UNIVERSITE DE BOURGOGNE
U.F.R. SCIENCES ET TECHNIQUES

THESE

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Bourgogne

Discipline : Chimie Physique

Présentée et soutenue le 9 Décembre 2010 par :

Etienne BERTRAND

Ligands *P*-stéréogéniques dérivés du calix[4]arène. Synthèses et applications en catalyse asymétrique.

Directeur de thèse
Pr. Sylvain JUGÉ

Co-directeurs de thèse
Pr. Pierre HARVEY
Pr. Dominique LUCAS

Pr. Sylvain JUGÉ	Université de Bourgogne	
Pr. Pierre HARVEY	Université de Sherbrooke	
Pr. Dominique LUCAS	Université de Bourgogne	
Pr. Bruno ANDRIOLETTI	Université Claude Bernard - Lyon 1	Rapporteur
Dr. Dominique MATT	Université Louis Pasteur-Strasbourg	Rapporteur
Dr. Jean-Claude CHAMBRON	Université de Bourgogne	Examinateur
Pr. Yves DORY	Université de Sherbrooke	Examinateur
Pr. Marc LEMAIRE	Université Claude Bernard - Lyon 1	Examinateur
Pr. Michael KNORR	Université de Franche-Comté	Examinateur

à mes maîtres…

« Hâte toi lentement ! »

Auguste

REMERCIEMENTS

Ce travail n'aurait jamais été entrepris s'il y a un peu plus de sept ans le jeune technicien chimiste que j'étais n'avait pas rencontré le Professeur Sylvain Jugé. Il m'aura insufflé sa passion à coup d'yeux qui brillent, de gestes imagés et de confidences savantes. S'il n'usurpe pas sa réputation de mauvais caractère, sa générosité, sa vivacité d'esprit, son humour et sa patience auront considérablement enrichi ces années. Je vais désormais tacher d'être un digne représentant de l'école de la recherche, et de le remercier en devenant l'homme qu'il a amplement contribué a développé. Assurément, j'ai été chanceux de pouvoir effectuer cette thèse en co-tutelle avec le Professeur Pierre Harvey. Je lui suis infiniment reconnaissant de m'avoir accueilli dans la belle province. Il m'a beaucoup appris, soutenu, poussé et au bout du compte j'ai fait pas mal de chemin. Pour la science comme pour la vie, ce fut une très belle expérience de travailler à ses côtés et un réel plaisir de confronter nos cultures. Je remercie le Conseil de Recherche en Sciences Naturelles et en Génie du Canada (CRSNG), les Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies (FQRNT), le Centre National de la Recherche Scientifique ainsi que l'Université de Bourgogne pour le financement de ce travail.

Je remercie MM. Bruno Andrioletti et Dominique Matt d'avoir accepter d'examiner ce mémoire en tant que rapporteurs. Ce fut un honneur de pouvoir discuter avec l'un de ceux qui a largement contribué à la chimie du calixarène. Je suis également reconnaissant à MM Yves Dory, Dominique Lucas et Jean-Claude Chambron d'avoir accepter de participer au jury d'examen de cette thèse. Un merci particulier à Dominique Lucas pour sa gentillesse et sa compréhension.

Un grand MERCI à Naïma Khiri qui m'a beaucoup aidé pour les synthèses, Jérôme Bayardon qui est un maître en catalyse et Marie Joëlle Ondin-Eymin qui prépare le calix comme personne.

Je tiens à remercier Philippe Richard, Hélène Cattey, Yoann Rousselin et Daniel Fortin pour les belles structures qu'ils ont résolues. Gaston Boulay que j'ai beaucoup embêté « à la recherche de deux atomes de brome » en spectrométrie de masse et Normand Pothier avec qui j'ai réalisé une expérience RMN à température variable.

Ces années de laboratoire auraient pu être pénibles s'il n'y avait pas eu autant de rencontres et de rires : Hugo (Cannelle pour les intimes) mon maître labo, « Professeur » Arnaud, Roxy, Alex, Stéphanie, Manu, Christophe, Sébastien (mon canard), Simon (que le groove soit avec nous…), Diana, Karl, Katry, Jean-Philippe (TabaaaarnaK !!!), Amélie, Julie, Fanny, Anis, Slawomir, Arnaud, Ralouca, Shawkat, Thomas, Cédric…

