTV se faisant face. Le premier composé de cette classe fut synthétisé en 1981 et ils ont pu être utilisés pour la complexation de nombreux substrats tels que des petites molécules neutres, des atomes de Xénon ou des ions alkylammoniums.^[137-140]

140]

- Les hémicryptophanes, qui sont quant à eux constitués d'une sous-unité CTV reliée par trois bras espaceurs à une deuxième sous-unité complexante différente (mais généralement aussi

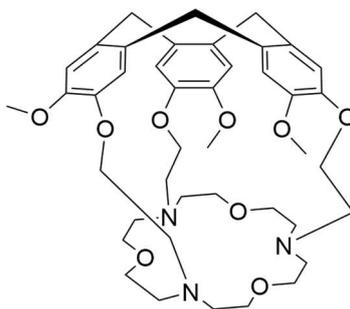


Figure I-32 structure du spéléand

de symétrie C_3) : ce sont donc des récepteurs hétéroditopiques. Le premier composé fut obtenu en 1982 par A. Collet et J.-M. Lehn en couplant une sous-unité CTV avec un éther-couronne, et fut nommé spéléand (Figure I-32).^[141]

Ce n'est qu'en 1996 qu'André Collet introduisit le terme d'hémicryptophane car très peu d'exemples de ces composés avaient été obtenus entre-temps.^[142] Il aura donc fallu attendre la fin des années 1990 et le début des années 2000 pour voir apparaître de nouveaux récepteurs sous l'impulsion des groupes de J.-P. Dutasta (Figure I-33 **H1** et **H2**), F. Diederich, L.A. Wessjohann et I. Jabin (**H3**).^[143-147] Ces composés ont tous été obtenus sous forme racémique sauf **H2** dont quatre stéréoisomères ont été séparés.^[143,148]

I.5.2 La synthèse des hémicryptophanes

L'unité cyclotriphénylène constitue donc le groupe caractéristique des hémicryptophanes et des cryptophanes. La synthèse de cette entité macrocyclique ainsi que le moment de sa formation vont donc être des points importants des schémas synthétiques envisagés.

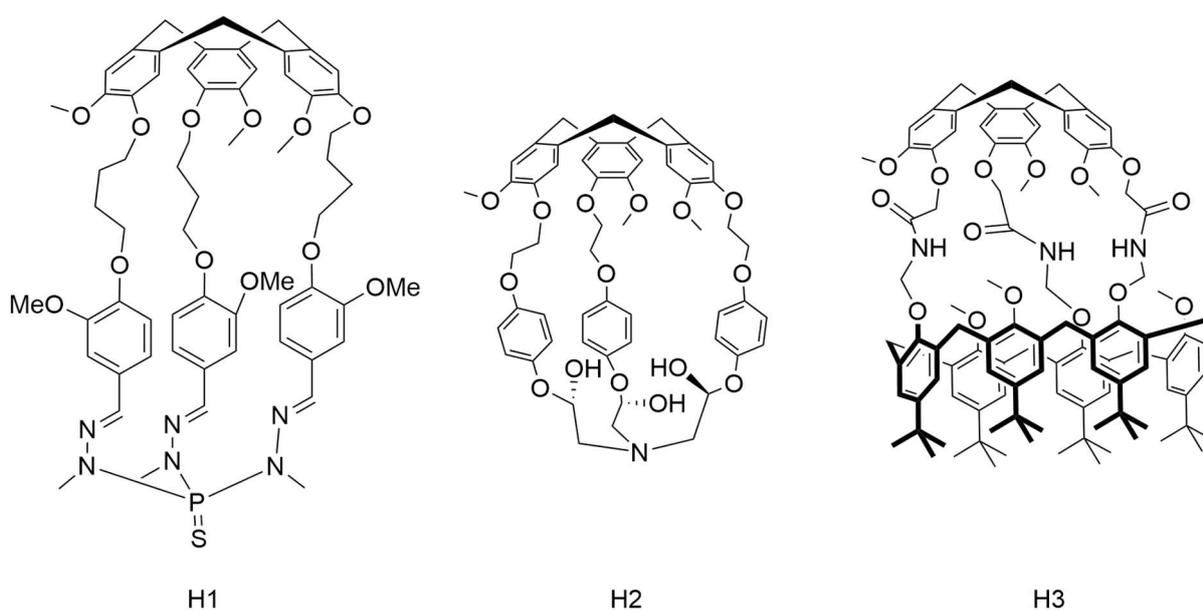


Figure I-33 représentation de trois hémicryptophanes notables

I.5.2.1 Synthèse des cyclotrivératrylènes

La synthèse de CTV s'effectue en une étape lors de laquelle un alcool benzylique 3,4-disubstitué est transformé en son trimère cyclique en milieu acide (Figure I-34). Cette réaction repose sur trois substitutions électrophiles aromatiques sur les positions 6 des cycles benzéniques et requiert ainsi certaines conditions au niveau du choix des substituants X et Y du réactif. Tout d'abord, le substituant X se doit d'être fortement électrodonneur pour favoriser l'attaque en position *para*. Le rôle du substituant Y repose quant à lui plus sur sa simple présence que sur sa nature puisqu'il sert à limiter les réactions parasites sur la position 4. Il est ainsi généralement électrodonneur mais un groupement faiblement électroattracteur peut également être convenable tant qu'il ne désactive pas trop le cycle aromatique. Des groupes éther, sulfures, halogènes et amines sont ainsi généralement utilisés pour X et Y.^[137] Il est de plus intéressant d'utiliser des groupements X et Y différents de manière à aboutir à des CTV chiraux. Les deux conformations énantiomères *M* et *P* ne se racémisant que très lentement à

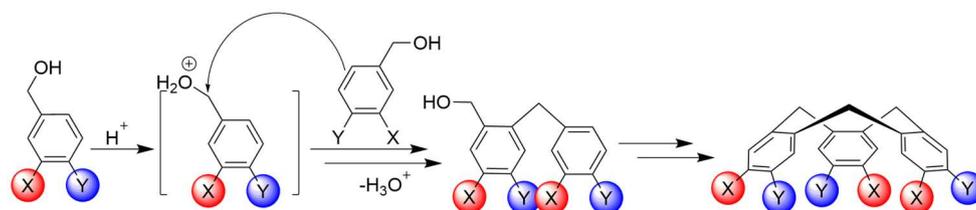


Figure I-34 mécanisme de réaction pour la synthèse du CTV

température ambiante (barrière d'activation de l'inversion de l'ordre de 110-120 kJ.mol⁻¹ et $t_{1/2}$ de l'ordre de plusieurs mois à 298K), ces composés peuvent être obtenus énantiomériquement purs grâce à l'utilisation d'une HPLC chirale.

Cette réaction peut alors être catalysée par différents acides, que ce soit des acides de Brønsted (HCOOH, HClO₄, AcOH) ou des acides de Lewis (Sc(OTf)₃). L'utilisation d'un excès d'acide formique pur ou d'une quantité catalytique de triflate de scandium dans le dichlorométhane ou l'acétonitrile donnent généralement des bons rendements ainsi que des purifications plus simples et des conditions plus douces que celles utilisant des acides forts.^[149] À présent, ces conditions sont les plus communément utilisées dans la littérature pour la formation des unités CTV.^[150]

I.5.2.2 Synthèse des hemicryptophanes

Ces récepteurs sont des composés au minimum macrotricycliques. Leurs voies de synthèse contiennent donc différentes étapes de macrocyclisation – comme la formation de l'unité

cyclotrivratriylène qui sont souvent couteuses en termes de rendement global. Par analogie avec les cryptophanes, plusieurs voies peuvent être envisagées (Figure I-35).

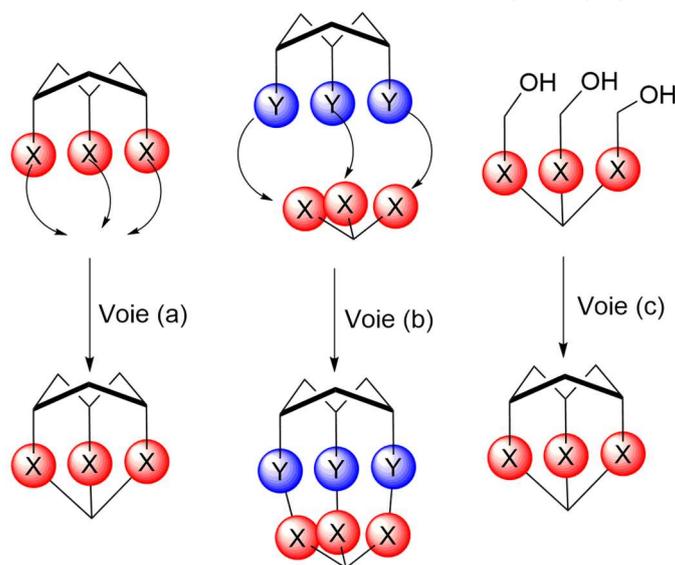


Figure I-35 différentes voies d'obtention des hemicryptophanes

Une première approche linéaire (a) consiste à démarrer par la synthèse de l'unité CTV sur laquelle trois bras espaceurs sont greffés qui, après fonctionnalisation des terminaisons X permettant l'étape suivante, subira une réaction de cyclisation permettant ainsi de refermer la partie inférieure pour former l'hémicryptophane. Une variante plus "convergente" (b) consiste à synthétiser séparément les deux sous-unités puis à les coupler. L'étape de fermeture de l'hemicryptophane est cruciale et très complexe car différents sites de réaction peuvent être présents sur les sous-unités. Il convient alors de distinguer deux cas différents :

- Si la réaction est irréversible, celle-ci devra être effectuée dans des conditions de haute dilution de manière à minimiser les interactions intermoléculaires et donc la formation de polymères.
- Si la réaction est réversible, le rendement sera guidé par la stabilité thermodynamique de la cage. Ce dernier cas, aujourd'hui très communément utilisé pour la synthèse de macrocycles, est particulièrement intéressant car il peut permettre d'obtenir de très bons rendements si la cage est suffisamment stable.^[151]

Cependant, il est aussi possible d'obtenir des hemicryptophane d'une troisième méthode (c). Celle-ci consiste à former le CTV en dernière étape lors de la fermeture de l'hemicryptophane. Ceci est possible en greffant sur la deuxième sous-unité des bras espaceurs possédant une fonction alcool benzylique terminale puis en cyclisant en milieu acide, pour former l'unité CTV. Cette voie de synthèse possède l'avantage de pouvoir faciliter l'étape de formation du CTV en limitant les réactions parasites de polymérisation grâce à la pré-organisation qu'apporte la deuxième sous-unité. Cependant, cette dernière étape étant irréversible, il faudra prendre les mêmes précautions que celles décrites précédemment en effectuant l'étape à haute dilution.

1.5.3 La reconnaissance de molécules par l'hémicryptophane

L'utilisation des cryptophanes et hémicryptophanes comme récepteurs a été largement étudiée au cours des trente dernières années.^[152] Les hémicryptophanes sont des récepteurs hétéroditopiques constitués d'une unité CTV électroenrichie de symétrie C_3 dans leur partie supérieure, susceptible de présenter des interactions π -cation avec des groupements positivement chargés, et d'une partie inférieure facilement modulable. Les deux sites de reconnaissance sont donc distincts et permettent d'avoir une grande variété d'applications très bien illustrées pour la première fois lors de la complexation de l'ion méthylammonium par le spéléand représenté Figure I-32: l'unité éther-couronne stabilise la fonction ammonium par liaisons hydrogènes tandis que le groupement méthyle interagit avec l'unité CTV par le biais d'interactions $C-H \cdots \pi$.^[141] Ce sont des récepteurs à chiralité inhérente du fait de la courbure de l'unité CTV. Ces composés possèdent donc tous les ingrédients pour former une classe de récepteurs et de catalyseurs supramoléculaires d'intérêt.

Les travaux effectués par notre groupe ont montré que l'hémicryptophane **H4** (Figure I-36), qui possède une unité CTV enrichie en électrons et un fragment triamide rigide dans sa partie inférieure, s'est avéré efficace pour la reconnaissance de paires d'ions. Des anions de tailles et géométries variées tels que F^- , Cl^- , Br^- , CH_3COO^- ou HSO_4^- sont complexés par ce récepteur avec des constantes d'association de l'ordre de $10^2 M^{-1}$ dans $CDCl_3$. Le contre-ion nBu_4N^+ , est quant à lui trop volumineux pour entrer dans la cavité de l'hémicryptophane et ne sera donc pas complexé.^[153]

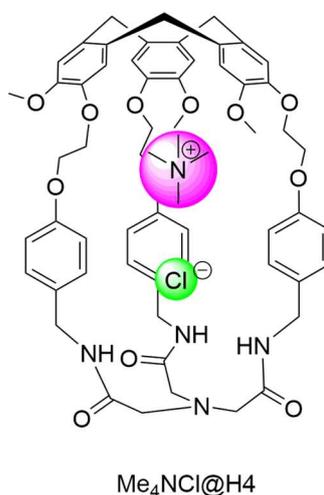


Figure I-36 représentation de l'utilisation des hémicryptophanes pour la reconnaissance du chlorure de tétraméthylammonium

Le caractère hétéroditopique des hémicryptophanes permet également d'encapsuler de nombreuses autres molécules, qu'elles soient anioniques, cationiques, zwitterioniques ou sous forme de paires d'ions.^[141,154-160] Très récemment, l'équipe a publié des résultats très intéressants sur l'encapsulation de sucres donnant même des résultats excellent pour la

reconnaissance unique de certains sucres par un seul énantiomère de l'hémicryptophane **H5**. (Figure I-37) ^[161]

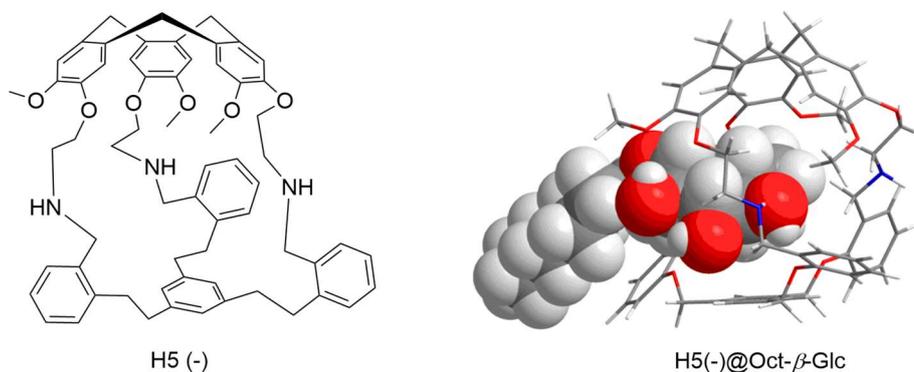


Figure I-37 reconnaissance sélective de sucre par les hémicryptophanes

I.5.4 Les hémicryptophanes en catalyse

Au-delà de ces applications à la reconnaissance de molécules, la flexibilité des bras et l'utilisation d'une partie inférieure complexante font des hémicryptophanes des catalyseurs supramoléculaires efficaces. En effet, l'ajout d'un groupe fonctionnel métallique ou non-métallique dans la cavité en position endohédral peut non seulement de moduler les propriétés électroniques de la partie inférieure, mais permet aussi des réactions catalytiques en milieu confiné.

L'hémicryptophane complexe oxydovanadium(V) **H6** est le premier hémicryptophane synthétisé comportant un atome métallique ayant une propriété catalytique (Figure I-38). Celui-ci a pour but de mimer la structure vanadate du site catalytique des enzymes de type haloperoxydases responsables de l'oxydation de sulfures en sulfoxydes.^[143,162] Son utilisation en oxydation des sulfures a donné des résultats très encourageants en termes d'efficacité (turnover allant jusqu'à 180) et la preuve de l'effet primordial que joue la cavité puisque ces

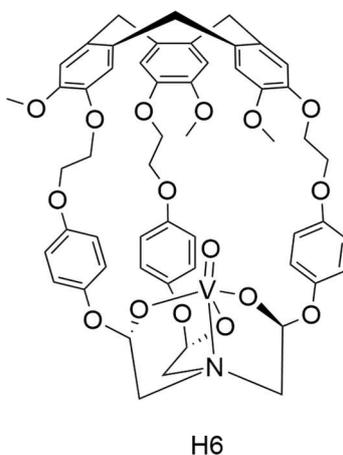


Figure I-38 structure du complexe d'oxydovanadium

complexes catalysent jusqu'à six fois mieux ces réactions d'oxydation par rapport à des catalyseurs modèles sans cavité.^[163]

A la suite de cela, les travaux menés par Y. Makita sur le développement d'un hémicryptophane complexant du Zinc(II) ($Zn^{2+}@H7$ Figure I-39) ont permis de développer un catalyseur augmentant la cinétique de la réaction d'hydrolyse de carbonate d'un facteur 3 par rapport à l'analogue ouvert.^[164,165] D'autres catalyseurs métalliques, utilisant le cuivre (II) ont été développés pour des réactions d'oxydation de cycloalcanes, d'alcools.^[166,167] À nouveau, un effet de confinement dans la cavité des hémicryptophanes est reporté, ce qui se traduit par une amélioration des activités catalytiques.

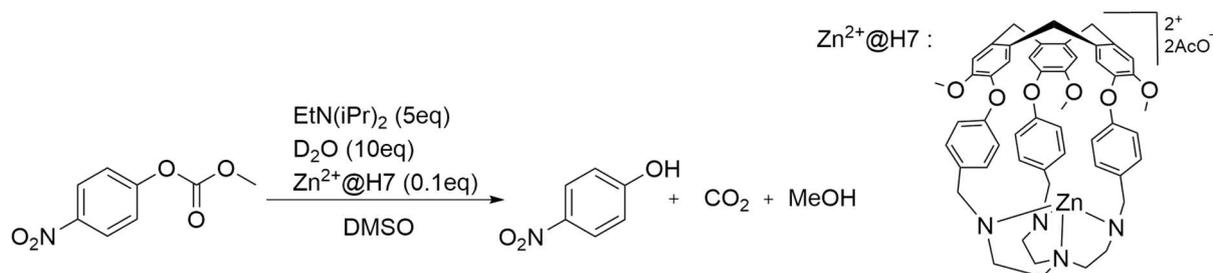


Figure I-39 hydrolyse d'un carbonate catalysée par un hémicryptophane

Aujourd'hui, différents métaux, comme du Fer (III) ou du Gallium (III) ont déjà été complexés au sein d'hémicryptophanes.^[168] (Figure I-40) Cependant, aucun rapport sur les effets catalytiques de ces complexes n'a été publié pour l'instant.

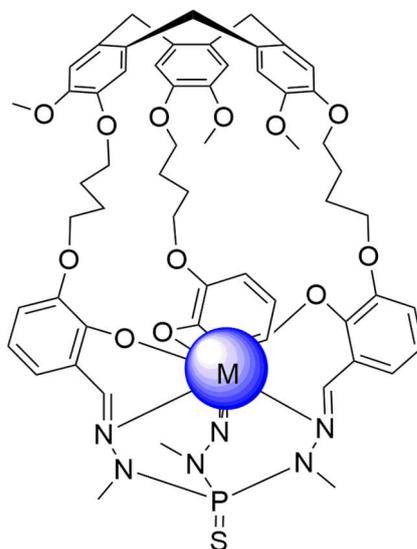


Figure I-40 représentation générale d'un complexe métallique hémicryptophane où M (sphère bleue) est un atome de Fer (III) ou de Gallium (III)

Préambule

L'objectif de cette thèse est de designer de nouveaux catalyseurs présentant une phosphine endohédrale au sein d'hemicryptophanes.

Les hemicryptophanes sont des cibles de choix pour ce type d'exercice. Comme présenté précédemment, ils sont constitués d'une partie inférieure facilement modulable nous permettant de jouer sur différents paramètres. Nous pouvons par exemple jouer sur la présence de liaisons hydrogènes dans les bras espaceurs ou encore sur la taille de la cavité permettant, entre autres, de rapprocher ou d'éloigner le centre de chiralité, porté par le CTV, du site actif de la réaction et peut être induire un effet sur la sélectivité. Cela a pour but de développer et de comprendre au mieux l'intérêt de la présence de cavité sur des catalyseurs métallique ou même des réactions organocatalysées, et dans un deuxième temps d'apporter une source nouvelle de chiralité plus proche du site actif que les exemples de catalyseurs phosphoré chiraux déjà existants.

Dans le chapitre suivant, nous détaillerons quelques exemples de la littérature présentant des ligand phosphorés dont le site actif est proche d'une cavité et les effets que ces systèmes procurent aux réactions étudiées. Puis nous présenterons la synthèse et analyserons en détail la structure de deux nouveaux hemicryptophanes permettant d'obtenir des complexes d'or, lié à une phosphine endohédrale, au sein de leurs cavités.

L'influence de ces nouveaux complexes chiraux sur la catalyse à l'or sera détaillée dans le chapitre III de ce manuscrit. Les effets sur la catalyse apportés par la modifications structurales des bras espaceurs y sera également discuté.

Enfin, dans le chapitre IV, la réaction de Morita-Baylis-Hillman, organocatalysé par des phosphines, sera étudiée en présence des hemicryptophanes obtenus puis deux nouveaux hemicryptophanes, présentant un encombrement différent au niveau de la phosphine, seront synthétisés et utilisés lors de la réaction d'organocatalyse nous donnant des résultats innovants.

Chapitre II. Synthèse et
caractérisation des
hémicryptophanes pour la
catalyse a l'or (I)

Le premier chapitre nous a permis de présenter les différentes connaissances nécessaires pour la bonne compréhension des travaux effectués durant cette thèse. Désormais, nous allons montrer le cheminement des travaux que nous avons effectués ainsi que les résultats que nous avons pu obtenir.

II.1 Introduction

II.1.1 Les ligands de phosphore (III)

Comme nous l'avons présenté dans le chapitre précédent, les ligands à base de phosphore (III) font partie des ligands les plus utilisés et les plus étudiés dans la catalyse métallique du fait de leurs diverses propriétés modulables très intéressantes.

Cependant, la plupart des phosphines utilisées jusqu'à aujourd'hui ont été développées en essayant de modifier les propriétés du phosphore plutôt que de travailler directement sur l'objet en tant que tel, en jouant par exemple sur la deuxième sphère de coordination. Ce n'est que récemment, avec l'essor de la chimie supramoléculaire et des premiers résultats montrant les effets du confinement sur la catalyse des réactions, que les premières utilisations de phosphines confinées en catalyse métallique ont été étudiées. Nous pouvons à nouveau citer les travaux de M. Costas et X. Ribas décrits dans le chapitre I.4.1 portant sur l'hydroformylation régio- et énantiosélective catalysée par un complexe de rhodium lié à une phosphine encapsulée dans une métallocage.^[128]

Des travaux publiés par T. Iwasawa ont décrit l'utilisation d'un ligand phosphoré lié à un cavité de type résorcin[4]arène lors de catalyse à l'or(I) (Figure II-1). Dans leurs études, les auteurs ont fait leurs tests catalytiques sur deux réactions : l'hydratation d'alcynes terminaux et la réaction de Conia-ène. Les premiers résultats obtenus ont montré une activité catalytique plus importante pour les alcynes aliphatiques, avec une conversion totale du dec-1-yne en 1h à 85°C, par rapport aux alcynes aromatiques, présentant 43% de conversion du phenylacétylène en 16h. Aux vues des résultats obtenus, une application proposée par les auteurs est l'utilisation des propriétés de sélectivités des substrats par la taille en fonction des catalyseurs présent.^[169]

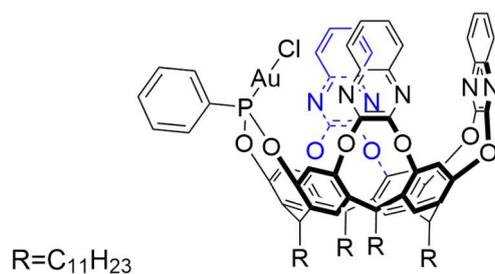


Figure II-1 représentation d'un complexe d'or lié à une phosphine résorcinarène

En 2019, D. Armspach et D. Matt décrivent de nouveaux complexes d'or complexé sur une phosphine confinée dans un dérivé de CD dans lesquels le centre métallique est situé proche d'une l'entrée de la CD. (Figure II-2) Celles-ci ont pu être utilisées dans une réaction de cycloisomérisation des 1,6-énynes. Les conclusions tirées de ces travaux sont que pour qu'une énantiodiscrimination ait lieu, le centre métallique doit être maintenu, de manière rigide, dans la cavité.^[170]

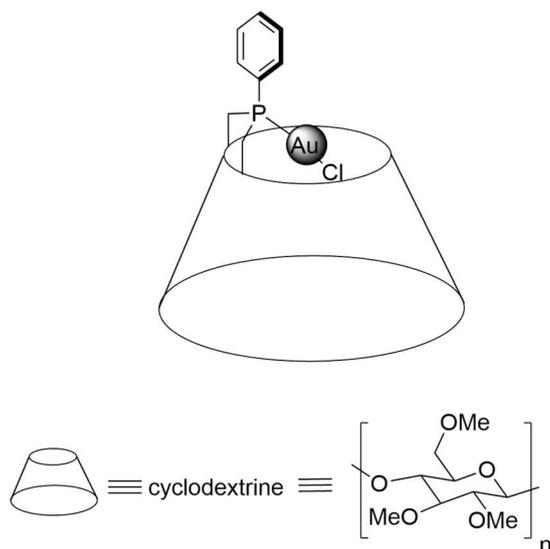


Figure II-2 représentation simplifiée d'un complexe d'or lié à une phosphine cyclodextrine

Aujourd'hui nous pouvons distinguer trois stratégies communément utilisées pour parvenir à obtenir des systèmes moléculaires permettant la complexation de complexes d'or au sein d'une cavité.

- Les systèmes moléculaires où un atome d'or est directement coordonné à la cage. (Figure II-3 a)
- Les systèmes moléculaires où le complexe d'or est encapsulé dans un assemblage supramoléculaire. (Figure II-3 b)
- Les systèmes moléculaires où plusieurs atomes d'or sont coordonnés à la cage. (Figure II-3 c)

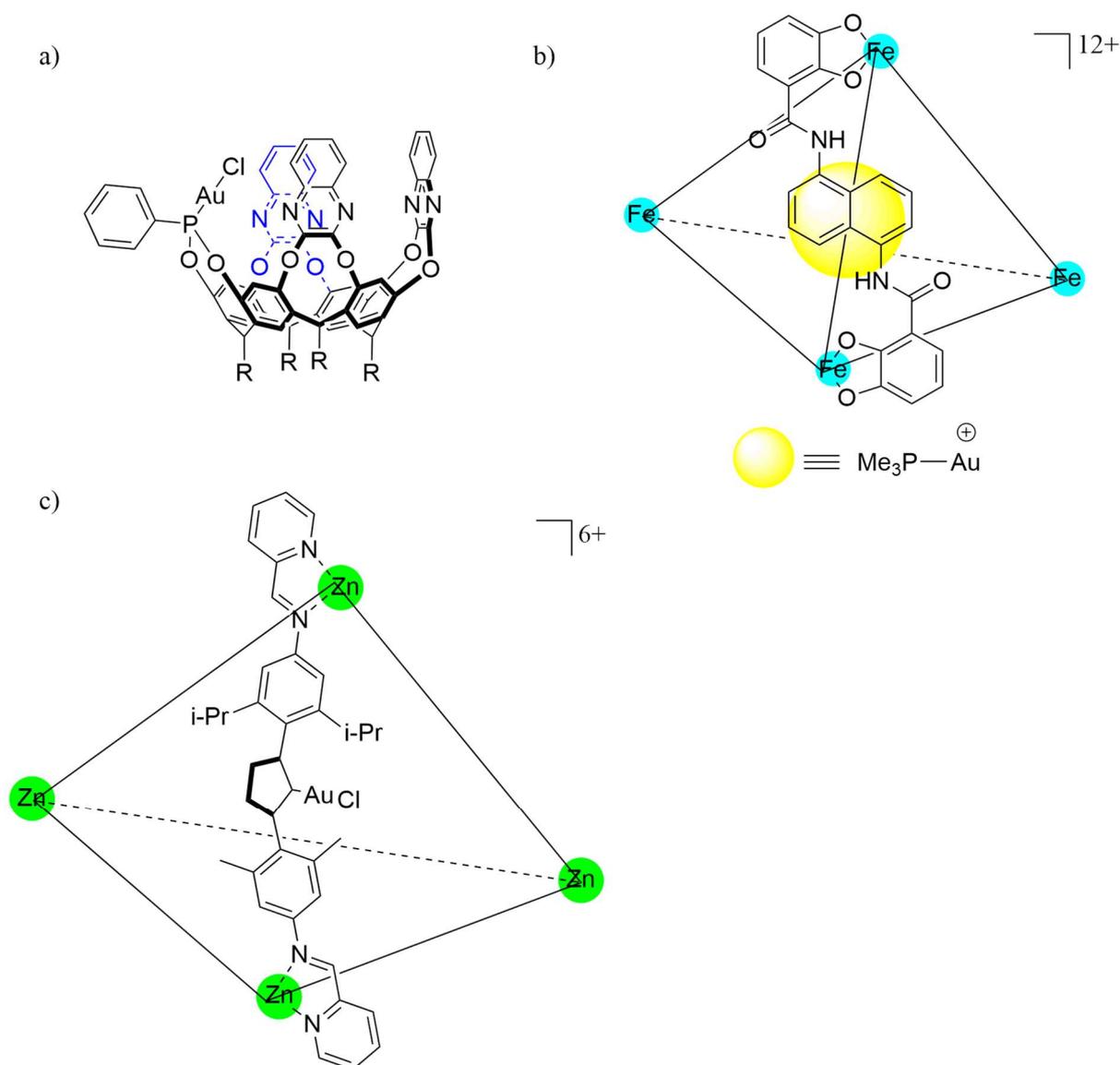


Figure II-3 trois stratégies pour la complexation de métaux dans un espace confiné

II.1.2 Design des hémicryptophanes cibles

Ces résultats ont encouragé notre équipe à travailler sur l'utilisation de phosphine (III) confinées au sein d'hémicryptophanes. En effet le groupe à une expertise dans les ligands phosphorés ainsi que dans le domaine de la chimie supramoléculaire et tout particulièrement les cages moléculaires de type hémicryptophane. De plus, les hémicryptophanes étant de symétrie C_3 , l'utilisation de phosphines pouvant présenter un axe de symétrie C_3 permet d'envisager une synthèse de ces objets moléculaires.

L'intérêt d'obtenir un nouveau complexe d'or encapsulé dans un hémicryptophane est que, comme schématisé figure XX, lorsque le substrat est lié à l'or cationique, la libre rotation de la liaison phosphore ligand se trouve être bloqué par le positionnement du substrat entre deux bras de l'hémicryptophane. De plus dans les hémicryptophane, la chiralité est portée par le chapeau CTV dans la partie supérieure. La combinaison de ces deux paramètres nous permet

donc d'avoir un état de transition sans libre rotation entre le substrat et le ligand et une proximité importante entre le site réactionnel et le centre de chiralité du ligand.

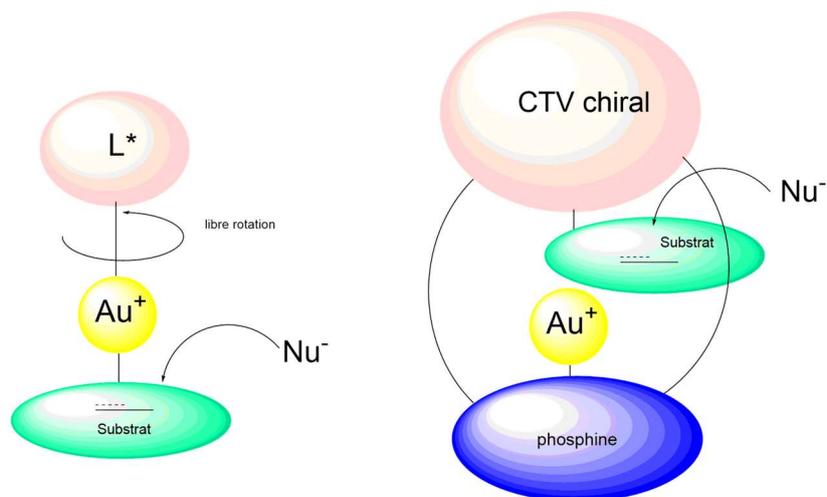


Figure II-4 représentation schématique d'intermédiaires réactionnels lors de l'utilisation d'un complexe d'or lié à un ligand phosphine chiral (à gauche) ou à une phosphine endohédrale dont la chiralité est portée par l'hémicryptophane (à droite)

Partant de là, nous avons décidé de synthétiser différents hémicryptophanes cibles. Pour ces synthèses, nous avons utilisé la voie convergente décrite dans la Figure I-35 comme la voie b, c'est-à-dire qu'il faudra synthétiser la partie CTV d'une part et la partie phosphine d'autre part puis de coupler ces deux blocs par une amination réductrice afin d'obtenir l'hémicryptophane final. En nous basant sur les différents blocs CTV de symétrie C_3 dont nous connaissons la synthèse et sur les phosphines existantes, nous avons défini une voie de synthèse permettant d'obtenir deux blocs distincts dont l'un présente une terminaison aldéhyde et l'autre une terminaison amine. L'obtention de CTV ayant des terminaisons aldéhyde ou amine étant déjà bien décrite dans la littérature, nous avons travaillé plus particulièrement sur l'obtention d'une phosphine endohédrale lors de la fermeture de la cage (Figure II-5).

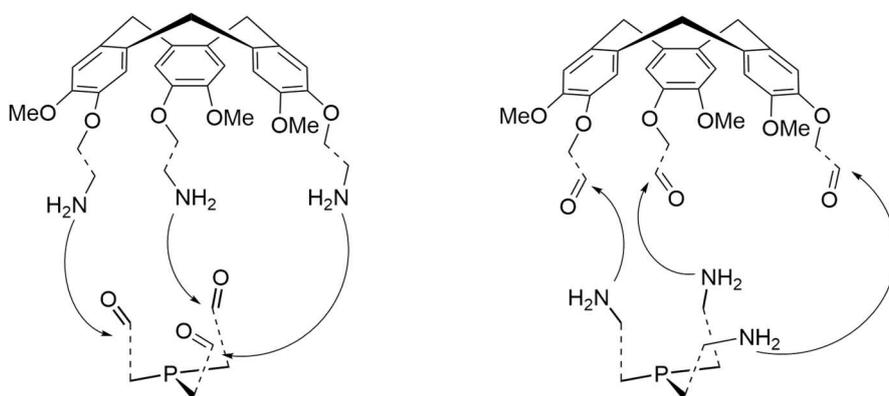


Figure II-5 deux possibilités pour la fermeture des hémicryptophanes par amination réductrice

II.2 Synthèse et caractérisations des hémicryptophane cibles

II.2.1 Synthèse de l'hémicryptophane I

Afin d'obtenir l'hémicryptophane **I** (Figure II-7), il a donc fallu obtenir les deux blocs représentés en Figure II-8 qui, lors d'une dernière étape d'amination réductrice, permettront d'obtenir la cage finale. Nous décrivons premièrement la voie de synthèse de la partie phosphine puis la synthèse du bloc CTV-1.

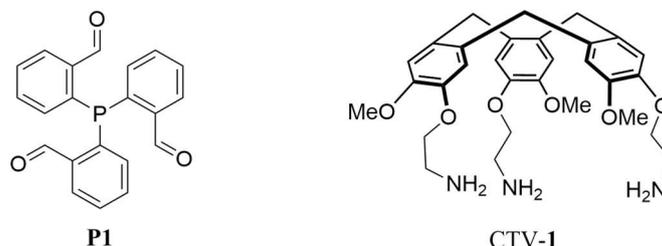


Figure II-8 les deux blocs utilisés pour l'obtention de la cage **I**

II.2.1.1 Synthèse de la phosphine **P1**

Afin d'obtenir le composé **P1**, nous utiliserons la synthèse décrite par T.Kee.^[171] La phosphine est obtenue en 3 étapes à partir du 2-Bromobenzaldéhyde (Figure II-9). La première étape est

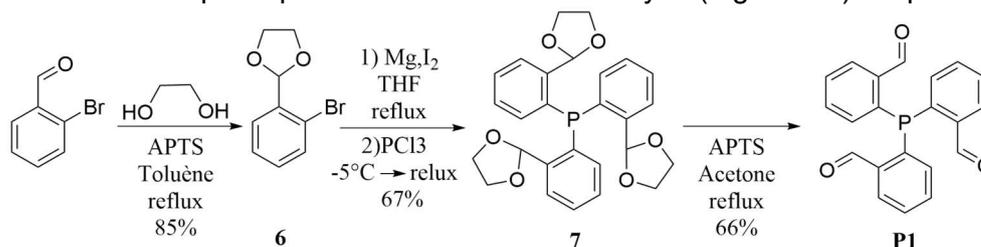


Figure II-9 Synthèse de la Tris(o-benzaldéhyde) phosphine **P1**

une simple protection de la fonction aldéhyde par l'éthylène glycol permettant d'obtenir l'acétal **6**. Cet acétal subit ensuite une synthèse magnésienne afin d'obtenir l'organométallique **7** non isolé et utilisé dans la réaction suivante avec le PCl_3 pour donner la phosphine **P1**. La déprotection de l'acétal dans de l'acétone forme le composé **P1** final avec un rendement pour les trois étapes de 38%.

II.2.1.2 Synthèse du CTV-NH₂

Le CTV-1, dont la synthèse est décrite en Figure II-10, est obtenu en quatre étapes à partir de l'alcool vanillique commercial. La première étape est une réaction entre le dibromoéthane et l'alcool vanillique en présence de carbonate de potassium dans l'éthanol afin d'obtenir le composé **8**. Ensuite, la cyclisation de trois unités **8** par réaction de Friedel et Craft catalysé par du triflate de scandium conduit au CTV-2. Le CTV-3 est obtenu par une réaction de substitution nucléophile avec l'azoture de sodium puis la réduction des terminaisons azotures du CTV-3 par réaction de Staudinger donne le CTV-1 avec un rendement global de 14%.

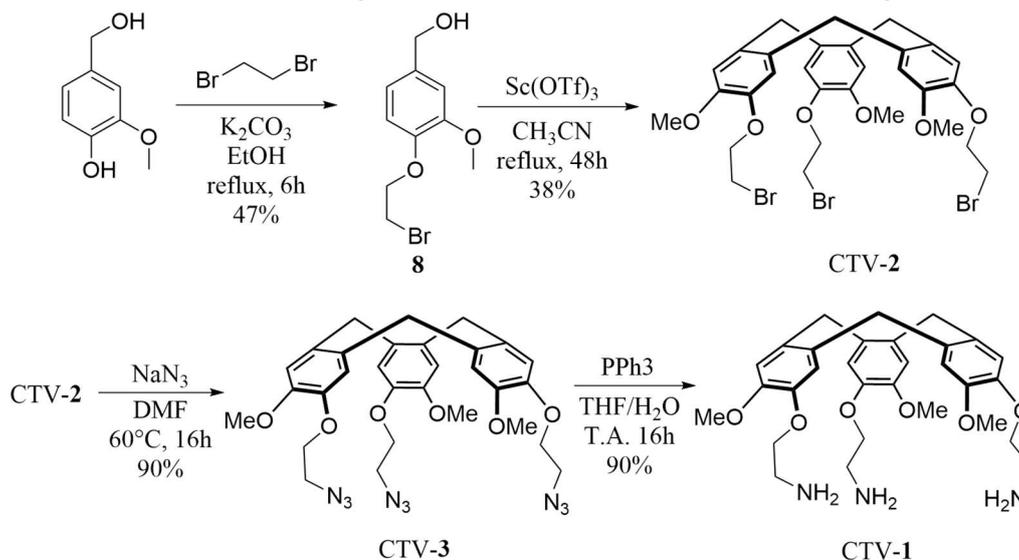


Figure II-10 Synthèse du CTV-1

II.2.1.3 Fermeture de l'hémicryptophane I

La fermeture de l'hémicryptophane I est effectuée par une amination réductrice entre le CTV-1 et le **P1** dans un mélange de solvant DCM/MeOH. La formation d'une liaison imine entre une amine et un aldéhyde est une réaction réversible et, comme expliqué dans le chapitre I, si la réaction de fermeture est réversible, le rendement sera guidé par la stabilité thermodynamique de la cage. Après une durée de réaction suffisamment longue pour atteindre l'équilibre thermodynamique, du borohydrure de sodium est ajouté dans le milieu afin de réduire les

imines en amine et ainsi terminer la réaction. Ainsi, l'hémicryptophane **I** est obtenu en 5 étapes avec un rendement global de 5%.

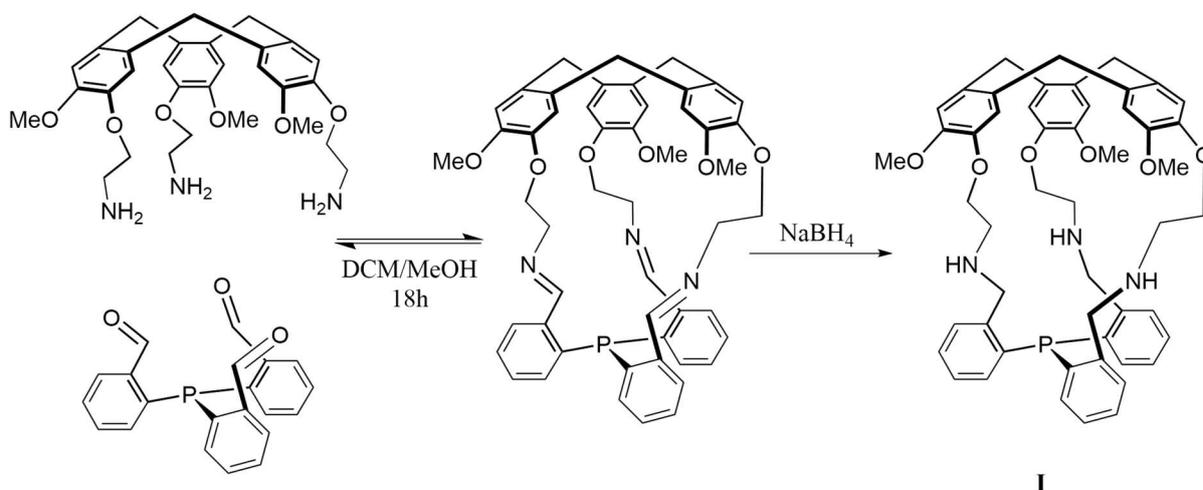


Figure II-11 amination réductrice pour l'hémicryptophane **I**

II.2.1.4 Caractérisation de l'hémicryptophane **I**

Les différentes caractéristiques des produits déjà décrits dans la littérature ont été reportées dans la partie expérimentale de cette thèse. Cependant, une analyse des caractéristiques des hémicryptophanes et des nouvelles molécules obtenues est nécessaire afin de confirmer les structures proposées précédemment.

Le spectre RMN ^1H de l'hémicryptophane **I** dans le CDCl_3 , en Figure II-12, nous confirme bien la symétrie C_3 de la molécule en solution.