Mille mercis à mes parents et beaux-parents, ma très chère soeur, mes camarardes et surtout ma p'tite poulette.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS III
TABLE DES MATIERES V
LISTE DES ABREVIATIONS VII
LISTE DES TABLEAUX VIII
LISTE DES FIGURES IX
LISTE DES SCHEMAS XI
INTRODUCTION 1
I.1. La catalyse asymétrique 7
I.2. Conception de ligands chiraux 11
I.2.1. Effets stériques et angle de coordination 11
I.2.1.1. Techniques de mesure 12
I.2.1.2. Etudes et aspects mécanistiques 13
I.2.1.3. Ligands à grand angle de coordination 20
I.2.2. Effets électroniques 22
I.2.2.1. Aspects mécanistiques 22
I.2.2.2. Etudes et observations 25
I.2.3. Induction asymétrique 27
I.2.3.1. Aspects mécanistiques : hydrogénation d'alcènes fonctionnalisés 28
I.2.3.2. Ligands P-stéréogéniques 32
OBJECTIFS ET STRATEGIES 38
CHAPITRE 1 : 41
SYNTHESE DE LIGANDS *P*-STEREOGENIQUES DERIVES DU CALIX[4]ARENE 41
1.1. Le calix[4]arène 42
1.2. Synthèse de mono et diphosphines P-stéréogéniques fonctionnalisées sur la cavité supérieure du calix[4]arène, substituant ou pontant. 50
1.2.1. Préparation des dérivés bromés 51
1.2.2. Voie chlorophosphine borane 53
1.2.3. Voie aminophosphine borane 56
1.3. Synthèse de diphosphines *P*-stéréogéniques surélevées d'un méthylène au dessus de la cavité supérieure du calix[4]arène. 61
1.3.1. Par création de liaisons P-C 61
1.3.1.1. Préparation des dérivés halogénés 62
1.3.1.2. Réactions de phosphures secondaires P-stéréogéniques 63
1.3.2. Par création de liaisons C-C 64
1.3.2.1. Préparation d'iodométhylphosphine borane 64
1.3.2.2. Réactions de couplage 66

1.4. Synthèse d'aminophosphinephosphinites (ou AMP*P) *P*-stéréogéniques substitués par le calix[4]arène 66
1.5. Etudes sur les complexes d'oxyde de tungstène-calix[4]arène 67
1.5.1. Préparation du dérivé dibromé 69
1.5.2. Préparation du dérivé tétraiodo 70
1.5.3. Autres stratégies possibles 71
1.6. Conclusion 73
CHAPITRE 2 : 75
APPLICATIONS EN CATALYSE ASYMETRIQUE 75
2.1. Hydrogénation catalysée par le rhodium 76
2.2. Alkylation et amination allyliques assistées par le palladium 83
2.2.1. Rappels 83
2.2.2 Résultats et discussion 87
2.3. Conclusion 90
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES 91
PARTIE EXPÉRIMENTALE 95
Experimental methods 96
ABSTRACT 139
RESUME 140

LISTE DES ABRÉVIATIONS

acac	acétylacétonate
AMPP	aminophosphinephosphinite
BH_3. DMS	diméthylsulfure borane
BSA	bis[(*N*,*O*)-bis(triméthylsilyl)]acétamide
calix	25,26,27,28-tetra-*n*-propoxycalix[4]arèn-5-yle
cod	cyclooctadiène
Cyb	cyclobutane
Cyh	cyclohexyl
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DME	1,2-diméthoxyethane
d.e.	excès diastéréoisomérique
dppn	bis(diphénylphosphino)alcane
d.r.	rapport diastéréoisomérique
e.e.	excès énantiomérique
eq. ap.	équatorial - apical
eq. eq.	équatorial - équatorial
Fc	ferrocényl
l/b	rapport linéaire sur branché
m-Xyl	*méta*-xylyl
Nor	norbornane
o-An	*ortho*-anisyl
Ta	température ambiante

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Hydroformylation du 1-pentène catalysée par le platine.[49] 14
Tableau 3. Couplage croisé du chlorure de *sec*-butylmagnésien et du bromobenzène catalysé par le palladium..... 17
Tableau 5. Hydroformylation du 1-hexène par des complexes Rh-dppf fonctionalisés..... 25
Tableau 6. Variations du spectre RMN ^{1}H en fonction de la conformation du calix[4]arène 43
Tableau 7. Catalyse asymétrique utilisant le ligand calix[4]arène chiral **110**. 49
Tableau 8. Tentatives de substitutions d'un des deux bromes du dérivé **89.**..... 56
Tableau 9. Récapitulatif des phosphines fonctionnalisées sur la partie supérieure du calix[4]arène. 58
Tableau 10. Hydrogénation asymétrique du 2-acétomidocinnamate de méthyle catalysée par le complexe [Rh(COD)(calix[4]arényl-AMP*P)]BF_4 **173a.** 77
Tableau 11. Hydrogénation asymétrique des substrats **174b-d** catalysées par le complexe [Rh(COD)(calix[4]arényl-AMP*P)]BF_4 **173a.**..... 79
Tableau 12. Hydrogénation asymétrique catalysée par les complexes [Rh(COD)(AMP*P)]BF_4 **173a-c**. 79
Tableau 13. Résultats d'alkylation allylique catalysée par des complexes de palladium..... 88
Tableau 14. Résultats d'amination allylique catalysée par des complexes de palladium..... 89

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Formation de complexes basés sur des ligands bidentate, monodentate et supramoléculaire. 9

Figure 2. a) angle de cône d'une monophosphine; b) angle naturel de coordination d'une diphosphine; c) orientation des paires libres des atomes de phosphore; d) diagramme énergétique permettant d'établir le domaine de flexibilité d'un ligand. 12

Figure 3. Modélisation de la surface moléculaire accessible (ou AMS) 13

Figure 4. Rendement vs angle de coordination en 16

hydrocyanation du styrène catalysée par le Nickel. 16

Figure 5. Relation entre le mode de coordination et l'angle P-M-P. 16

Figure 6. Stabilité relative des intermédiaires Rh-alkyl branché et linéaire en catalyse d'hydroformylation d'alcènes terminaux a) avec un groupement électroattracteur (EA); b) avec un groupement électrodonneur (ED). 19