Des signaux caractéristiques des hémicryptophanes peuvent être mis en évidence comme les doublets (●) des protons diastéréotopiques du pont méthylène du CTV à 4,66 ppm et 3,45 ppm montrant une constante de couplage de 13 Hz. Nous pouvons aussi remarquer la présence de deux singulets (●) à 6,72 ppm et 6,89 ppm appartenant aux protons aromatiques de la partie supérieure de l'hémicryptophane. Les protons aromatiques de la partie inférieure sont également présent avec quatre jeux de signaux (●) :

- Le signal à 6,5 ppm est un ddd avec deux constantes de couplage (7,7 Hz et 1,3 Hz) correspondant aux valeurs de couplage $^1\text{H}-^1\text{H}$ en ^3J et ^4J ; et la dernière (4,4 Hz) qui correspond à un couplage $^1\text{H}-^{31}\text{P}$ en ^3J .
- Les signaux à 7,00 ppm et 7,30 ppm sont similaires. Ils sont des doublets de doublet prenant la forme de triplet par chevauchement des signaux. Les deux constantes de couplages des doublets sont égales (7,5 Hz) et correspondent à des couplages $^1\text{H}-^1\text{H}$ en ^3J . Les couplages en ^4J ne sont pas visibles sur ces signaux dû à la faible valeur et de l'aplatissement des signaux lié à la superposition de ceux-ci.

- Le signal à 7,60 ppm est un multiplet mal défini ne permettant pas un détail précis de ce signal.

L'attribution complète finale des signaux protons et carbone a pu être effectuée à l'aide d'analyse RMN bidimensionnelle (COSY, HSQC, HMBC). L'analyse RMN ^{31}P montre bien une seule espèce phosphorée présente dont le signal est de -35 ppm. Cette valeur est proche mais différente de la phosphine aldéhyde **P1**.

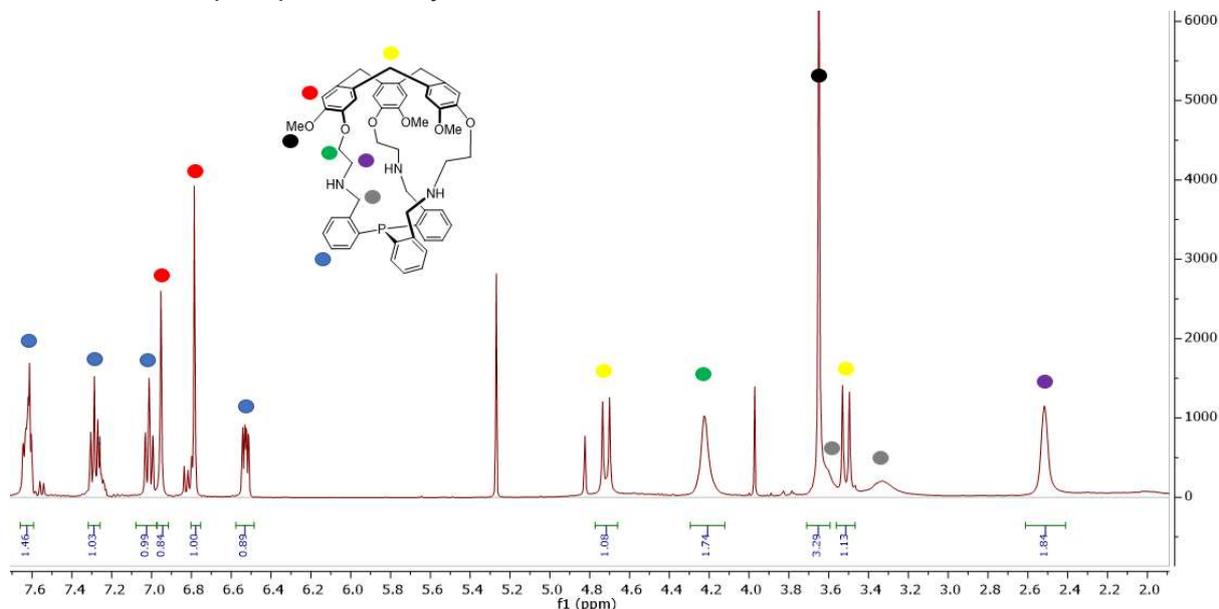


Figure II-12 spectre RMN proton de I

L'hémicryptophane **I** a également été analysé par spectroscopie de masse haute résolution et nous donne une valeur de 1007,53 pour une valeur de 1007,45 attendue.

Le dédoublement de l'hémicryptophane **I** par HPLC chirale a été effectué par N. Vanthuyne et M. Jean au sein du groupe, en utilisant une colonne Chiralpak IG et un mélange heptane/éthanol/dichlorométhane (30/30/40) comme solvant d'élution. Le chromatogramme obtenu avec ces conditions est représenté en Figure II-13. La détection a été faite par UV-Visible à 254 nm ainsi que par polarimétrie. Les deux pics majoritaires sont les deux énantiomères désirés, cependant nous pouvons observer la présence de deux impuretés chirales non retenues par la purification sur colonne de silice effectuée à la fin de la synthèse, celles-ci sont présentes en trop faible quantité pour pouvoir en déterminer l'identité. Les deux énantiomères ont été séparés et leurs configurations ont été déterminées par ECD (Figure II-14) en regardant spécifiquement le changement de signe du spectre sur la région spectrale correspondant à la transition 1L_a . Un changement de signe du positif vers le négatif, sur cette région, est une caractéristique de l'énantiomère (*P*) alors que le changement de signe du

négatif vers le positif sur le spectre miroir de l'autre énantiomère est caractéristique de l'énantiomère (*M*).

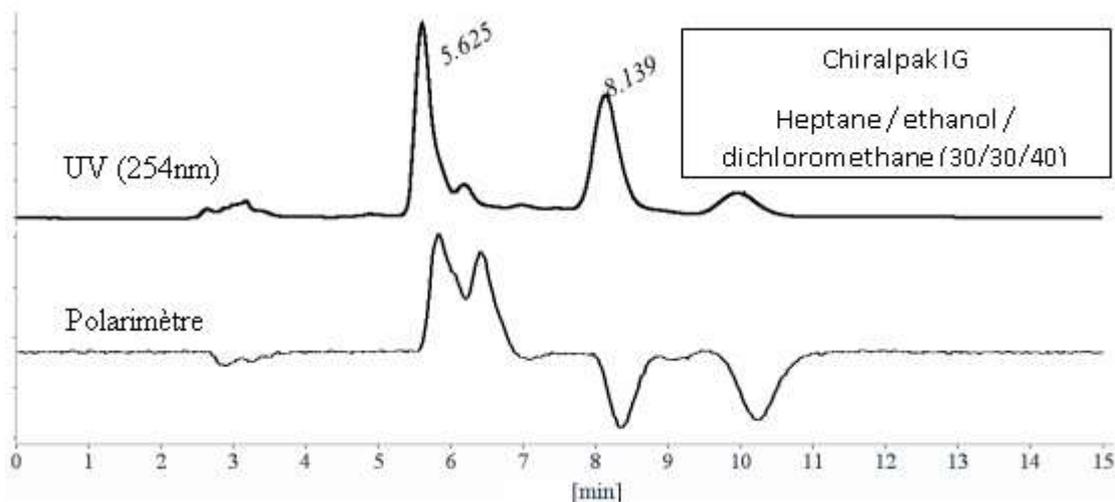


Figure II-13 chromatogramme obtenu lors de la séparation des énantiomères de *I* par HPLC chirale

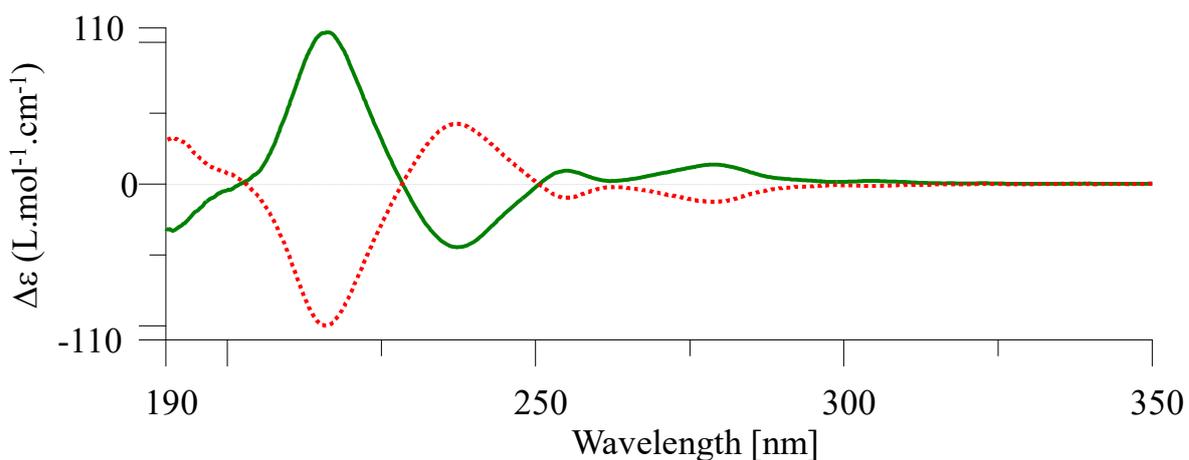


Figure II-14 spectre ECD des deux énantiomères de *I*

La structure cristallographique de l'hémicryptophane **I** a pu être obtenue à partir d'un monocristal formé par évaporation d'un mélange de solvant dichlorométhane/méthanol. La représentation de cette structure en Figure II-15 est la validation de la structure supposée précédemment. En effet, cette représentation montre bien les points importants décrits : La présence d'une symétrie C_3 , induite par la présence du CTV dans la partie supérieure, et la

phosphine endohédrale dans la partie inférieure reliée au CTV par les bras espaceurs comprenant une amine.

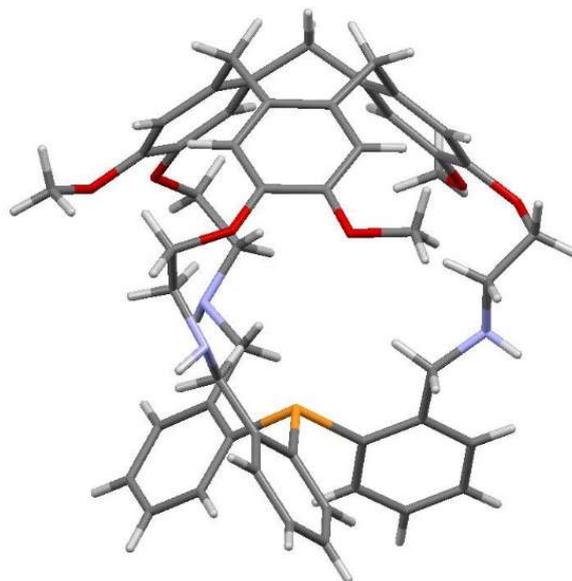


Figure II-15 structure cristallographique de I

II.2.2 Synthèse de l'hémicryptophane II

II.2.2.1 Synthèse du CTV-5

La synthèse de la partie CTV de l'hémicryptophane II se base sur la formation de différents intermédiaires à partir de l'alcool vanillique^[25] (Figure II-16). Une substitution nucléophile du phénolate de l'alcool vanillique sur l'acide chloroacétique permet d'obtenir le composé **4** en présence d'iodure de sodium, un catalyseur nucléophile, ainsi que de la soude dans l'éthanol. Le CTV-**4** est obtenu lors d'une unique étape en « one-pot » lors de laquelle la cyclisation s'opère en même temps que l'estérification dans le méthanol avec un rendement de 39%. Une

triple réaction avec l'éthylène diamine, utilisé en tant que solvant, permet d'aboutir au chapeau CTV-5 présentant trois fonctions amide et trois fonctions amine primaire terminale.

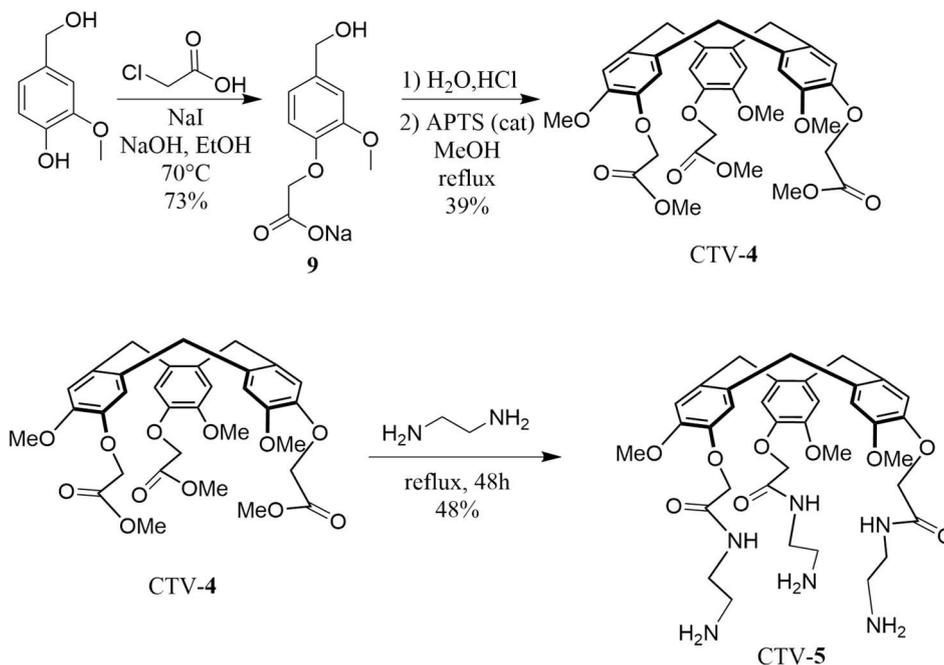


Figure II-16 Synthèse du CTV-5

II.2.2.2 Fermeture de l'hémicryptophane II

La fermeture de l'hémicryptophane **II** est également effectuée par une amination réductrice. Cette fois-ci la réaction aura lieu entre le CTV-5 et la phosphine **P1** dans un mélange de solvant DCM/MeOH. Après une durée de réaction suffisamment longue pour atteindre l'équilibre thermodynamique, du borohydrure de sodium est ajouté dans le milieu afin de réduire les imines en amine et ainsi terminer la réaction. Ainsi, l'hémicryptophane **II** est obtenu en 4 étapes avec un rendement global de 5 %.

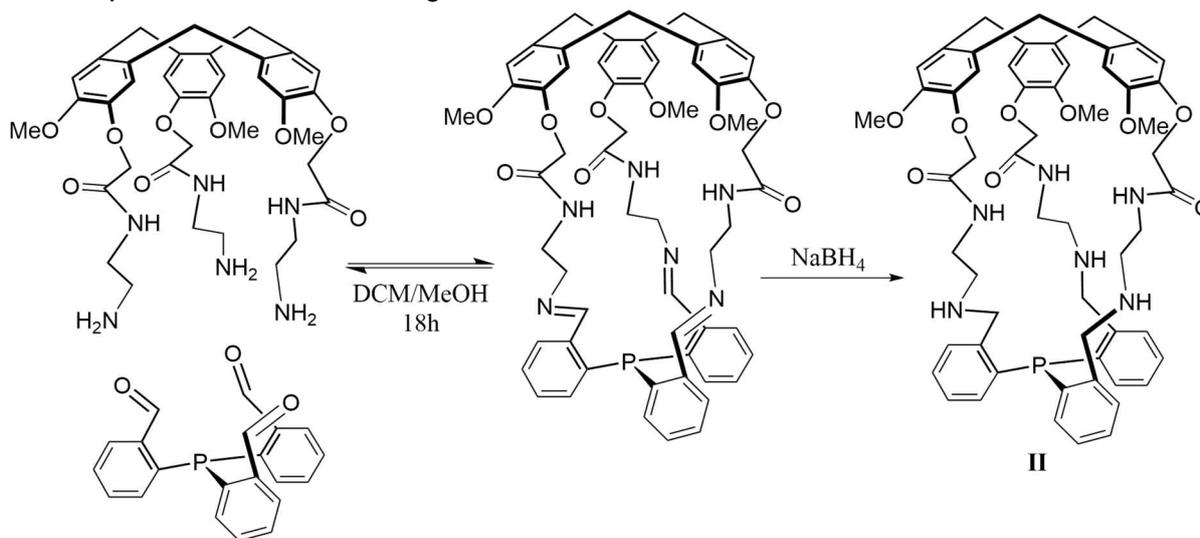


Figure II-17 amination réductrice pour l'hémicryptophane II

II.2.2.3 Caractérisation de l'hémicryptophane II

Le spectre RMN ^1H de l'hémicryptophane II dans le CDCl_3 , en Figure II-18, nous confirme la symétrie C_3 de la molécule en solution.

Des signaux caractéristiques des hémicryptophanes peuvent être mis en évidence comme par exemple les doublets (●) des protons diastéréotopiques du pont méthylène du CTV à 4,74 ppm et 3,53 ppm montrant une constante de couplage de 13 Hz. Nous pouvons aussi remarquer la présence de deux singulets (●) à 6,72 ppm et 6,84 ppm appartenant aux aromatiques de la partie supérieure de l'hémicryptophane. Les protons faisant pont entre l'aromatique du CTV et la fonction amide du bras latéral sont identifiés comme deux doublets distincts (▲) à 4,30 ppm et 4,58 ppm dont le couplage de 15 Hz, équivalent à un ^1H - ^1H en 2J montre bien la diastéréotopie des protons. Les protons aromatiques de la partie inférieure sont également présents avec quatre jeux de signaux (●) :

- Les signaux à 7,09 ppm et 7,29 ppm sont similaires. Ils sont des doublets de doublets prenant la forme de triplet par chevauchement des signaux. Les deux constantes de couplages des doublets sont très proches (7,7 et 7,4 Hz) et correspondent à des couplages ^1H - ^1H en 3J . Les couplages en 4J ne sont pas visibles sur ces signaux dû à la faible valeur et de l'aplatissement des signaux lié à la superposition de ceux-ci.
- Les signaux à 6,7 ppm et 7,2 sont des multiplets mal définis qui représentent les protons « extérieurs » de l'aromatique.

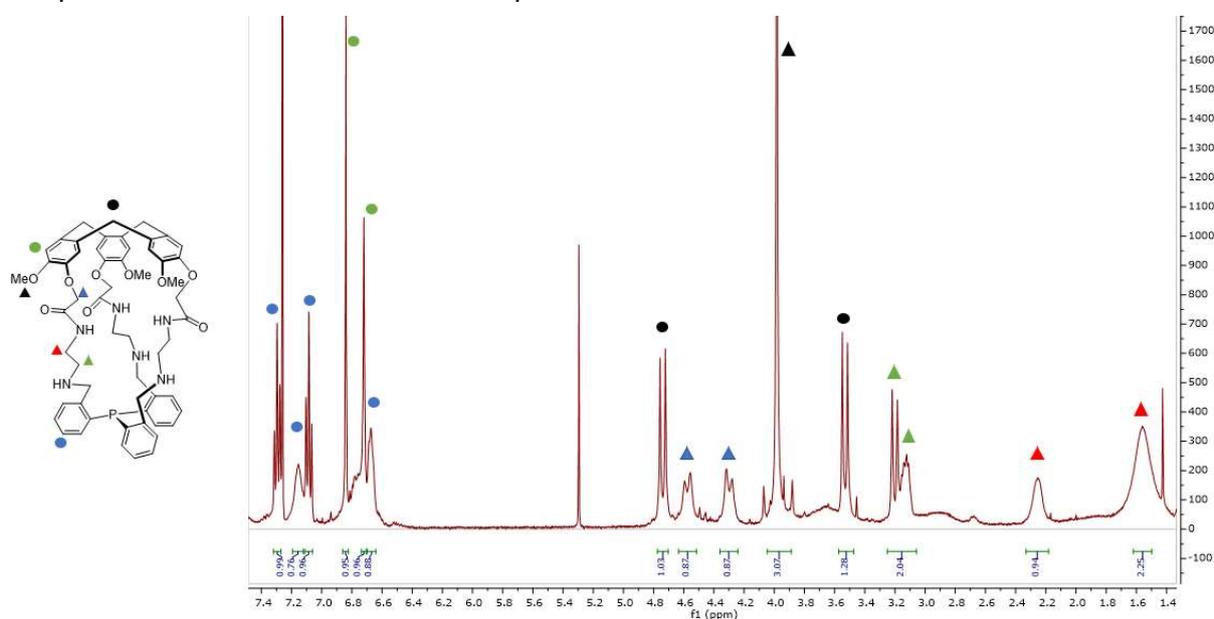


Figure II-18 spectre RMN proton de II

L'attribution complète finale des signaux protons et carbone a pu être effectuée à l'aide d'analyses RMN bidimensionnelle (COSY, HSQC, HMBC). L'analyse RMN ^{31}P montre bien une seule espèce phosphorée présente dont le signal est de -35 ppm.

De même que pour l'hémicryptophane **I**, l'hémicryptophane **II** a été dédoublé par HPLC chirale. Celle-ci a été effectuée au sein du groupe, en utilisant une colonne Chiralpak IG et un mélange éthanol/dichlorométhane (50/50) comme solvant d'éluion. Le chromatogramme obtenu avec ces conditions est représenté en Figure II-19. La détection a été faite par UV-Visible à 254 nm. Les deux pics majoritaires sont les deux énantiomères désirés ont été séparés et leurs configurations ont été déterminées par ECD en regardant spécifiquement le changement de signe du spectre sur la région spectrale correspondant à la transition 1L_a . Un changement de signe du positif vers le négatif, sur cette région, est une caractéristique de l'énantiomère (*P*) alors que sa symétrie est celle de l'énantiomère (*M*).

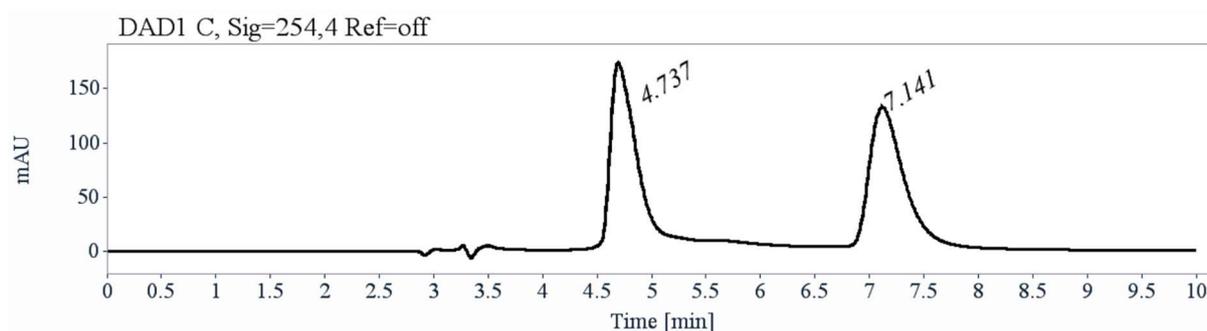


Figure II-19 chromatogramme obtenu lors de la séparation des énantiomères de **II** par HPLC chirale

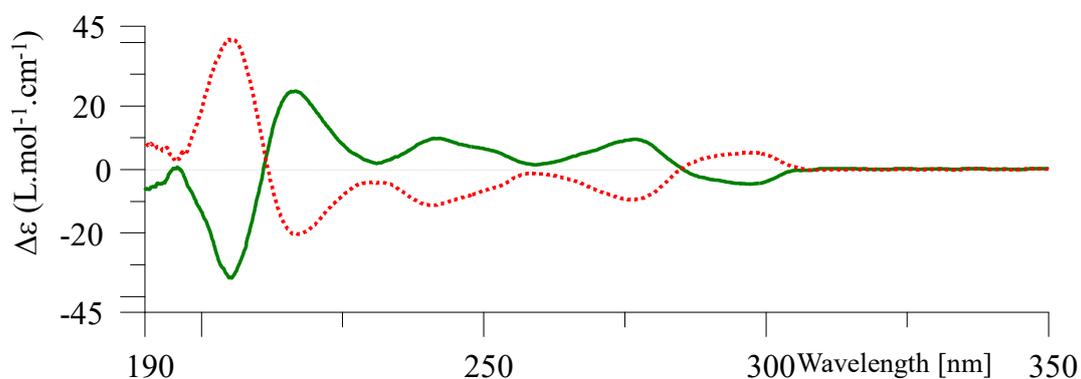


Figure II-20 spectre ECD des deux énantiomères de **II**

II.3 Synthèse des complexes métalliques Au@hémicryptophane

Dans le but d'effectuer des catalyses métalliques en utilisant les propriétés de ligand des hémicryptophanes synthétisés précédemment, nous avons donc décidé de complexer l'or(I) au sein de ceux-ci. Pour les deux hémicryptophanes, nous avons utilisé la même procédure

de complexation en ajoutant goutte à goutte une solution de Me_2SAuCl , dissout dans le dichlorométhane, à une solution contenant l'hémicryptophane.

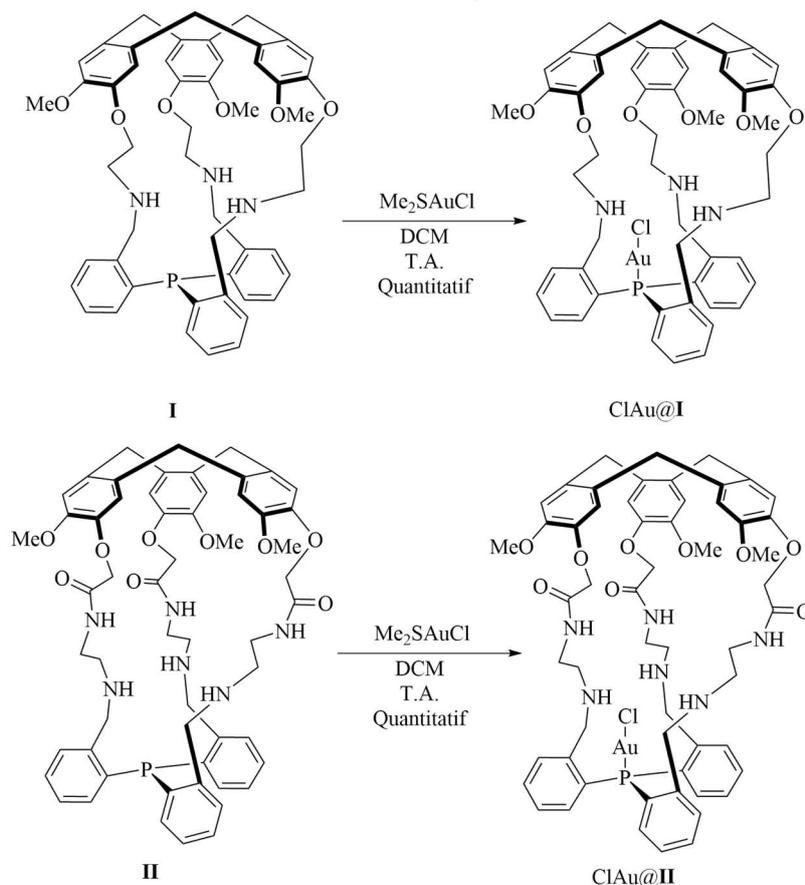


Figure II-21 obtention des complexes d'or I@AuCl et II@AuCl

II.3.1 Analyse structurale du complexe ClAu@I

Les spectres RMN du complexe nous confirment la complexation de l'or. Premièrement, la RMN ^1H montrent des signaux différents mais proches pour le complexe par rapport à l'hémicryptophane libre. Les signaux des protons diastéréotopiques du pont méthylène du CTV n'ont pas été fortement impactés par la modification de la structure, cependant les deux singulets de la partie aromatique du CTV semblent avoir été légèrement blindés. Nous pouvons noter un blindage général des quatre signaux de protons aromatiques de la partie inférieure de l'hémicryptophane ainsi que la modification d'une constante de couplage pour le ddd à 6,5 ppm, où la constante de couplage correspondant à la résonance ^1H - ^{31}P en 3J passe à 12,5 Hz (4,4 Hz précédemment). L'insertion du métal semble également rigidifier la molécule car l'on peut désormais observer de manière mieux définie les protons des chaînes latérales du complexe hémicryptophane subissant des modifications plus ou moins prononcées, en

fonction de la position des protons vis-à-vis de la cavité. Ces modifications sont surtout portées sur les valeurs des déplacements chimiques ainsi qu'à la multiplicité des signaux. (Figure II-22)

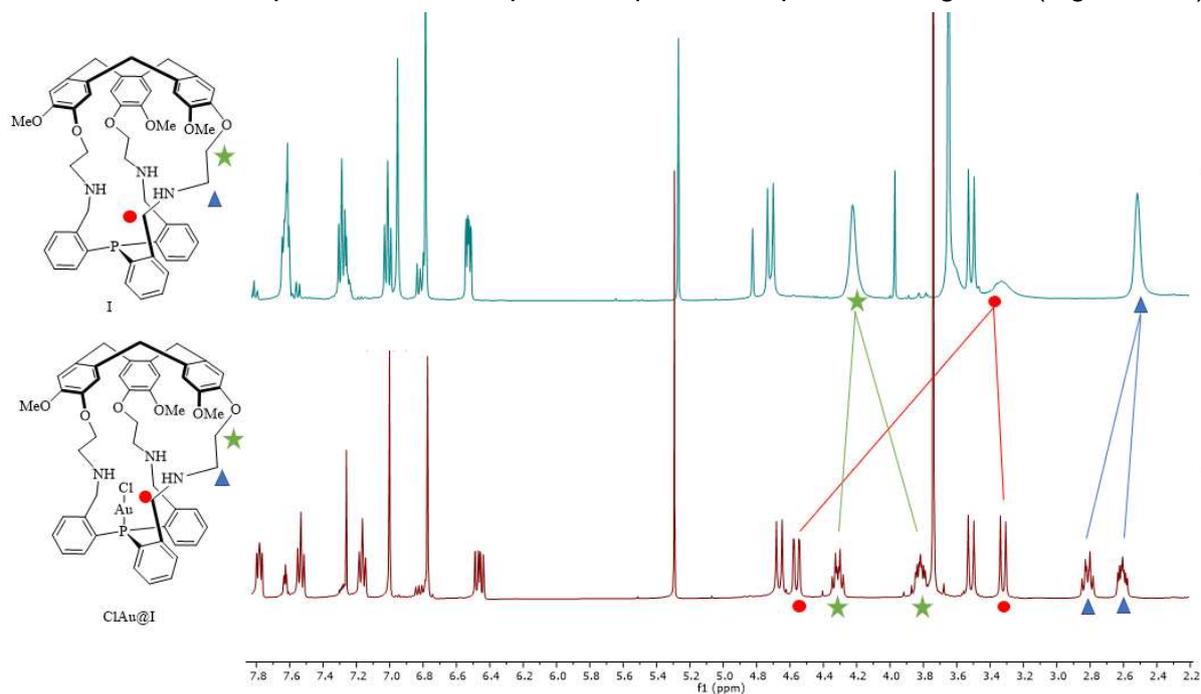


Figure II-22 comparaison des spectres RMN proton de l'hemicryptophane I avant et après complexation de l'or

La RMN ^{31}P quand elle présente un déplacement de 40 ppm du signal unique du phosphore. (Figure II-23) Cela montre bien une modification électronique du phosphore et la bonne complexation de l'or par celui-ci.

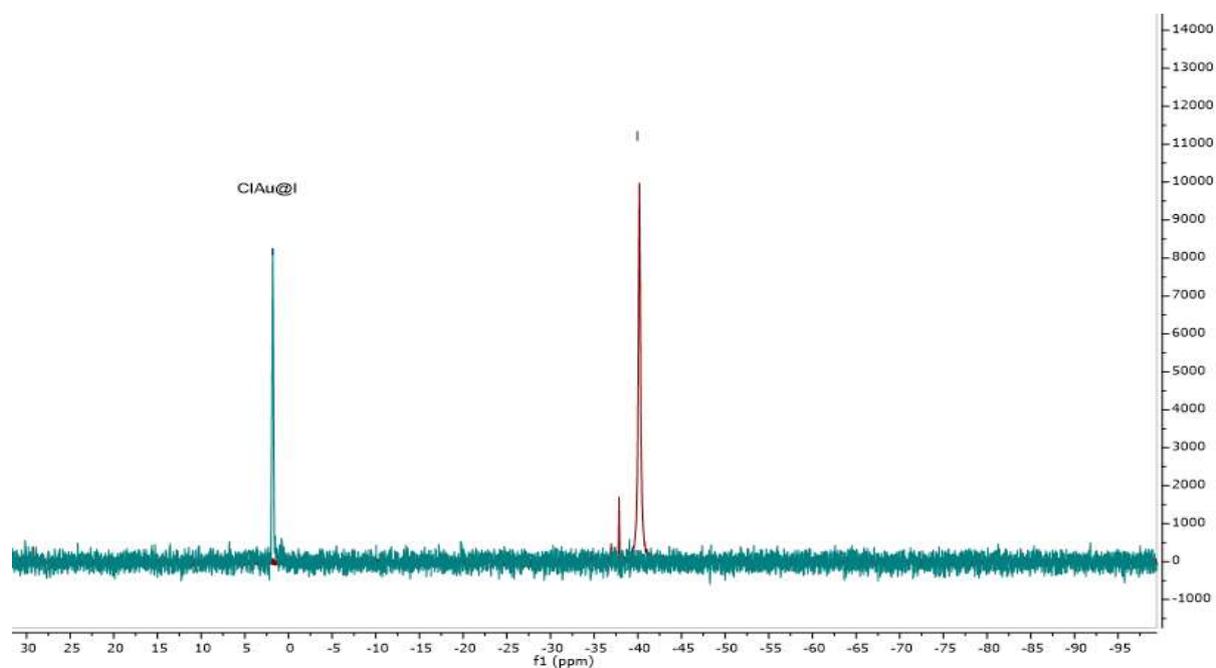


Figure II-23 comparaison des spectres RMN phosphore de l'hemicryptophane I avant et après complexation de l'or

La structure cristallographique du complexe ClAu@I a pu être obtenue à partir d'un monocristal formé par évaporation d'un mélange de solvant dichlorométhane/méthanol. La représentation de cette structure, affichée en Figure II-24, montre bien la même structure que celle imagée en Figure II-15 avec l'insertion de l'or (I) au sein de l'hémicryptophane par complexation la phosphine.

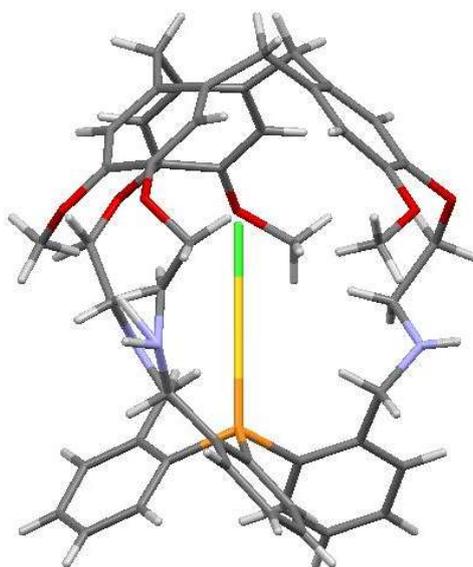


Figure II-24 structure cristallographique de I@AuCl

Grâce à la structure obtenue ci-dessus, nous avons pu déterminer précisément les paramètres liés à l'encombrement de l'objet au niveau du site catalytique. Nous pouvons constater, comme représenté Figure 2.24, que l'encombrement au niveau du site catalytique est très important ici. En effet, le %V_{Bur} représente le pourcentage de volume encombré autour de la sphère de coordination de l'or et donc est une valeur significative de l'encombrement autour du métal.^[172]

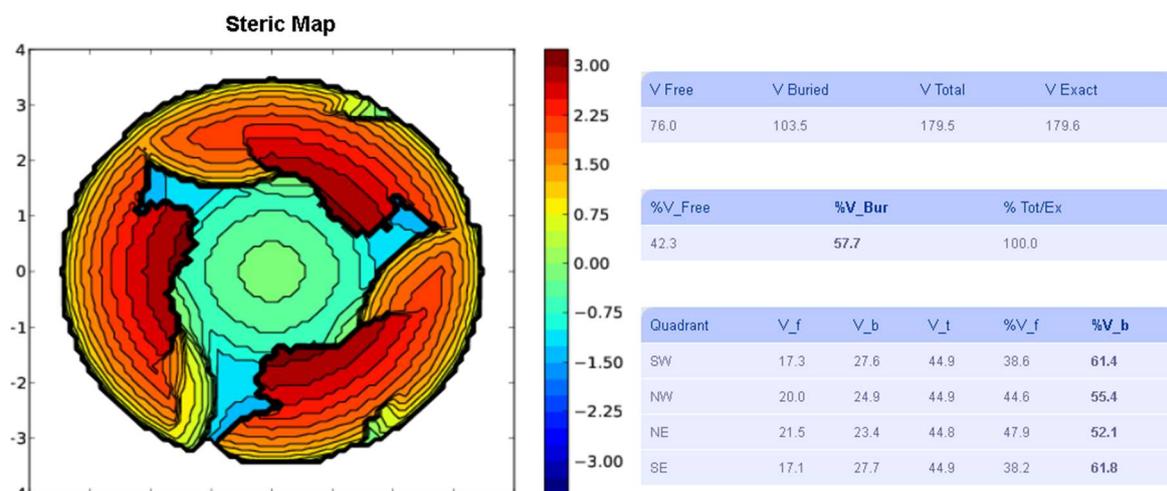


Figure II-25 carte représentative de l'encombrement stérique (à gauche) autour du centre métallique et résultats obtenus (à droite) par SambVca (2.0)

La valeur obtenue par le logiciel SambVca, développé par le groupe de Cavall, est dans notre cas proche des 60% d'encombrement. C'est l'une des valeurs la plus importante présentée aujourd'hui pour un complexe d'or. Des complexes phosphino triazolique ont été obtenus par Fossey présentant des V_{Bur} de 60% et de 76%, cependant, ces complexes en catalyses ont montré des résultats modérés sur une réaction d'oxydation d'alcyne. [173]

En regardant de plus près les analyses proposées précédemment, et particulièrement les signaux RMN 1H ainsi que la structure cristallographique, nous avons de forte suspicion sur la présence d'une liaison agostique représentée en Figure II-26.

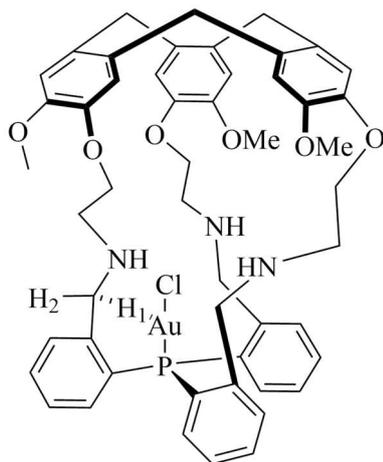


Figure II-26 représentation d'une liaison agostique probable dans $I@AuCl$

Le terme « interaction agostique » est utilisé pour décrire une interaction liante faible entre un métal de transition et un proton appartenant à une liaison H-C. Les premiers exemples ont été évoqués par M. Brookhart et M. L. H. Green en indiquant que certains atomes d'hydrogènes en position ortho de phosphines aromatiques étaient orientés de manière à pouvoir interagir faiblement avec les métaux coordonnés. [174] (Figure II-27) Ils proposent différentes méthodes pour mettre en évidence ce type d'interaction :

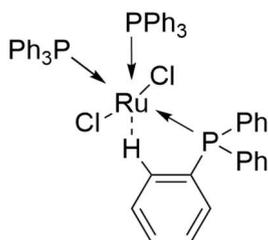
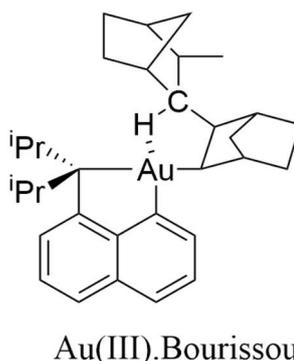


Figure II-27 exemple d'une structure présentant une liaison agostique avec le ruthénium

- Les informations cristallographiques permettent d'observer une élongation de la liaison C-H d'environ 5-10%.
- Les spectres RMN 1H et ^{13}C peuvent montrer la présence d'une interaction agostique. En relevant la valeur du couplage $^1J_{CH}$ entre le carbone et le proton du système, celle-ci devrait être inférieure par rapport aux systèmes non

agostiques. De plus les systèmes agostiques peuvent montrer un déplacement vers les champs forts sur les signaux mis en jeu dans cette interaction.

Quelques exemples portant sur les liaisons agostiques ont été reportés dans la littérature. Nous pouvons citer parmi eux les travaux de D. Bourissou considérés comme la première interaction agostique basée sur des preuves expérimentales et théoriques (Figure II-28). Il montre par calcul DFT que la distance de liaison C-H, subissant l'interaction, s'allonge de manière significative (115 pm au lieu de 108 pm pour un système libre) mais également que l'angle de liaisons C-H-Au est courbé à 114,5°. Ces résultats semblent se rapprocher des caractéristiques structurales d'une interaction agostique dans des systèmes similaires connus de complexes de palladium. À la suite de cela, des études spectroscopiques ont été menées pour mettre en évidence la présence de cette interaction. Bien que le proton étudié n'ait pas subi de déplacement chimique important à l'approche de l'atome d'or, en analyse RMN ^1H , l'analyse RMN multidimensionnelle 2D J -resolved ^{13}C montre une constante de couplage $^1J_{\text{CH}}$ de 97 Hz au lieu de 135 Hz observable pour des liaisons C-H classiques.



Au(III).Bourissou

Figure II-28 exemple d'une structure présentant une liaison agostique avec l'or

D'après les résultats extraits de notre structure cristallographique, la distance interatomique entre le proton et l'atome d'or est de 252 pm. Cette valeur est inférieure à la somme des rayons de van der Waals de l'atome d'hydrogène et de l'atome d'or qui devrait être de 286 pm. Nous avons donc regardé ensuite s'il nous était possible de trouver des éléments montrant cette même interaction dans les autres analyses RMN effectuées ; il semblerait qu'un faible couplage non-attendu apparaisse sur la RMN ^1H pour le proton dont nous suspectons l'interaction. Ce qui est d'autant plus intrigant, c'est que ce couplage n'apparaît pas pour le deuxième proton porté par le même carbone. (Figure II-29) Des analyses supplémentaires, utilisées généralement pour montrer ce type de liaison, ont été effectuées pour essayer de montrer ces interactions (RMN ^1H $\{^{31}\text{P}\}$ et RMN J-resolved, calcul DFT).^[175] Cependant la multiplicité des signaux de la molécule a rendu compliqué l'utilisation des techniques RMN proposées. Le seul résultat RMN utilisable est l'analyse $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ effectuée pour essayer de montrer que le couplage supplémentaire observé est bien une résonance entre le proton et le phosphore qui passerait à travers l'atome d'or, seul chemin suffisamment court pour un couplage de cette intensité. Lors de cette expérience, la multiplicité inattendue du signal a disparu et nous conforte dans notre postulat sur la présence d'une liaison agostique. (Figure II-30)

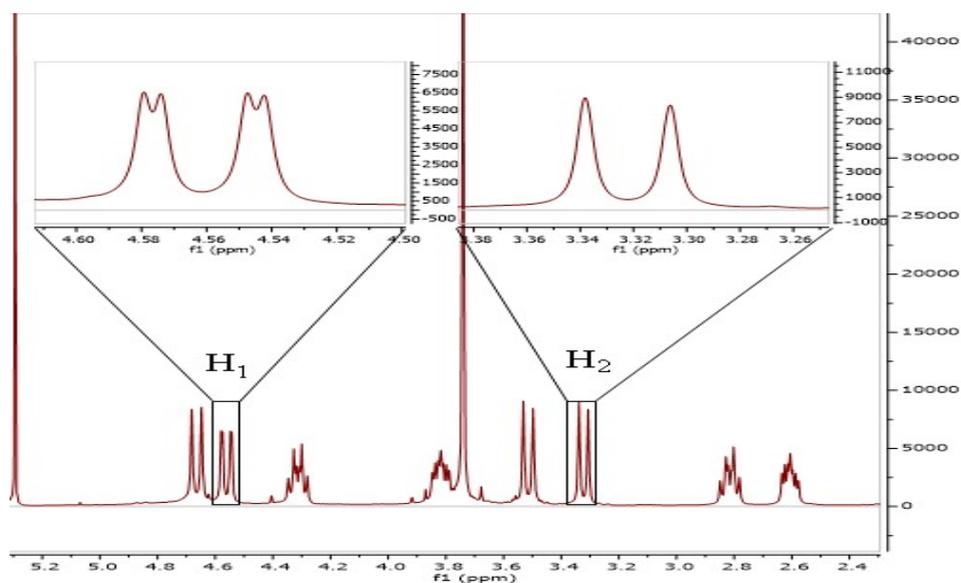


Figure II-29 RMN proton zoomé sur les deux protons diastéréotopiques portés par le méthylène entre l'aromatique et l'amine dans la cage I@AuCl

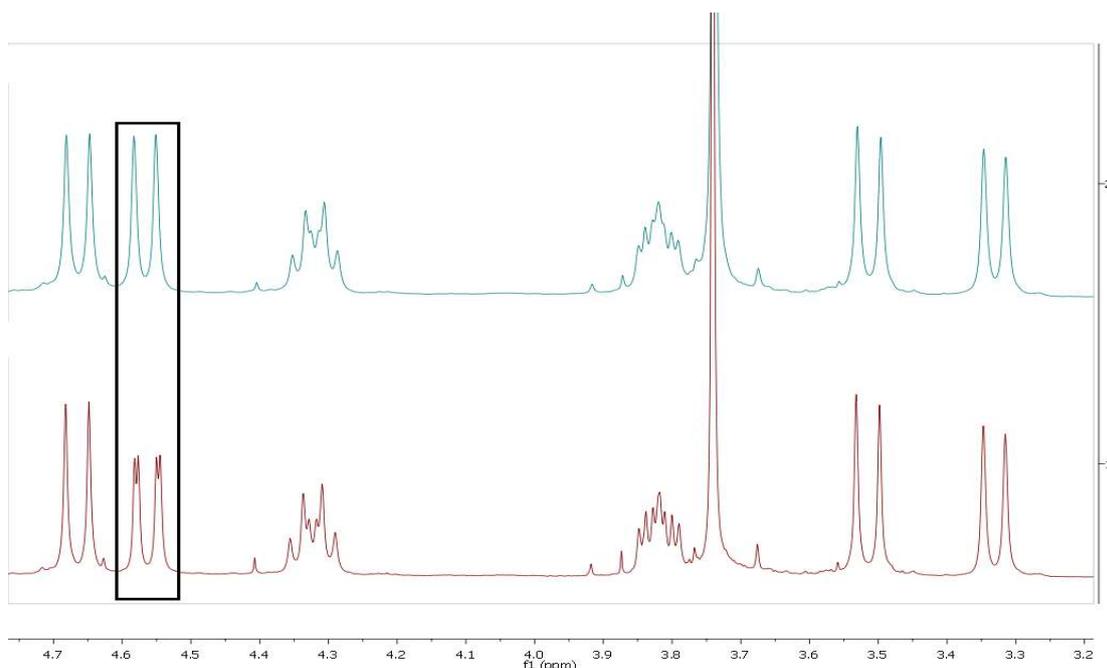


Figure II-30 disparition du dédoublement de H_1 lors de la RMN proton découplé phosphore de $I@AuCl$

Des calculs DFT ont été effectués par le Dr. P. Nova. Les résultats obtenus (tableau 2-1) ont été comparés avec ceux utilisés dans une publication de D. Bourissou montrant la présence de la liaison agostique entre un proton et un atome d'or (III). Nous pouvons observer des valeurs plus faibles pour notre système et, notamment, pour la densité AIM cependant, bien que faible, il semble tout de même y avoir une élongation de la liaison C-H. Une possibilité qui pourrait expliquer des valeurs si faibles est que, contrairement à la molécule de D. Bourissou, notre molécule présente une symétrie C_3 et donc que la liaison agostique que nous essayons de mettre en évidence est en fait la présence de trois liaisons agostiques simultanées. Aucun résultat montrant plusieurs liaisons agostiques sur un même atome métallique n'a été reporté jusqu'ici, il nous est donc difficile de prédire des résultats sur un système de liaison agostique partagée.

	Au(I) @I	Au(III).Bourissou
Au-H (pm)	251,6	204,2
C-H (pm)	110,6	114,7
Au-H-C (°)	140,45	114,52
Density AIM	0,02	0,048
Level	TPSS-D3/def2-TZVP	B3PW91

Tableau II-1 comparaison des valeurs obtenue par calculs pour la cage $I@AuCl$ avec le système de Bourissou

II.3.2 Analyse structurale du complexe $ClAu@II$

Les spectres RMN du complexe nous confirment la complexation de l'or. La RMN 1H montre des signaux légèrement modifiés après la formation du complexe. Les signaux des protons diastéréotopiques du pont méthylène du CTV n'ont pas été fortement modifiés par le

changement de structure, cependant les deux singulets de la partie aromatique du CTV ont subi un blindage important. Nous pouvons également noter un blindage général des quatre

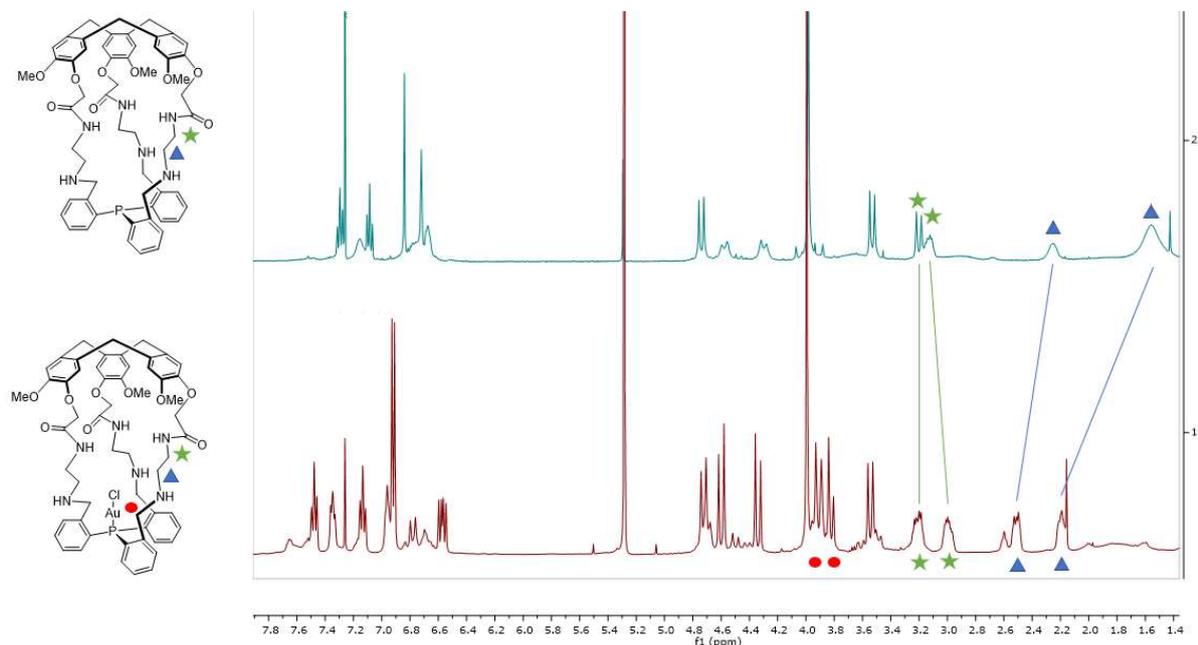


Figure II-31 comparaison des spectres RMN proton de l'hemicryptophane **II** avant et après complexation de l'or signaux de protons aromatiques de la partie inférieure qui, de plus, deviennent plus fins et mieux résolus lors de la complexation. L'insertion du métal semble également rigidifier la molécule car on peut désormais observer de manière mieux définie les protons des chaînes latérales du complexe hémicryptophane subissant des modifications plus ou moins prononcées, en fonction de la position des protons vis-à-vis de la cavité. Ces modifications sont surtout portées sur les valeurs des déplacements chimiques ainsi qu'à la multiplicité des signaux. (Figure II-31)

La RMN ^{31}P quant à elle présente un déplacement de 35 ppm du signal unique du phosphore. (Figure II-32) Cela montre bien une modification électronique du phosphore et la bonne complexation de l'or par celui-ci.

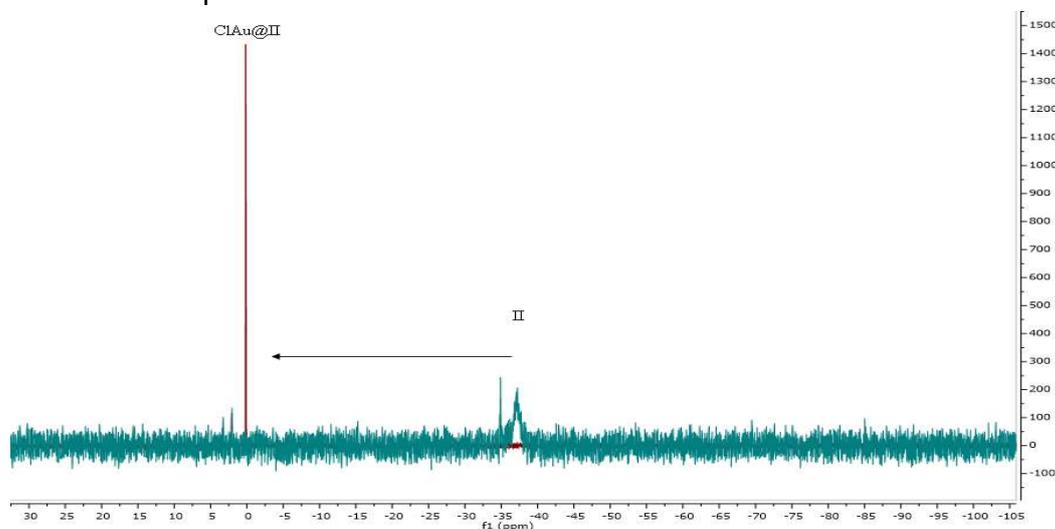


Figure II-32 comparaison des spectres RMN phosphore de l'hemicryptophane II avant et après complexation de l'or

II.4 Conclusion

Les résultats présentés dans ce chapitre nous permettent d'affirmer que nous avons bel et bien synthétisé les deux hémicryptophanes ciblés et que nous avons également réussi à complexer un atome métallique d'or (I) au sein de ces deux hémicryptophanes. Les analyses effectuées nous permettent de penser qu'une interaction agostique est partagée entre l'atome d'or au sein de l'hemicryptophane I et trois protons compris dans la partie inférieure des bras espaceurs (Figure II-26). En général, l'apparition de diastéréotopie des protons présents sur la chaîne latérale, en RMN ^1H , nous fait remarquer une rigidification des systèmes lors de la complexation de l'or au sein des hémicryptophanes. Dans le chapitre suivant, nous allons donc tester ces complexes sur des réactions de catalyse métallique afin de montrer l'efficacité de ceux-ci ainsi que l'effet de la cavité.

Chapitre III. Catalyse par des
complexes d'or (I)
hémicryptophane

III.1 Introduction

Comme nous avons pu le voir dans le chapitre I, un bon nombre de travaux portant sur la catalyse homogène à l'or ont montrés des résultats intéressants notamment dans la cyclo-isomérisation d'énynes.

Les stratégies actuelles de développement de catalyseurs dans ce domaine sont dominées par la modification des ligands et des contre-ions.^[176,177] Certes, cela a permis de réaliser des progrès notables dans ce domaine, mais il reste encore plusieurs défis à relever. Le contrôle des propriétés du catalyseur par variation stérique du ligand est limité en raison de la géométrie de coordination linéaire préférée de l'or(I). Par conséquent, il est difficile de développer des complexes chiraux qui conduisent à des réactions présentant de fortes énantiosélectivités.

Les approches supramoléculaires en matière de catalyse ont connu un développement important au cours des dernières décennies. De par leurs efficacités indéniables, les enzymes restent la plus grande source d'inspiration des chimistes pour le développement de nouveaux catalyseurs. C'est pour cela que beaucoup d'efforts ont été consacrés à la modulation des propriétés des catalyseurs via la deuxième sphère de coordination en plaçant les catalyseurs dans des cages moléculaires.^[178,179]

Comme expliqué dans le chapitre II, il existe trois approches communément utilisées pour obtenir des complexes d'or encapsulés dans un système moléculaire. Les complexes d'or dont les synthèses ont été décrites dans le chapitre II présente une coordination du métal directement à la cage. C'est pour cela que nous décidons, dans ce chapitre, de nous focaliser sur les résultats de quelques travaux présentant des molécules permettant la coordination d'un atome d'or directement à la cage.

III.1.1 Cyclodextrines

Les cyclodextrines ont été largement étudiées en tant que mimes d'enzymes en raison de leur accessibilité et de leur faible toxicité, et ce sont des molécules hôtes bien connues qui se lient aux molécules hôtes hydrophobes dans l'eau. Sollogoub et ses collaborateurs ont développé une série de cyclodextrines avec un complexe d'or de carbène N-hétérocyclique dirigé vers l'intérieur de la cavité (Figure III-1).^[180,181] Par conséquent, la coordination des métaux au NHC conduit à des systèmes dans lesquels l'atome de métal est profondément enfoui à l'intérieur de la cavité. Une série de CD fonctionnalisées par le NHC a été préparée (α -, β - et γ -cyclodextrines (CD) ($n=1$, $n=2$, $n=3$ respectivement dans la Figure III-1)), et l'effet de l'espace disponible sur la cyclo-isomérisation catalysée par l'or du composé **10** a été étudié (Tableau III-1). La réaction catalysée par $[\text{Au}(\text{IPr})\text{X}]$ (IPr=1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène) conduit aux produits **11** et **12** dans un rapport de 1:0,65. La petite α -CD n'a pas modifié

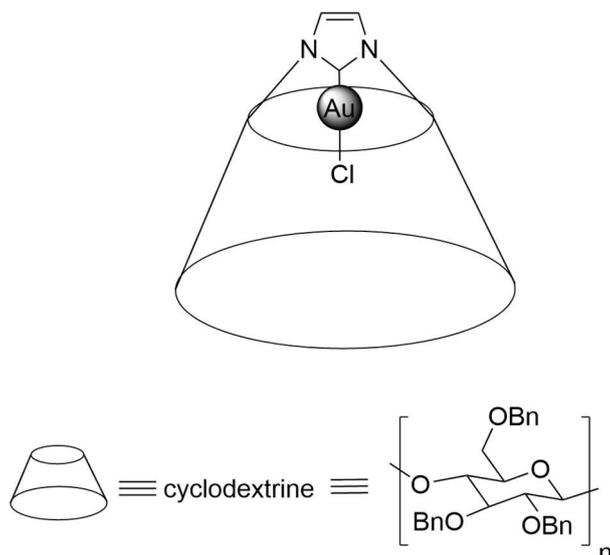
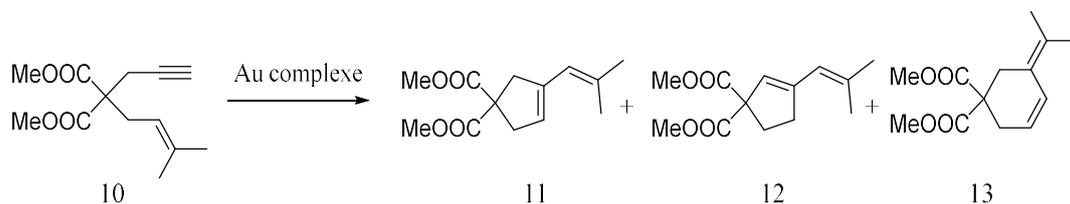


Figure III-1 représentation simplifiée d'un complexe d'or pointant dans une cyclodextrine

la sélectivité du catalyseur à l'or, mais la β -CD, légèrement plus large, a changé radicalement la distribution des produits. Le produit **12** n'a pas été formé, et outre la formation du produit **11**, le composé cyclique à 6 centres **13** a été le produit principal. La γ -CD, en revanche, a également modifié la distribution du produit, mais de manière moins significative. Ces résultats montrent clairement que dans cette réaction catalysée par l'or, la distribution des produits peut être modifiée en changeant simplement la deuxième sphère de coordination.



Au complexe	Conversion	Rendement	Sélectivité (11:12:13)
lpr-Au-X	100%	88%	1 : 0,65 : 0
α -CD-Au-X	100%	52%	1 : 0,65 : 0
β -CD-Au-X	100%	63%	1 : 0 : 3,3
γ -CD-Au-X	n.d.	80%	1 : 0,56 : 0,61

Tableau III-1 conversion, rendement et sélectivité lors de la cyclisomérisation de **10**

L'influence des cyclodextrines a également été étudiée dans le cadre d'une cycloisomérisation asymétrique (Figure III-2). Il se trouve que l'excès énantiomérique du produit pouvait être augmenté à des valeurs variant entre 7 et 48% en utilisant les α -CD et γ -CD, et même atteindre jusqu'à 80% en utilisant la β -CD.

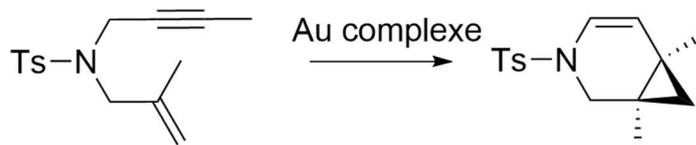


Figure III-2 cycloisomérisation asymétrique d'une 1,6-ényne utilisant un catalyseur cyclodextrine

Il est intéressant de noter que la CD était la seule source de chiralité dans ces complexes. Une explication raisonnable des différences de résultats catalytiques entre les α -CD et β -CD ont été présentées dans un article concernant les cyclodextrines contenant un centre de cuivre.^[182] Les deux cyclodextrines contiennent un sillon dans lequel se trouve le centre métallique, mais la plus grande, la β -CD, contient également un puits situé à côté du centre métallique. Les auteurs ont suggéré que la β -CD peut pré-organiser un substrat à côté du centre métallique dans la cavité, alors qu'il n'y a pas de place pour les substrats dans la poche de la α -CD. Cette différence de structure a un impact majeur sur le rapport linéaire à ramifié de l'hydroboration des alcynes catalysés par le cuivre, et on peut imaginer qu'un effet similaire s'applique également aux transformations catalysées par l'or en utilisant ces complexes annexés de cyclodextrine.

Très récemment, le même groupe a décidé de travailler plus particulièrement sur les effets de la β -cyclodextrine sur la réaction décrite Figure III-1. En effet lors de cette réaction, la formation de l'intermédiaire chiral **Int-CD** peut permettre la formation énantiosélective de l'éther **13'** en présence d'un alcool.^[183] (Figure III-3 et Figure III-4)

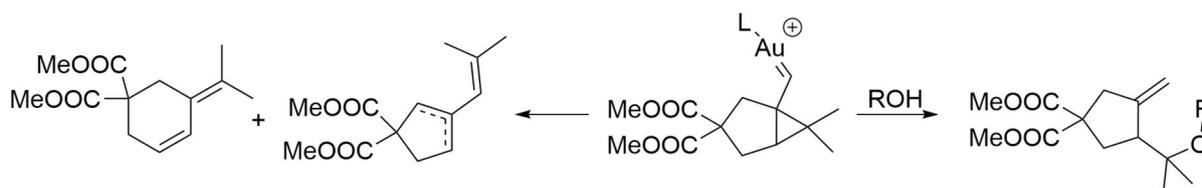


Figure III-3 réactions possibles en présence ou non d'alcool proche du site actif

En fonction de la taille du nucléophile utilisé lors de la réaction catalysée par la β -CD-Au-X, les résultats diffèrent. Lors de l'ajout d'un nucléophile peu volumineux, comme le méthanol, dans la réaction, le produit attendu est obtenu avec d'excellent rendement et excès énantiomériques. Cependant, si le nucléophile devient trop volumineux pour s'approcher du

site réactionnel situé dans la cavité de la CD, celui-ci réagir plus difficilement sur l'intermédiaire **Int-CD** et donne majoritairement le produit **13**.

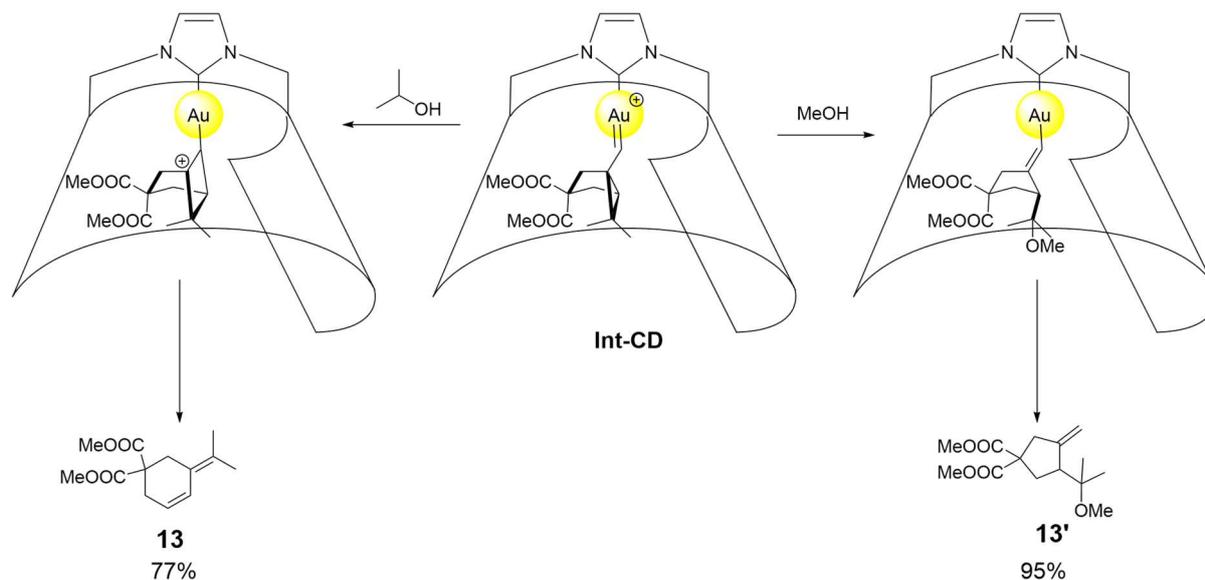


Figure III-4 discrimination du produit obtenu en fonction de l'alcool utilisé en présence d'un catalyseur cyclodextrine

III.1.2 Cavitands à base de Résorcin[4]arène

Le groupe d'Iwasawa a développé une cavité à base de résorcin[4]arène, contenant un atome de phosphore pouvant se lier à un centre métallique. Le doublet de l'atome phosphore est orientée vers la cavité, imposant à l'ion métallique une coordination à l'intérieur de celle-ci. Cette stratégie a été précédemment décrite par Rebek en utilisant du palladium, et des complexes analogues de coordination avec le rhodium et le platine ont également été décrits.^[169,184–187] A la suite des résultats précédents, le groupe d'Iwasawa a pu complexer l'Au(I) dans la cavité de résorcin[4]arène (Figure III-5).^[169] La structure cristalline a montré que le centre d'or était orienté vers l'intérieur et était entouré par les parois de la cavité. Après déshalogénéation par AgOTf, le complexe or-cavitand a été utilisé avec succès dans l'hydratation des alcynes terminaux et la réaction Conia-ène en utilisant une charge de

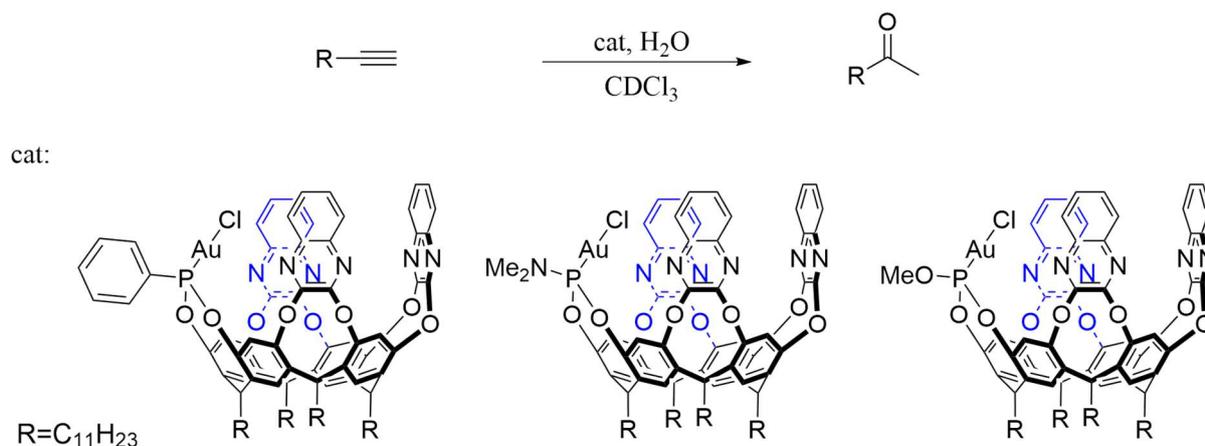


Figure III-5 oxydation d'un alcyne catalysé par des complexe d'or résorcinarène

catalyseur de 5 mol%. Cela a démontré l'activité catalytique du complexe, toutefois, les différences entre ces systèmes et leurs modèles « ouverts » n'ont pas été décrites.

III.2 Synthèses des modèles pour la catalyse à l'or

Afin de montrer les effets liés au confinement du centre métallique dans les hémicryptophanes, il est nécessaire de comparer les catalyses effectuées dans les hémicryptophanes avec leurs homologues ne présentant pas de cavité, ces homologues sont appelés modèles.

Notre modèle représenté en Figure III-6 montre bien la partie inférieure des hémicryptophanes, permettant la complexation de l'atome métallique d'or, sans la partie CTV supérieure, ce qui a pour effet de ne pas confiner le site catalytique, mais de présenter la même première sphère de coordination que le complexe cage.

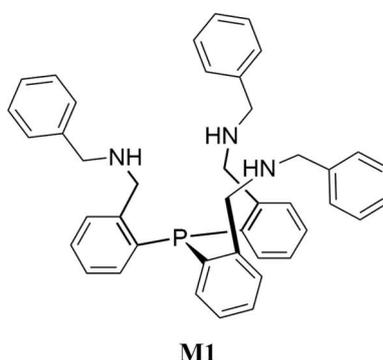


Figure III-6 structure du modèle **M1**

Le modèle **M1** représentés ci-dessus a été synthétisé en une étape à partir de la phosphine **P1** dont la synthèse a été décrite dans le chapitre II.

Pour le modèle **M1**, la réaction entre la phosphine **P1** et la benzylamine dans le dichlorométhane sec conduit à la formation de l'imine. Cette imine est ensuite recristallisée dans le pentane puis une réduction de cette imine par NaBH_4 nous permet d'obtenir l'amine correspondante de manière quantitative.

Le complexe métallique **M1@AuCl** (Figure III-7) a été obtenu en suivant le même protocole que pour la complexation des hémicryptophanes dans le chapitre II. Les analyses structurales

du modèle par RMN (^1H et ^{31}P) et spectroscopie de masse nous confirment la structure de la molécule.

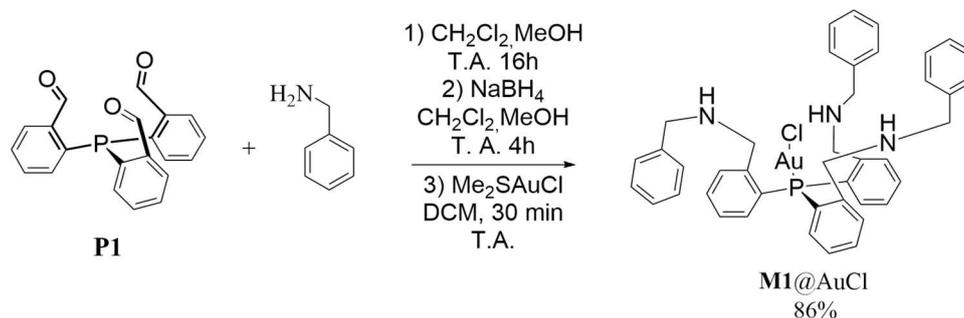


Figure III-7 synthèse du complexe d'or **M1@AuCl**

III.3 Catalyses à l'or (I)

Différentes réactions ont été envisagées afin de montrer les effets des hémicryptophanes sur la catalyse métallique par complexe d'or. Nous avons décidé de nous focaliser sur deux réactions connues de la catalyse à l'or qui sont la réaction de Conia-ène et la cycloisomérisation de 1,6-énynes. Nous étudierons donc ces deux réactions pour montrer des effets sur la cinétique mais également sur la réactivité des substrats

III.3.1 Réaction de Conia-ène

La réaction de Conia-ène est une réaction de référence pour montrer l'efficacité d'un catalyseur à l'or. Celle-ci consiste à effectuer une addition intramoléculaire d'un énoïl sur un alcyne activé. C'est une réaction qui a beaucoup été étudiée en catalyse car elle permet de créer une liaison carbone-carbone tout en ayant potentiellement une réaction « propre » car elle permet théoriquement d'obtenir 100% d'économie d'atomes.

Conia et Le Perchec ont décrit en 1975 les premières cyclisations intramoléculaire de carbonyles énoïlisables avec un alcyne formant des carbocycles à cinq ou six carbonnes.^[188]

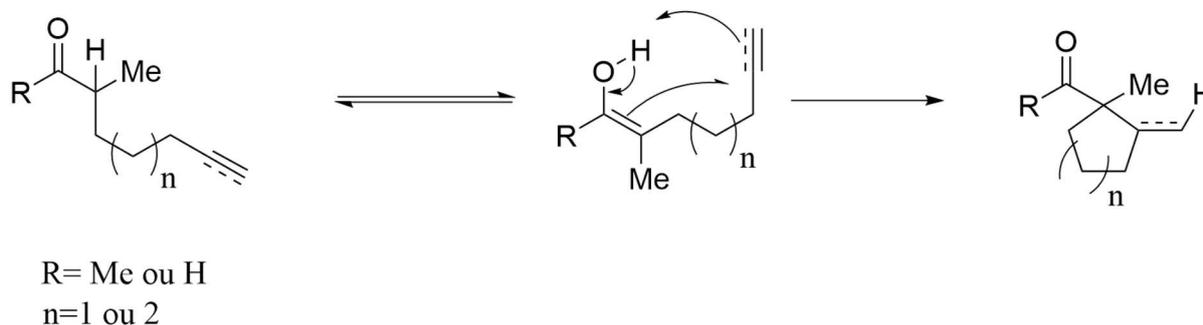


Figure III-8 mécanisme général de la réaction décrite par Conia et Le Perchec

Les complexes cationiques d'or (I) sont particulièrement appréciés pour les réactions de Conia-ène du fait de leurs efficacités dans des conditions de réaction douces. C'est en 2004 que le groupe de Toste présente la première réaction de Conia-ène catalysée par l'or

cationique.^[189] Il parvient à obtenir une conversion complète du β -cetoester **14** en présence de 1% de $[\text{Ph}_3\text{PAu}]\text{OTf}$ à température ambiante. (Figure III-9)

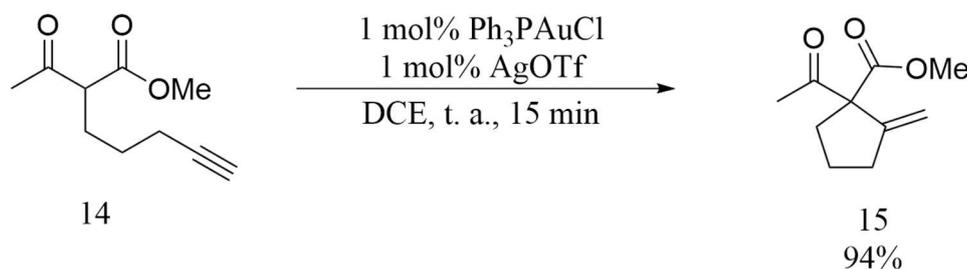


Figure III-9 réaction de Conia-ène sur **14**

Les différents substrats étudiés par Toste ont montré que la cyclisation se déroule via une cyclisation 5-exo-dig, bien que la cyclisation correspondante de 6-endo-dig soit également réalisable en principe. Le fort biais en faveur du 5-exo pourrait être dû à des raisons électroniques et stériques. Comme la charge positive qui se forme pendant l'état de transition est plus stabilisée du côté interne formant un carbocation secondaire, l'addition y sera favorisée (ajout de Markonikov).

Après des expériences catalytiques avec des substrats deutérés, Toste propose le mécanisme réactionnel décrit Figure III-10.^[189]

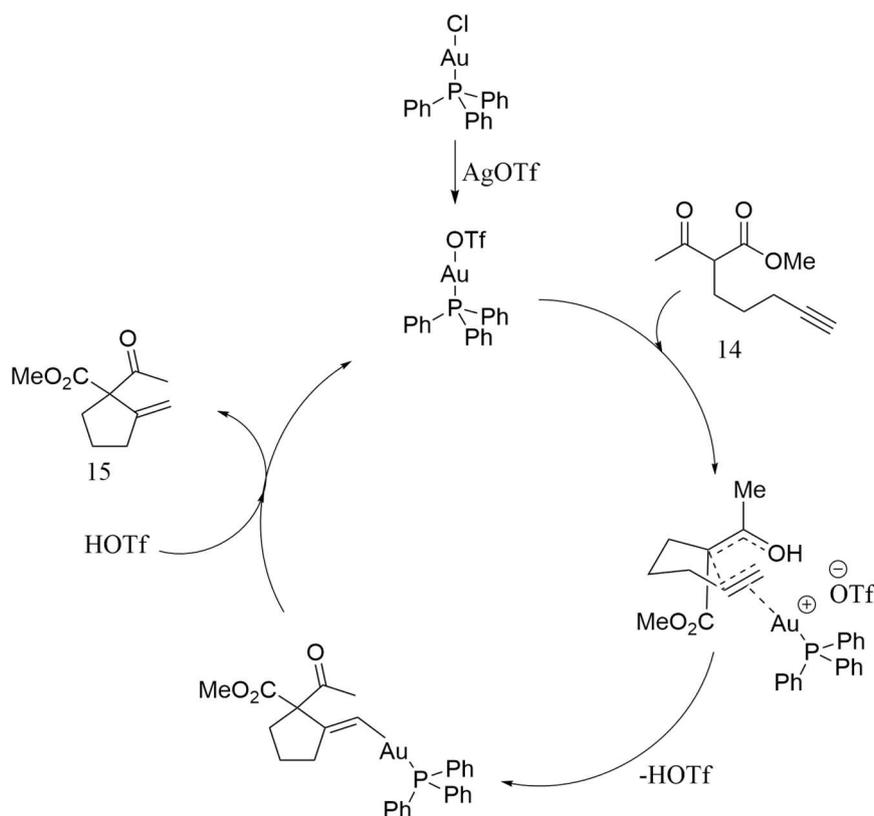


Figure III-10 mécanisme proposé par Toste pour la réaction de Conia-ène de **14**

III.3.1.1 Mise au point de la réaction

Les conditions de réactions que nous avons choisies pour le suivi cinétique des catalyses sont :

-Solvant : Le solvant utilisé sera le CDCl_3 . Il permet de solubiliser tous les partenaires (réactifs, produits, catalyseurs) de la réaction dans une même phase et ne présente pas de réactivité indésirable.

-Charge catalytique : Nous avons décidé de diminuer la charge catalytique à 1% afin d'économiser du catalyseur tout en gardant une durée de réaction convenable pour un suivi cinétique et d'ajouter la même quantité de AgOTf .

-Durée et chauffage : Les catalyses seront menées à reflux dans un Schenk et seront suivies par RMN en utilisant un étalon interne, le 2.4-dibromomesitylène, pendant 3h.

Ces conditions ont été validées lors des suivis cinétiques effectués qui seront présentés dans la partie suivante.

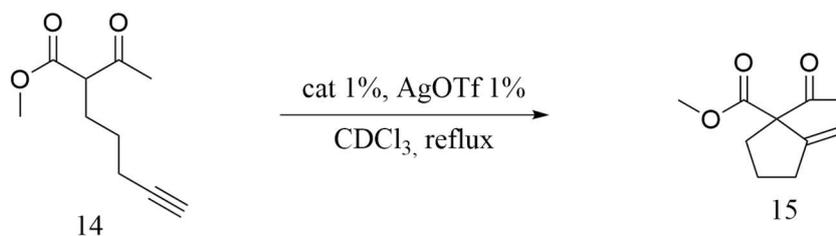


Figure III-11 conditions utilisées pour le suivi cinétique de la réaction de Conia-ène

III.3.1.2 Etude catalytique

Nous avons pu effectuer le suivi cinétique sur le modèle **M1@AuCl** afin de le comparer son activité avec celle des nouveaux complexes hémicryptophanes synthétisés et des effets positifs du confinement sur cette réaction.

Une conversion totale du substrat a été observée après 24h de réaction pour donner uniquement le produit cyclique portant la double liaison en exo du cycle (composé **15**).

Nous avons ensuite effectué le suivi cinétique des deux hémicryptophanes **I@AuCl** et **II@AuCl**.

Catalyseur	Rendement à 1h
M1@AuCl	35%
I@AuCl	43%
II@AuCl	82%

Tableau III-2 avancé de la réaction de Conia-ène après une heure de réaction pour les trois catalyseurs étudiés

Sur les courbes cinétiques représentées dans la Figure III-12, on observe que le rendement en produit exo augmente bien plus rapidement avec les cages qu'avec le modèle. Nous pouvons donc comparer les vitesses de réaction pour chaque catalyseur étudié.

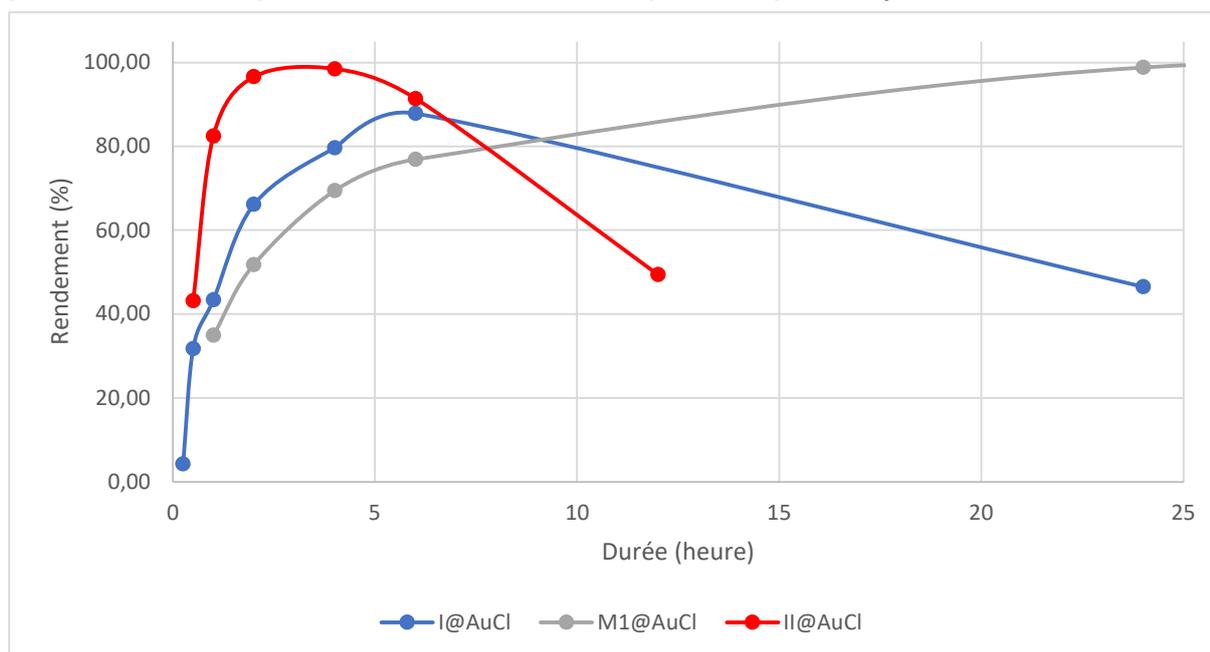


Figure III-12 courbe cinétique de la réaction de Conia-ène pour $M1@AuCl$ (grise), $I@AuCl$ (bleue) et $II@AuCl$ (rouge)

Nous pouvons donc affirmer que la formation du composé exo se fait plus rapidement lors de l'utilisation des cages que du modèle et que l'hémicryptophane $I@AuCl$ est plus nettement plus rapide que l'hémicryptophane $II@AuCl$.

Cependant, nous pouvons également observer une chute du rendement en composé exo après 4h de réaction en présence des hémicryptophanes. Cette observation n'a pas été faite avec le modèle même après plusieurs jours de réaction. Il semblerait donc qu'il y a une réaction successive en présence de cage qui après avoir formé le produit exo (**15**), le consomme pour former un nouveau composé.

III.3.1.3 Analyse des résultats

Après analyse des spectres RMN, il apparaît que le composé formé lors de la deuxième réaction soit dû à une isomérisation de la double liaison exo cyclique conduisant au composé endo cyclique (**16**) représenté en Figure III-13.

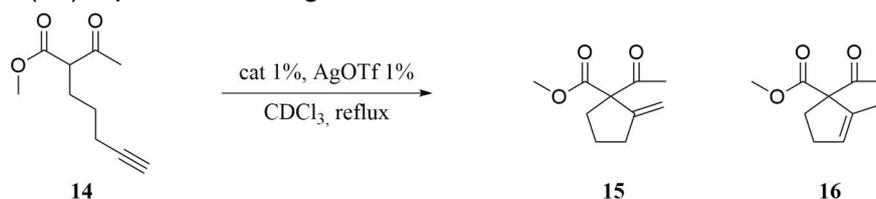


Figure III-13 réaction conduisant aux deux isomères cycliques lors de la réaction de Conia-ène

Nous pouvons donc déjà reporter deux effets des cages étudiées sur la réaction de Conia-ène. Premièrement, une vitesse de réaction et une conversion totale de l'alcyne plus rapide pour les hémicryptophanes par rapport au modèle. Pour expliquer cela, nous proposons un double effet du catalyseur lors de la catalyse. Le premier effet est l'activation de l'alcyne, de la même manière que le modèle **M1@AuCl**, qui serait couplé au caractère basique des amines de la partie inférieure des hémicryptophanes qui sont forcées par la structure de la cage à être proche du site de réaction et ainsi déprotoner plus facilement le proton de l'intermédiaire énoI Int-1.