Figure 7. a) TransDIP ; b) Complexe en *trans* de Ni(TransDIP)Br_2. 20

Figure 8. Effets électroniques des phosphores sur la stabilité d'un carbonyle complexé en *trans.* a) Phosphine riche en électron -> rétrodonation sur le carbonyle; b) Phosphine pauvre en électron -> pas de rétrodonation sur le carbonyle 23

Figure 9. Exemples de complexes porteurs de ligands bidentates électroniquement dissymétriques entraînant une chélation fixe équatoriale apicale et leurs données spectroscopiques (C_6D_6). 24

Figure 10. Orientation du substrat en fonction des groupements en position Sud-Est et Sud-Ouest. 31

Figure 11. a) Schéma de principe de dédoublement de phosphines *P*-stéréogéniques; b) Inducteurs chiraux. 32

Figure 12. Exemples de mono- et diphosphines préparées grâce à la méthode dite « éphédrine ». 37

Figure 13. Les quatre conformations extrêmes du *p*-R-calix[4]arène. 43

Figure 14. Nomenclature et fonctionnalisation du calix[4]arène. 44

Figure 15. Vues ORTEP de la (*R*)-(+)-5-(*o*-anisylphénylphosphine borane) **130a.** 54

Figure 16. Vue ORTEP de la (*R*)-(-)-5-chloro-17-(*o*-anisylphénylphosphino borane)-25,26,27,28-tétra-*n*-propoxycalix[4]arène **133**. 55

Figure 17. Vue ORTEP de la (*Sp*)- 5-[N-methyl-[(1*R*,2*S*)(2-hydroxy-1-phényl)éthyl]-aminophénylphosphine borane]-25,26,27,28-tétra-*n*-propoxycalix[4]arène **138**. 58

Figure 18. Vue ORTEP de la (*S,S*)-5,17-bis(méthylphénylphosphine borane)25,26,27,28-tétra-*n*-propoxycalix[4]arène **132c**. 59

Figure 19. Vue ORTEP de la (*S,S*)-5,17-bis(phénylférrocényllphosphine borane)-25,26,27,28-tétra-*n*-propoxycalix[4]arène **132d**. 60
Figure 20. Vue ORTEP du 5,17-bis(méthoxyméthyl)-25,26,27,28-tétra-*n*-propoxycalix[4]arène **148** 63
Figure 21. Vue ORTEP du racémate du bis(*o*-anisylphénylphosphinite)borane **152** 65
Figure 22. Vue ORTEP du complexe AMP*P –diborane **155** 67
Figure 23. Equilibre conformationel ou « respiration » du 25,26,27,28-tétra-*n*-propoxycalix[4]arène 68
Figure 24. Structure rigide du 25,26,27,28-oxotungstène(IV)calix[4]arène **157** 68
Figure 25. Vue ORTEP du complexe cationique [(COD)Rh(calix[4]arényl-AMP*P)]BF_4 **173a** (l'anion BF_4^- n'est pas représenté) 76

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1. Composés d'intérêt économique dont le procédé industriel inclus une étape de catalyse asymétrique. a) d'hydrogénation d'alcène;[23] b) d'isomérisation d'allylamine en énamine; c) d'hydrogénation d'imine. 8
Schéma 2. Exemple de mélange de ligands monodentates en hydrogénation asymétrique 9
Schéma 3. Complexes formés par assemblage a) de ligands homo- et hétérobidentates; 10
b) de ligands en équilibre tautomérique. 10
Schéma 4. a) Hydrogénation du styrène; b) les bis(diphénylphosphino)alcanes ou dppn..... 11
Schéma 5. Catalyse d'hydroformylation d'oléfine terminale ou procédé oxo. 14
Schéma 6. a) Hydrocyanation d'alcènes; b) Elimination réductrice conduisant au produit et réaction parasite avec HCN. 15
Schéma 7. Mécanisme de couplage croisé du chlorure de 2-butylmagnésien avec le bromobenzène et formation d'un complexe pentacoordiné Pd(IV) en présence de ligand à grand angle. 17
Schéma 8. Mécanisme d'hydroformylation d'oléfine terminale par le complexe $Rh(H)(CO)_2(PPh_3)_2$ 18
Schéma 9. Alkylation allylique de l'acétate de 2-hexényl par le palladium. 20
Schéma 10. Assemblage de ligands bidentates supramoléculaires a) par complexation de monophosphines ; b) au sein du milieu catalytique et formation de la SupraPhos..... 21
Schéma 11. Synthèse du 2-éthylhexanol. 26
Schéma 12. Variation du mode de coordination d'une diphosphine en fonction de la densité électronique des atomes de phosphore. 27
Schéma 13. Mécanisme d'hydrogénation asymétrique de Halpern dit « insaturé ». 29
Schéma 14. Les deux mécanismes d'hydrogénation catalytique et leur étape stéréodéterminante. 30
Schéma 15. Hydrogénation asymétrique de l' α-acétamidocinnamate de méthyle par des complexes Rh-AMPP..... 31
Schéma 16. Synthèse énantiodivergente de la DIPAMP 24 33
Schéma 17. Synthèse asymétrique d'oxyde de phosphines chiraux. 33
Schéma 18. a) Protection et déprotection de phosphines par le groupement borane ; b) Méthodologies de synthèse de phosphines borane chirales. 34
Schéma 19. Déprotonation énantiosélective de diméthylphosphines borane. 34
Schéma 20. Synthèse asymétrique de phosphine borane par déprotonation de phosphines borane secondaires. 35