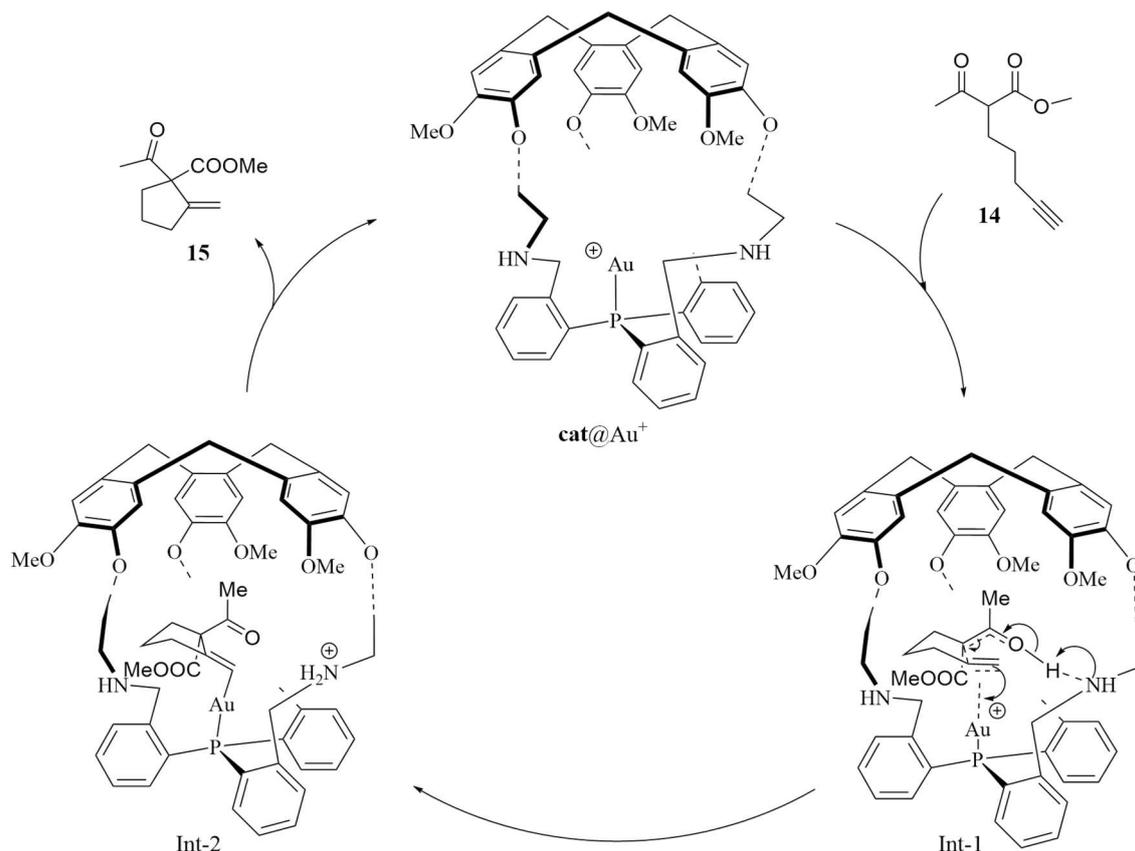


Figure III-14 mécanisme montrant l'effet du caractère basique des amines des hémicryptophanes sur la catalyse de Conia-ène

Ensuite, une isomérisation de la double liaison exo qui n'a jamais été reportée dans la littérature lors d'une catalyse à l'or. En regardant plus particulièrement les RMN du suivi cinétique de **ClAu@II** et **ClAu@I** (Tableau III-3 et Tableau III-4), nous observons que l'isomérisation semble débiter lorsque quasiment tout l'alcyne à réagit.

II@AuCl + AgOTf (1%)		
Durée de réaction	15	16
0,5h	43,19%	1,04%
1h	82,53%	1,72%
2h	96,64%	4,09%
4h	98,48%	3,63%
6h	91,43%	9,32%
12h	49,41%	44,34%

Tableau III-3 suivi du rendement de la formation de **15** et **16** catalysé par **II@AuCl**

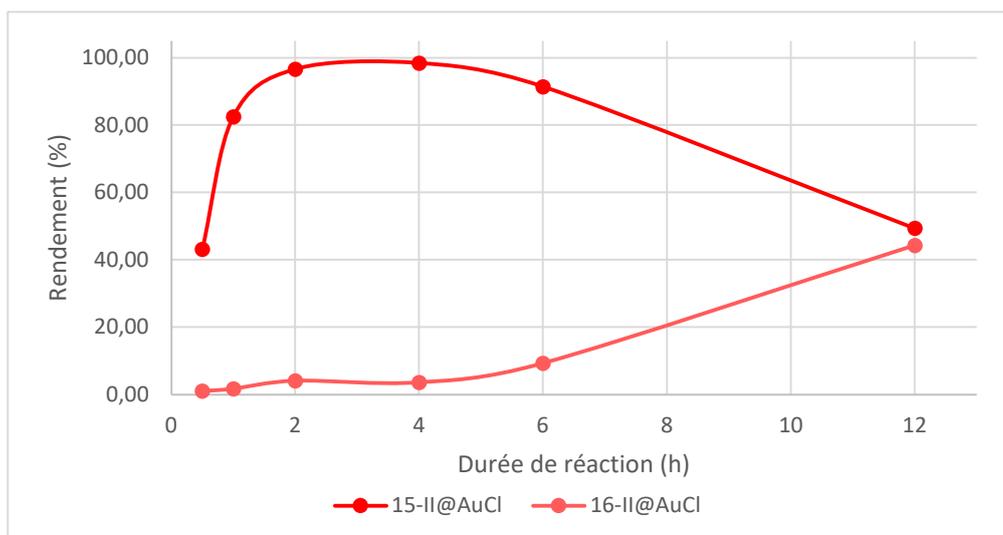


Figure III-15 suivi cinétique de la formation de **15** et **16** catalysé par **II@AuCl**

I@AuCl + AgOTf (1%)		
Durée de réaction	15	16
0,25h	4,32%	0,41%
0,5h	31,81%	1,01%
1h	43,42%	0,47%
2h	66,17%	1,07%
4h	79,66%	1,35%
6h	87,89%	1,84%
24h	46,53%	48,73%

Tableau III-4 suivi du rendement de la formation de **15** et **16** catalysé par **I@AuCl**

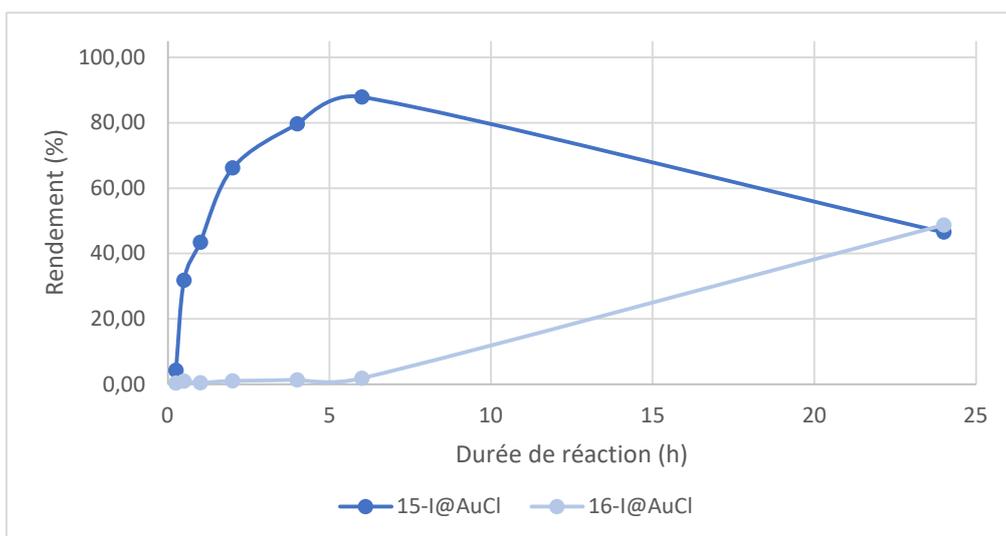


Figure III-16 suivi cinétique de la formation de **15** et **16** catalysé par **I@AuCl**

Nous pouvons observer que la cage **ClAu@II** est plus rapide que **ClAu@I** pour la formation du produit cyclique exo **15** ainsi que pour l'isomérisation de l'alcène. Une possibilité d'explication de ce phénomène serait l'intervention des groupements amide de la partie supérieure de la cage pour stabiliser des intermédiaires permettant une meilleure reconnaissance du substrat de départ et une pré-organisation du système dans le cycle catalytique.

Représentée Figure III-17, une possible stabilisation de l'intermédiaire réactionnel énol après complexation de la triple liaison par l'or cationique au sein de l'hémicryptophane **II@Au⁺**.

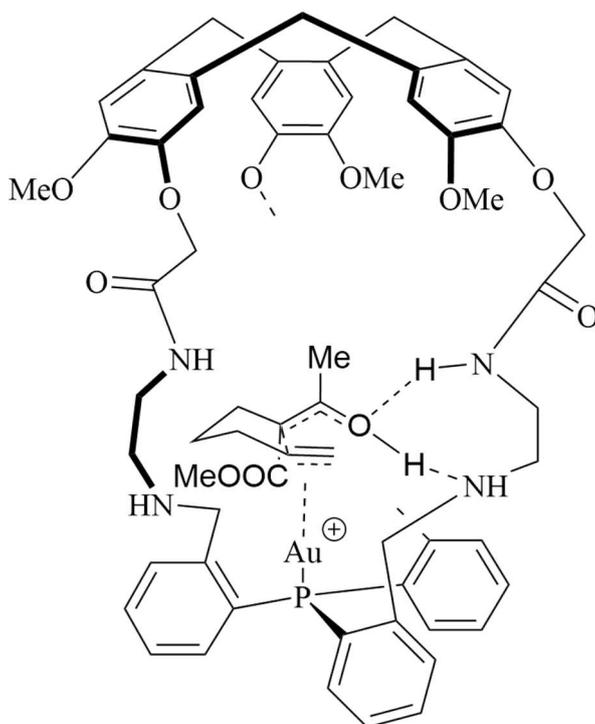


Figure III-17 représentation de la stabilisation de l'état de transition par les liaisons hydrogènes de la cage **II**

L'autre phénomène à expliquer est cette isomérisation non attendue de la double liaison après la formation du produit cyclique portant la double liaison exo **15**. Une fois que la cyclisation est effectuée, il y a compétition entre reconnaissance de l'alcyne et de la forme exo **15**. Il semblerait que l'encapsulation de l'alcyne soit très largement favorisée par rapport à la forme endo du fait que l'isomérisation de la forme endo s'effectue après la conversion totale de **14**. Cela est explicable par une affinité de complexation plus importante de l'alcyne comparé à la complexation de la double liaison. De plus la forme cyclique est plus volumineuse que l'alcyne linéaire rendant l'encapsulation d'autant plus compliquée.

Après la conversion complète de l'alcyne, il y a reconnaissance du composé **15**. La complexation de la double liaison à lieu et la présence des amines proche du site de complexation. En prenant en compte tout cela, nous proposons le mécanisme d'isomérisation suivant :

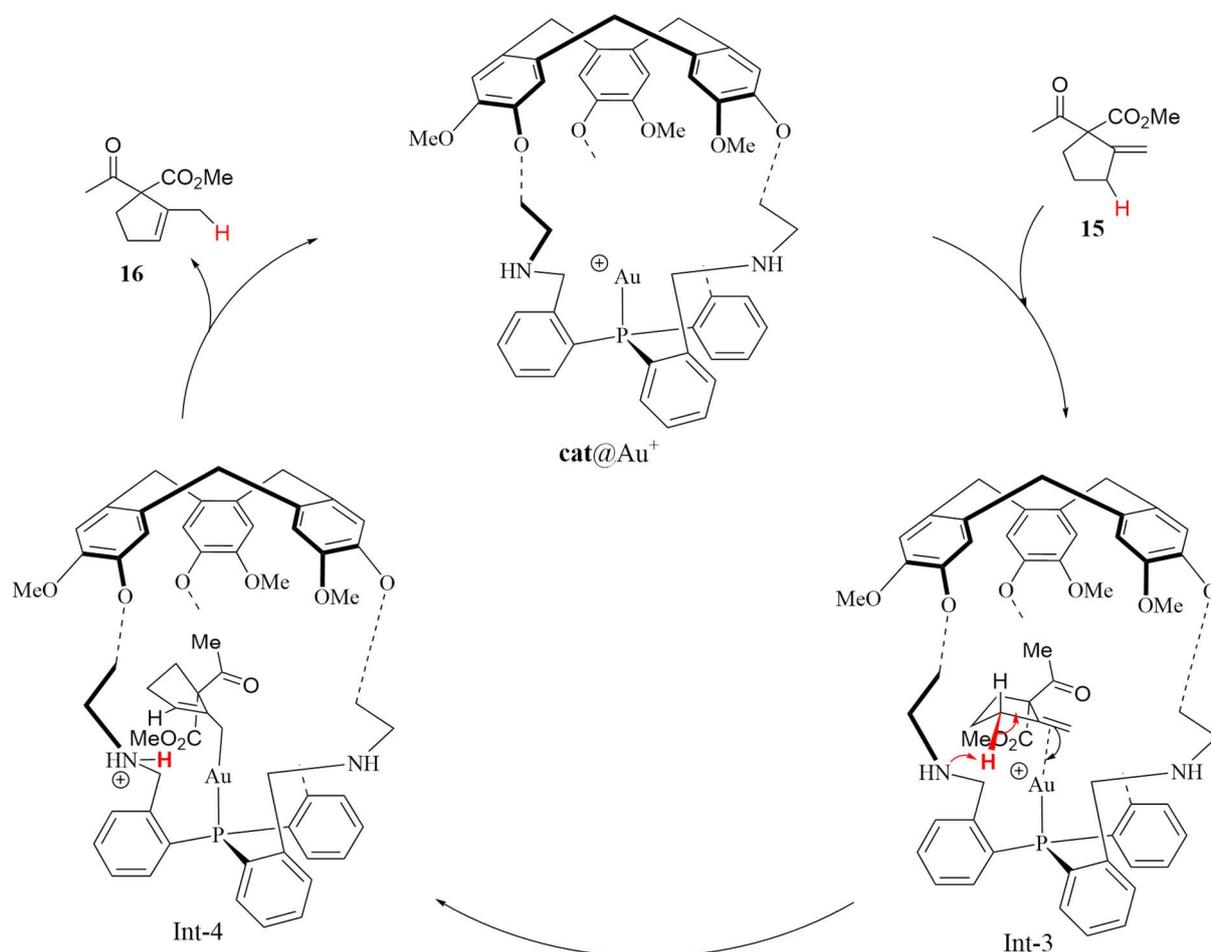


Figure III-18 mécanisme d'isomérisation de la double liaison exo observé dans les hemicryptophanes

Il semble que la forme de cage permette à nouvelle fois le rapprochement des amines sur le site réactionnel et puissent effectuer la déprotonation en alpha de la double liaison permettant l'isomérisation de celle-ci par insertion métallique de l'or en position terminale afin d'obtenir

Int-4. Ensuite la déauration de l'intermédiaire donne le composé endo **16**, que nous obtenons à la fin de la réaction.

Ce mécanisme nous permet d'expliquer l'observation que nous faisons sur l'obtention du composé endo uniquement en présence de cage et non en présence de model même après plusieurs jours de réaction.

III.3.2 Cyclo-isomérisation de 1,6-ényne

Comme présenté dans la première partie de ce chapitre, la cyclisation de 1,6-énynes est une réaction très largement utilisée pour vérifier l'efficacité en catalyse d'un complexe d'or (I) mais elle a également servi à montrer les effets de l'encombrement sur la deuxième sphère de coordination de l'or. ^[180,181]

Nous avons donc mis en place une expérience permettant de voir l'effet de nos cages sur la cyclisation de la 1,6-ényne **17** représenté Figure III-19.

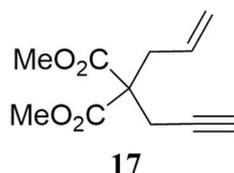


Figure III-19 structure de la 1,6-ényne **17**

Cette ényne a été étudié par le groupe de Echavarren^[190] et montre une réactivité étonnante. Contrairement aux énynes du même type, ne portant pas des groupements ester en position 4, qui forment préférentiellement le composé **19** lors de la catalyse par le complexe ClAuPPh₃ activé par AgSbF₆, celle-ci ne donne pas majoritairement le diène **19** mais **18** avec un ratio 7/1 (18/19) et un rendement de 77% (Figure III-20)

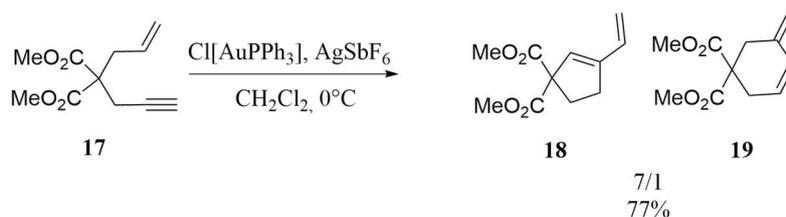


Figure III-20 catalyse de **17** donnant les deux produits de réaction **18** et **19**

Les mécanismes proposés par Echavarren pour l'obtention de ces deux composés sont décrits Figure III-21.

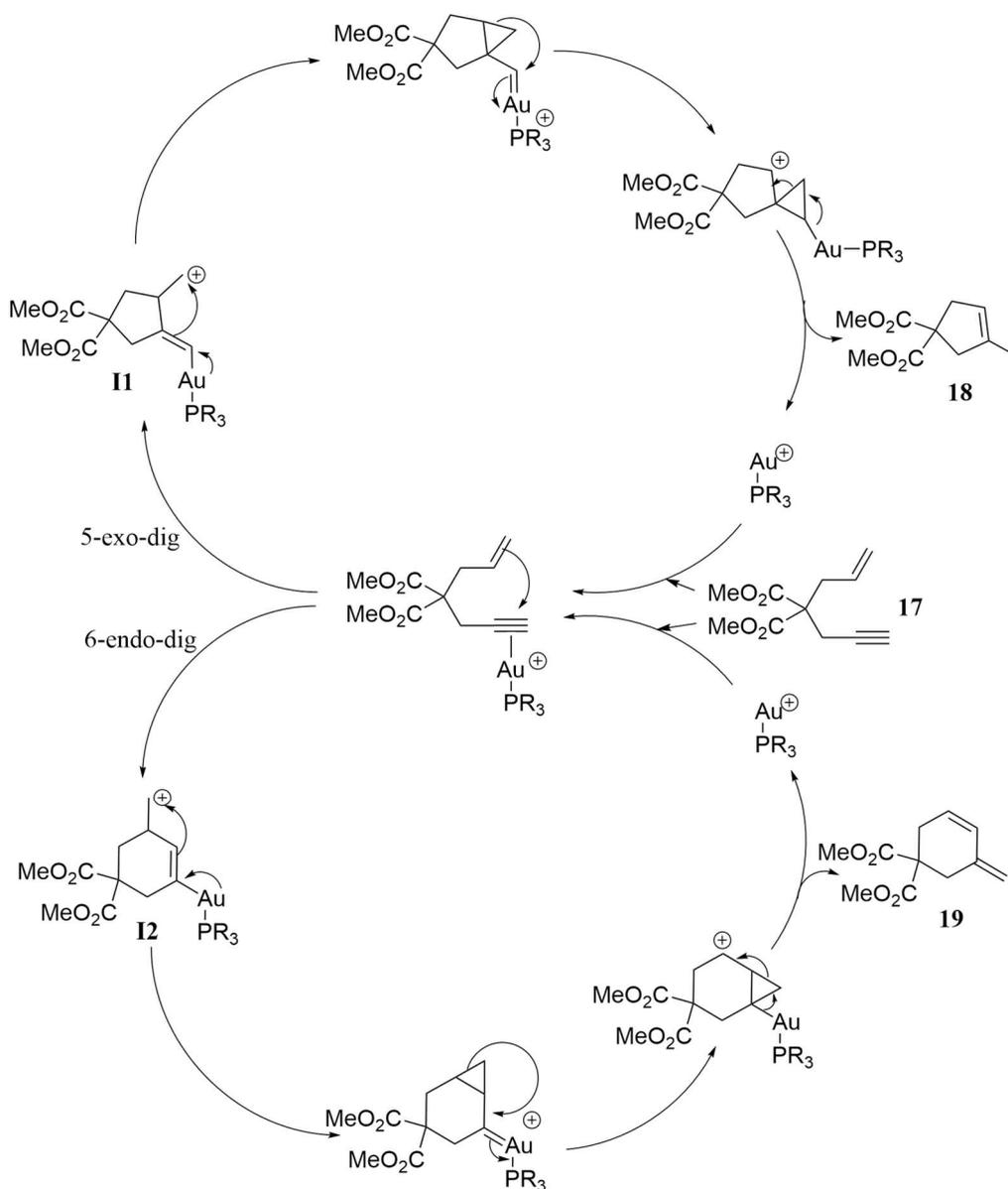


Figure III-21 cycles catalytiques représentant la synthèse des composés **18** et **19**

III.3.2.1 Etude des catalyseurs

La réaction a donc été effectuée sur le modèle **M1**@AuCl afin de vérifier l'activité de celui-ci dans nos conditions de réaction.

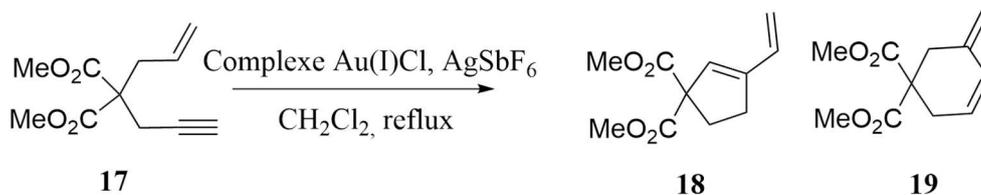


Figure III-22 conditions de la cyclisation de **17**, utilisation de 5 mol% de catalyseur

Après 3h de réaction, le suivi RMN du brut réactionnel montre que 90% du substrat **17** a été converti pour donner les produits **18** et **19** majoritairement avec un ratio 55/45. Il est donc déjà possible de voir un effet due à la structure de la phosphine de base qui est substitué en position ortho forçant les groupements sur les aromatiques à revenir vers la position de l'or. Cet encombrement doit rendre plus difficile la cyclisation par la méthode 6-endo-dig. En effet, la formation de l'intermédiaire **I2** montre un encombrement plus important au contact du centre métallique étant donné qu'il est lié directement au cycle, ce qui n'est pas le cas lors de la méthode 5-exo-dig où l'intermédiaire **I1** montre que le métal est lié à un -CH₂ avant le cycle.

Nous avons donc pu mettre en place une expérience en utilisant notre cage **II@AuCl**, afin de montrer si cet effet d'encombrement pouvait être exacerbé par la cage.

Il se trouve qu'après 3h de réaction, la RMN nous montre que le substrat **17** n'a pas été totalement consommé cependant (conversion = 30%), mais il apparaît que la réaction est beaucoup plus sélective pour la formation du composé **18** avec un ratio 95/5 (**18/19**).

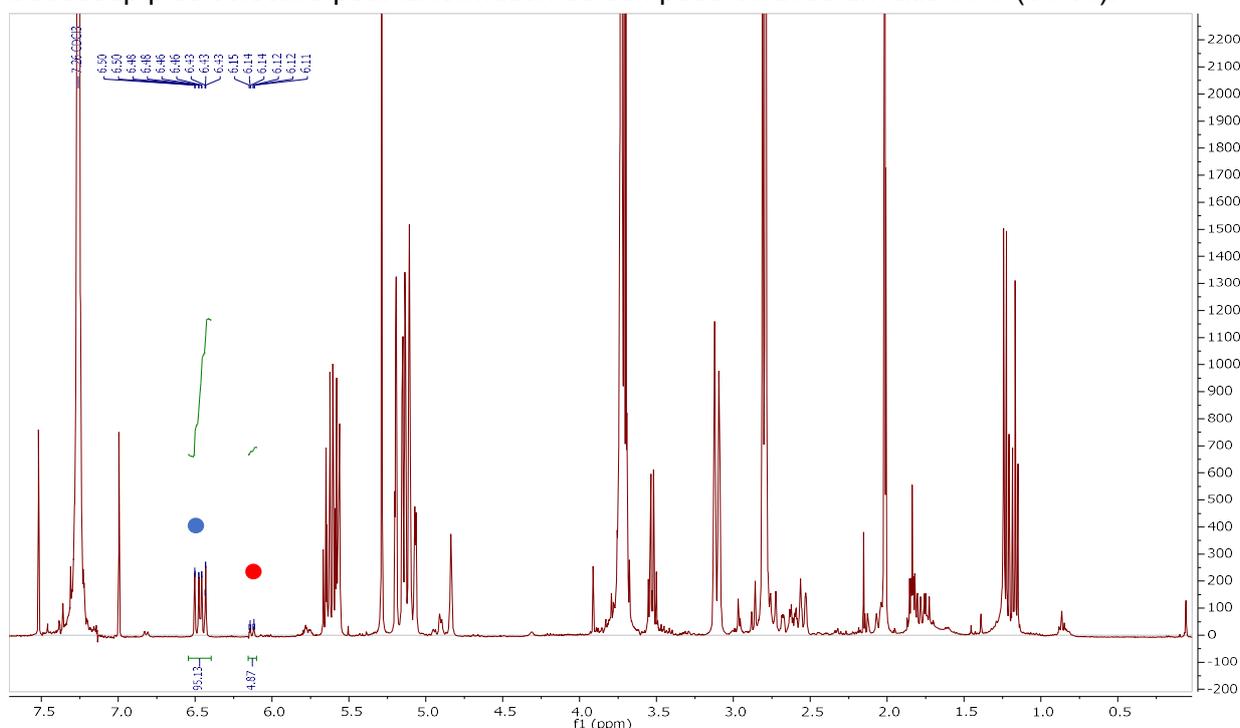


Figure III-23 spectre RMN proton du brut réactionnel après 3h de réaction catalysée par **II@AuCl**, à 6,45 ppm un proton de **18** (●), à 6,33 ppm un proton de **19** (●)

Il semble donc qu'il y a deux effets de l'encapsulation totale du site réactionnel. Premièrement une diminution de la vitesse de réaction, peut être lié à une difficulté à obtenir l'espèce cationique par arrachage du chlore avec le sel d'argent ou à un encombrement trop important rendant plus difficile l'accès du substrat au site réactionnel du catalyseur ou même à la formation des différents intermédiaires réactionnels. Et ensuite une sélectivité bien plus marquée pour le produit de la 5-exo-dig qui n'est pas le composé initialement attendu pour

cette réaction. Ainsi le confinement du site catalytique au sein de la cavité de l'hémicryptophane modifie la sélectivité de la réaction, favorisant la formation du composé **18**.

Les deux observations semblent tout de même avoir comme point commun l'encombrement important du site actif du catalyseur. Pour rappel, dans le chapitre II nous avons montré que le pourcentage d'encombrement pour la cage **I@AuCl** était de 57%, il est très probable que la valeur du %V_{Bur} pour la cage **II@AuCl** soit proche de celle déterminée pour **I@AuCl**, ce qui pourrait expliquer les observations faites précédemment.

Cette réaction nous permet de mieux comprendre le mécanisme réactionnel au sein des hémicryptophanes mais également d'obtenir facilement un produit de réaction non usuel de manière quasiment sélective.

III.4 Conclusion

Les deux réactions effectuées précédemment ont pu montrer à quel point nos systèmes catalytique sont robustes, innovants, efficaces et intéressants pour différentes applications. En effet la possibilité d'obtenir des produits qui ne sont pas synthétisable avec d'autres catalyseurs, dans des conditions de réaction abordables et relativement rapides, met en valeur les hémicryptophanes sur lesquels nous travaillons et nous encourage à élargir nos gammes de catalyseurs et de réactions.

Afin d'y parvenir, nous avons donc décidé de travailler sur un autre type de catalyse sans métaux, qui utiliserait les propriétés chimiques intrinsèques de la cage pour la catalyse et non pas en tant que ligand. Les expériences et les résultats menés sur l'utilisation de nos cages en organocatalyse seront décrit dans le chapitre suivant.

Chapitre IV. Organocatalyse
confinée : Développement
des hémicryptophanes pour
la réaction de Morita-Baylis-
Hillman

IV.1 Introduction

La réaction de Morita-Baylis-Hillman (MBH) est l'une des premières réactions qui a été organocatalysées par une phosphine. C'est une réaction efficace permettant la formation de liaisons carbone-carbone. Le développement des réactions énantiosélectives de (aza) -MBH dans les années 2000 a été un défi important pour beaucoup d'équipes spécialisées en organocatalyse. Cependant, dans la plupart des cas, des amines chirales ont été utilisées comme catalyseurs et ce, au détriment des phosphines chirales.



Figure IV-1 réaction générale de Morita-Baylis-Hillman

Le mécanisme réactionnel de la MBH entre le benzaldéhyde et la méthylvinylcétone catalysée par une phosphine est illustré dans la Figure IV-2. La phosphine réagit sur l'alcène activé pour former un intermédiaire zwitterionique **Int-1**. L'intermédiaire **Int-2** est obtenu par l'addition de l'aldéhyde sur la position nucléophile de **Int-1**. Enfin, un transfert de proton intramoléculaire a lieu pour former **Int-3**, puis l'élimination du catalyseur fournit le produit final.

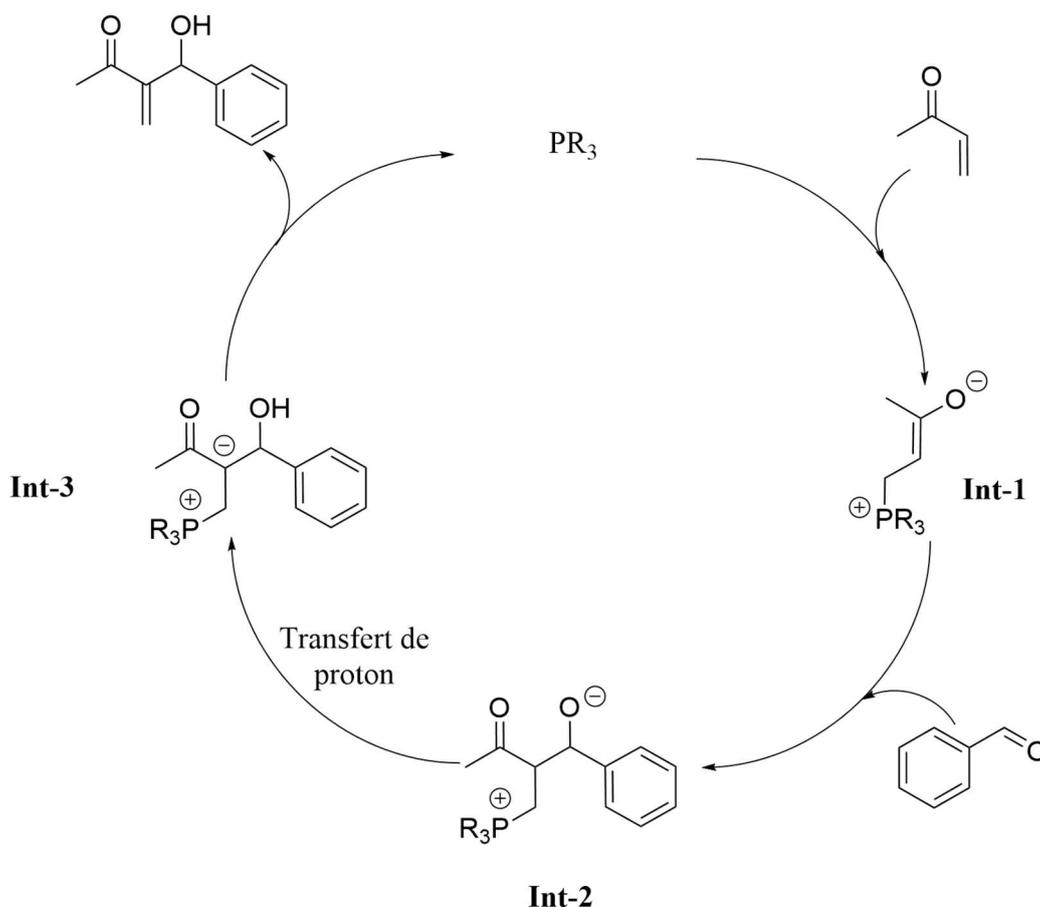


Figure IV-2 cycle catalytique de la réaction de Morita-Baylis-Hillman

En 2003, les travaux de Shi portant sur la réaction aza-MBH entre des imines N-sulfonées et de MVK ou d'acrylate de phényle catalysée par une phosphine chirale donnent de bons rendements et des énantiosélectivités intéressantes.^[191] Peu après, le même groupe a publié une nouvelle étude de la même réaction détaillant plus précisément la formation des intermédiaires réactionnels (Figure IV-3).^[192] La réaction entre l'imine et la méthylvinylcétone (MVK) catalysée par une phosphine bifonctionnelle dérivée de BINOL-P50 a donné un excès énantiomérique de 92% et un rendement de 86% en présence de tamis moléculaire. Pour tenir compte de la stéréosélectivité observée, il a été proposé que l'interaction de liaison hydrogène entre le phénol du catalyseur et l'anion azote facilitait la formation d'intermédiaires diastéréoisomériques relativement stables.

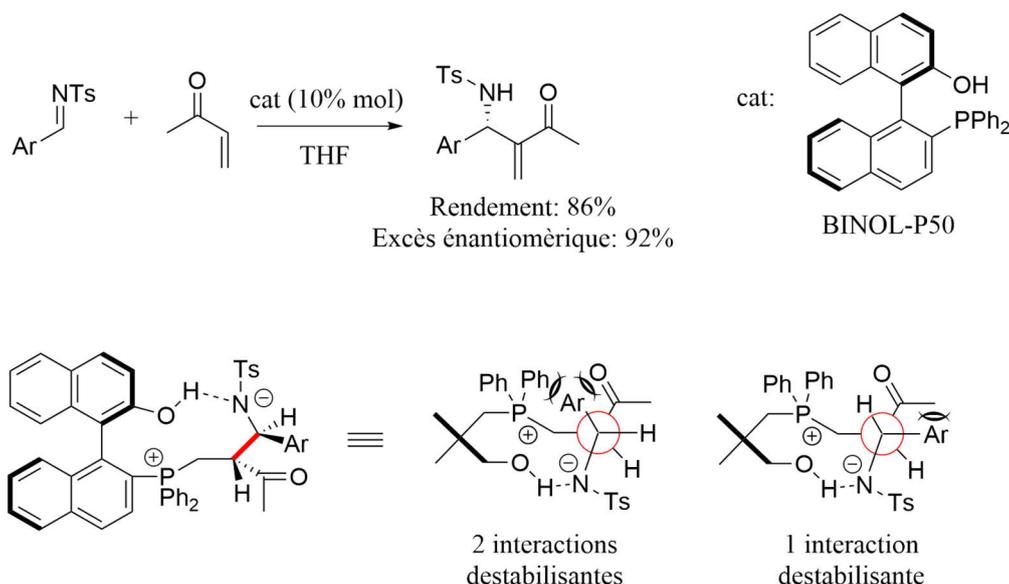


Figure IV-3 représentations des interactions déstabilisantes lors l'utilisation du BINOL-P50

Les travaux de J. G. Verkade, qui ont montrés que les sulfures de proazaphosphatrane catalysaient efficacement la réaction de MBH en présence de TiCl_4 ,^[193] ont inspiré notre groupe

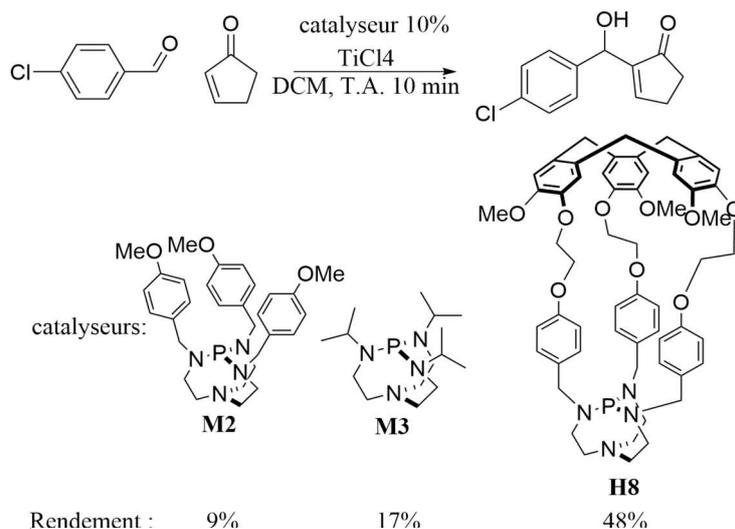


Figure IV-4 utilisation d'un hemicryptophane pour la formation d'une paire de Lewis frustré confinée pour la réaction de MBH

pour utiliser les bases de Verkade confinées dans les hémicryptophanes.^[194] L'hémicryptophane **H8** a été comparé aux modèles **M2** et **M3** en tant que catalyseur de la réaction de MBH en présence de TiCl_4 . (Figure IV-4)

Dans cet expérience, l'hémicryptophane sert de cavité pour la formation d'une paire de Lewis frustré entre le TiCl_4 (l'acide de Lewis) et la superbases de Verkade (la base de Lewis) confinée au sein de la cavité. La réaction conduit à des rendements beaucoup plus élevés avec l'hémicryptophane qu'avec les modèles proazaphosphatranes analogues.

IV.2 Catalyse de la MBH par les hémicryptophanes

IV.2.1 Premiers essais catalytiques

Aux vus des travaux effectués portant sur la catalyse de MBH par les phosphines, nous avons décidé de porter notre attention sur l'effet que pourrait apporter nos systèmes à ce type de réaction. (Figure IV-5)

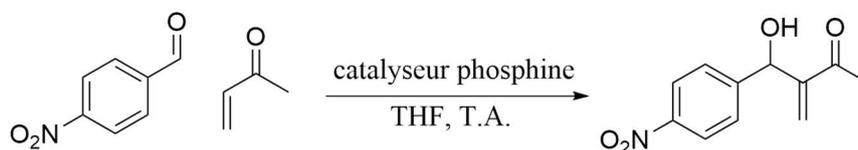


Figure IV-5 conditions de réaction de MBH

Des premiers tests, en utilisant le modèle **M1** développé dans le chapitre précédent, sur la réaction illustré Figure IV-5, n'ont montré aucune conversion des réactifs. Les hémicryptophanes **I** et **II** ont tout de même été testés comme catalyseurs de la réaction mais le même résultat a été observé.

La réaction de MBH étant catalysé par la triphénylphosphine, nous n'avions aucune raison de penser que la phosphine ne soit pas suffisamment nucléophile pour catalyser la réaction. Cependant il est possible que la phosphine ne soit pas accessible pour une molécule organique et donc que le cycle catalytique ne soit pas amorcé. Comme le montre la structure cristallographique, la substitution du cycle aromatique en ortho de la phosphine augmente l'encombrement au-dessus de celle-ci et vient recouvrir partiellement le phosphore. L'angle de cône d'accessibilité au phosphore est réduit à 90° , cette valeur est suffisamment faible pour limiter la réactivité du phosphore avec les molécules organiques (Figure IV-6).

A la suite de cette observation, nous avons dû repenser le design de la partie inférieure de nos hémicryptophanes. Nous avons décidé de synthétiser une nouvelle phosphine en positionnant la substitution en méta de la phosphine afin d'augmenter l'angle du cône d'accessibilité du phosphore.

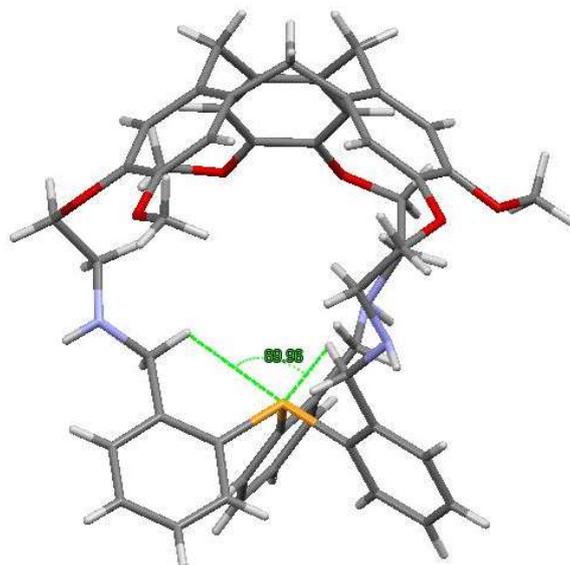


Figure IV-6 représentation de l'encombrement au-dessus du phosphore dans l'hemicryptophane I

IV.2.2 Synthèses et caractérisations de la phosphine aldéhyde substitué en méta

Nous avons utilisé la même stratégie de synthèse que pour la phosphine **P1** décrite dans le chapitre II en modifiant la substitution du produit de départ. La phosphine **P2** est obtenue en 3 étapes à partir du 3-Bromobenzaldehyde (Figure IV-7). La première étape est la protection de la fonction aldéhyde par l'éthylèneglycol permettant d'obtenir l'acétal **21**. Cet acétal subit ensuite une réaction magnésienne afin d'obtenir l'organométallique correspondant non isolé et entièrement utilisé dans la réaction suivante avec le PCl_3 pour donner la phosphine **22**. Après un simple lavage du brut réactionnel la déprotection de l'acétal **22** dans de l'acétone formera le composé **P2** final avec un rendement de 13%.

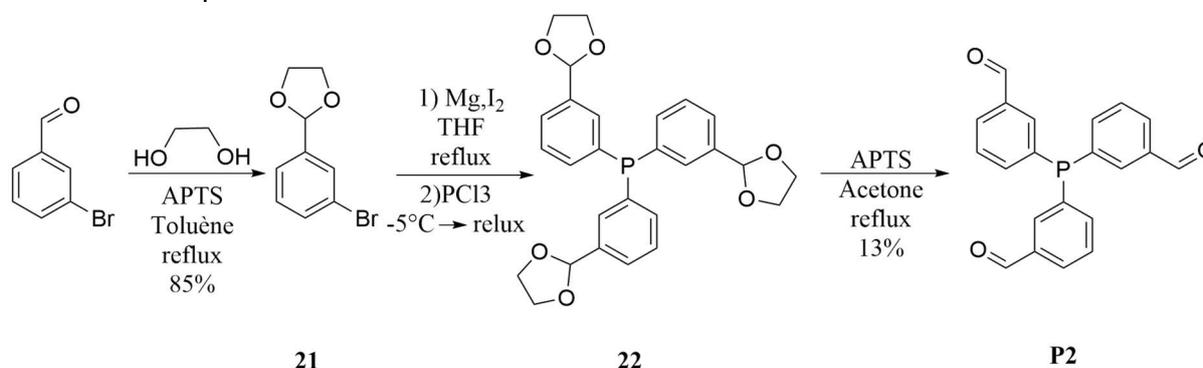


Figure IV-7 Synthèse de la Tris(*m*-benzaldehyde) phosphine **P2**

Le spectre RMN ^1H de **P2** dans le CDCl_3 , en Figure IV-8, nous confirme bien la symétrie C_3 de la molécule en solution.

Des signaux caractéristiques de la molécule peuvent être mis en évidence. Le signal singulet à 9,97 ppm (●) qui intègre pour un proton correspond au proton aldéhyde. Nous pouvons également remarquer la présence de trois massifs dans la zone correspondante aux protons aromatiques intégrant au total pour quatre protons :

- Le signal à 7,91 ppm (▲) semble être un doublet de doublets dédoublé avec deux constantes correspondantes à des couplages ^1H - ^1H en 4J (3,6 Hz et 3,9 Hz) et une constante de couplage ^1H - ^{31}P en 3J (4,9 Hz).
- Le signal à 7,83 ppm (▲) est un ddd avec deux constantes de couplage inférieures à 4 Hz correspondantes aux valeurs de couplage ^1H - ^1H en 4J et une constante de couplage ^1H - ^1H en 3J (7,6 Hz).
- Le signal à 7,03 ppm (▲) est un multiplet intégrant pour deux protons.