Schéma 21. Méthode éphédrine basée sur la synthèse diastéréosélective d'oxazaphospholidine borane. 36
Schéma 22. Synthèse de phosphines borane par voie nucléophile. a) par déprotonation à basse température; b) en condition de transfert de phase à Ta. 37
Schéma 23. Synthèse du calix[4]arène 42
Schéma 24. Synthèse de monophosphite rigide sous la cavité du calix [4]arène. 45
Schéma 25. Complexes formés avec les diphosphines surélevées au dessus de la cavité 45
Schéma 26. Formation de complexes *cis* et *trans* avec la diphosphine 101 46
Schéma 27. Dynamique des complexes *cis* de la diphosphine 101. a) balancement du fragment organométallique au dessus de la cavité ; b) oscillation des groupements PPh_2. 47
Schéma 28. Couplages C-C catalysés par des complexes *cis* du calix[4]arène ; Conversion après 1h. 47
Schéma 29. Synthèse de LLDPE par un système bicatalytique en tandem orthogonal 48
Schéma 30. . Synthèse de diphosphines achirales sur la partie supérieure du calix[4]arène 50
Schéma 31. Principe de synthèse de phosphines *P*-stéréogéniques sur la partie supérieure du calix[4]arène. 51
Schéma 32. Synthèses de précurseurs mono- et dibromé du calix[4]arène. 51
Schéma 33. Préparation du précurseur dibromé par propoxylation. 52
Schéma 34. Synthèse du 5,11-dibromo-25,26,27,28-tétrapropoxycalix[4]arène 127. 53
Schéma 35. Synthèse du 5,11-dibromo-25,26,27,28-tétrapropoxycalix[4]arène 53
Schéma 36. Préparation de monophosphine *P*-stéréogénique 131 54
Schéma 37. Réaction de chlorophosphine borane 82 avec le dianion du calix[4]arène 55
Schéma 38. Principe de bifonctionnalisation de calix[4]arène. 56
Schéma 39. Préparation de diphosphines borane en position distale 57
Schéma 40. Synthèse énantiodivergente de monophosphine borane 130 59
Schéma 41. Formation de complexes diastéréoisomères binucléaires de palladium 60
Schéma 42. Principes de synthèse de phosphines surélevée au dessus de la cavité. 61
Schéma 43. Synthèse de bis(phosphinométhyl) achirale 96. 61
Schéma 44. Préparation de dérivés bis(halogénométhyl) 62
Schéma 45. Couplage par création de liaison P-C par réaction d'un organolithien 63
Schéma 46. Couplage par création de liaison P-C en condition de transfert de phase 64
Schéma 47. Préparation d'iodométhylphosphine borane 151. 64
Schéma 48. Formation de bis(*o*-anisylphénylphosphinite)borane 152 65
Schéma 49. Préparation de l'AMP*P-calix[4]arényl 156 66
Schéma 50. Préparation et fonctionnalisation du complexe oxotungstène(IV)calix[4]arène 69