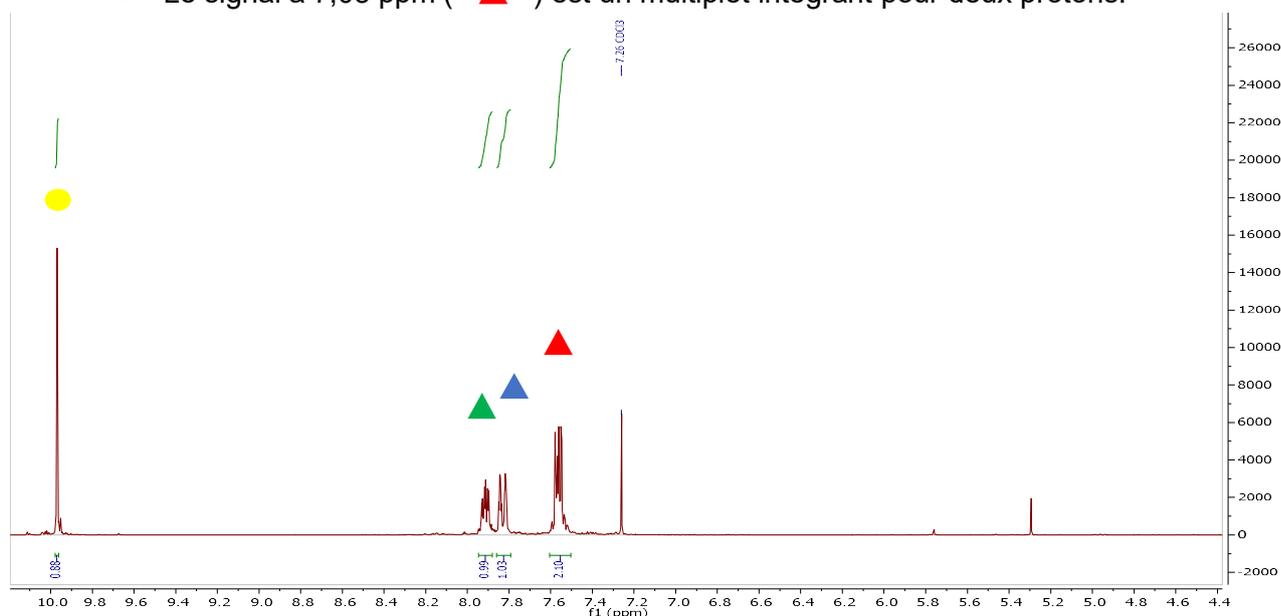


Figure IV-8 spectre RMN proton de **P2**

L'analyse RMN ^{31}P montre bien une seule espèce phosphorée présente dont le déplacement chimique est de -6,4 ppm.

IV.2.3 Synthèses et caractérisations des hémicryptophanes **III** et **IV**

L'obtention des hémicryptophanes **III** et **IV** suivent la même procédure que celle décrite dans le chapitre II pour les hémicryptophanes **I** et **II**. Ils seront respectivement obtenus par amination réductrice des CTV-1 et CTV-5 avec la phosphine **P2** (Erreur ! Source du renvoi

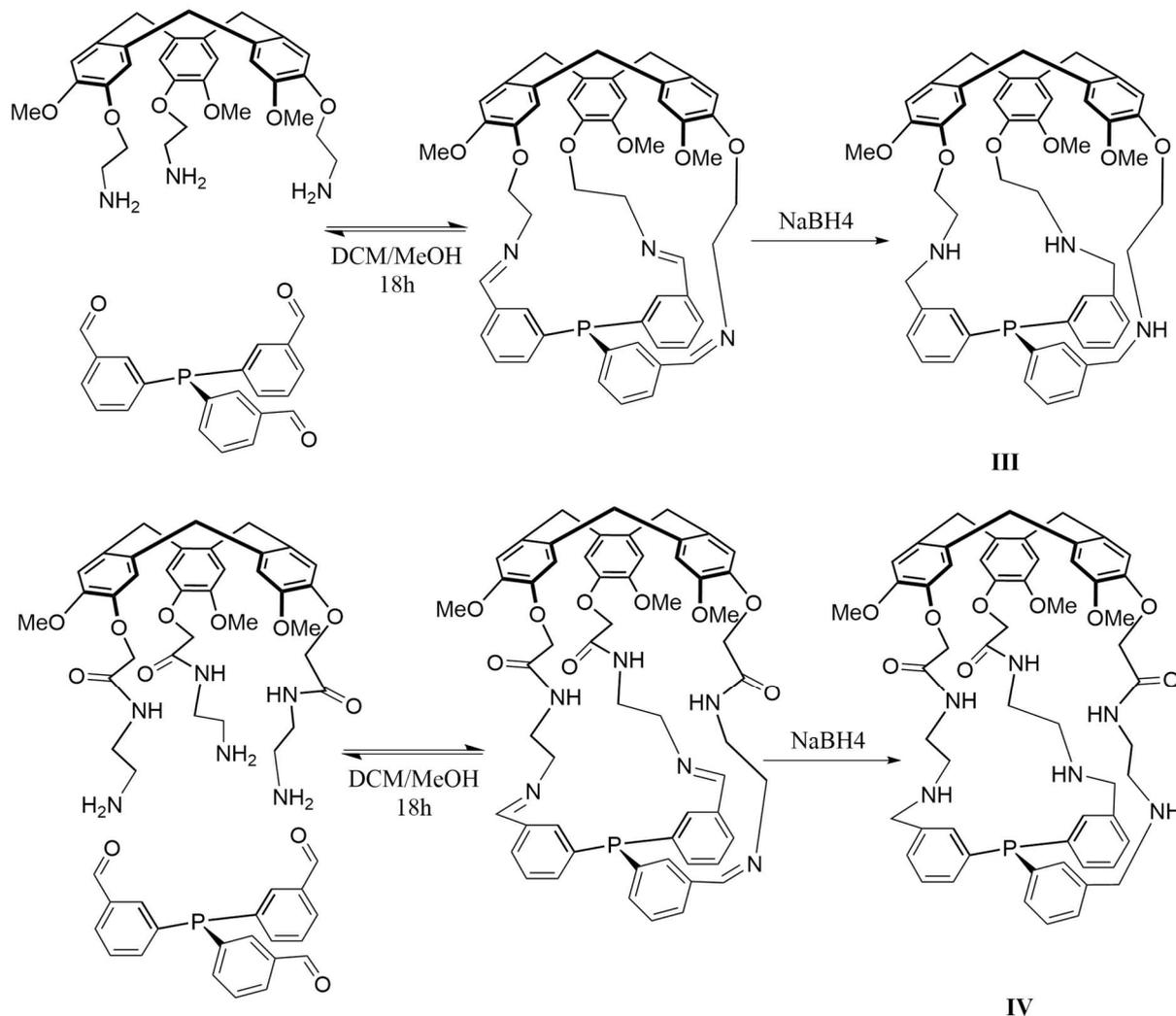


Figure IV-9 amination réductrice pour la formation de **III** et **IV**

introuvable.)

IV.2.3.1 Caractérisation de **III**

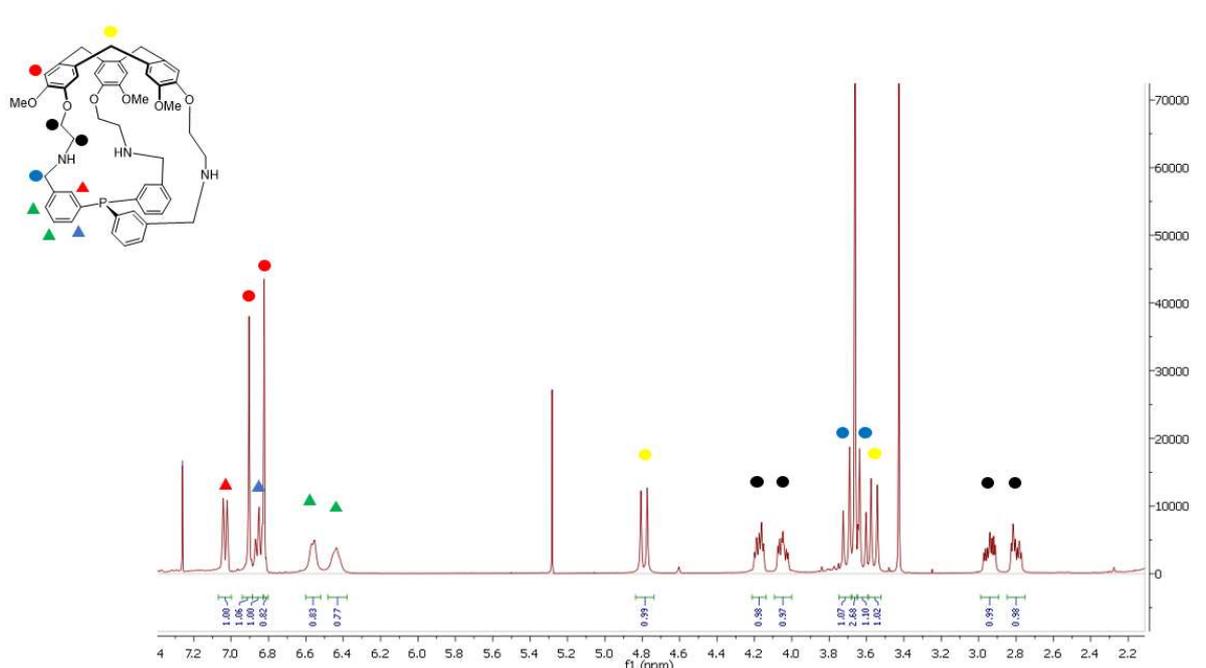
Le spectre RMN ¹H de l'hémicryptophane **III** dans le CDCl₃, en Figure IV-10, nous confirme bien la symétrie C₃ de la molécule en solution.

Des signaux caractéristiques des hémicryptophanes peuvent être mis en évidence comme les doublets (●) des protons diastéréotopiques des ponts méthylènes du CTV à 4,79 ppm et 3,56 ppm montrant une constante de couplage de 13 Hz. Nous pouvons aussi remarquer la présence de deux singulets (●) à 6,82 ppm et 6,90 ppm appartenant aux aromatiques de la partie supérieure de l'hémicryptophane. Les protons aromatiques de la partie inférieure sont également présents avec quatre jeux de signaux :

- Les signaux à 6,44 ppm et 6,56 ppm des multiplets ▲ élargi ().
- Le signal à 6,85 ppm est un dd avec deux constantes de couplage égales (7,6 Hz) correspondantes aux valeurs de couplage $^1\text{H}-^{31}\text{P}$ en 3J et $^1\text{H}-^1\text{H}$ en 3J (▲).
- Le signal à 7,03 ppm est un ddd avec une constante de couplage (8,1 Hz) correspondante à un couplage $^1\text{H}-^{31}\text{P}$ en 3J et deux constantes de couplage égales (1,6 Hz) correspondantes a des couplages et $^1\text{H}-^1\text{H}$ en 4J (▲).

Les signaux des chaines latérales peuvent être mis en évidence dans ce spectre. Deux jeux de deux multiplets similaires sont présents (2,80 ppm/ 2,94 ppm et 4,05 ppm/ 4,18 ppm). Ce sont les 4 protons diastéréotopiques (●) de la chaîne éthylène liant le CTV à l'amine. Deux doublets à 3,62 ppm et 3,72 ppm avec une constante de couplage de 13,7 Hz représentent les protons diastéréotopiques du méthylène entre l'aromatique et l'amine de l'hémicryptophane **III**.

L'attribution complète finale des signaux protons et carbone a pu être effectué à l'aide d'analyse RMN bidimensionnelle (COSY, HSQC, HMBC). L'analyse RMN ^{31}P montre bien une seule espèce phosphorée présente dont la valeur du déplacement chimique est de -5,6 ppm. Cette valeur est proche mais différente de la phosphine aldéhyde **P2**.



L'hémicryptophane **III** a également été analysé par spectroscopie de masse haute résolution et nous donne une valeur de 836,26 Da pour une valeur de 836,23 Da attendue de l'ion pseudo moléculaire $[\text{III} + \text{H}]^+$.

Le dédoublement de l'hémicryptophane **III** par HPLC chirale a été effectué par N. Vanthuyne et M. Jean au sein du groupe, en utilisant une colonne Chiralpak IG et un mélange éthanol

+triéthylamine 0,1 %/dichlorométhane (50/50) comme solvant d'élution. Le chromatogramme obtenu avec ces conditions est représenté en Figure IV-11. La détection a été faite par UV-Visible à 254 nm ainsi que par polarimétrie. Les deux pics majoritaires sont les deux énantiomères désirés. Les deux énantiomères ont été séparés et leurs configurations ont été déterminés par ECD (Figure IV-12) en regardant spécifiquement le changement de signe du spectre sur la région spectrale correspondant à la transition 1L_a . Un changement de signe du positif vers le négatif, sur cette région, est une caractéristique de l'énantiomère (*P*) alors que sa symétrie est celle de l'énantiomère (*M*).

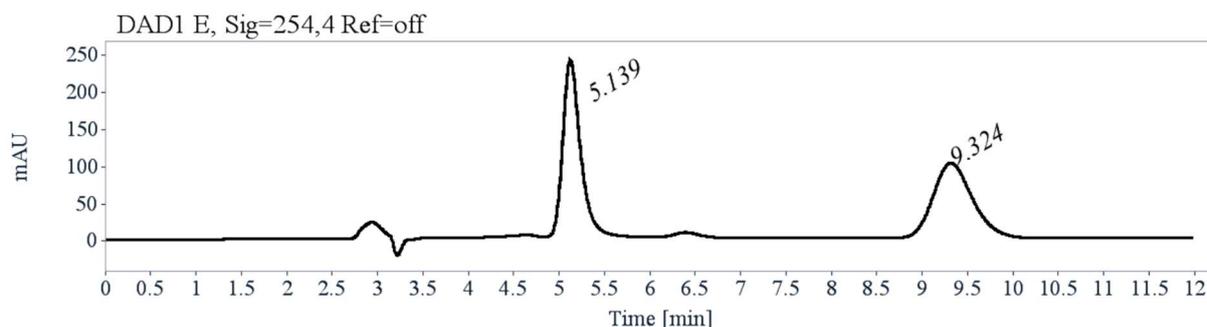


Figure IV-11 chromatogramme obtenu lors de la séparation des énantiomères de **III** par HPLC chirale

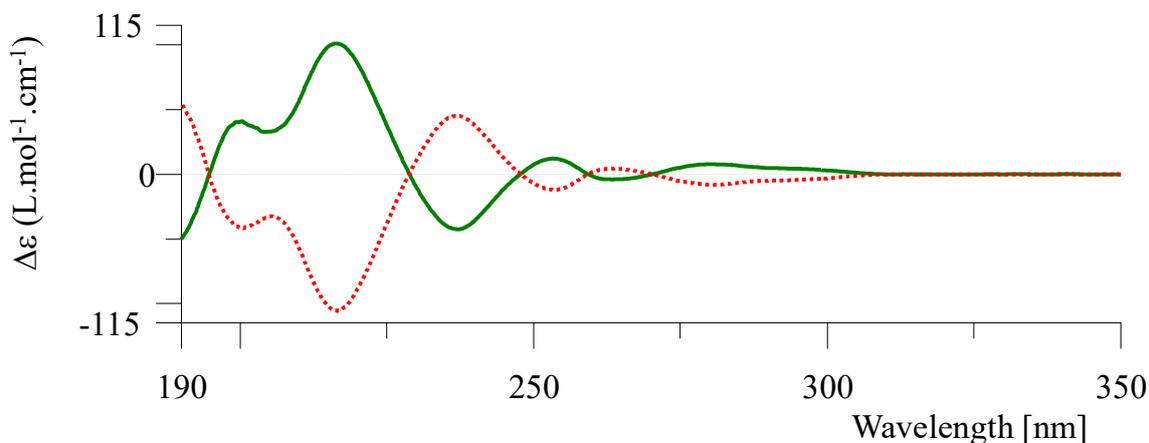


Figure IV-12 spectre ECD des deux énantiomères de **III**

IV.2.3.2 Caractérisation de **IV**

Le spectre RMN 1H de l'hémicryptophane **IV** dans le $CDCl_3$, en Figure IV-13, nous confirme bien la symétrie C_3 de la molécule en solution.

Des signaux caractéristiques des hémicryptophanes peuvent être mis en évidence comme les doublets (●) des protons diastéréotopiques du pont méthylène du CTV à 4,79 ppm et 3,56 ppm montrant une constante de couplage de 13 Hz. Nous pouvons aussi remarquer la présence de deux singulets (●) à 6,82 ppm et 6,90 ppm appartenant aux aromatiques de la partie supérieure de l'hémicryptophane. Les protons aromatiques de la partie inférieure

sont également présents avec quatre jeux de signaux mais mal définis (●) entre 6,7 ppm et 7,2 ppm:

Les signaux des chaînes latérales peuvent être mis en évidence dans ce spectre. Les protons faisant pont entre l'aromatique du CTV et la fonction amide du bras latéral sont identifiés comme deux doublets distincts (●) à 4,45 ppm et 4,56 ppm dont le couplage de 15 Hz, équivalent à un $^1\text{H}-^1\text{H}$ en 2J montre bien la diastéréotopie des protons. Plusieurs jeux se chevauchant entre 2,3 ppm et 3,7 ppm (●) intégrant pour au total six protons représentent les six protons restant de la chaîne latérale.

L'attribution complète finale des signaux protons et carbones a pu être effectuée à l'aide d'analyse RMN bidimensionnelle (COSY, HSQC, HMBC). L'analyse RMN ^{31}P montre bien une seule espèce phosphorée présente dont le signal est de -5,6 ppm. Cette valeur est proche mais différente de la phosphine aldéhyde **P2**.

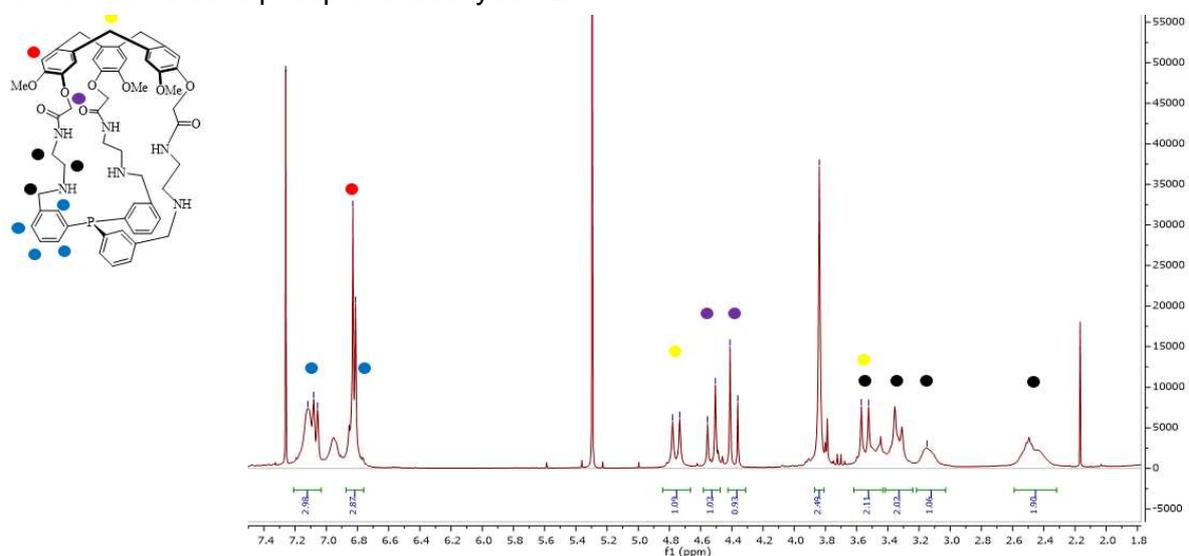


Figure IV-13 spectre RMN proton de **IV**

L'hémicryptophane **IV** a également été analysé par spectroscopie de masse haute résolution et nous donne une valeur de 1007,67 Da pour une valeur de 1007,37 Da attendue de l'ion pseudo moléculaire $[\text{IV} + \text{H}]^+$.

Le dédoublement de l'hémicryptophane **IV** par HPLC chirale a été effectué par N. Vanthuyne et M. Jean au sein du groupe, en utilisant une colonne Chiralpak ID et un mélange Heptane/éthanol + triéthylamine 0,1%/ dichlorométhane (30/30/40) comme solvant d'élution. Le chromatogramme obtenu avec ces conditions est représenté en Figure IV-14. La détection a été faite par UV-Visible à 254 nm ainsi que par polarimétrie. Les deux pics majoritaires sont les deux énantiomères désirés. Les deux énantiomères ont été séparés et leurs configurations ont été déterminés par ECD (Figure IV-15) en regardant spécifiquement le changement de signe du spectre sur la région spectrale correspondant à la transition 1L_A . Un changement de

signe du positif vers le négatif, sur cette région, est une caractéristique de l'énantiomère (*P*) alors que sa symétrie est celle de l'énantiomère (*M*).

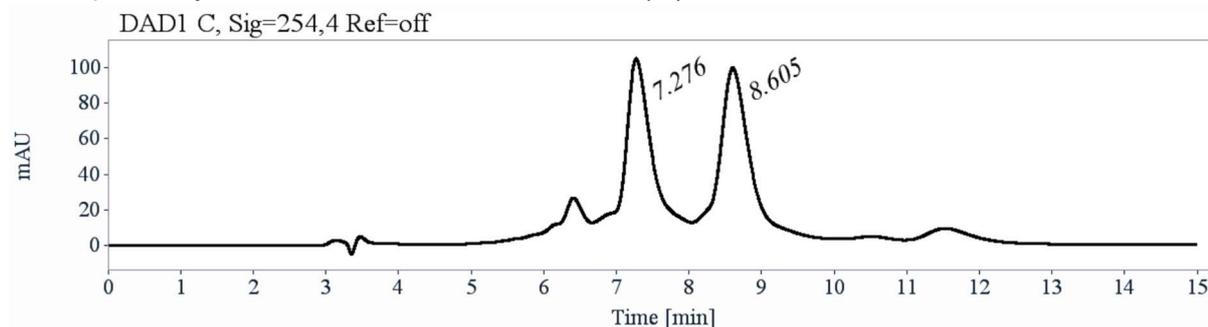


Figure IV-14 chromatogramme obtenu lors de la séparation des énantiomères de *IV* par HPLC chirale

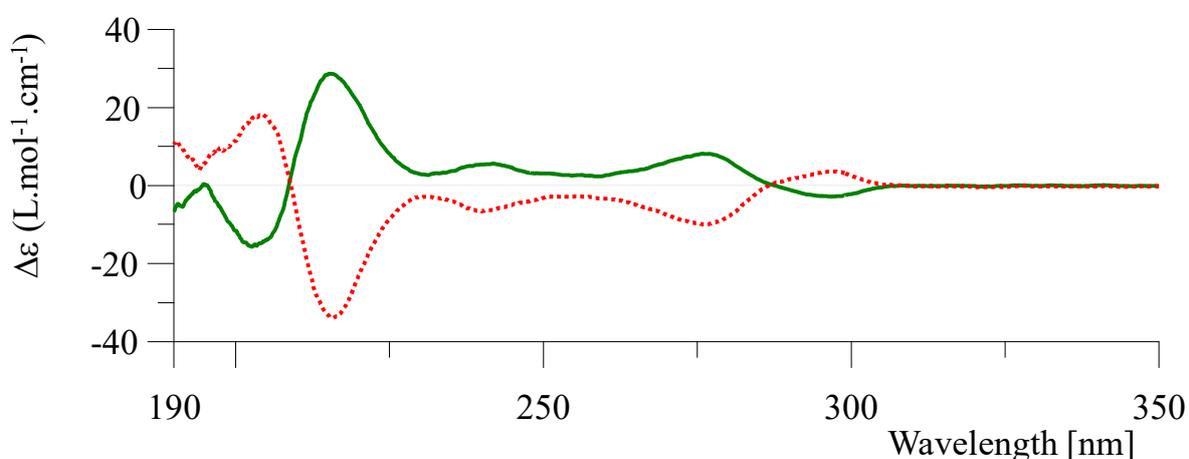


Figure IV-15 spectre ECD des deux énantiomères de *IV*

IV.2.4 Catalyse de la MBH par **III** et **IV**

IV.2.4.1 Synthèse des modèles de catalyse

Comme lors du chapitre précédent, afin de montrer l'effet du confinement sur la catalyse, il a fallu synthétiser les catalyseurs modèles correspondants.

Les deux phosphines modèles **M4** et **M5** sont représentés en Figure IV-16. Ils ne conservent que la partie inférieure des hémicryptophanes **III** et **IV**, ce qui aura pour effet de ne pas confiner le site catalytique. Deux modèles ont donc été synthétisés à partir de la phosphine **P2** décrite précédemment.

Les RMN ^1H et ^{31}P nous laissent penser que les produits obtenus sont les molécules désirés **M4** et **M5**.

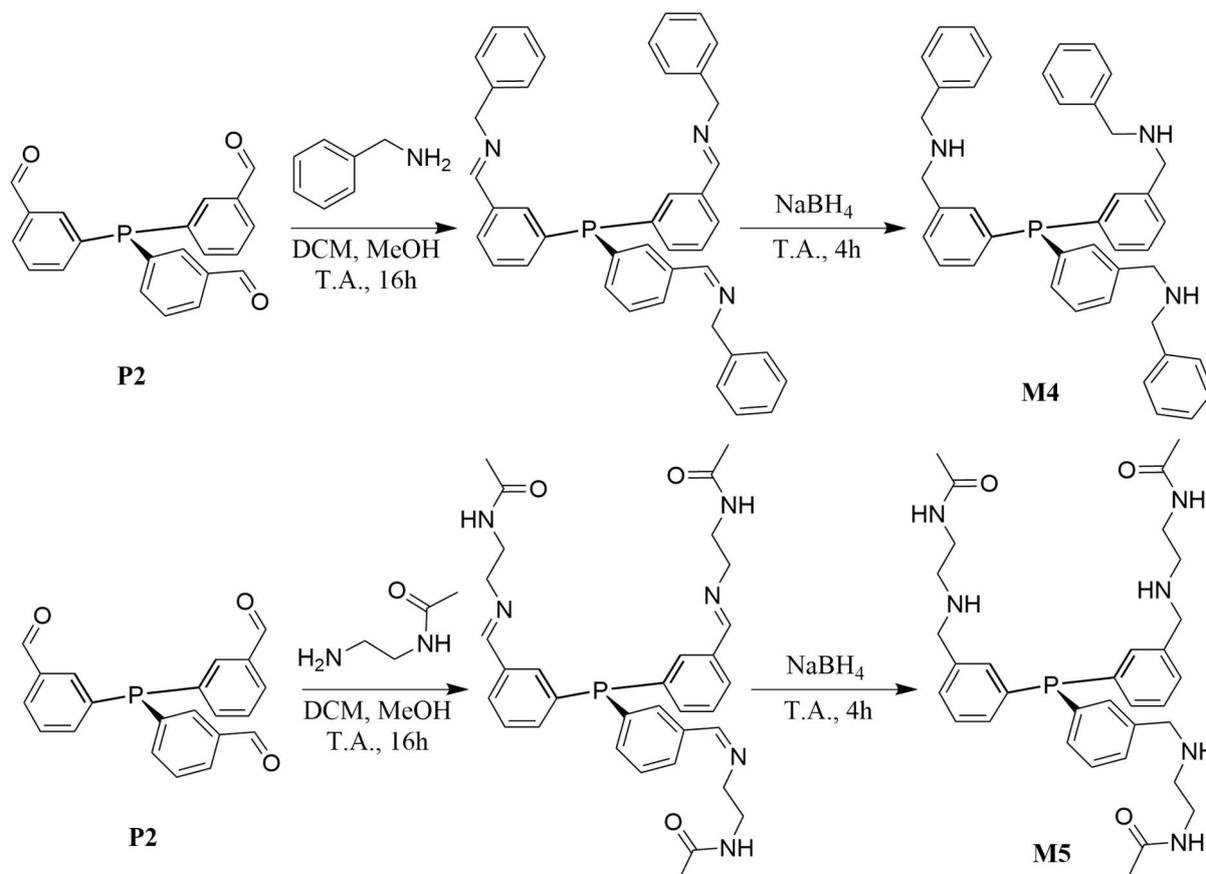


Figure IV-16 synthèse des modèles **M4** et **M5**

IV.2.4.2 Mise au point de la réaction

Les conditions de réaction que nous avons choisi pour ces catalyses sont similaire aux conditions utilisées par Shi :^[191,192]

-Solvant : Le solvant utilisé est le THF. Il permet de solubiliser tous les partenaires (réactifs, produits, catalyseurs) de la réaction dans une même phase et ne présente pas de réactivité indésirable.

-Charge catalytique : Nous avons décidé de diminuer la charge catalytique à 5% (initialement à 10 %mol) afin d'économiser du catalyseur tout en gardant une durée de réaction convenable pour un suivi cinétique

-Durée et chauffage : Les catalyses seront menées à température ambiante et seront suivies par RMN à intervalle de 15 minutes en utilisant un étalon interne, le 2,4-dibromomésitylène, pendant 3h.

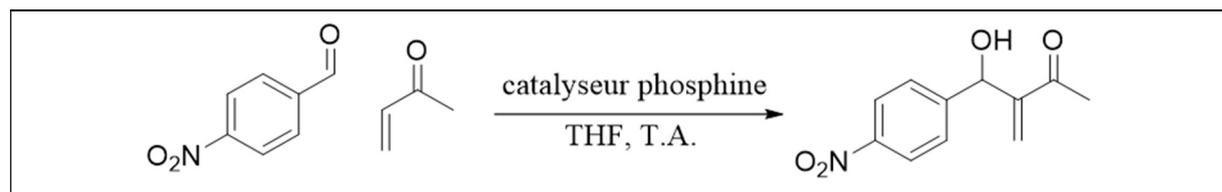
Ces conditions ont été validées lors de réactions avec la triphénylphosphine, le modèle **M4** et **M5** synthétisés précédemment et les deux hemicryptophanes **III** et **IV**. Les résultats de ces expériences sont rapportés dans le Tableau IV-1 et Tableau IV-2. La réaction ayant bien lieu

pour les molécules testées nous pouvons donc valider ces conditions expérimentales pour nos suivi catalytiques.

IV.2.4.3 Etude catalytique des modèles

Nous avons pu effectuer le suivi cinétique sur les différents modèles (PPh₃, **M4** et **M5**) (Tableau IV-1) afin de montrer l'activité des nouveaux hémicryptophanes synthétisés et des effets positifs du confinement sur cette réaction.

Tableau IV-1 rendement de la réaction de MBH après 1h et 3h de réaction catalysée par PPh₃, **M4** et **M5**

		
Catalyseur	Temps de réaction	Rendement
PPh ₃	1h	23 %
	3h	72 %
M4	1h	12 %
	3h	22 %
M5	1h	30 %
	3h	60 %

Les premiers résultats obtenus nous permettent d'avancer différentes conclusions. Premièrement, la présence d'une activité catalytique avec le modèle **M4** semble confirmer l'hypothèse que nous avons émise quant à l'inhibition de la catalyse due à l'encombrement du phosphore. En effet la substitution de l'aromatique en position méta a considérablement désencombré l'accès au phosphore permettant ainsi une approche de la métylvinylcétone qui conduit à la première étape du cycle catalytique de la MBH.

Cependant, bien qu'une activité catalytique ait lieu, celle-ci reste très modérée en comparaison de la triphénylphosphine.

Pour la phosphine **M5**, l'ajout de chaînes aliphatiques portant un groupement amide en bout de chaîne a nettement amélioré la réactivité du modèle comparé à **M4**. Les travaux de Shi, présentés au début du chapitre, sur la stabilisation de l'intermédiaire énolate **Int-1** (Figure IV-2) par les liaisons hydrogènes nous permet de proposer ce même mécanisme de stabilisation par les liaisons hydrogènes des fonctions amides du catalyseur **M5**. Cela expliquerait l'amélioration de l'efficacité du catalyseur **M5** par rapport au catalyseur **M4**.

IV.2.4.4 Etude catalytique de **III** et **IV**

Dans le Tableau IV-2 sont rapportées des valeurs obtenues pour la réaction de MBH catalysée par **III** et **IV**.

Tableau IV-2 rendement de la réaction de MBH après 1h et 3h de réaction catalysée par **III** et **IV**

Catalyseur	Temps de réaction	Rendement
III	1h	50 %
	3h	86 %
IV	1h	35 %
	3h	75 %

Ces résultats sont à mettre en parallèle des courbes cinétiques, représenté dans le graphique ci-dessous (Figure IV-17), pour chaque catalyseur étudié.

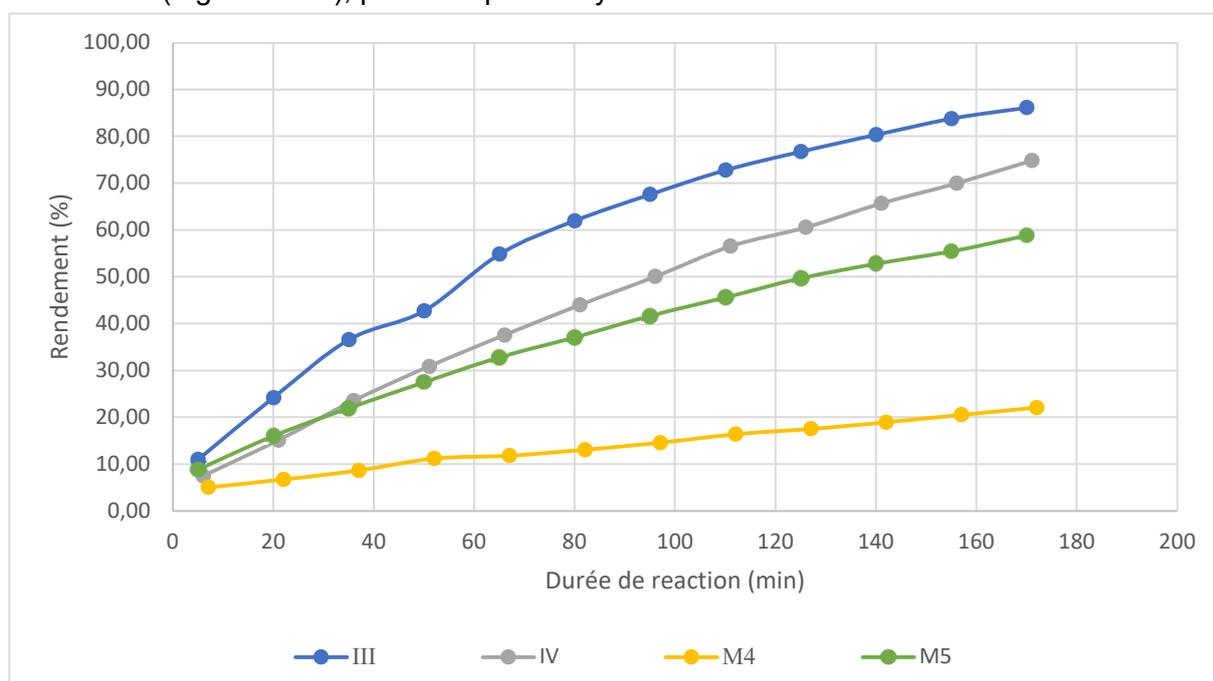


Figure IV-17 Courbes cinétiques de la réaction de MBH catalysée par **III** (bleue), **IV** (grise), **M4** (jaune) et **M5** (verte)

Comme nous le montre le graphique en Figure IV-17, les catalyses effectuées présentent toutes un comportement proche au cours de la réaction. Nous pouvons observer que la catalyse en présence de l'hemicryptophanes **III** (courbe bleue) est nettement plus rapide et efficace que le modèle **M4** (courbe jaune). Les résultats obtenus lors de la catalyse avec **IV** (courbe grise) montrent peu de différence avec le modèle **M5** (courbe verte) lors de la première heure de réaction, cependant après trois heures de réaction, l'hemicryptophane **IV** permet d'obtenir un rendement supérieur d'environ 15%. Enfin, l'hemicryptophane **III** est le catalyseur le plus efficace et le plus rapide des deux hemicryptophanes étudiés.

Aux vues de ces résultats, nous avons pu déterminer les vitesses initiales de réaction pour chacun des catalyseurs étudiés.

- **M4**: $v_i=5.6^{E-6}$ mol. s⁻¹. L⁻¹
- **M5**: $v_i=2.2^{E-5}$ mol. s⁻¹. L⁻¹
- **III**: $v_i=4.2^{E-5}$ mol. s⁻¹. L⁻¹
- **IV**: $v_i=2.4^{E-5}$ mol. s⁻¹. L⁻¹

Nous savons maintenant que l'hemicryptophane **III** à une vitesse initiale de réaction environ 7,5 fois plus rapide que le modèle **M4**. De plus, comme expliqué précédemment, **IV** et **M5** ont une vitesse initiale de réaction du même ordre de grandeur. Il apparait clairement que l'hémicryptophane **III** est le catalyseur le plus efficace avec une vitesse initiale de réaction environ deux fois supérieure à **IV** et un rendement proche de 90% après 3h de réaction.

N'ayant pas réussi à obtenir de cristaux des cages **III** ou **IV**, ne nous permettant pas de les analyser par diffraction des rayons X, nous avons mis en place une manipulation visant à savoir si la réaction avait véritablement lieu dans la cavité des hemicryptophanes. Les hemicryptophanes sont connu pour être de très bon complexants de molécules cationiques de type ammonium. Nous avons donc voulu montrer qu'en présence de picrate de tétraméthylammonium dans le milieu lors de la catalyse, le rendement de réactions chute du fait de la non-disponibilité de la cavité déjà occupée par une molécule de tétraméthylammonium. (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**)

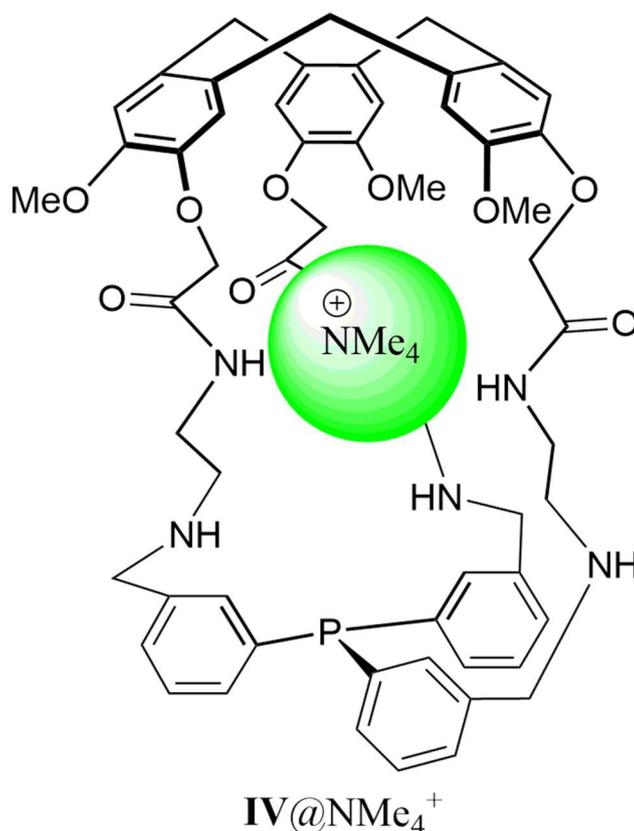


Figure IV-18 représentation de cavité comblée de **IV** par la complexation du tétraméthylammonium

L'analyse RMN après 2h de réaction catalysée par **IV** en présence de picrate de tétraméthylammonium nous donne un rendement de réactions de 30%. Ce résultat est, comme nous l'attendions, inférieur au rendement de la cage **IV** sans tétraméthylammonium.

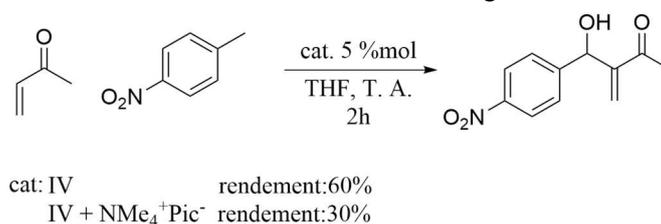


Figure IV-19 rendement de la réaction de MBH après 2h avec et sans présence de picrate de tétraméthylammonium

Ce résultat, combiné aux observations montrées précédemment sur les vitesses initiales de réaction et aux rendements de réactions, nous montrent bien que la réaction de MBH s'effectue au sein des hemicryptophanes et que celui-ci montre un effet dû à la présence d'un confinement sur la catalyse de la réaction de MBH au sein des hemicryptophanes.

Une explication possible pour ces résultats est que la poche hydrophobe de l'hemicryptophane permet une encapsulation rapide de la méthylvinylcétone qui, par rapprochement forcé avec la phosphine, forme l'intermédiaire zwitterionique beaucoup plus rapidement et donc engage le cycle catalytique. Nous aurions pu penser à un empoisonnement du catalyseur par le produit final, mais il semblerait que celui-ci soit trop volumineux pour rester piégé dans la cavité et se trouve donc expulsé de la cavité. Ceci a pour effet de libérer la cavité des hemicryptophanes permettant à une nouvelle molécule de méthylvinylcétone d'engager un nouveau cycle catalytique.

Ayant obtenu des catalyseurs efficaces, nous avons décidé de vérifier si nous pouvions obtenir un excès énantiomérique lors de l'utilisation d'un hemicryptophane énantiopure lors de la catalyse.

Pour cela nous avons donc effectué cette réaction en présence de l'énantiomère *M* de **III** et de **IV** et suivi l'excès énantiomérique de la réaction par HPLC chirale. Malheureusement, aucun excès énantiomérique n'a été observé lors de ces réactions. Une possibilité d'explication de ce résultat est que malgré une chiralité portée par la partie CTV de l'hémicryptophane, proche du site réactionnel induisant un centre stéréogène, celle-ci n'induit pas une discrimination de face et autorise donc l'approche de l'aldéhyde par les deux faces libres de l'hemicryptophane illustré Figure IV-20. La non-discrimination de l'approche lors de

l'addition de l'intermédiaire zwitterionique sur l'aldéhyde ne permet donc pas de favoriser la formation d'un énantiomère lors de cette catalyse par un hemicryptophane énantiopure.

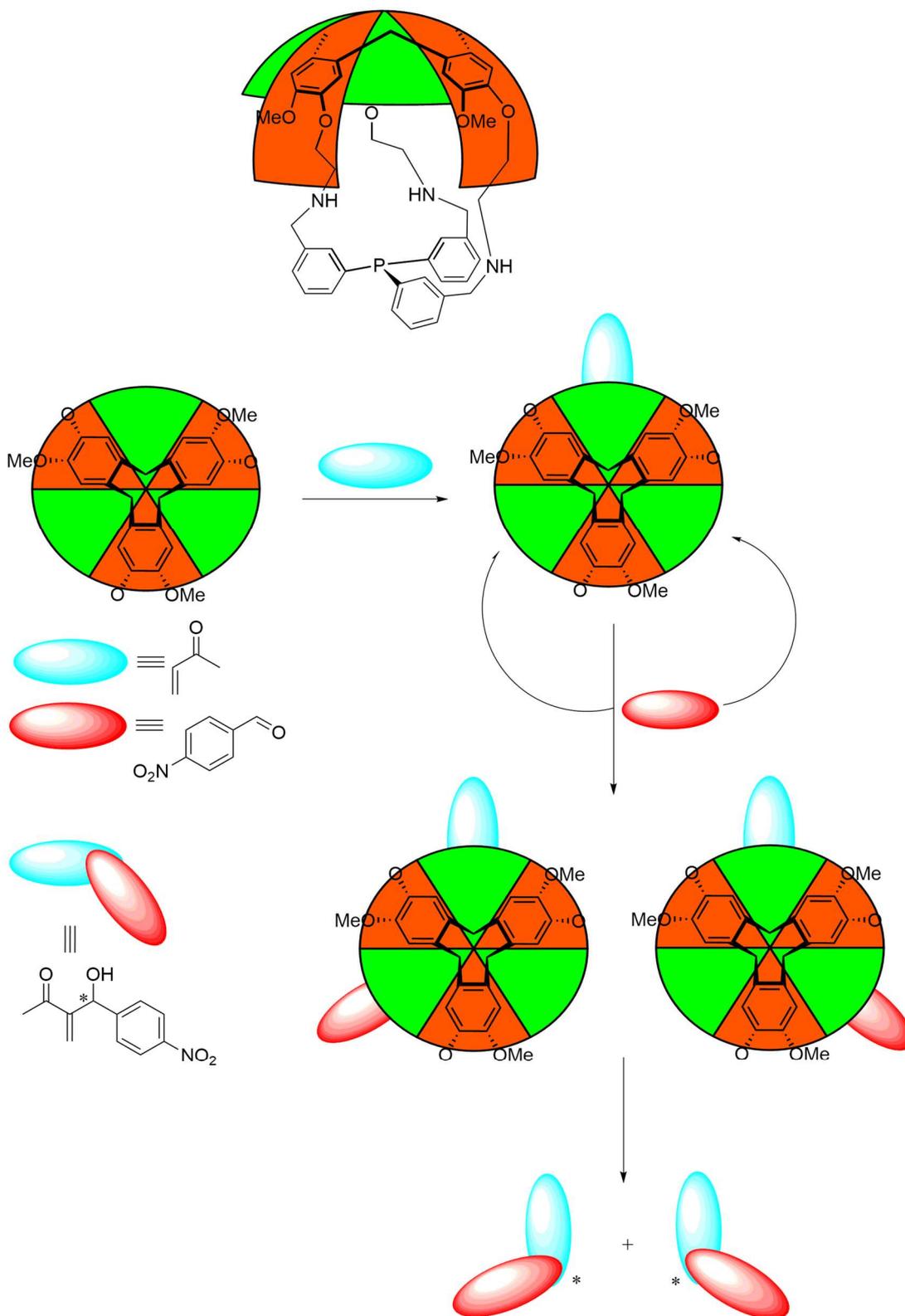


Figure IV-20 représentation schématique de l'utilisation d'un hemicryptophane énantiopure lors de la catalyse de la réaction de MBH

IV.3 Conclusion

Nous avons, dans ce chapitre, montré la synthèse d'une nouvelle phosphine substituée en position méta (**P2**) nous permettant d'obtenir deux nouveaux hemicryptophanes (**III** et **IV**) aux propriétés et applications très différentes des hemicryptophanes **I** et **II** décrits dans le chapitre II. Après cela, l'utilisation de ces hemicryptophanes lors des tests catalytiques sur la réaction de Morita-Baylis-Hillman ont montré des résultats intéressants qui mettent en évidence un réel effet positif du confinement d'un site réactif sur une organocatalyse. Nous avons obtenu une augmentation de la vitesse de réaction sept fois supérieure à un homologue non confiné. L'inhibition de l'activité catalytique du catalyseur hemicryptophane **IV** lors de l'ajout de picrate de tétraméthylammonium dans le milieu réactionnel nous montre bien que la réaction s'effectue au moins partiellement dans la cavité de la cage. Cependant, malgré l'utilisation d'un catalyseur énantio pure, nous n'avons pas pu obtenir de résultat montrant d'excès énantiomérique au cours de la réaction.

Il restera tout de même quelques manipulations afin d'approfondir ces recherches comme un élargissement des substrats utilisés qui nous permettrait de valider notre mécanisme et montrer une reproductibilité des résultats sur une plus grande gamme d'application, ou une modification structurale afin d'obtenir un CTV de symétrie C_1 présentant non plus trois ouvertures équivalentes mais une petite, une moyenne et une grande permettant donc peut être une discrimination de la réaction de l'intermédiaire zwitterionique sur l'aldéhyde.

Conclusion

CONCLUSION

L'objectif principal de cette thèse portait sur le développement de nouveaux catalyseurs efficaces et montrant des propriétés innovantes selon une approche biomimétique. Afin d'y parvenir, nous devons donc proposer de nouvelles voies de synthèse pour obtenir ces objets moléculaires fonctionnalisés et démontrer leurs applications en catalyses supramoléculaires sur différentes réactions de catalyses métallique et d'organocatalyse.

Pour y parvenir nous avons donc dans un premier temps synthétiser 4 hemicryptophanes fonctionnalisés par une phosphine présentant des encombrements différents et une variété intéressante de fonctionnalisation au niveau des bras espaceurs permettant de moduler les tailles des cavités mais également leurs propriétés physicochimiques. Nous avons également pu obtenir de manière énantiopure chaque hemicryptophane grâce à la chromatographie chirale.

Les analyses structurales de l'hemicryptophanes **I@AuCl** peuvent nous laisser penser qu'une liaison agostique intervient entre l'atome d'or et les protons de la partie inférieure de la cage, cependant la complexité de la molécule ne nous permet pas aujourd'hui d'effectuer certaines analyses nécessaires pour affirmer la présence de cette interaction.

Les catalyses effectuées ont montré des résultats intéressants. L'utilisation des hémicryptophanes **I** et **II** en tant que ligands métalliques pour la catalyse à l'or nous donne des réactions plus rapides grâce à une activation des intermédiaires réactionnels par les hémicryptophanes au cours de la réaction de Conia-ène. Ils nous permettent également d'obtenir des produits de réactions inattendus pour de tels substrats, l'isomérisation de la double liaison exo lors de la réaction de Conia-ène et la formation stéréosélective du composé hexacyclique, lors de la cycloisomérisation de la 1,6-ényne, nous montrent un aperçu de l'étendue des possibilités de ces nouveaux systèmes catalytiques. D'autres expérimentations devront être effectuées sur ces ligands pour connaître au mieux les interactions qu'ils présentent et pour élargir leurs gammes d'application.

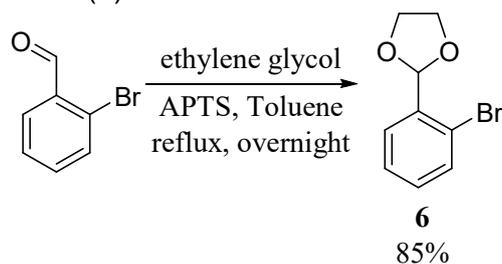
Les hémicryptophanes **III** et **IV** en tant qu'organocatalyseurs ont également donné des résultats prometteurs. En effet, l'effet d'encapsulation sur la réaction de Morita-Baylis-Hillman a montré une accélération de la vitesse de réaction pouvant aller jusqu'à un facteur quatre en comparaison à leurs « modèles » ne présentant pas de cavité.

Malheureusement les études menées sur les catalyses utilisant des hemicryptophanes énantiopure n'ont pas montré de résultats induisant un excès énantiomérique sur le produit de réaction. De nouvelles stratégies catalytiques devront être proposées pour y parvenir.

Bien que les objectifs initiaux de la thèse aient été atteints, le sujet n'a cessé d'évoluer durant ces trois ans et reste aujourd'hui un sujet très prometteur nécessitant un approfondissement dans les prochaines années.

Partie Expérimentale

2-(2-bromophenyl)-1,3-dioxolane (**6**)

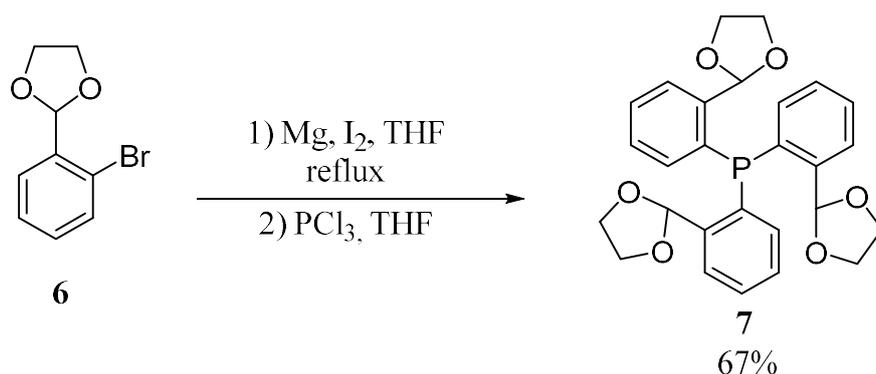


In a 250 mL round bottom flask with a Dean-Stark condenser, a mixture of 2-bromobenzaldehyde (12.5 mL, 0.107 mol), ethylene glycol (9 mL, 0.161 mol) and para-toluene sulfonic acid (0.94 g, 5 mmol) are refluxed for 12h in toluene (120 mL). After this time, the mixture is cooled to ambient temperature, neutralized with saturated aqueous NaHCO₃ and washed with saturated aqueous NaCl solution. The organic layer is dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude title product. Bulb-to-bulb distillation (0.15 mmHg) afforded **6** as a pure colorless liquid (20.76 g, 85% yield).

NMR spectra according to literature. *J. Org. Chem.* **1997**, 529, 35-50

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298 K) δ 7.60 (dd, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, ³J = 7.96 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H), 7.32 (ddd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H), 7.19 (ddd, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.07 (m, 4H).

Tris (2-(1,3-dioxolan-2-yl) phenyl) phosphine (**7**)



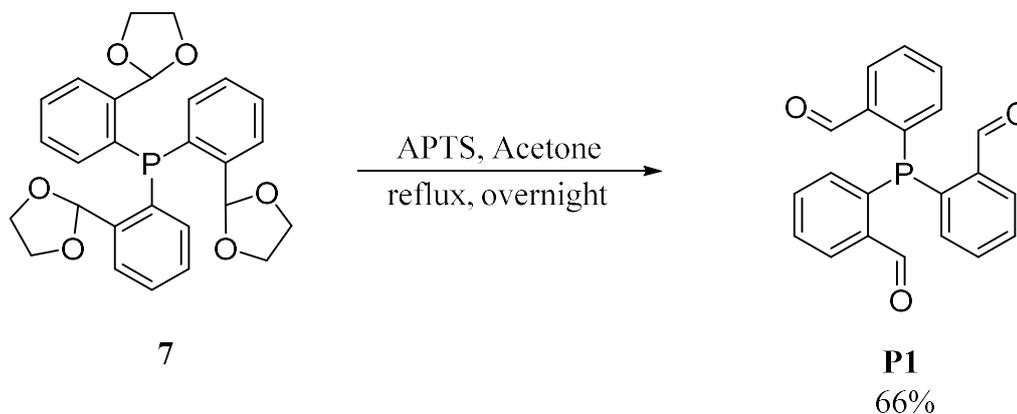
In a 500 mL round bottom flask under argon atmosphere, a solution of **6** (20.76 g, 0.091 mol) dissolved in anhydrous THF (20 mL) added dropwise over a period of 30 minutes, via a pressure equalizing dropping funnel, to a stirred suspension of magnesium turnings (2.41 g, 0.101 mol) in anhydrous THF (140 mL) within two crystals of iodine. After refluxing for 1 hour, the magnesium is consumed to afford a clear brown solution. A solution of PCl₃ (2.6 mL, 0.03 mol) in dry THF (60 mL) is added dropwise to the Grignard solution at -5 °C. Upon complete addition of the PCl₃, the mixture is refluxed for 24 hours to afford a clear orange solution. Reaction is then quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl (100 mL) and the crude is extracted into toluene (3×100 mL). The organic layer is dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product **7**. Pure **7** is obtained as white crystals by recrystallisation from toluene-methanol (9.70 g, 67%).

NMR spectra according to literature. *J. Org. Chem.* **1997**, 529, 35-50

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) δ 7.66 (ddd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 4.2 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 3H), 7.38 (ddd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 3H), 7.25 (ddd, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 3H), 6.89 (ddd, ³J = 7.7 Hz, ³J = 4.4 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 3H), 6.31 (d, ⁴J = 5.2 Hz, 3H), 3.96 (m, 12H).

³¹P NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) δ -34.9

Tris(o-benzaldehyde) phosphine (**P1**)



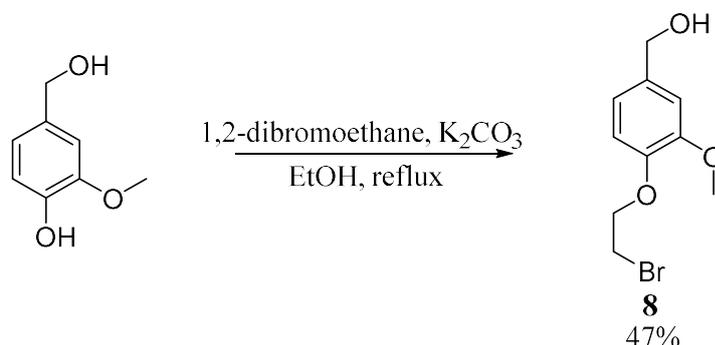
In a 500 mL round bottom flask, **7** and para-toluene sulfonic acid (8.6 g, 18 mmol) are added in acetone (300 mL) and allow to reflux for one day. The solution is then cold at room temperature and water (200 mL) is then added to precipitate the compound **P1** as pure yellow powder (4.1 g, 66%).

NMR spectra according to literature. *J. Org. Chem.* **1997**, 529, 35-50

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) δ 10.51 (s, 3H), 8.02 (ddd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 4.1$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 3H), 7.56 (ddd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 3H), 7.44 (ddd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 3H), 6.90 (ddd, $^3J = 7.7$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 3H).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) δ -21.2

(4-(2-bromoethoxy)-3-methoxyphenyl) methanol (**8**)

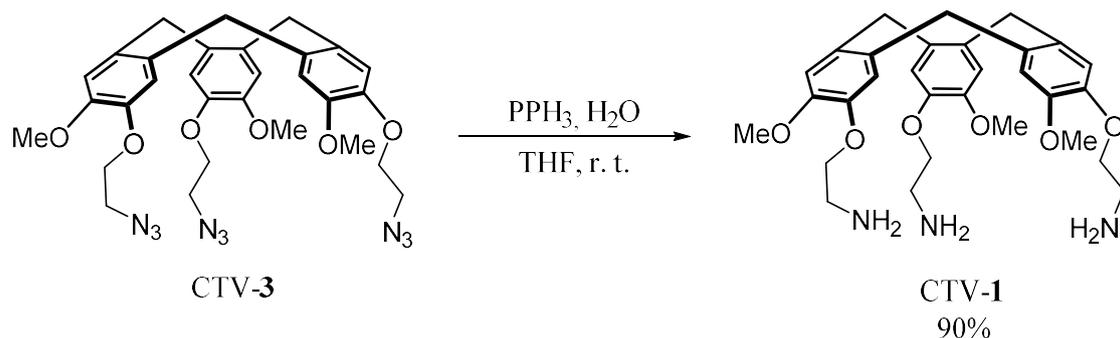


Vanillic alcohol (45.0 g, 292 mmol) was dissolved in absolute ethanol (500 mL). K₂CO₃ (45.0 g, 331 mmol) and dibromoethane (100 mL, 1.16 mol) were added under stirring. The mixture was stirred reflux for 6 hours. The solvent was removed under reduced pressure, then water (300 mL) and ethyl acetate (300 mL) were added to the residue. The solution was stirred at room temperature overnight, filtered and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 150 mL). The combined organic layers were washed with 10% aqueous NaOH (4 x 100 mL), brine (100 mL) and dried over MgSO₄. Organic solvent was removed and the crude product was dissolved in warmed diisopropylether (200 mL). The solution was cooled and brown oil was eliminated by decantation. Evaporation of the solvent afforded **8** as white solid (35.1 g, 47%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298 K) δ 6.95 (s, 1H), 6.92–6.85 (m, 2H), 4.63 (d, ³J = 5.7 Hz, 2H), 4.33 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H), 1.65 (t, ³J = 5.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 298 K) δ 149.7, 146.4, 135.3, 119.1, 114.4, 111.1, 70.2, 64.7, 55.9, 29.2.

CTV-1 (-OMe, -OCH₂CH₂NH₂)

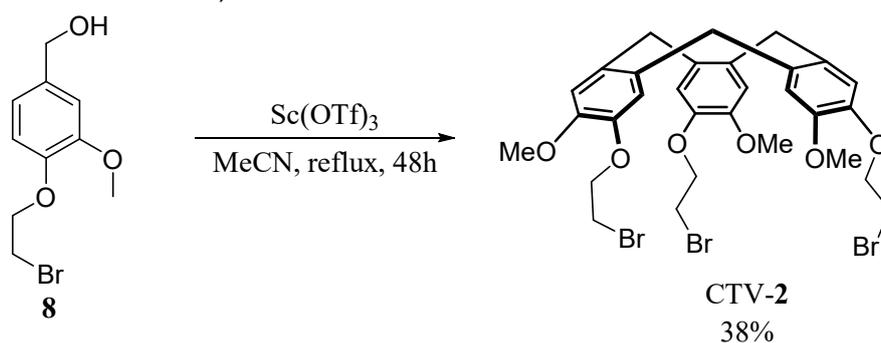


CTV-3 (490 mg, 0.796 mmol) was dissolved in THF (15 mL) and water (0.5 mL) and triphenylphosphine (3.75 g, 14.3 mmol) was slowly added at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 16 hours at room temperature and solvent was removed under reduced pressure. Diethyl ether (50 mL) was added to the resulting solid and the mixture was stirred at r.t. for 24 hours. Filtration afforded CTV-1 as a white powder (391 mg, 91%). R_f = 0.05 (CH₂Cl₂/MeOH (97/3)).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) δ 6.88 (s, 3H), 6.82 (s, 3H), 4.75 (d, ²J = 13.7 Hz, 3H), 4.10–3.92 (m, 6H), 3.82 (s, 9H), 3.53 (d, ²J = 13.4 Hz, 3H), 3.05 (t, ³J = 5.2 Hz, 6H).

m.p. = 174 – 176 °C.

CTV-2 (-OMe, -OCH₂CH₂Br)

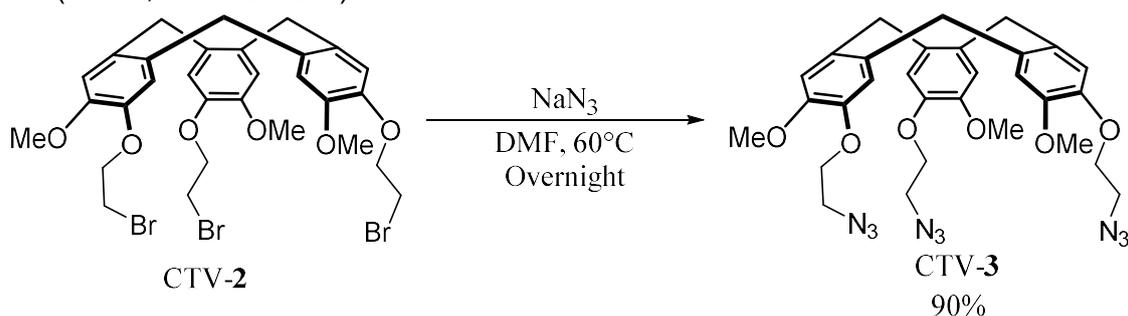


In a dry 500 mL round-bottom flask, compound **8** (9.61 g, 36.8 mmol) was dissolved in anhydrous acetonitrile (200 mL) and scandium (III) triflate (510 mg, 1.04 mmol) was added. The mixture was refluxed for 2 days. Solvent was evaporated and the resulting crude mixture was purified by silica gel column chromatography using CH₂Cl₂ as eluent to yield CTV-**2** as a white solid (3.40 g, 38%). R_f = 0.33 (CH₂Cl₂).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) δ 6.93 (s, 3H), 6.85 (s, 3H), 4.75 (d, ²J = 13.7 Hz, 3H), 4.31–4.26 (m, 6H), 3.83 (s, 9H), 3.61–3.53 (m, 9H).

m.p. = 124 – 125 °C.

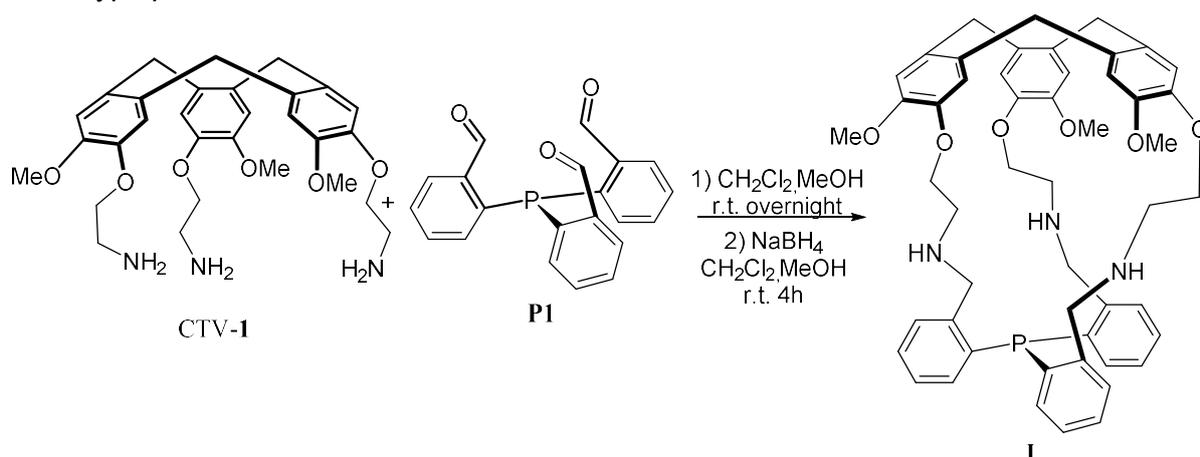
CTV-3 (-OMe, -OCH₂CH₂N₃)



In a dry 100 mL round-bottom flask, CTV-2 (1.30 g, 1.78 mmol) was dissolved in dry DMF (40 mL) and sodium azide (1.16 g, 17.8 mmol) was added portion-wise. The mixture was stirred at 60 °C overnight. Solvent was partially removed under reduced pressure and the resulting crude mixture was diluted with CH₂Cl₂ (50 mL). Water was added (50 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (30 mL). The organic layers were combined, washed with water (3 x 30 mL), dried over MgSO₄. A yellowish oil was obtained after evaporation of the solvent under reduced pressure. Diethyl ether (70 mL) was added and the mixture was stored at 4°C for about 6 hours to give a white solid which was filtered on a frit and washed with Et₂O to yield CTV-3 (990 mg, 90%). R_f = 0.23 (CH₂Cl₂).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298 K) δ 6.93 (s, 3H), 6.85 (s, 3H), 4.75 (d, ²J = 13.7 Hz, 3H), 4.14 (t, ³J = 5.2 Hz, 6H), 3.83 (s, 9H), 3.59–3.52 (m, 9H).

Hemicryptophane I



In a 500 mL round bottom flask, **P1** (200mg, 0.58mmol) and **CTV-1** (300mg, 0.58mmol) are dissolved in 300mL of DCM/MeOH (50/50) mixture and stirred overnight at room temperature. Then NaBH_4 (300mg, 12eq) is added under stirring for 4h. NaOH 10% is added and stirring maintain overnight. The organic layer is washed with NaOH 10%, dried over MgSO_4 and the solvent removed by evaporation. The crude is purified by chromatographic column DCM/Methanol (97/3) to give Hemicryptophane **I** (170mg, yield = 35%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K) δ 7.65 (ddd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 4.2$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 3H), 7.31 (ddd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 3H), 7.04 (ddd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 3H), 6.97 (s, 3H), 6.80 (s, 3H), 6.54 (ddd, $^3J = 7.7$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 3H), 4.74 (d, $^2J = 13.8$ Hz, 3H), 4.23 (br, 6H), 3.67 (s, 9H), 3.53 (d, $^2J = 13.8$ Hz, 3H), 3.40-3.30 (br, 6H), 2.53 (s, 6H)

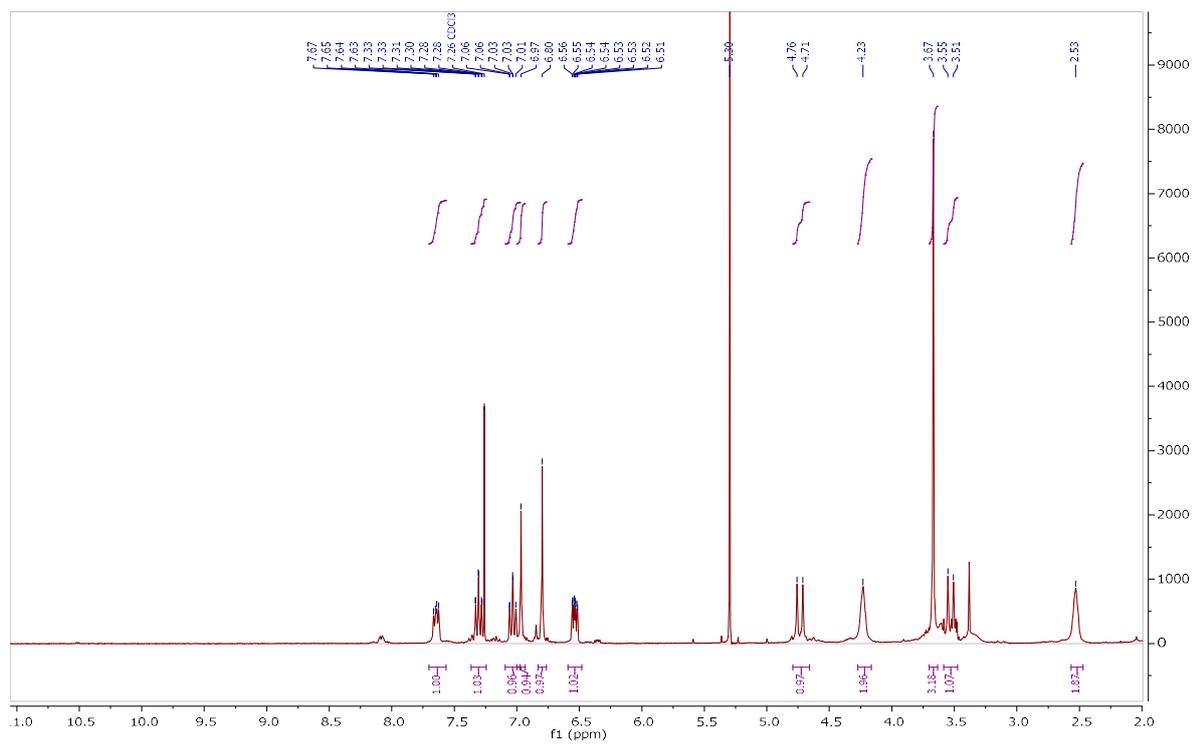
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 149.27, 146.7 (d), 144.82, 144.29 (d), 133.17 (s), 132.16 (2C) 128.95, 127.50 (d), 127.02, 118.43 (br), 113.40, 64.49 (d), 56.18, 50.40 (d), 46.58, 36.24.

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ -40.1

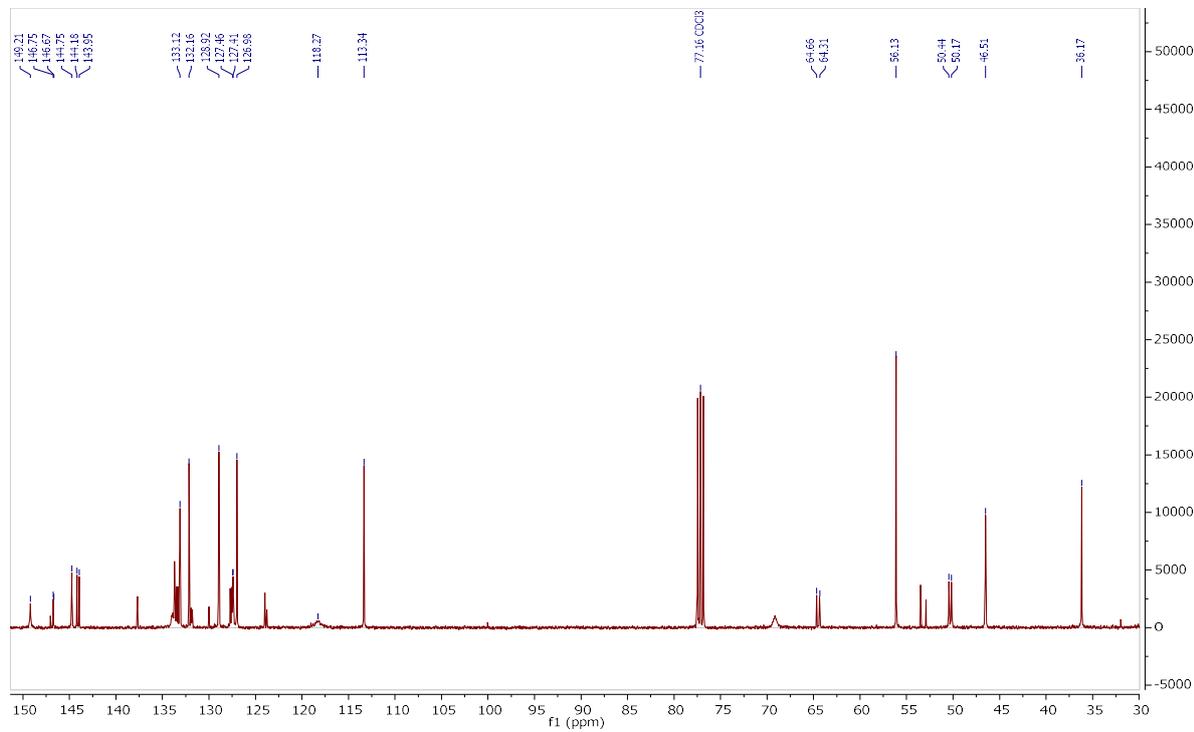
MS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{57}\text{H}_{63}\text{N}_6\text{O}_9\text{P}$ [M (1.a) + H] $^+$: 1007.45 found 1007.53.

The structure of Hemicryptophane **I** was confirmed by COSY, HMBC, HMQC experiments and Single crystal DRX.

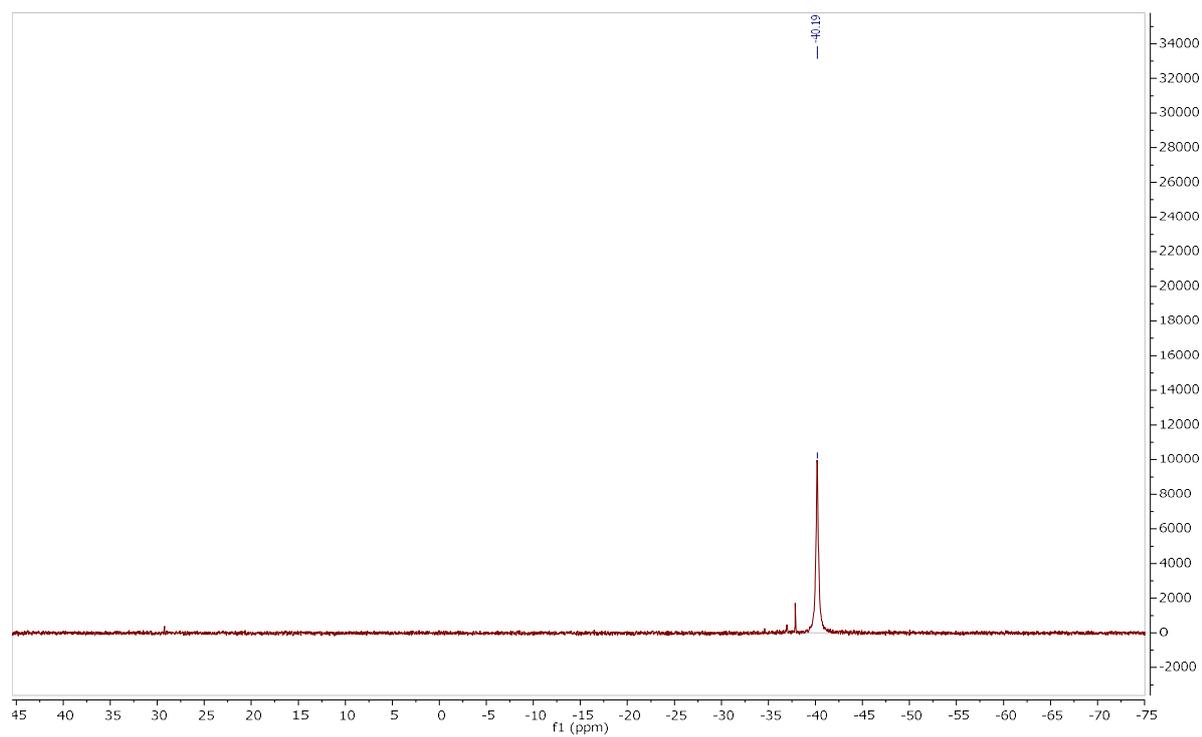
¹H NMR I



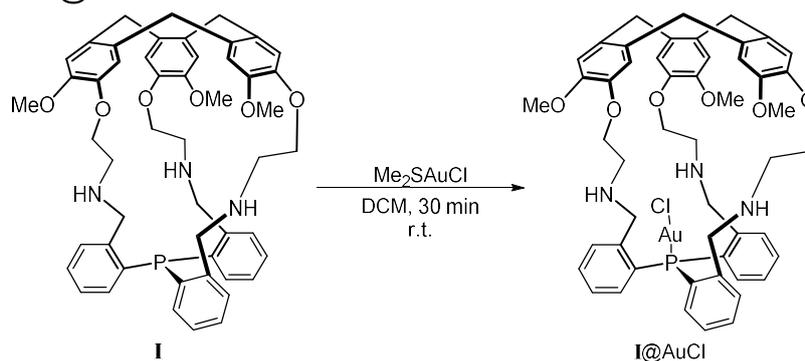
¹³C NMR I



^{31}P NMR I



Hemicryptophane I@AuCl



To a solution of Hemicryptophane I (45 mg, 0.05 mmol) in dichloromethane (10 mg, 1eq) at room temperature was added dropwise (Me₂S)AuCl dissolved in 5mL of dichloromethane for 30 min. after an additional 30 min stirring, the grey solution is filtered over a pad of celite and evaporated to give the gold(I) complex Hemicryptophane I@AuCl (57mg, quantitative)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) δ 7.78 (dd, ³J = 7.8 Hz, ³J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (dddd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H), 7.16 (dddd, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.46 (ddd, ²J = 12.5 Hz, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H), 4.66 (d, ²J = 13.5 Hz, 1H), 4.56 (dd, ²J = 12.7 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 1H), 4.31 (dt, ²J = 11.0 Hz, ³J = 7.6 Hz, 1H), 3.82 (ddd, ²J = 11.5, ³J = 8.3, ⁴J = 4.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (d, ²J = 13.6 Hz, 1H), 3.32 (d, ²J = 12.7 Hz, 1H), 2.82 (dt, ²J = 10.8 Hz, ³J = 7.7 Hz, 1H), 2.61 (ddd, ²J = 11.4 Hz, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 4.0 Hz, 1H).

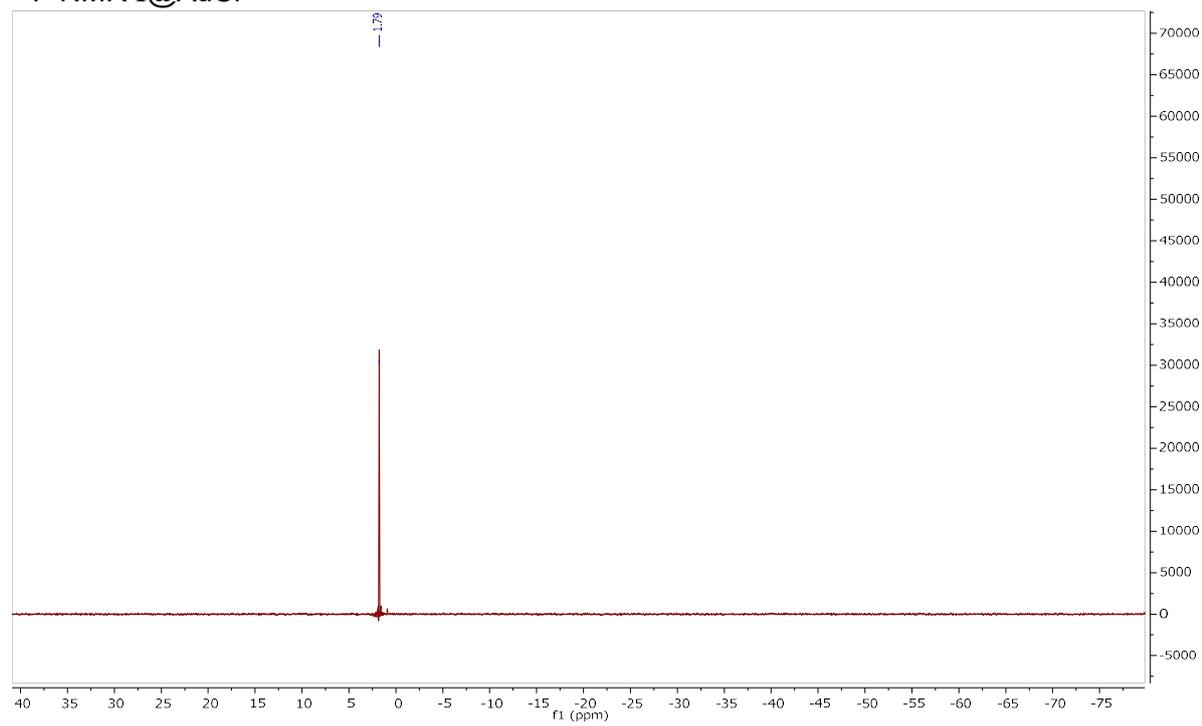
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 150.74, 146.77, 144.29 (d, J = 12.2 Hz), 135.09, 133.23 (d, J = 7.2 Hz), 132.53, 132.51 (d, J = 8.8 Hz), 132.22 (d, J = 2.2 Hz), 128.26 (d, J = 9.4 Hz), 126.23 (d, J = 60.4 Hz), 122.61, 113.72, 74.13, 56.47, 51.62 (d, J = 12.9 Hz), 47.28, 36.26.

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 1.80.

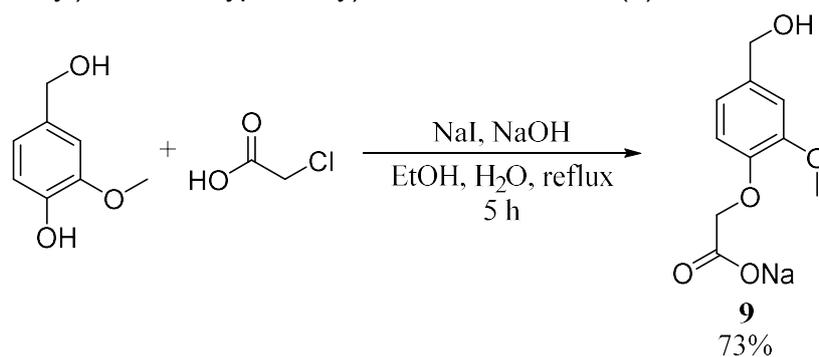
MS (ESI⁺): m/z calcd for C₅₇H₆₃N₆O₉PAuCl [M (1.b) +H]⁺: 1239.38 found 1239.28.

The structure of Hemicryptophane I@AuCl was confirmed by COSY, HMBC, HMQC experiments and Single crystal DRX.

^{31}P NMR I@AuCl



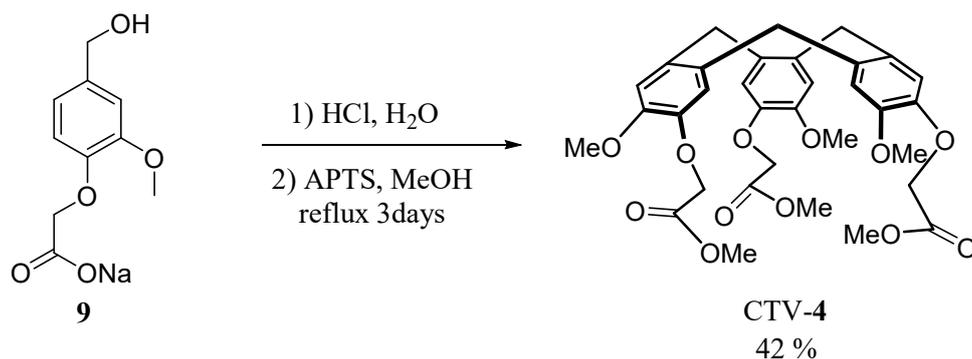
2-(4-(hydroxyméthyl)-2-méthoxyphénoxy) acétate de sodium (**9**)



In a stirred solution of chloroacetic acid (22.8 g, 241 mmol) in EtOH (170 mL) and a 35% NaOH aqueous solution (25 mL) was added vanillyl alcohol (35.0 g, 227 mmol), NaI (0.38 g, 2.5 mmol) and a 35% NaOH aqueous solution (25 mL). The mixture was refluxed for 5 hours and stored at 4 °C during a night. The precipitate was filtered off on a frit and was recrystallized in water (100 mL). Compound **9** was obtained as a white solid (38.1 g, 73%).

¹H NMR (400 MHz, D₂O, 298 K) δ 6.98 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, ⁴J = 1.8, ³J = 8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, ³J = 8.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)

CTV-4 (-OMe, -OCH₂COOMe)

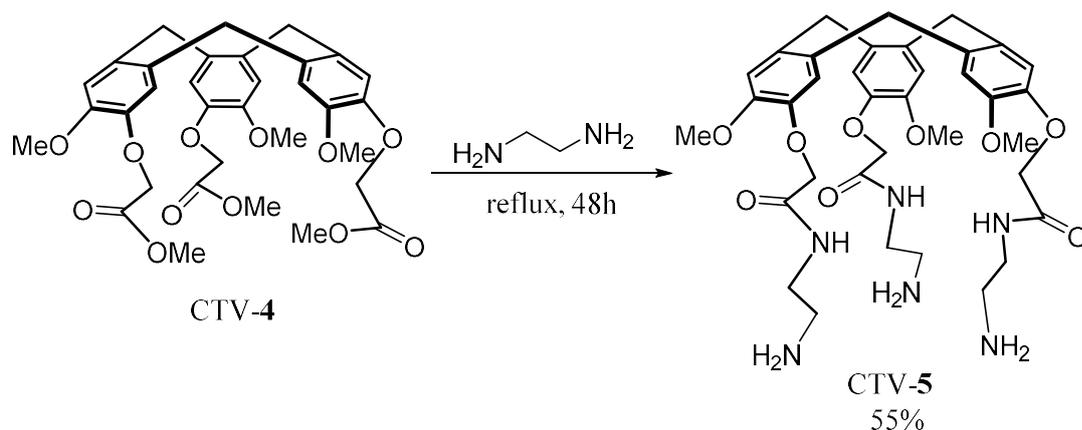


Concentrated HCl (10 mL) was added to a solution of compound **9** (20.9 g, 89.2 mmol) in water (50 mL). The mixture was stirred for 1 h at r.t. and solvent were removed under reduced pressure to yield a brown oil. MeOH (150 mL) and PTSA (250 mg, 1.45 mmol) were added and the mixture was refluxed for 3 days. The resulting precipitate was filtered off on a frit and washed with cold MeOH to yield CTV-**4** as a white powder (7.44 g, 39%).