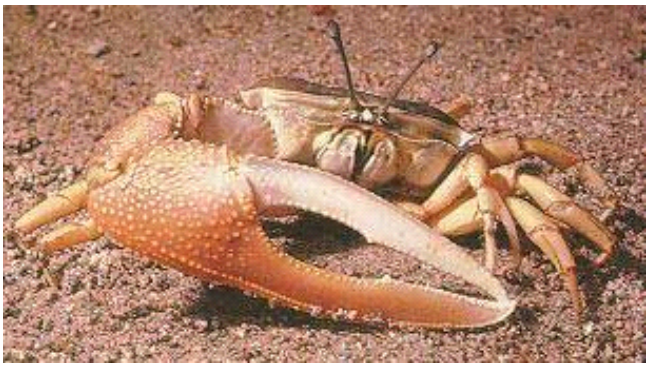
Schéma 51. Synthèse du 5,17-dibromo-25,26,27,28-acétaloxotungstène(IV)calix[4]arène 162 69
Schéma 52. Synthèse du 5,11,17,23-tétraiodo-25,26,27,28-acétaloxotungstène(IV)calix[4]arène 163 et réactivité du tétranion correspondant. 70
Schéma 53. Exemples de couplages de Stille sur le dérivé dibromo 162 71
Schéma 54. Exemples de couplages de Suzuki et Sonogashira avec le dérivé tétraiodo 163 . 71
Schéma 55. Synthèse de vinylphosphines borane 166 et exemples de phosphines envisageables par couplage de type Heck avec des dérivés bromés du calix[4]arène..... 72
Schéma 56. Couplages organométalliques d'oxydes de vinylphosphines 169 72
Schéma 57. Récapitulatif des synthèses de ligands *P*-stéréogéniques dérivés du calix[4]arène. 73
Schéma 58. Préparation des complexes de [(COD)Rh(AMP*P)]BF_4 173 76
Schéma 59. Hydrogénation de l'α-acétamidocinnamate de méthyle 174a catalysée par des complexes [Rh(COD) (AMP*P)]BF_4 173..... 77
Schéma 60. Hydrogénation des substrats 174a-d catalysée par des complexes [Rh(COD)(AMP*P)]BF_4 173..... 78
Schéma 61. Equilibre conformationel du complexe Rh (calix[4]arényl-AMP*P 156a)Cl_2. ... 80
Schéma 62. a) Modélisation des deux conformations du complexe modèle Rh(calix[4]arényl-AMP*P 156a)Cl_2 ; b) Modélisation du complexe Rh(calix[4]arényl-AMP*P 156a) en conformation interne (PCModel). 81
Schéma 63. Mécanisme d'hydrogénation asymétrique catalysée par le complexe Rh(calix[4]arényl-AMP*P) 173a. 82
Schéma 64. Mécanisme catalytique de substitution allylique par le palladium 83
Schéma 65. Rétention de configuration par alkylation allylique assistée par le palladium..... 84
Schéma 66. Stéréospécificité de l'alkylation allylique en fonction de la nature du nucléophile. 84
Schéma 67. Exemples de création de liaison carbone-carbone par substitution allylique..... 85
Schéma 68. Exemples de création de liaison carbone-hétéroatome avec le système η^3-allylpalladium 85
Schéma 69. Exemples d'alkylations allyliques énantiosélectives. 86
Schéma 70. Equilibre des complexes π-allyl diastéréoisomères. 87
Schéma 71. Exemples d'alkylations allyliques énantiosélectives a) avec un substrat dissymétrique b) avec un substrat symétrique 87
Schéma 72. Alkylation allylique avec le malonate de diméthyle comme nucléophile..... 88
Schéma 73. Amination allylique avec la benzylamine comme la nucléophile. 89

Schéma 74. Les stratégies énantiodivergentes développées pour la synthèse de diphosphines borane 132. 92
Schéma 75. Préparation de bis(phosphinométhyle borane) 150. 93
Schéma 76. Préparation stéréosélective d'aminophosphinephosphinite borane dérivée du calix[4]arène 156. 93
Schéma 77. Exemples de ligands chiraux intéressants pour le futur. 94

Introduction

De la Chiralité à la Catalyse Asymétrique

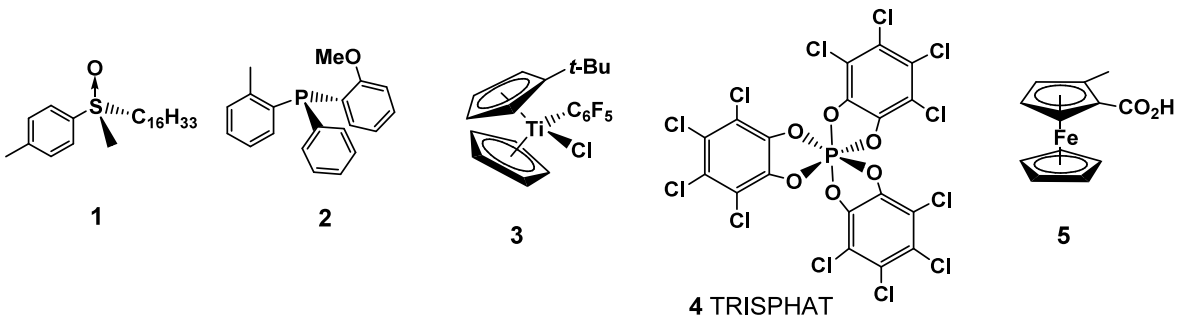
La chiralité est inhérente à la vie, à l'univers. Certaines espèces de crabes possèdent une pince droite de la même envergure que leur corps. Nous avons le coeur à gauche et les deux hémisphères de notre cerveau ont des fonctions différentes. Les plantes grimpantes comme la glycine s'enroulent systématiquement en hélice droite tandis que le houblon s'enroule en hélice gauche.[1] Autant de manifestation de l'asymétrie dans le vivant que l'on retrouve au niveau moléculaire par l'enroulement exclusif en hélice droite de l'acide désoxyribonucléique (ADN) porteur de l'information génétique.



D'un point de vue historique, l'hémiédrisme du quartz observé en 1801 par le minéraliste français R. J. Haüy est à l'origine des relations entre la structure des molécules dans l'espace et leurs propriétés.[2] En effet, le quartz existe naturellement sous deux formes opposées (*énantiomorphes* en grec). Selon la disposition des facettes, les cristaux font dévier le plan de la lumière polarisée plane dans un sens ou dans l'autre. Cette propriété provient de la structure tridimensionnelle du quartz, due à un enchaînement régulier d'atomes de silicium et d'oxygène, qui forment des spires hélicoïdales droite ou gauche.

[1] Darwin, C., **1877**, *Les mouvements et les habitudes des plantes grimpantes*, C. Reinwald et C^{ie}, Paris.
[2] Eliele, E. L.; Wilen, S.H., **1996**. *Stéréochimie des composés organiques*, Tec. Doc, J. Wiley & sons, Paris, New York, 1-8.