¹H NMR (CDCl₃, 497,8 MHz, 298 K) δ 6.88 (s, 3H), 6.80 (s, 3H), 4.69 (d, 3H, ²J = 13.7 Hz), 4.63 (d, 3H, ²J = 16.2 Hz), 4.57 (d, 3H, ²J = 16.2 Hz), 3.87 (s, 9H), 3.70 (s, 9H), 3.50 (d, 3H, ²J = 13.7 Hz)

¹³C NMR (CDCl₃, 125,2 MHz, 298 K) δ 170.1, 148.8, 146.1, 134.2, 131.6, 117.8, 113.9, 67.5, 56.2, 52.3, 36.5

CTV-5 (-OMe, -OCH₂CONHCH₂CH₂NH₂)

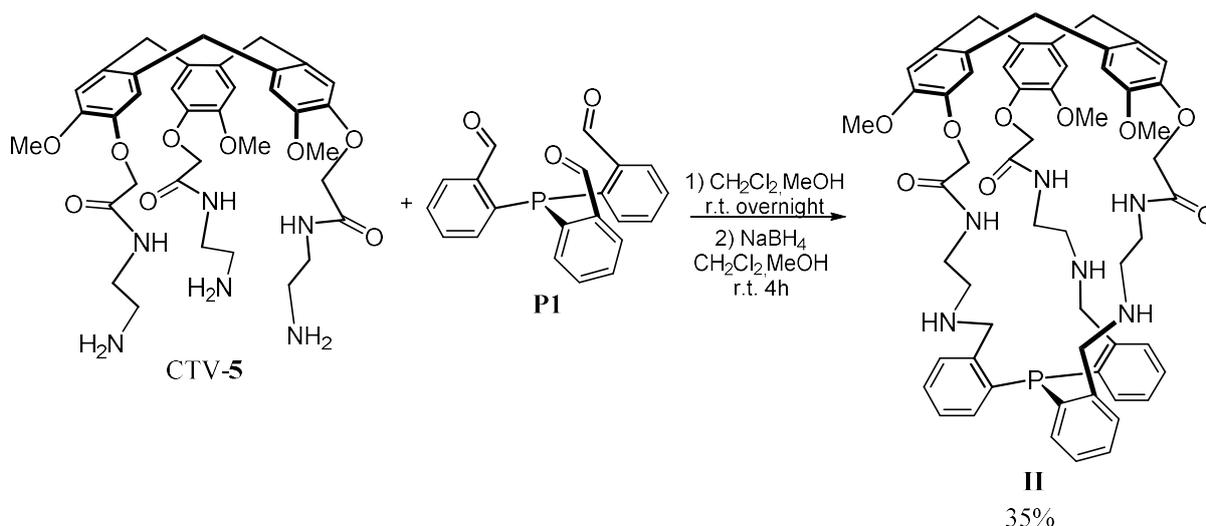


In a 500 mL round-bottom flask, CTV-4 (2.44 g, 3.91 mmol) was dissolved in ethylenediamine (150 mL). The mixture was refluxed for 48 h. The solution was cooled to r.t., poured in water (500 mL) and stored at 4 °C for a night. The resulting precipitate was filtered, washed with water and dried under vacuum. CTV-5 was obtained as a white solid (1.31 g, 48%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7.67 (br s, 3H), 6.84 (s, 3H), 6.76 (s, 3H), 4.73 (d, ²J = 13.6 Hz, 3H), 4.61 (d, ²J = 15.5 Hz, 3H), 4.48 (d, ²J = 15.5 Hz, 3H), 3.97 (s, 9H), 3.52 (d, ²J = 13.6 Hz, 3H), 3.46–3.36 (m, 3H), 3.11–2.98 (m, 3H), 2.47–2.34 (m, 3H), 2.26–2.14 (m, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 169.8, 147.9, 145.1, 133.8, 131.6, 114.8, 112.9, 69.1, 57.1, 42.2, 41.4, 36.7.

Hemicryptophane II



In a 500 mL round bottom flask, **P1** (200mg, 0.58mmol) and **CTV-5** (300mg, 0.58mmol) are dissolved in 300mL of DCM/MeOH (50/50) mixture and stirred overnight at room temperature. Then $NaBH_4$ (300mg, 12eq) is added under stirring for 4h. NaOH 10% is added and stirring maintain overnight. The organic layer is washed with NaOH 10%, dried over $MgSO_4$ and the solvent removed by evaporation. The crude is purified by chromatographic column DCM/Methanol (97/3) to give Hemicryptophane I (170mg, yield = 35%).

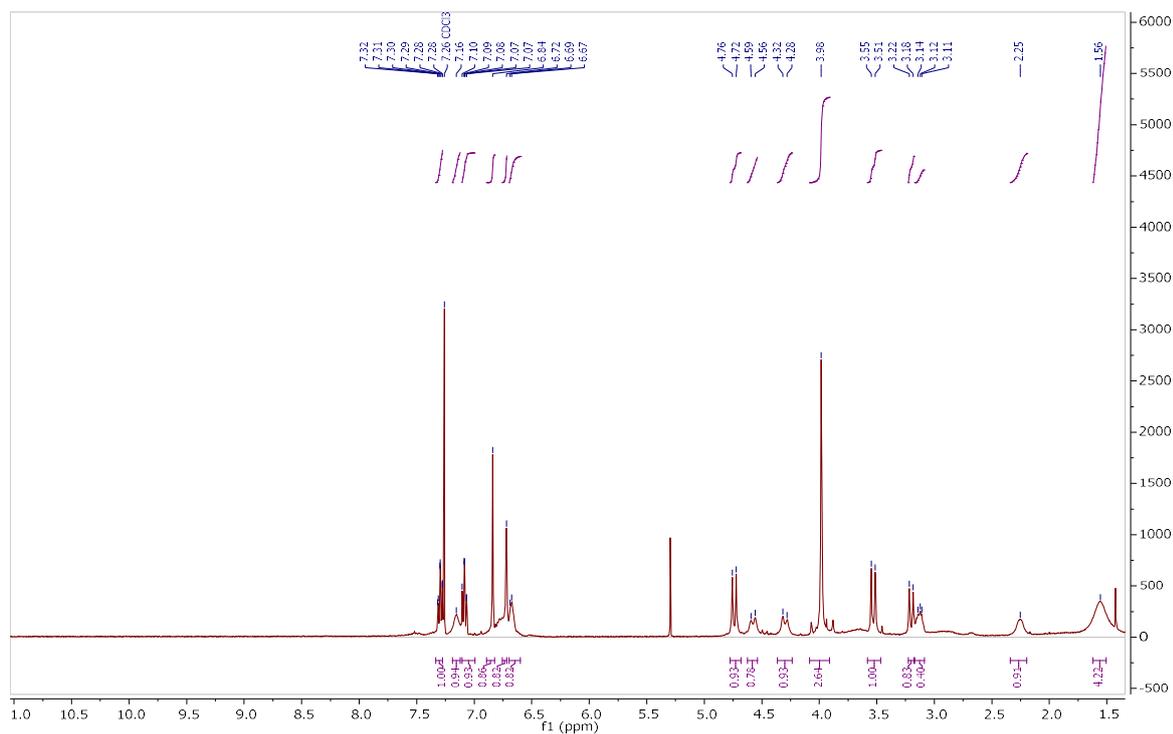
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ 7.30 (ddd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 3H), 7.10 (br, 3H), 7.08 (m, 3H), 6.84 (s, 3H), 6.72 (s, 3H), 6.68 (m, 3H), 4.74 (d, $^2J = 13.8$ Hz, 3H), 4.58 (d, $^2J = 15.1$ Hz, 3H), 4.30 (d, $^2J = 15.5$ Hz, 3H), 3.98 (s, 9H), 3.53 (d, $^2J = 13.8$ Hz, 3H), 3.20 (d, $^2J = 13.8$ Hz, 3H), 3.12 (m, 3H), 2.25 (br, 3H), 1.56 (br, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) δ 168.44, 147.84, 145.76, 144.01, 134.11, 133.38, 131.81, 129.37, 127.63, 114.48, 113.34, 68.82, 56.45, 52.36, 47.49, 38.99, 36.42.

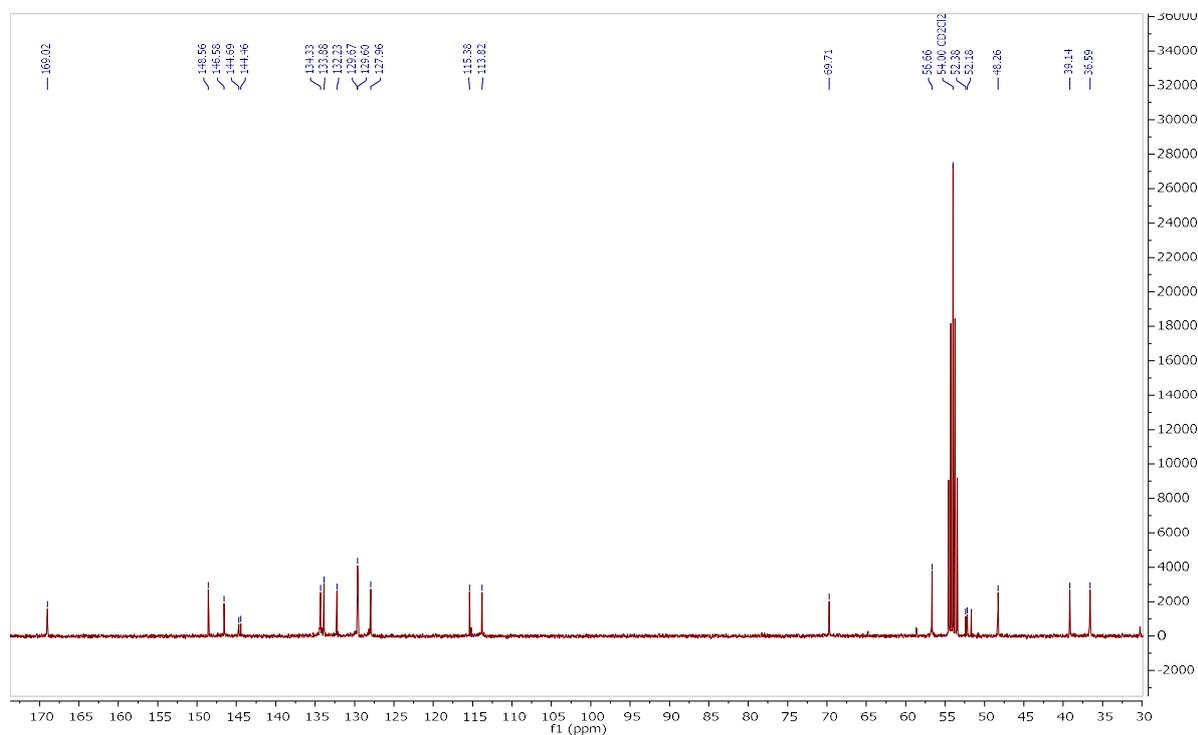
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ -36.75.

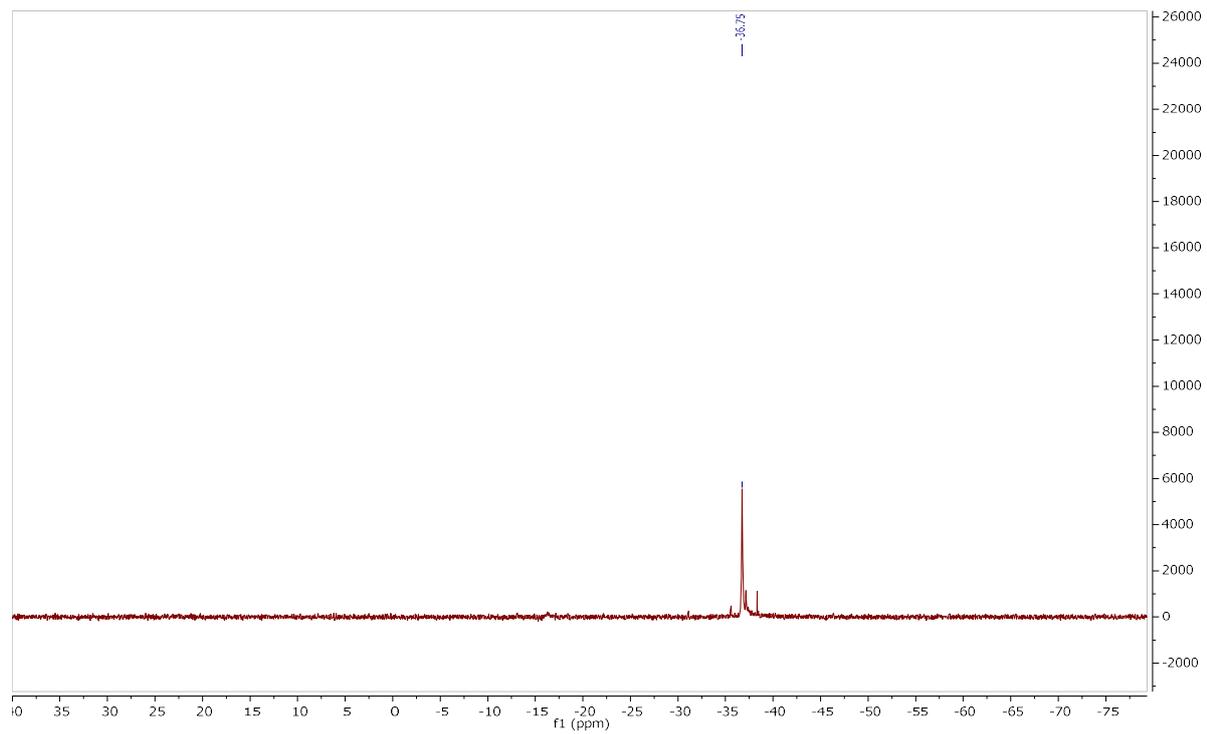
MS (ESI+): m/z calcd for $C_{57}H_{63}N_6O_9P$ [M (1.a) +H] $^+$: 1007.45 found 1007.53.

¹H NMR II



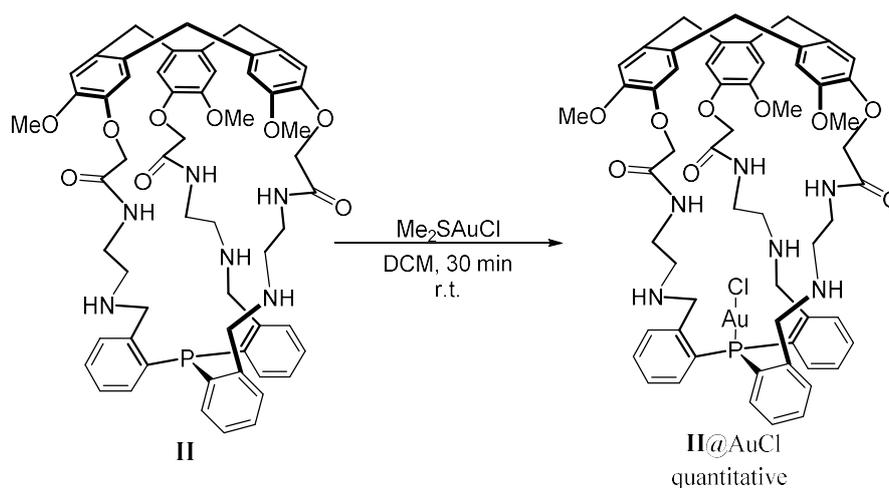
¹³C NMR II





^{31}P NMR II

Hemicryptophane II@AuCl



To a solution of Hemicryptophane I (45mg) in dichloromethane (10 mg, 1equiv.) at room temperature was added dropwise $(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}$ dissolved in 5mL of dichloromethane for 30 min. after an additional 30 min stirring, the grey solution is filtered over a pad of celite and evaporated to give the gold(I) complex Hemicryptophane I@AuCl (57mg, quantitative)

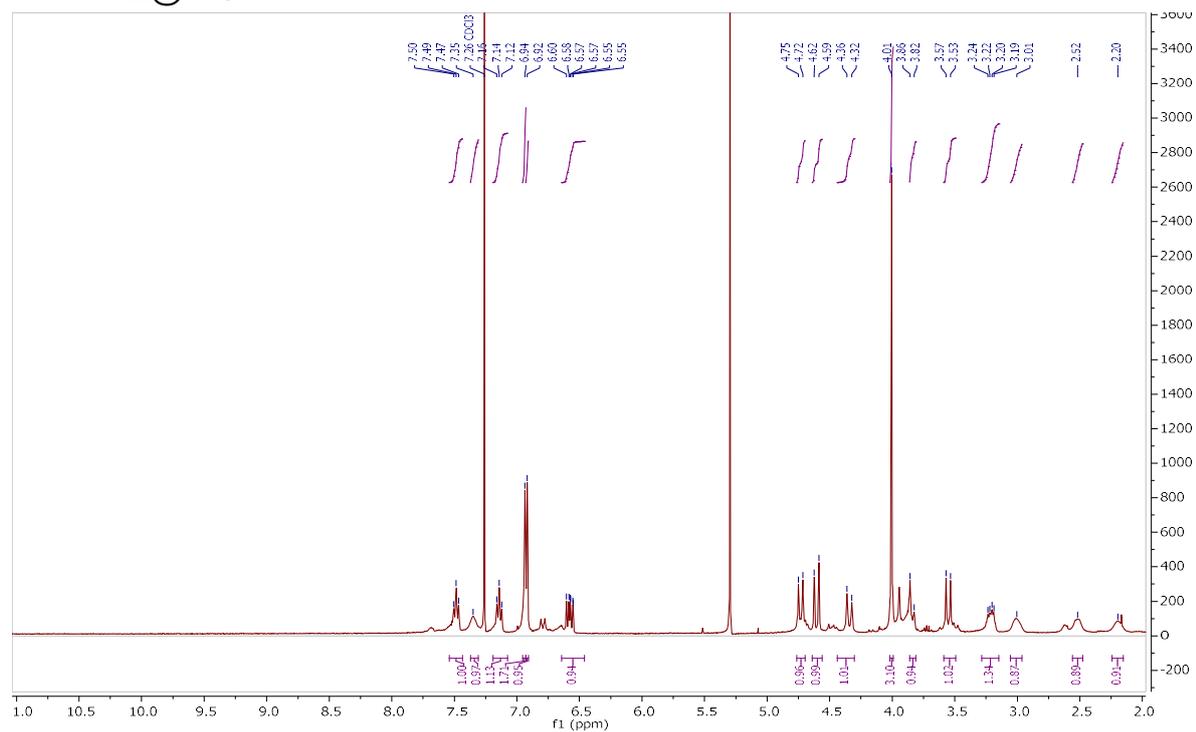
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 7.49 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, 3H), 7.35 (br, 3H), 7.14 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, 3H), 6.94 (s, 3H), 6.92 (s, 3H), 6.57 (ddd, $^3J = 12.9$ Hz, $^3J = 7.7$ Hz, $^2J = 1.3$ Hz, 3H), 4.73 (d, $^2J = 13.8$ Hz, 3H), 4.60 (d, $^2J = 15$ Hz, 3H), 4.34 (d, $^2J = 15.0$ Hz, 3H), 4.01 (s, 9H), 3.84 (d, $^2J = 13.5$ Hz, 3H), 3.55 (d, $^2J = 13.9$ Hz, 3H), 3.21 (m, 3H), 3.01 (br, 3H), 2.52 (br, 3H), 2.20 (br, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 150.74, 146.77, 144.29 (d, $J = 12.2$ Hz), 135.09, 133.23 (d, $J = 7.2$ Hz), 132.53, 132.51 (d, $J = 8.8$ Hz), 132.22 (d, $J = 2.2$ Hz), 128.26 (d, $J = 9.4$ Hz), 126.23 (d, $J = 60.4$ Hz), 122.61, 113.72, 74.13, 56.47, 51.62 (d, $J = 12.9$ Hz), 47.28, 36.26.

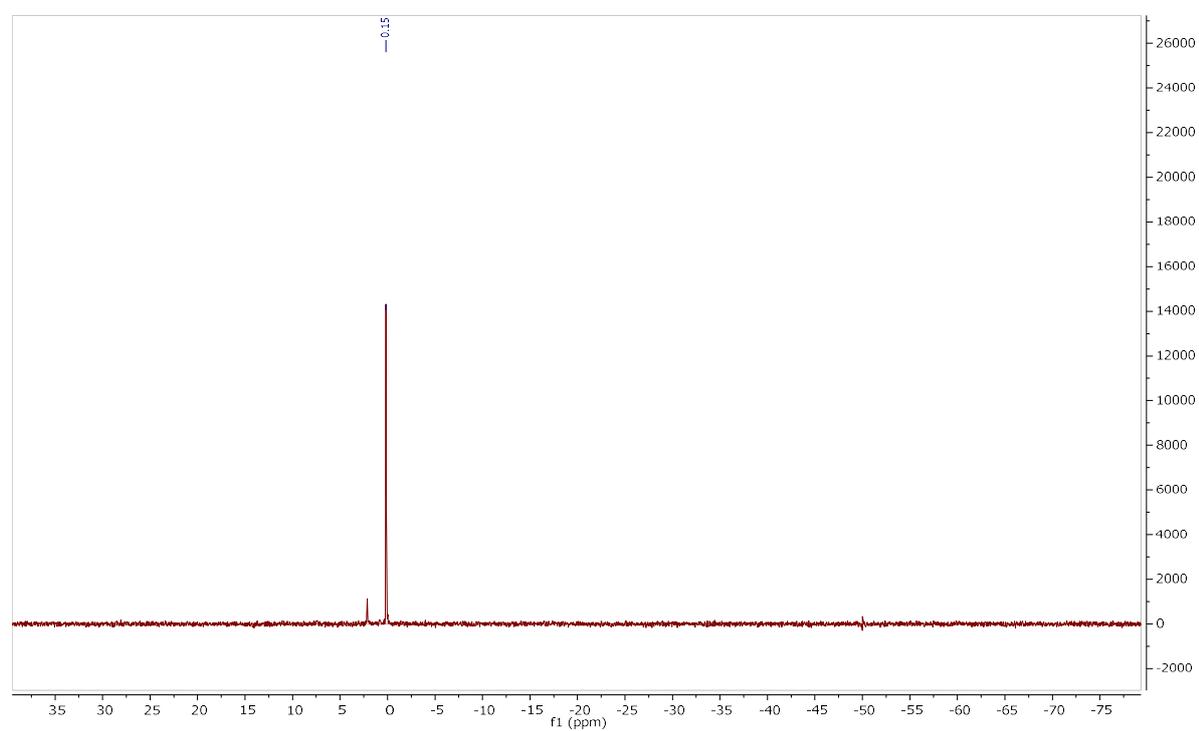
^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 1.80.

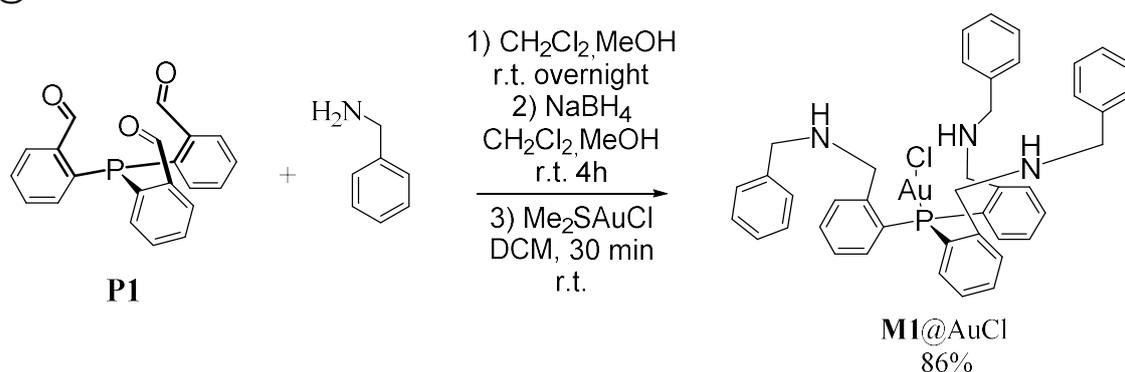
MS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{57}\text{H}_{63}\text{N}_6\text{O}_9\text{PAuCl}$ [M (1.b) +H] $^+$: 1239.38 found 1239.28

¹H NMR II@AuCl



³¹P NMR II@AuCl



M1@AuCl

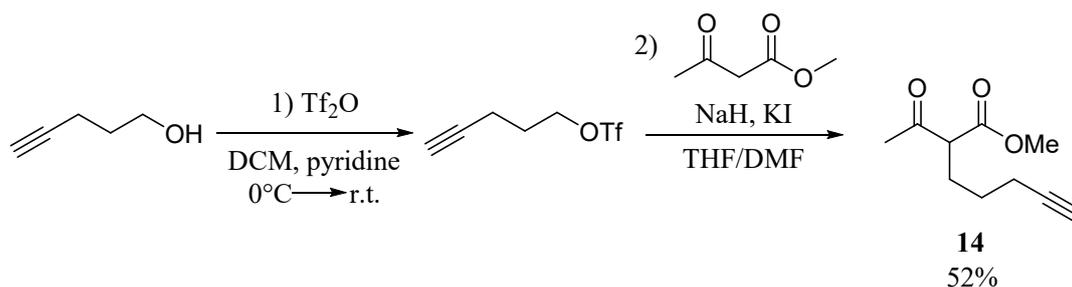
In a 100 mL round bottom flask, benzylamine (0.19 mL; 6.3 equiv.) was added to a solution of **P1** (0.100 g, 0.28 mmol) in CH₂Cl₂ (10ml) and the resulting mixture stirred over MgSO₄ overnight. The reaction mixture is filtered, and the solvent is evaporated under vacuum. The crude oil is triturated in Pentane to give white powder. This product is then solubilized in 40mL of DCM/MeOH (1/1) then NaBH₄ (6equiv.) is added under stirring for 4 hours. NaOH 10% is added and stirring maintain overnight. The organic layer is washed with NaOH 10% and the solvent removed by evaporation. The product is directly used to the next step without any purification. The crude white oil is dissolved in 130 mL of DCM and a solution of Me₂SAuCl (89mg, 1equiv.) in 90 mL of DCM is added dropwise and stirring for an additional 30 minutes. The grey/black solution is filtered over a pad of celite and evaporated to give the gold(I) complex **M1@AuCl** (198 mg, 86%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7.64 (dd, ³J = 7.8 Hz, ³J = 5.6 Hz, 1H), 7.41 (m, ³J = 7.6 Hz, 1H), 7.17-7.02 (m, 6H), 6.75 (dd, ³J = 12.8 Hz, ³J = 7.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.59 (s, 2H),

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 5.36.

MS (ESI+): m/z calcd for [M (1.b) +H]⁺:

Methyl 2-(pent-4-ynyl) acetoacetate (**14**)



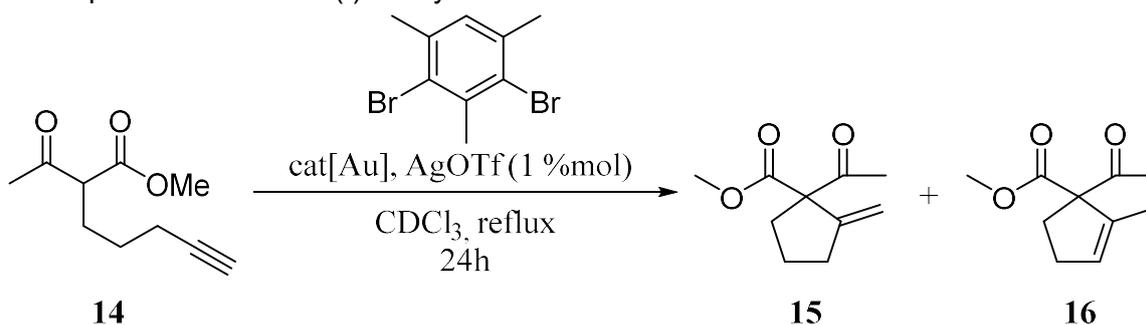
1) 4-Pentyn-1-ol (0.28 mL, 3.0 mmol) and pyridine (0.24 mL, 3.0 mmol) were dissolved in dry DCM (3 mL) under nitrogen atmosphere and cooled with an ice-water bath, followed by slow, dropwise addition of a Tf_2O (0.58 mL, 3.4 mmol) solution in dry DCM (4 mL). After 30 minutes, the mixture was diluted with H_2O (15 mL), the layers were separated and the organic layer was washed with H_2O (10 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure (≥ 700 mbar).

2) Potassium iodide (3.6 mmol) was added to a suspension of NaH (60 %, 3.1 mmol) in THF/DMF (v/v = 1:1, 5 mL). The solution was cooled to 0°C and treated dropwise with methyl 2-oxobutanoate (3 mmol). The resulting solution was warmed to room temperature for 1 hour, and then treated with the crude pent-4-yn-1-yl triflate dissolved in dry THF/DCM (v/v = 1:1, 5 mL). The mixture was heated to 50°C overnight and diluted with ether (20 mL). The combined organic layers were washed with HCl 1M (2 x 10 mL), brine (2 x 10 mL), dried over MgSO_4 , concentrated under vacuum, and purified by chromatography (eluant: petroleum ether/ethyl acetate; 85/15 to 80/20) to yield **14** as a colorless oil (52%).

NMR spectra according to literature *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2699-2708

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 3.71 (s, 3H), 3.43 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.95 (m, 3H), 1.50 (m, 2H)

General procedure for Gold(I) catalyzed Conia-ène reaction.



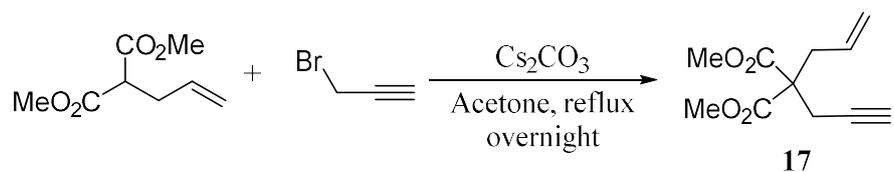
To a small screw-cap scintillation vial equipped with a magnetic stir bar and charged with a solution of **14** (~20 mg, 1 equiv.) and internal standard 1,3-dibromomesitylene (20.8 mg, 0.5 equiv.) in CDCl₃ (0.4 M) was added the appropriate gold catalyst (1 mol%) followed by AgOTf (1 mol%). The cloudy white reaction mixture was then stirred at room temperature and monitored periodically by ¹H NMR to follow the formation of both cyclic compounds **15** and **16** described below.

¹H NMR of both products described in *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5464–5466 and *JACS* **2004**, 126, 4526-4527

¹H NMR **15** (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 5.29 (t, ⁴J = 2.0 Hz, 1H), 5.21 (t, ⁴J = 2.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.42 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.71 (m, 2H)

¹H NMR **16** (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 5.71 (d, ⁴J = 1.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.69–2.61 (m, 1H), 2.61–2.32 (m, 2H), 2.29–2.19 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)

dimethyl 2-allyl-2-(prop-2-yn-1-yl) malonate (**17**)

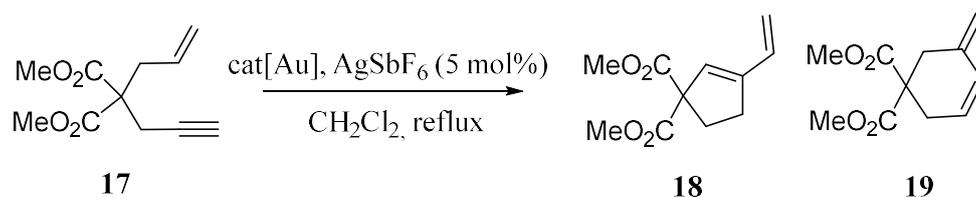


Dimethyl 2-allylmalonate (29.0 mmol), Cs₂CO₃ (43.5 mmol) and acetone (0.4 M) were added under argon atmosphere. The corresponding propargyl bromide (43.5 mmol) was added and the reaction mixture was heated under reflux overnight. Then, the mixture was cooled to room temperature, filtered and the solvent was evaporated. The crude oil was purified by column chromatography using cyclohexane/AcOEt (95:5) to give enyne **17** (5.7 g; 94%) as a slight yellow oil.

¹H NMR of **17** in accordance with *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8119-8122

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 5.54–5.70 (m, 1H), 5.11–5.22 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.80–2.82 (m, 4H), 2.02 (t, ⁴J = 2.7 Hz, 1H)

General procedure for Gold(I) catalyzed enyne **17** cyclisation reaction

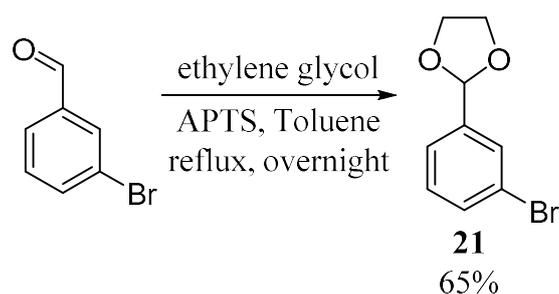


To a small screw-cap scintillation vial equipped with a magnetic stir bar and charged with a solution of enyne **17** (36 mg, 1 equiv.) and internal standard 1,3-dibromomesitylene (20.8 mg, 0.5 equiv.) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added the appropriate gold catalyst (5 mol%) followed by AgSbF₆ (5 mol%). The cloudy white reaction mixture was then stirred at 70°C and followed by ¹H NMR to show the formation of both cyclic compounds **18** and **19** described below.

¹H NMR **18** (400 MHz, CDCl₃, 298 K) 6.13 (dt, ³J = 9.8, ⁴J = 2.0 Hz), 5.76 (m, 1H), 4.92 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.87 (t, ⁴J = 1.9 Hz), 2.71–2.63 ppm (m, 2H)

¹H NMR **19** (400 MHz, CDCl₃, 298 K) 6.46 (dd, ²J = 17.7 Hz, ³J = 10.5 Hz), 5.57 (br, 1H), 5.12–5.07 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.14–3.12 (m, 2H), 3.11–3.09 (m, 2H)

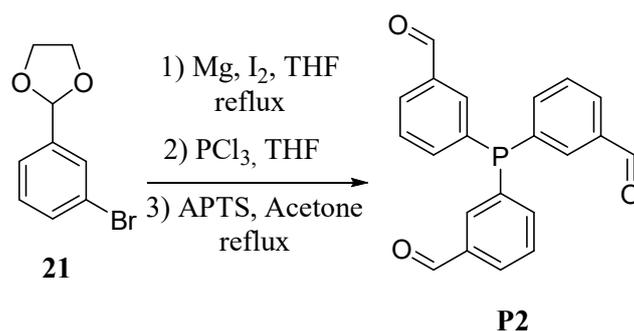
2-(3-bromophenyl)-1,3-dioxolane (**21**)



In a 250 mL round bottom flask with a Dean-Stark condenser, a mixture of 3-bromobenzaldehyde (12.5 mL, 0.107 mol), ethylene glycol (9 mL, 0.161 mol) and para-toluene sulfonic acid (0.94 g, 5 mmol) are refluxed for 12 hours in toluene (120 mL). After this time, the mixture is cooled to ambient temperature, neutralized with saturated aqueous NaHCO_3 , and washed with saturated aqueous NaCl solution. The organic layer is dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude title product. Distillation under reduced pressure (0.15 mmHg) afforded **21** as a pure colorless liquid (15.85 g, 65% yield).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 7.67 (dd, $^4J = 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (ddd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.24 – 3.83 (m, 4H).

Tris(m-benzaldehyde) phosphine (**P2**)



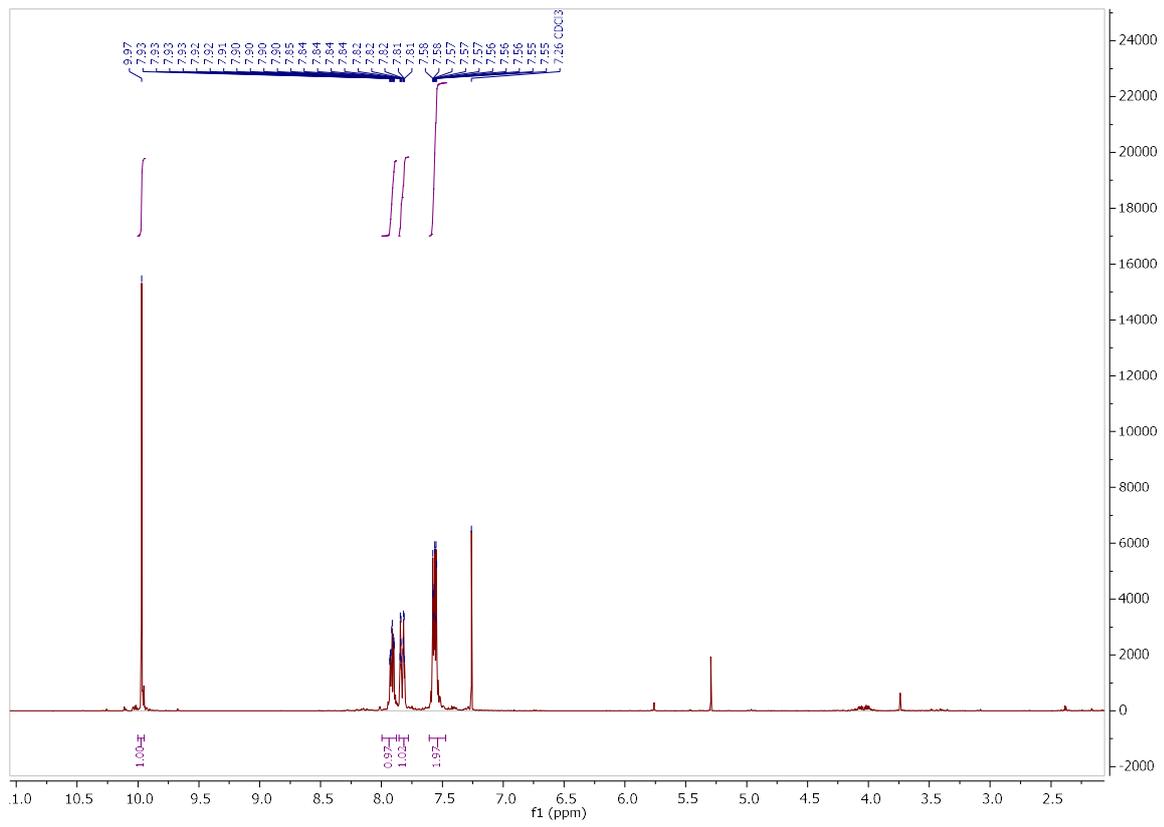
In a 500mL round bottom flask under argon atmosphere, a solution of **21** (0.07 mol) dissolved in anhydrous THF (20 mL) added dropwise over a period of 30 minutes, via a pressure equalizing dropping funnel, to a stirred suspension of magnesium turnings (1.05 equiv.) in anhydrous THF (140 mL) within two crystals of iodine. After refluxing for 1 hour, the magnesium is consumed to afford a clear brown solution. A solution of PCl₃ (0.29 equiv.) in dry THF (60 mL) is added dropwise to the Grignard solution at -5 °C. Upon complete addition of the PCl₃, the mixture is refluxed for 1 day to afford a clear orange solution. Reaction is then quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl (100mL) and the crude is extracted into toluene (3×100 mL). The organic layer is dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude orange oil **22**.

This crude is then dissolved in acetone (300 mL) and para-toluene sulfonic acid (8.6 g, 18 mmol) is added and allow to reflux for 4 hours. The solution is then cold at room temperature, concentrated, dissolved in DCM then, washed with water (2x200 mL) and brine (2x200 mL), dried over MgSO₄ and the solvent removed by evaporation. The crude is purified by chromatographic column DCM to give pure **P2** (1.8 g, 16%) as a white oil that precipitate after a night.

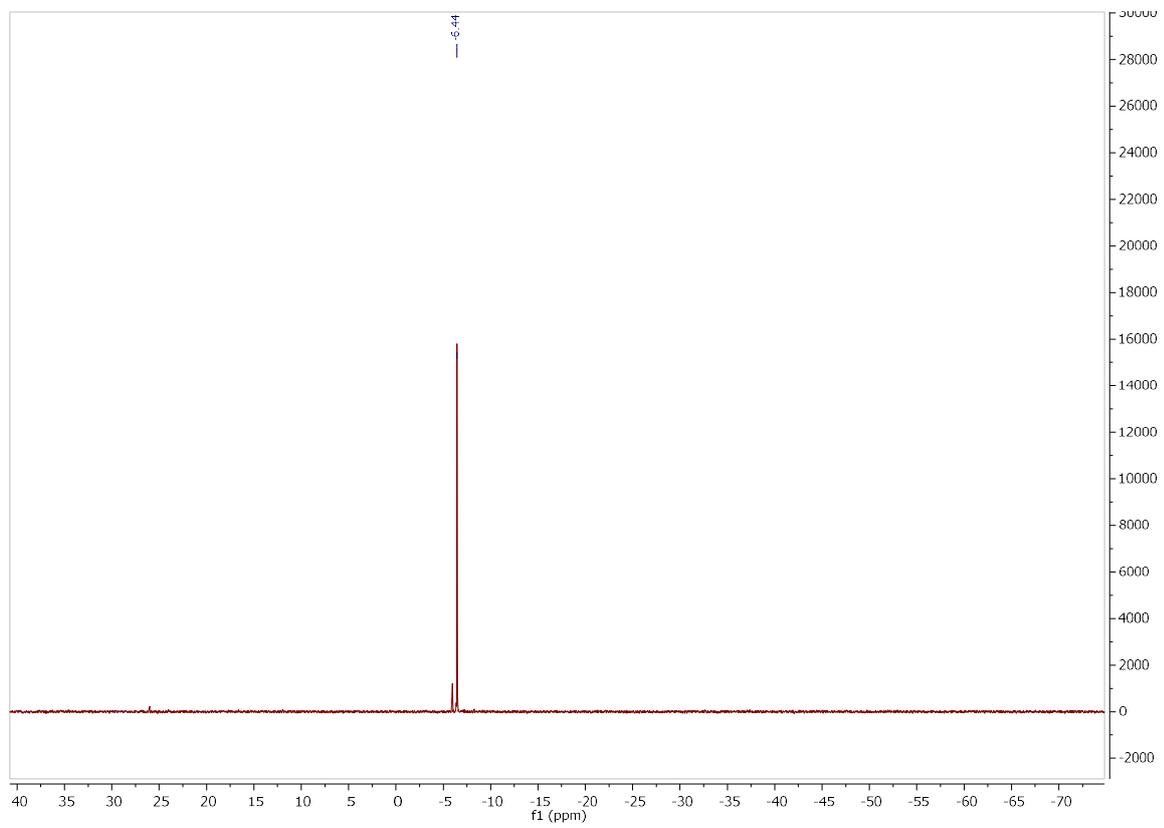
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 9.97 (s, 1H), 8.00 – 7.88 (m, 1H), 7.86 – 7.78 (m, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 2H).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃, 298 K): -6.44

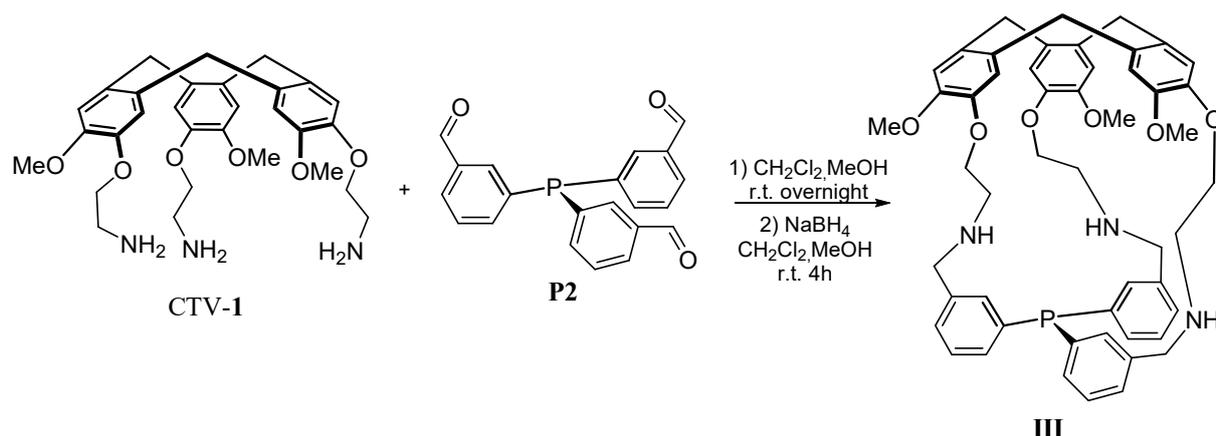
1H NMR P2



31P NMR P2



Hemicryptophane **III**



In a 500 mL round bottom flask, **P2** (150 mg, 0.19mmol) and CTV-1 (100 mg, 0.19mmol) are dissolved in 200mL of DCM/MeOH (50/50) mixture and stirred overnight at room temperature. Then NaBH₄ (150 mg) is added under stirring for 4h. NaOH 10% is added and stirring maintain overnight. The organic layer is washed with NaOH 10%, dried over MgSO₄ and the solvent removed by evaporation. The crude is purified by chromatographic column DCM/Methanol (95/5) to give Hemicryptophane **III** (85 mg, yield = 17%).