Cette relation entre la morphologie d'un cristal et les propriétés optiques a été étendue en 1848 aux composés organiques par L. Pasteur dans son travail de thèse, qui a mis en évidence l'hémiédrisme des cristaux de tartrate d'ammonium et de sodium.[3] Il est alors apparu qu'il y avait une analogie entre des cristaux énantiomorphes capables de dévier le plan de polarisation de la lumière polarisée plane, et l'asymétrie des molécules images. Leurs propriétés optiques ont été expliquées simultanément par Van't Hoff et Le Bel qui attribuèrent une structure tétravalente au carbone.[4] Lié à quatre substituants différents, il peut exister sous deux formes dites énantiomères. Lorsque l'une d'elle est majoritaire en solution, la lumière polarisée qui la traverse est déviée proportionnellement à cet excès énantiomérique (ou e.e.). La notion de chiralité (du grec *kheir*, qui signifie la main) a été ensuite introduite pour indiquer qu'une molécule asymétrique ou une figure géométrique est non superposable à son image dans un miroir. La chiralité des molécules peut être portée par d'autres atomes que le carbone, comme dans le cas du sulfoxyde **1**,[5] de la phosphine **2**[6] ou du complexe titanocène **3**,[7] qui ont fait l'objet de travaux antérieurs au laboratoire, ou provenir d'une structure hélicoïdale ou planaire, telle que pour le TRISPHAT **4**[8] ou le dérivé ferrocényle **5**.[9]



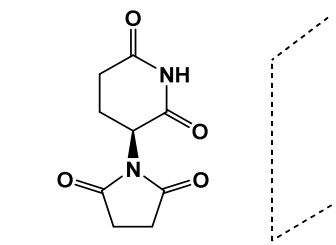
1 **2** **3** **4** TRISPHAT **5**

Jusque dans les années 60, la chiralité des molécules organiques suscitait relativement peu d'intérêt, sauf dans le cas des biomolécules (sucres, acides nucléiques, acides aminés, peptides et protéines), dont le rôle sur la reconnaissance moléculaire, indispensable aux mécanismes et à l'existence même du vivant, était bien établi. Depuis cette époque et la tragédie de la Thalidomide **6**, un sédatif léger prescrit à des femmes enceintes et dont l'énantiomère (*S*) se révéla tératogène, la mise sur le marché d'une nouvelle spécialité pharmaceutique chirale oblige maintenant l'étude des différentes formes stéréoisomèriques (énantiomères, diastéréoisomères…).

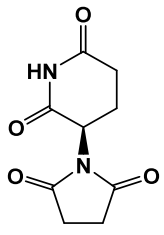
---

[3] Kagan, H. B., 1996, *Development of asymmetric catalysis by chiral metal complexes: the example of asymmetric hydrogenation*, 322, C. R. Acad. Sci. Paris, série IIb, 131-143.
[4] a) Jacques, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 5-16. b) Snelders, H. A. M. *J. Chem. Educ.* **1974**, *51*, 2-6.
[5] Jugé, S.; Meyer, G. *Tetrahedron* **1980**, 36, 959.
[6] Bauduin, C.; Moulin, D.; Kaloun, E.B.; Darcel, C.; Jugé, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4293.
[7] Moïse, C.; Leblanc, J.C.; Tirouflet, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6272.
[8] Lacour, J.; Hebbe-Vitton, V. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 373.
[9] Wagner, G.; Hermann, R., **1995**. *Ferrocene*s, Togni, A.; Hayashi, T., Ed., VCH, Weinheim, 173-218.

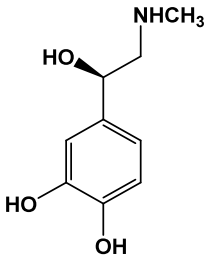
D'une façon générale, les substances présentant une activité biologique ou thérapeutique sont beaucoup plus actives lorsqu'elles sont énantiomériquement pures. L'adrénaline (*R*)-(-)-**7** est ainsi vingt fois plus active que son énantiomère (*S*)-(+),[10] tandis que seul l'énantiomère (*S*)-(+) de l'ibuprofène **8** a des propriétés analgésiques.



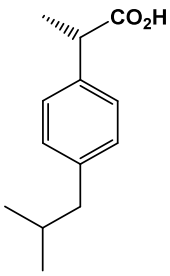
(*S*)-(-)-Thalidomide **6**
(tératogène)



(*R*)-(+)- **6**

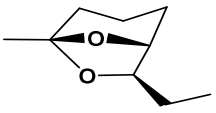


(*R*)-(-)- **7**

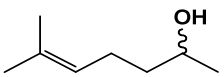


(*S*)-(+)- **8**

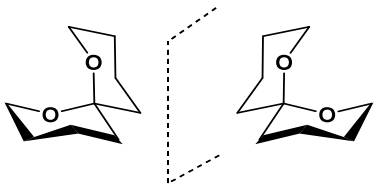
Aujourd'hui, la chiralité des molécules intéresse aussi d'autres domaines d'activités. En agrochimie, les propriétés des phéromones, des insecticides ou des fongicides dépendent fortement de leur chiralité : leur emploi sous une forme énantiomériquement enrichie permet souvent d'avoir une plus grande sélectivité et aussi d'en utiliser une plus faible quantité.



9



10

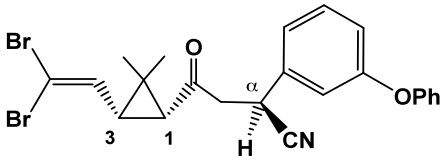


(*R*)- **11** (mâle) (*S*)- **11** (femelle)

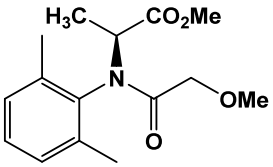
Les phéromones permettent aux insectes de s'identifier ou bien de localiser leur nourriture. La relation entre la chiralité des phéromones et leur bioactivité est très diverse: ainsi dans le cas de l'*exo*-brevicomin **9**, qui est propre au *Dendroctone* mâle du pin (famille des coléoptères), seul cet énantiomère présente une activité.[11] Par contre, dans le cas du *Scolyte* du bois (autre coléoptère), les deux énantiomères du Sulcatol **10** sont nécessaires pour être actifs. Il est d'ailleurs curieux de constater que le Sulcatol naturel, qui est un mélange 65 : 35 des deux énantiomères, se révèle moins actif que le racémique de ratio 50 : 50 obtenu par synthèse. Enfin, l'Olean **11**, qui est la phéromone d'une petite mouche dont les larves se développent dans les olives, existe naturellement sous une forme racémique. Il s'avère en fait que les deux énantiomères (*R*),(*S*) sont respectivement actifs chez le mâle ou la femelle.

[10] Rice, P. J.; Miller, D. D.; Sokoloski, T.D.; Patil, P. N. *Chirality* **1989**, *1*, 14.
[11] Mori, K. *Chem. Commun.* **1997**, 1153-1158.

Dans le domaine des insecticides, la Deltaméthrine **12** a une structure proche des pyréthrines naturelles et présente trois carbones asymétriques en C(1), C(3) et en position α.[12] Cela entraîne l'existence de huit stéréoisomères possibles, selon la configuration (*R*) ou (*S*) de chacun des carbones asymétriques. L'étude comparée de ces stéréoisomères a permis de mettre en évidence l'importance clé des carbones C(1) et C(α), qui doivent être respectivement de configuration (*R*) et (*S*), pour donner des propriétés insecticides. Enfin le Métalaxyl **13**, un antimildiou chiral bien connu, est désormais commercialisé sous forme énantiomériquement pure.[13] Si la pureté énantiomèrique de ce fongicide n'améliore pas son efficacité, cela permet de réduire les doses utilisées et de diminuer les facteurs d'exposition liés à son utilisation.

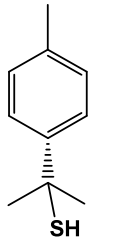


12

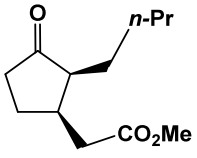


13

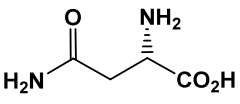
Les énantiomères ont également des propriétés complètement différentes pour les arômes et parfums. Le *p*-menthen-8-thiol **14** présente ainsi une odeur fraîche de jus de pamplemousse ou une affreuse note soufrée, selon qu'il s'agit de l'énantiomère (*R*)-(+) ou (*S*)-(-).[14] Souvent, la chiralité influe aussi sur le seuil de détection olfactif comme dans le cas du dihydrojasmonate **15** (Hédione®), dont la "note florale" est seize fois plus intense que celle de son énantiomère (-).[15] La chiralité d'un arôme est aussi déterminante, telle que l'asparagine (*S*)-**16** qui donne une saveur amère caractéristique aux asperges, alors que son énantiomère (*R*) possède un goût sucré. De même, seul le stéréoisomère (*S*,*S*)-(+) de l'aspartame **17** a un pouvoir sucrant 200 fois supérieur à celui du sucre.[16]



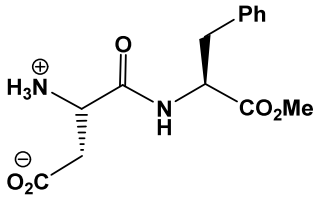
(*R*)-(+)- **14**



(+)-Hédione **15**



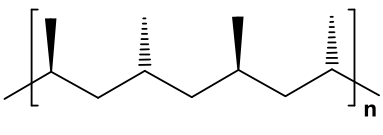
(*S*)-(-)- **16**



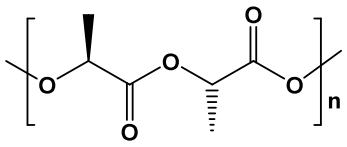
(*S,S*)-(+)-Aspartame **17**

[12] Tessier, J. **1982**. *Deltaméthrine.* Monographie Roussel Uclaf.
[13] My, J. **1997**, *Brighton, les molécules présentées en 1996*. Information chimie, *385*, 82-83.
[14] Mosandl, A. **1994**, *Contrôle d'authenticité des arômes et parfums naturels*, Kontakte (Ed. française, Merck), *3*, 54-64.
[15] Bentley, R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4099.
[16] Mazur, R. H.; Schlatter, J. M.; Goldkamp, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2684.