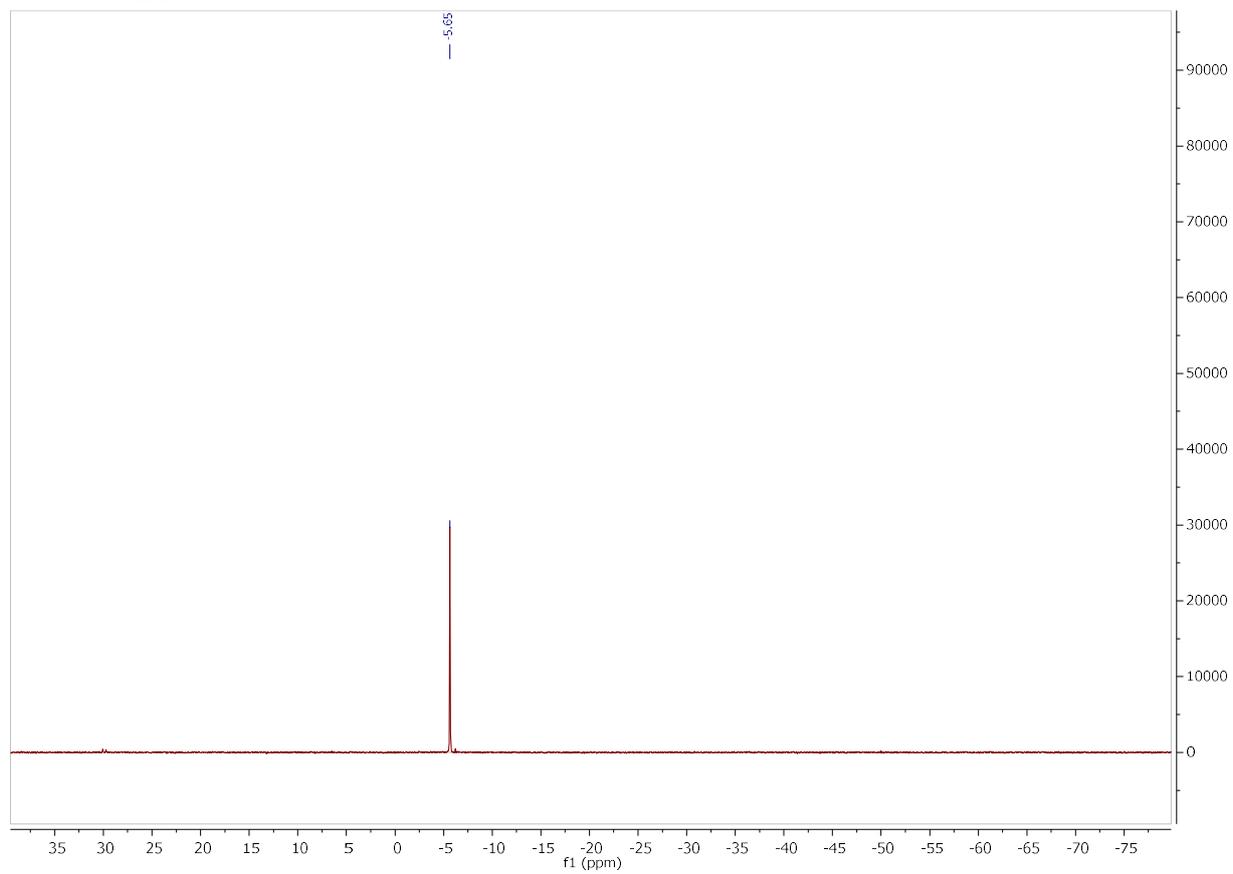
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7.03 (ddd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 3H), 6.90 (s, 3H), 6.85 (dd, ³J = 7.6 Hz, 3H), 6.82 (s, 3H), 6.61 – 6.50 (m, 3H), 6.49 – 6.38 (m, 3H), 4.79 (d, ²J = 13.7 Hz, 3H), 4.24 – 4.13 (m, 3H), 4.11 – 3.99 (m, 3H), 3.71 (d, ²J = 13.7 Hz, 3H), 3.66 (s, 9H), 3.62 (d, ²J = 13.7 Hz, 3H), 3.56 (d, ²J = 13.8 Hz, 3H), 3.00 – 2.87 (m, 3H), 2.85 – 2.74 (m, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.91 , 146.67 , 139.72 (d), 137.33 (d), 133.18 , 133.05 (d), 132.24 , 131.99 (d), 128.20 (d), 127.75 , 117.02 , 113.71 , 69.04 , 56.20 , 52.73 , 47.68 , 36.55

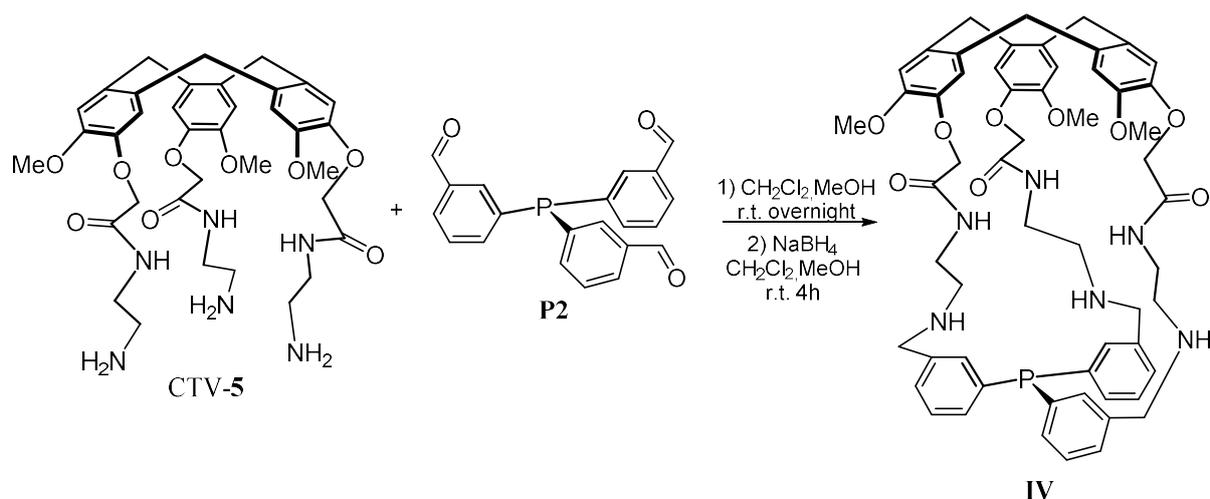
³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 5.6

MS (ESI⁺): m/z calcd for C₅₇H₆₃N₆O₉P [M (1.a) +H]⁺: 1007.45 found 1007.53.

^{31}P NMR III



Hemicryptophane IV



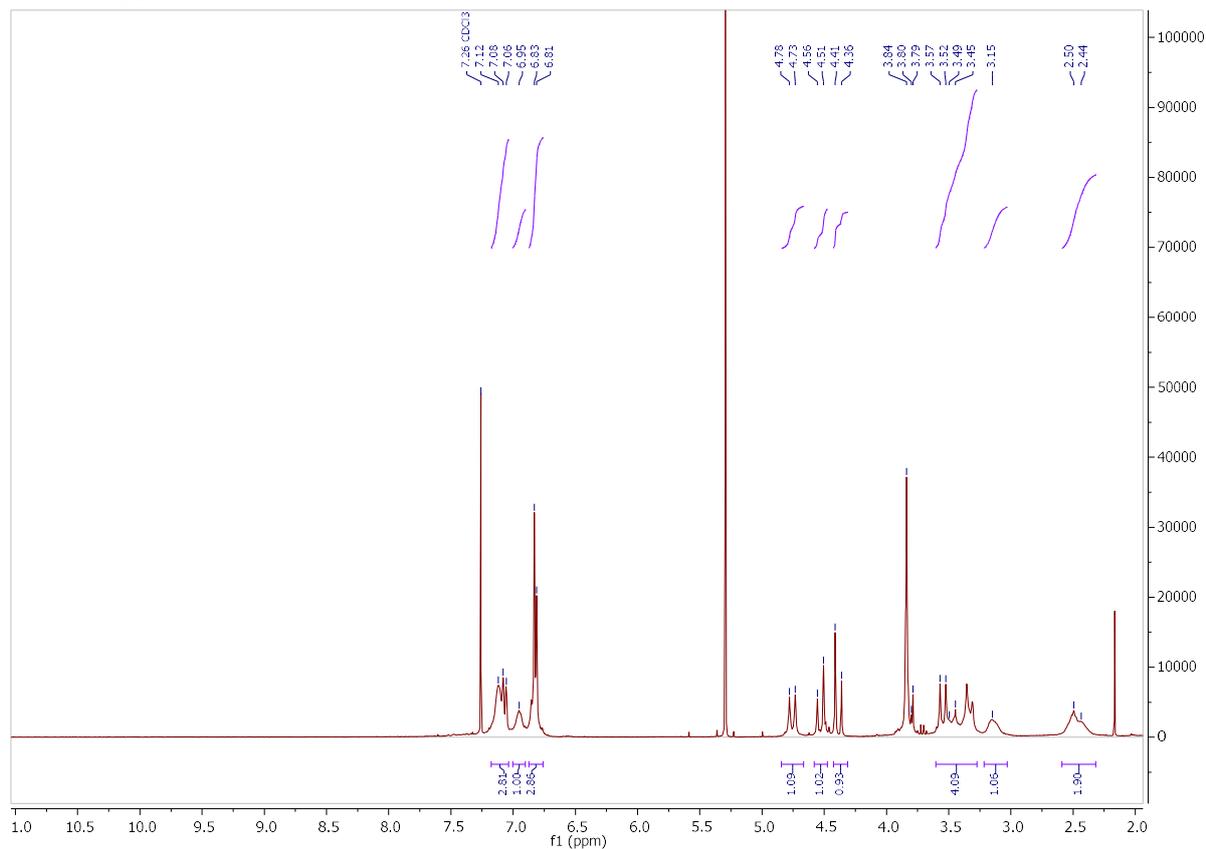
In a 500 mL round bottom flask, **P2** (100 mg, 0.27mmol) and **CTV-5** (200 mg, 0.28mmol) are dissolved in 300mL of DCM/MeOH (50/50) mixture and stirred overnight at room temperature. Then NaBH₄ (150mg, 12eq) is added under stirring for 4h. NaOH 10% is added and stirring maintain overnight. The organic layer is washed with NaOH 10%, dried over MgSO₄ and the solvent removed by evaporation. The crude is purified by chromatographic column DCM/Methanol (90/10) to give Hemicryptophane **IV** (100 mg, yield = 33%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7.12 (br, 6H), 7.07 (m, 3H), 6.95 (br, 3H), 6.83 (s, 3H), 6.81 (s, 3H), 4.76 (d, ²J = 13.8 Hz, 3H), 4.53 (d, ²J = 15.0 Hz, 3H), 4.39 (d, ²J = 15.5 Hz, 3H), 3.84 (s, 9H), 3.55 (d, ²J = 13.9 Hz, 3H), 3.46 (br, 3H), 3.34 (br, 3H), 3.33 (d, ²J = 13.9 Hz, 3H), 3.14 (br, 3H), 2.5 (br, 6H)

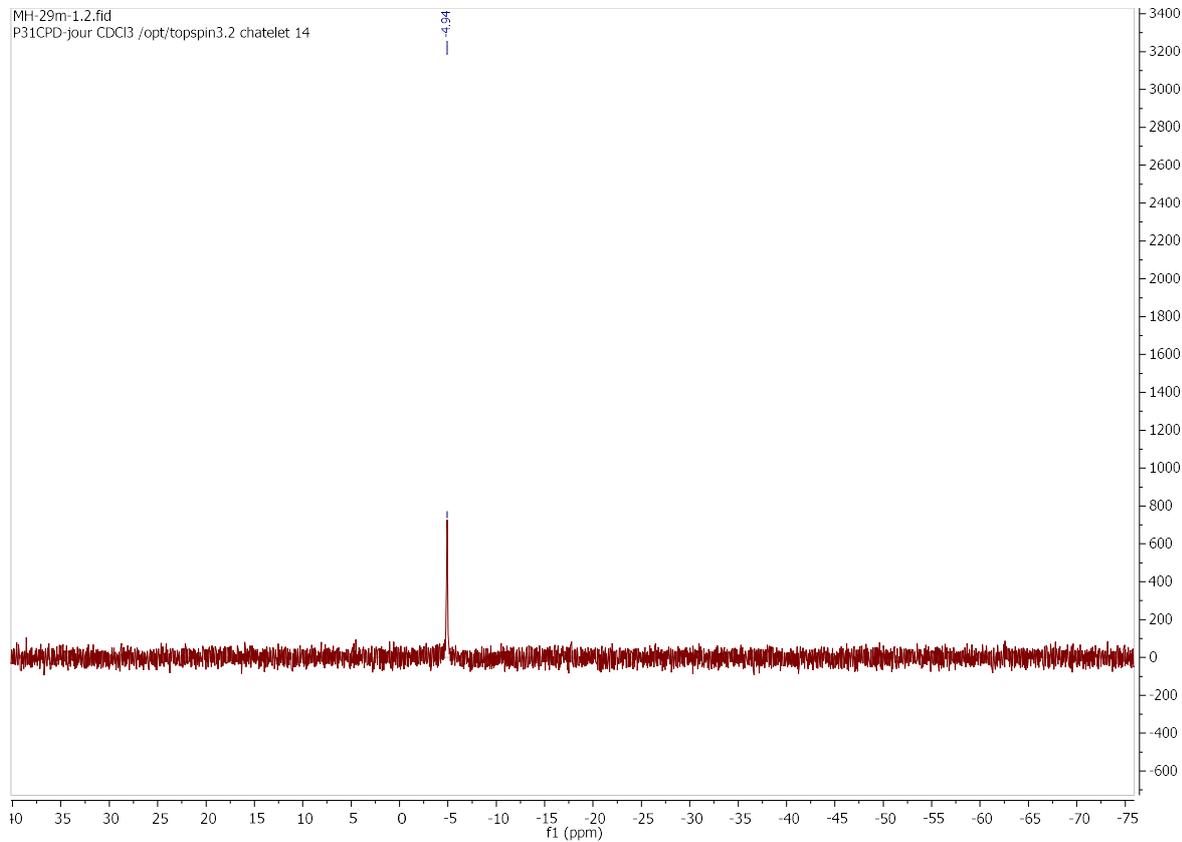
³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃, 298 K) δ -4.94

MS (ESI⁺): m/z calcd for C₅₇H₆₃N₆O₉P [M (1.a) +H]⁺: 1007.45 found 1007.53.

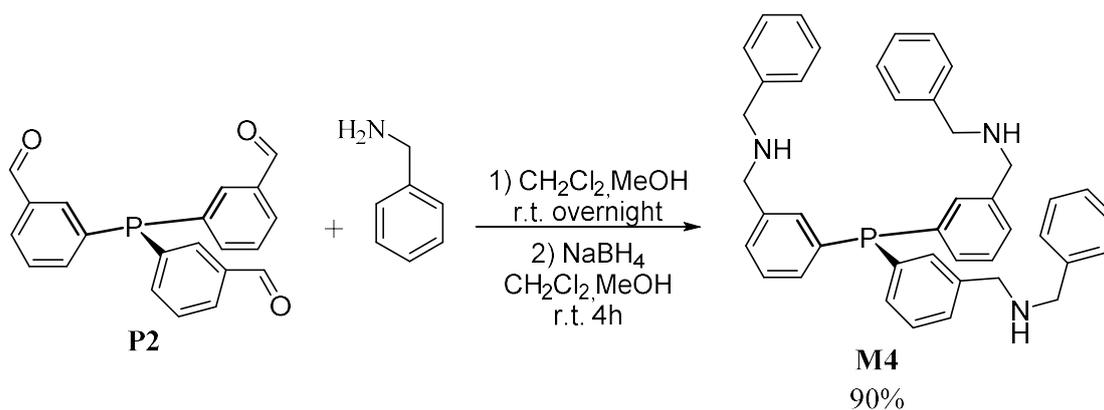
¹H NMR IV



³¹P NMR IV



Tris (3-((benzylamino) methyl) phenyl) phosphine (**M4**)

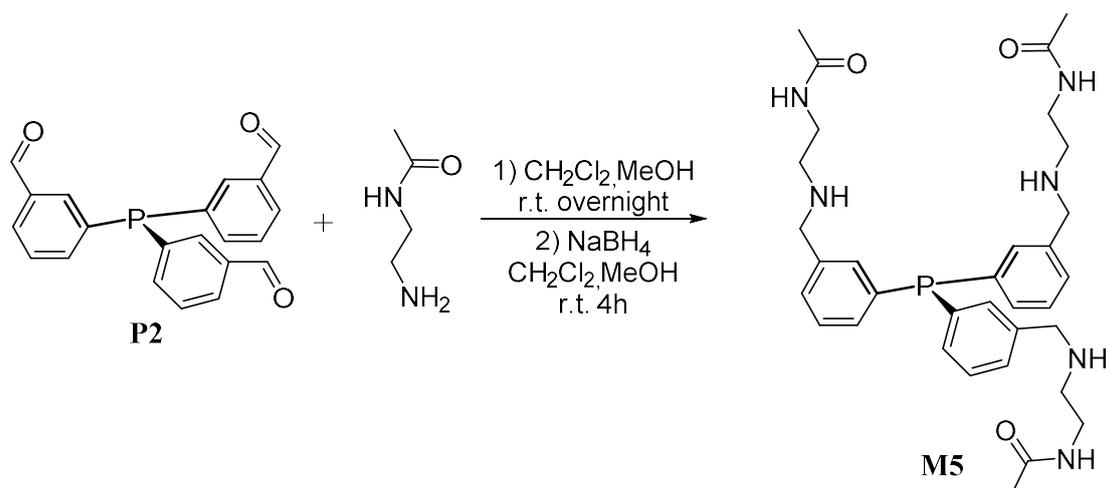


In a 100 mL round bottom flask, benzylamine (0.38mL; 6.3 equiv.) was added to a solution of **P2** (0.200 g, 1.73 mmol) in CH₂Cl₂ (10ml) and the resulting mixture stirred over MgSO₄ overnight. The reaction mixture was filtered, and the solvent evaporated under vacuum. This product is then solubilized in 40mL of DCM/MeOH (1/1) then NaBH₄ (0.500 g, 6 equiv.) is added under stirring for 4h. NaOH 10% is added and stirring maintain overnight. The organic layer is washed with NaOH 10% and the solvent removed by evaporation.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7.54 (m, 3H), 7.37 (m, 3H), 7.30-7.21 (m, 12H), 7.15 (m, 6H), 6.91 (m, 3H), 3.98 (s, 6H), 3.63 (s, 6H)

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 5.16

Tris (3-((ethyl-2-(acetamide) amino) methyl) phenyl) phosphine **M5**

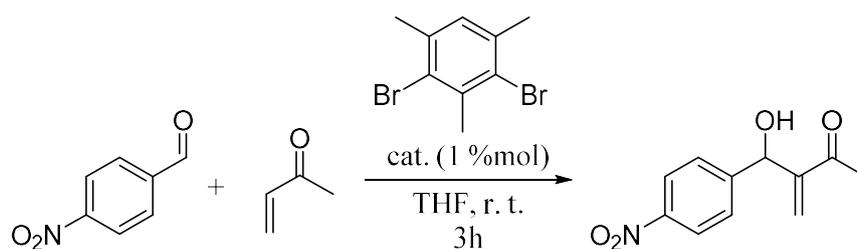


In a 100 mL round bottom flask, N-(2-Aminoethyl)acetamide (0.38mL; 6.3 eq) was added to a solution of **P2** (0.200 g, 1.73 mmol) in CH_2Cl_2 (10ml) and the resulting mixture stirred over MgSO_4 overnight. The reaction mixture is filtered, and the solvent is evaporated under vacuum. The crude oil is triturated in Pentane to give white powder. This product is then solubilized in 40mL of DCM/MeOH (1/1) then NaBH_4 (0.500 g, 6eq) is added under stirring for 4h. NaOH 10% is added and stirring maintain overnight. The organic layer is washed with NaOH 10% and the solvent removed by evaporation.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 7.30-7.24 (m, 6H), 7.12 (m, 3H), 6.63 (m, 3H), 3.69 (d, $^3J = 5.2$ Hz, 6H), 3.24 (m, 6H), 2.66 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 6H), 1.89 (s, 9H)

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ - 5.34

General procedure for the Baylis Hillman kinetic studies



In NMR tube, to a solution of appropriate catalyst (0.01 mmol, ~5 %mol), p-nitrobenzaldehyde (0.19 mmol) and internal standard 1,3-dibromomesitylene (0.1 mmol) in THF- d_8 (0.45 mL) was added methyl vinyl ketone (0.6 mmol) and the reaction mixture was followed by ^1H NMR at room temperature for 3 hours.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 8.20 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 2H), 7.56 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.53 (br, 1H), 2.30 (s, 3H)

Références

- [1] P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Phosphorus (III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*, John Wiley & Sons, **2012**.
- [2] L. H. Pignolet, *Homogeneous Catalysis with Metal Phosphine Complexes*, Plenum Press, **1983**.
- [3] N. Fey, A. G. Orpen, J. N. Harvey, *Coordination Chemistry Reviews* **2009**, *253*, 704–722.
- [4] C. A. Tolman, *Chemical Reviews* **1977**, *77*, 313–348.
- [5] J. Hartwig, *Organotransition Metal Chemistry, From Bonding to Catalysis*, University Science Books, **2010**.
- [6] D. Astruc, *Chimie Organométallique*, EDP Science, **2000**.
- [7] A. G. Orpen, N. G. Connelly, *Organometallics* **1990**, *9*, 1206–1210.
- [8] J. A. Tossell, J. H. Moore, J. C. Giordan, *Inorganic Chemistry* **1985**, *24*, 1100–1103.
- [9] D. S. Marynick, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4064–4065.
- [10] S. Xiao, W. C. Trogler, D. E. Ellis, Z. Berkovitch-Yellin, *Journal of the American Chemical Society* **1983**, *105*, 7033–7037.
- [11] C. A. Tolman, *Journal of the American Chemical Society* **1970**, *92*, 2953–2956.
- [12] N. Fey, A. G. Orpen, J. N. Harvey, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 704–722.
- [13] K. Fourmy, S. Mallet-Ladeira, O. Dechy-Cabaret, M. Gouygou, *Organometallics* **2013**, *32*, 1571–1574.
- [14] O. Kuhl, *Coordination Chemistry Reviews* **2005**, *249*, 693–704.
- [15] T. S. Barnard, M. R. Mason, *Organometallics* **2001**, *20*, 206–214.
- [16] S. M. Socol, J. G. Verkade, *Inorganic Chemistry* **1984**, *23*, 3487–3493.
- [17] D. W. Allen, B. F. Taylor, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1982**, 51–54.
- [18] P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. Dierkes, *Chemical Reviews* **2000**, *100*, 2741–2770.
- [19] P. Dierkes, P. W. N. M. van Leeuwen, *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1999**, 1519–1530.
- [20] C. P. Casey, G. T. Whiteker, *Israel Journal of Chemistry* **1990**, *30*, 299–304.
- [21] L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1968**, *7*, 942–942.
- [22] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chemical Communications (London)* **1968**, 1445.
- [23] J. Albert, J. M. Cadena, J. Granell, G. Muller, J. I. Ordinas, D. Panyella, C. Puerta, C. Sañudo, P. Valerga, *Organometallics* **1999**, *18*, 3511–3518.
- [24] H. Tsuruta, T. Imamoto, *Synlett* **2001**, *2001*, 0999–1002.
- [25] K. M. Miller, T. F. Jamison, *Organic Letters* **2005**, *7*, 3077–3080.
- [26] J. Chan, T. F. Jamison, *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 11514–11515.
- [27] J. Chan, T. F. Jamison, *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 10682–10691.
- [28] M. Peruzzini, L. Gonsalvi, *Phosphorus Compounds: Advanced Tools in Catalysis and Material Sciences*, Springer Science & Business Media, **2011**.
- [29] L.-X. Dai, X.-L. Hou, *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis: Synthesis and Applications*, John Wiley & Sons, **2010**.
- [30] A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062–4066.
- [31] H.-U. Blaser, W. Brieden, B. Pugin, F. Spindler, M. Studer, A. Togni, *Topics in catalysis* **n.d.**, *14*.
- [32] N. Fleury-Brégeot, A. Panossian, A. Chiaroni, A. Marinetti, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *10*.
- [33] A. Voituriez, A. Panossian, N. Fleury-Brégeot, P. Retailleau, A. Marinetti, **n.d.**, *2*.
- [34] M. Neel, A. Panossian, A. Voituriez, A. Marinetti, *Journal of Organometallic Chemistry* **2012**, *6*.
- [35] N. Pinto, P. Retailleau, A. Voituriez, A. Marinetti, **2011**, *3*.
- [36] A. Voituriez, N. Pinto, M. Neel, P. Retailleau, A. Marinetti, *Chemistry – A European Journal* **2010**, *16*, 12541–12544.
- [37] A. Voituriez, A. Panossian, N. Fleury-Brégeot, P. Retailleau, A. Marinetti, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1968–1976.
- [38] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934.

- [39] S. Gladiali, E. Alberico, K. Junge, M. Beller, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3744.
- [40] K. Junge, M. Beller, *Tetrahedron Letters* **2002**, *4*.
- [41] K. Junge, B. Hagemann, S. Enthaler, A. Spannenberg, M. Michalik, M. Beller, **2004**, *11*.
- [42] P. Kasak, K. Mereiter, M. Wildhalm, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 3416–3426.
- [43] S. Gladiali, E. Alberico, K. Junge, M. Beller, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3744.
- [44] C. Obradors, A. M. Echavarren, *Accounts of Chemical Research* **2014**, *47*, 902–912.
- [45] A. Marinetti, **2012**, *25*.
- [46] Vø. Michelet, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *48*.
- [47] P. Y. Toullec, C.-M. Chao, Q. Chen, S. Gladiali, J.-P. Genêt, V. Michelet, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2401–2408.
- [48] A. Pradal, S. Gladiali, V. Michelet, P. Y. Toullec, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7128–7135.
- [49] A. S. K. Hashmi, F. D. Toste, *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, John Wiley & Sons, **2012**.
- [50] V. Michelet, F. Dean Toste, *Gold Catalysis: An Homogeneous Approach*, World Scientific, **2014**.
- [51] A. S. K. Hashmi, *Accounts of Chemical Research* **2014**, *47*, 864–876.
- [52] A. Fürstner, *Accounts of Chemical Research* **2014**, *47*, 925–938.
- [53] C. Obradors, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 16–28.
- [54] L. Fensterbank, M. Malacria, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 953–965.
- [55] A. Marinetti, A. Voituriez, *Synlett* **2010**, *2010*, 174–194.
- [56] Naomitsu. Takashina, C. C. Price, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 489–491.
- [57] M. M. Rauhut, Helen Currier, *Dialkyl 2-Methyleneglutarates*, **1963**, 3 074 999.
- [58] K. Morita, Z. Suzuki. Hiromitsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1968**, 2815.
- [59] C. Zhang, X. Lu, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2906–2908.
- [60] E. Vedejs, O. Daugulis, S. T. Diver, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 430–431.
- [61] G. Zhu, Z. Chen, Q. Jiang, D. Xiao, P. Cao, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3836–3837.
- [62] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *87*, 253–256.
- [63] J. M. Lehn, in *Chemistry for the Welfare of Mankind*, Elsevier, **1979**, pp. 871–892.
- [64] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, **2013**.
- [65] J.-M. Lehn, *La chimie supramoléculaire: Concepts et perspectives*, De Boeck Supérieur, **1997**.
- [66] D. J. Cram, J. M. Cram, *Science* **1974**, *183*, 803–809.
- [67] M. Schliwa, G. Woehlke, *Nature* **2003**, *422*, 759–765.
- [68] R. B. Vallee, P. Höök, *Nature* **2003**, *421*, 2.
- [69] W. R. Browne, B. L. Feringa, *Nature Nanotech* **2006**, *1*, 25–35.
- [70] K. Kinbara, T. Aida, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1377–1400.
- [71] G. S. Kottas, L. I. Clarke, D. Horinek, J. Michl, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1281–1376.
- [72] V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1542.
- [73] S. Shinkai, T. Nakaji, T. Ogawa, K. Shigematsu, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 111–115.
- [74] S. Shinkai, T. Nakaji, Y. Nishida, T. Ogawa, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5860–5865.
- [75] S. Shinkai, T. Ogawa, T. Nakaji, Y. Kusano, O. Nanabe, *Tet. Lett.* **1979**, *20*, 4569–4572.
- [76] M. Klok, N. Boyle, M. T. Pryce, A. Meetsma, W. R. Browne, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10484–10485.
- [77] R. Eelkema, M. M. Pollard, J. Vicario, N. Katsonis, B. S. Ramon, C. W. M. Bastiaansen, D. J. Broer, B. L. Feringa, *Nature* **2006**, *440*, 163–163.
- [78] N. Koumura, R. W. J. Zijlstra, R. A. van Delden, N. Harada, B. L. Feringa, *Nature* **1999**, *401*, 152–155.
- [79] T. Muraoka, K. Kinbara, Y. Kobayashi, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5612–5613.
- [80] A. R. Pease, J. O. Jeppesen, J. F. Stoddart, Y. Luo, C. P. Collier, J. R. Heath, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 433–444.
- [81] V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *44*.
- [82] R. A. Bissell, E. Córdova, A. E. Kaifer, J. F. Stoddart, *Nature* **1994**, *369*, 133–137.
- [83] M. C. Jimenez, C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Angew. Chem. Int. Ed* **2000**, *39*, 3284–3287.
- [84] M. C. Jimenez-Molero, C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1456–1466.

- [85] J.-P. Collin, C. Dietrich-Buchecker, P. Gaviña, M. C. Jimenez-Molero, J.-P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 477–487.
- [86] M. C. Jimenez-Molero, C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Chem. Commun.* **2003**, 1613.
- [87] S. D. P. Fielden, D. A. Leigh, S. L. Woltering, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11166–11194.
- [88] D. A. Leigh, P. J. Lusby, A. M. Z. Slawin, D. B. Walker, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5826.
- [89] Y. Liu, A. H. Flood, P. A. Bonvallet, S. A. Vignon, B. H. Northrop, H.-R. Tseng, J. O. Jeppesen, T. J. Huang, B. Brough, M. Baller, S. Magonov, S. D. Solares, W. A. Goddard, C.-M. Ho, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9745–9759.
- [90] J. S. Lindsey, *New J. Chem.* **1991**, *15*, 153–180.
- [91] C. Piguet, M. Borkovec, J. Hamacek, K. Zeckert, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 705–726.
- [92] C. Piguet, G. Bernardinelli, G. Hopfgartner, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2005–2062.
- [93] J.-P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker, *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots: A Journey Through the World of Molecular Topology*, John Wiley & Sons, **2008**.
- [94] F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1643–1664.
- [95] J. Rebek, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 278–286.
- [96] M. D. Pluth, K. N. Raymond, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 161–171.
- [97] M. Fujita, M. Tominaga, A. Hori, B. Therrien, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 369–378.
- [98] M. Yoshizawa, J. K. Klosterman, M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3418–3438.
- [99] P. Jin, S. J. Dalgarno, J. L. Atwood, *Coordination Chemistry Reviews* **2010**, *254*, 1760–1768.
- [100] R. Chakrabarty, P. S. Mukherjee, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6810–6918.
- [101] J. E. Beves, B. A. Blight, C. J. Campbell, D. A. Leigh, R. T. McBurney, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9260–9327.
- [102] J.-F. Ayme, J. E. Beves, D. A. Leigh, R. T. McBurney, K. Rissanen, D. Schultz, *Nature Chem* **2012**, *4*, 15–20.
- [103] D. Seebach, M. Overhand, F. N. M. Kühnle, B. Martinoni, L. Oberer, U. Hommel, H. Widmer, *HCA* **1996**, *79*, 913–941.
- [104] D. H. Appella, L. A. Christianson, I. L. Karle, D. R. Powell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13071–13072.
- [105] S. Hecht, I. Huc, *Foldamers: Structure, Properties and Applications*, John Wiley & Sons, **2007**.
- [106] D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893–4012.
- [107] R. Scott Lokey, B. L. Iverson, *Nature* **1995**, *375*, 303–305.
- [108] J. Brüggemann, S. Bitter, S. Müller, W. M. Müller, U. Müller, N. M. Maier, W. Lindner, F. Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 254–259.
- [109] N. Delsuc, F. Godde, B. Kauffmann, J.-M. Léger, I. Huc, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11348–11349.
- [110] A. J. Kirby, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 706–724.
- [111] J. K. M. Sanders, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1378–1383.
- [112] P. W. N. M. van Leeuwen, *Supramolecular Catalysis*, John Wiley & Sons, **2008**.
- [113] P. Thordarson, E. J. A. Bijsterveld, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Nature* **2003**, *424*, 915–918.
- [114] S. Richeter, Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16280–16281.
- [115] T. R. Kelly, G. J. Bridger, C. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8024–8034.
- [116] J. Chen, J. Rebek, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 327–329.
- [117] M. Yoshizawa, M. Tamura, M. Fujita, *Science* **2006**, *312*, 251–254.
- [118] C. J. Walter, H. L. Anderson, J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 458–460.
- [119] M. Nakash, Z. Clyde-Watson, N. Feeder, J. E. Davies, S. J. Teat, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5286–5293.
- [120] C. Klöck, R. N. Dsouza, W. M. Nau, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2595–2598.
- [121] R. Kaliappan, Y. Ling, A. E. Kaifer, V. Ramamurthy, *Langmuir* **2009**, *25*, 8982–8992.
- [122] C. Zhao, F. D. Toste, K. N. Raymond, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14409–14412.
- [123] S. Hu, J. Li, J. Xiang, J. Pan, S. Luo, J.-P. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7216–7228.
- [124] D. Vidal, G. Olivo, M. Costas, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 5042–5054.
- [125] M. C. Feiters, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 375–384.

- [126] D. Sémeril, M. Lejeune, D. Matt, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 502–505.
- [127] M. Guitet, P. Zhang, F. Marcelo, C. Tugny, J. Jiménez-Barbero, O. Buriez, C. Amatore, V. Mourières-Mansuy, J.-P. Goddard, L. Fensterbank, Y. Zhang, S. Roland, M. Ménand, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7213–7218.
- [128] C. García-Simón, R. Gramage-Doria, S. Raoufmoghaddam, T. Parella, M. Costas, X. Ribas, J. N. H. Reek, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2680–2687.
- [129] J. A. A. W. Elemans, E. J. A. Bijsterveld, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Chem. Commun.* **2000**, 2443–2444.
- [130] J. A. A. W. Elemans, E. J. A. Bijsterveld, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 751–757.
- [131] R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 146–153.
- [132] R. Breslow, S. D. Dong, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1997–2012.
- [133] R. Breslow, X. Zhang, R. Xu, M. Maletic, R. Merger, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11678–11679.
- [134] R. Breslow, Y. Huang, X. Zhang, J. Yang, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1997**, *94*, 11156–11158.
- [135] R. Breslow, J. Yang, J. Yan, *Tetrahedron* **2002**, 653–659.
- [136] A. J. Ewins, *J. C. S.* **1909**, *95*, 1492–1488.
- [137] A. Collet, J.-P. Dutasta, B. Lozach, J. Canceill, in *Supramolecular Chemistry I — Directed Synthesis and Molecular Recognition*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **1993**, pp. 103–129.
- [138] J. Gabard, A. Collet, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1981**, 1137–1139.
- [139] K. Bartik, M. Luhmer, J.-P. Dutasta, A. Collet, J. Reisse, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 784–791.
- [140] L. Garel, B. Lozach, J. P. Dutasta, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11652–11653.
- [141] J. Canceill, A. Collet, J. Gabard, F. Kotzyba-Hibert, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1894–1897.
- [142] J. W. H. Smeets, H. K. A. C. Coolen, J. W. Zwikker, R. J. M. Norte, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **2010**, *108*, 215–218.
- [143] A. Gautier, J.-C. Mulatier, J. Crassous, J.-P. Dutasta, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4.
- [144] I. Gosse, J.-P. Dutasta, M. Perrin, A. Thozet, *New J. Chem.* **1999**, *23*, 545–548.
- [145] G. Rapenne, F. Diederich, J. Crassous, A. Collet, L. Echegoyen, *Chem. Commun.* **1999**, 1121–1122.
- [146] D. G. Rivera, L. A. Wessjohann, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7122–7123.
- [147] S. Le Gac, I. Jabin, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 548–557.
- [148] A. Kraszewska, P. Rivera-Fuentes, G. Rapenne, J. Crassous, A. G. Petrovic, J. L. Alonso-Gómez, E. Huerta, F. Diederich, C. Thilgen, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, n/a-n/a.
- [149] T. Brotin, V. Roy, J.-P. Dutasta, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6187–6195.
- [150] O. Taratula, P. A. Hill, Y. Bai, N. S. Khan, I. J. Dmochowski, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1414–1417.
- [151] M. Mastalerz, *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49*, 5042–5053.
- [152] T. Brotin, J.-P. Dutasta, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 88–130.
- [153] O. Perraud, V. Robert, A. Martinez, J.-P. Dutasta, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4177–4182.
- [154] D. Zhang, G. Gao, L. Guy, V. Robert, J.-P. Dutasta, A. Martinez, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2679–2682.
- [155] O. Perraud, S. Lefevre, V. Robert, A. Martinez, J.-P. Dutasta, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1056–1059.
- [156] A. Schmitt, B. Chatelet, S. Collin, J.-P. Dutasta, A. Martinez, *Chirality* **2013**, *25*, 475–479.
- [157] S. Lefevre, D. Zhang, E. Godart, M. Jean, N. Vanthuyne, J.-C. Mulatier, J.-P. Dutasta, L. Guy, A. Martinez, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2068–2074.
- [158] O. Perraud, V. Robert, A. Martinez, J.-P. Dutasta, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13405–13408.
- [159] J. R. Cochrane, A. Schmitt, U. Wille, C. A. Hutton, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8504.
- [160] A. Martinez, M. Delecluse, C. Colomban, D. Moraleda, I. de Riggli, F. Duprat, S. Michaud-Chevallier, J.-P. Dutasta, B. Châtelet, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 3337–3342.
- [161] A. Long, O. Perraud, M. Albalat, V. Robert, J.-P. Dutasta, A. Martinez, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6301–6306.

- [162] H. B. ten Brink, A. Tuynman, H. L. Dekker, W. Hemrika, Y. Izumi, T. Oshiro, H. E. Schoemaker, R. Wever, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 6780–6784.
- [163] A. Martinez, J.-P. Dutasta, *Journal of Catalysis* **2009**, *267*, 188–192.
- [164] Y. Makita, K. Sugimoto, K. Furuyoshi, K. Ikeda, S. Fujiwara, T. Shin-ike, A. Ogawa, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 7220–7222.
- [165] Y. Makita, K. Ikeda, K. Sugimoto, T. Fujita, T. Danno, K. Bobuatong, M. Ehara, S. Fujiwara, A. Ogawa, *Journal of Organometallic Chemistry* **2012**, *706–707*, 26–29.
- [166] A. Schmitt, S. Collin, C. Bucher, V. Maurel, J.-P. Dutasta, A. Martinez, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2157–2161.
- [167] O. Perraud, A. B. Sorokin, J.-P. Dutasta, A. Martinez, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1288.
- [168] I. Gosse, K. Robeyns, C. Bougault, A. Martinez, B. Tinant, J.-P. Dutasta, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 1011–1013.
- [169] M. P. Schramm, M. Kanaura, K. Ito, M. Ide, T. Iwasawa, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 813–820.
- [170] Z. Kaya, L. Andna, D. Matt, E. Bentouhami, J.-P. Djukic, D. Armspach, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 4528–4537.
- [171] M. R. Whitnall, K. K. (Mimi) Hii, M. Thornton-Pett, T. P. Kee, *Journal of Organometallic Chemistry* **1997**, *529*, 35–50.
- [172] H. Clavier, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 841.
- [173] Y. Zhao, M. G. Wakeling, F. Meloni, T. J. Sum, H. van Nguyen, B. R. Buckley, P. W. Davies, J. S. Fossey, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 5540–5548.
- [174] M. Brookhart, M. L. H. Green, *JOC* **1983**, *250*, 395–408.
- [175] F. Rekhroukh, L. Estévez, C. Bijani, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3414–3418.
- [176] M. Wegener, F. Huber, C. Bolli, C. Jenne, S. F. Kirsch, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1328–1336.
- [177] A. Homs, C. Obradors, D. Lebœuf, A. M. Echavarren, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 221–228.
- [178] M. Raynal, P. Ballester, A. Vidal-Ferran, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1660–1733.
- [179] M. Raynal, P. Ballester, A. Vidal-Ferran, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1734–1787.
- [180] M. Guitet, P. Zhang, F. Marcelo, C. Tugny, J. Jiménez-Barbero, O. Buriez, C. Amatore, V. Mouriès-Mansuy, J.-P. Goddard, L. Fensterbank, Y. Zhang, S. Roland, M. Ménand, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7213–7218.
- [181] P. Zhang, C. Tugny, J. Meijide Suárez, M. Guitet, E. Derat, N. Vanthuyne, Y. Zhang, O. Bistri, V. Mouriès-Mansuy, M. Ménand, S. Roland, L. Fensterbank, M. Sollogoub, *Chem* **2017**, *3*, 174–191.
- [182] P. Zhang, J. Meijide Suárez, T. Driant, E. Derat, Y. Zhang, M. Ménand, S. Roland, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10821–10825.
- [183] C. Tugny, N. del Rio, M. Koohgard, N. Vanthuyne, D. Lesage, K. Bijouard, P. Zhang, J. Meijide Suárez, S. Roland, E. Derat, O. Bistri-Aslanoff, M. Sollogoub, L. Fensterbank, V. Mouriès-Mansuy, *ACS Catal.* **2020**, 5964–5972.
- [184] T. Iwasawa, *Tetrahedron Letters* **2017**, *58*, 4217–4226.
- [185] C. Gibson, J. Rebek, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1887–1890.
- [186] T. Chavagnan, C. Bauder, D. Sémeril, D. Matt, L. Toupet, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 70–76.
- [187] T. Chavagnan, D. Sémeril, D. Matt, L. Toupet, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 313–323.
- [188] J. M. Conia, P. Le Perchec, **1975**, *1*.
- [189] J. J. Kennedy-Smith, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526–4527.
- [190] C. Obradors, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 16–28.
- [191] M. Shi, L.-H. Chen, *Chem. Commun.* **2003**, 1310–1311.
- [192] M. Shi, L.-H. Chen, C.-Q. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3790–3800.
- [193] J. You, J. Xu, J. G. Verkade, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5054–5056.
- [194] J. Yang, B. Chatelet, V. Dufaud, D. Héroult, S. Michaud-Chevallier, V. Robert, J.-P. Dutasta, A. Martinez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14212–14215.