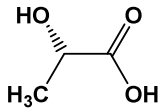
Pour les polymères, les progrès de ces vingt dernières années proviennent en partie d'un contrôle de leur stéréorégularité, ou de l'introduction de la chiralité, car les propriétés optiques et mécaniques en dépendent considérablement. Ainsi le polypropylène syndiotactique **18** est particulièrement approprié pour la fabrication de biberons pouvant être stérilisés, de bagages résistant aux chocs, ou encore de cuve de batteries du fait de son inertie chimique. De même, le polyester chiral **19** (PLLA), qui est obtenu par polycondensation d'acide L-lactique **20** (ou (*S*)-lactique, suscite actuellement beaucoup d'intérêt parce qu'il est biodégradable et préparé à partir de biomasse renouvelable.[17] La biocompatibilité du PLLA **19** permet son utilisation en milieu médical, comme fil de sutures ou pour la fabrication d'équipements spéciaux.



18



19



Acide (*S*)-Lactique **20**

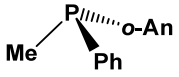
Si beaucoup de substances naturelles (terpènes, aminoacides, alcaloïdes, sucres ou stéroïdes…) sont énantiomériquement enrichies ou pures, celles-ci ne sont souvent disponibles que dans une seule configuration (par exemple les aminoacides L). Les besoins croissants en molécules chirales pour des usages aussi courants que la pharmacie, les cosmétiques et l'agroalimentaire place notre discipline au cœur des enjeux modernes. La production de molécules chirales énantiomériquement pures peut être réalisée par dédoublement d'un racémique (entraînant une perte de 50% de produit), par hémisynthèse à partir de substances naturelles (qui dépend des énantiomères fournit par la nature) ou bien par l'utilisation de catalyseurs chiraux dans des procédés de synthèse asymétrique.[18]

[17] a) Sarasua, J. R.; Lopez Arraiza, A.; Balerdi, P.; Maiza, I. *Polym. Eng. Sci.* **2005**, 745. b) Tsuji, H, *Macromol. Biosci.* **2005**, *5*, 569. c). Shirahama, H.; Ichimaru, A.; Tsutsumi, C.; Nakayama, Y.; Yasuda, H. *J. Polym. Sci. Part A, Polym. Chem.* **2005**, *43*, 438.

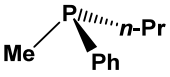
[18] a) Seyden-Penne, J. **1994**. *Synthèse et catalyse asymétriques. Auxiliaires et ligands chiraux*. EDP sciences-CNRS, Paris. b) Breuer, M.; Ditrich, K.; Habicher, T. Hauer, B.; Kebeller-Sturmer, R.; Zelinsky. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788.

I.1. La catalyse asymétrique

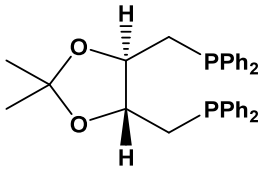
Le terme de catalyse fut introduit par Berzelius en 1836. Les catalyseurs sont des composés, ajoutés en faible quantité, qui accélèrent une réaction en abaissant les barrières énergétiques entre les réactifs et les produits et qui sont régénérés en fin de réaction. La vitesse et le rendement de celle-ci sont augmentés ce qui constitue une économie d'atomes et d'énergie. Durant la première partie du vingtième siècle, les procédés catalytiques impliquaient exclusivement les métaux de transition de manière hétérogène ou sous forme de complexes simples. Les premiers travaux faisant état d'organophosphorés remontent à 1948 et à l'utilisation de triphénylphosphine dans des complexes de nickel (II) pour la formation d'esters acryliques.[19] La catalyse homogène ne pris réellement son essor qu'à partir des années 60 avec la découverte par Wilkinson d'un catalyseur sélectif permettant de réduire des oléfines par le dihydrogène dans des conditions douces.[20]



(*S*)-PAMP **21**



22



(*R*,*R*)-DIOP **23**

En 1969, Knowles et Horner développèrent indépendamment les premières phosphines porteuses de la chiralité sur l'atome de phosphore (**21**, **22**).[21] Dang et Kagan synthétisèrent peu de temps après la DIOP **23**,[22] premier ligand chiral bidentate, qui donna de très bons résultats en catalyse d'hydrogénation asymétrique (e.e. = 70%) et ouvrit la période des ligands de symétrie C_2 (Schéma 1). En 1977, la catalyse d'hydrogénation de l'α-acétamidocinnamate de métyle est réalisée avec un e.e. de 95% grâce à l'utilisation de DIPAMP **24** (Schéma 1a).[23] Les organophosphorés présentent l'avantage de stabiliser les intermédiaires complexes de plus ou moins basse coordinance qui se forment au cours du cycle catalytique. Ces trente dernières années ont vu le développement de milliers de ligands phosphorés chiraux mono-, di-, tri- et tétradentates dont la chiralité est généralement portée par le squelette carboné.

---

[19] Reppe, W.; Schweckendiek, W. J. *Annalen,* **1948**, *104*, 560.
[20] Young, J. F.; Osborn, J. A.; Jardine, F. A.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1965**, 131.
[21] Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 942.
[22] Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971,** 481.
[23] a) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99,* 5946-5952. b) US Patent, US4005127, **1977**; c) Knowles, W. S. *J. Chem. Education* **1986**, 222.

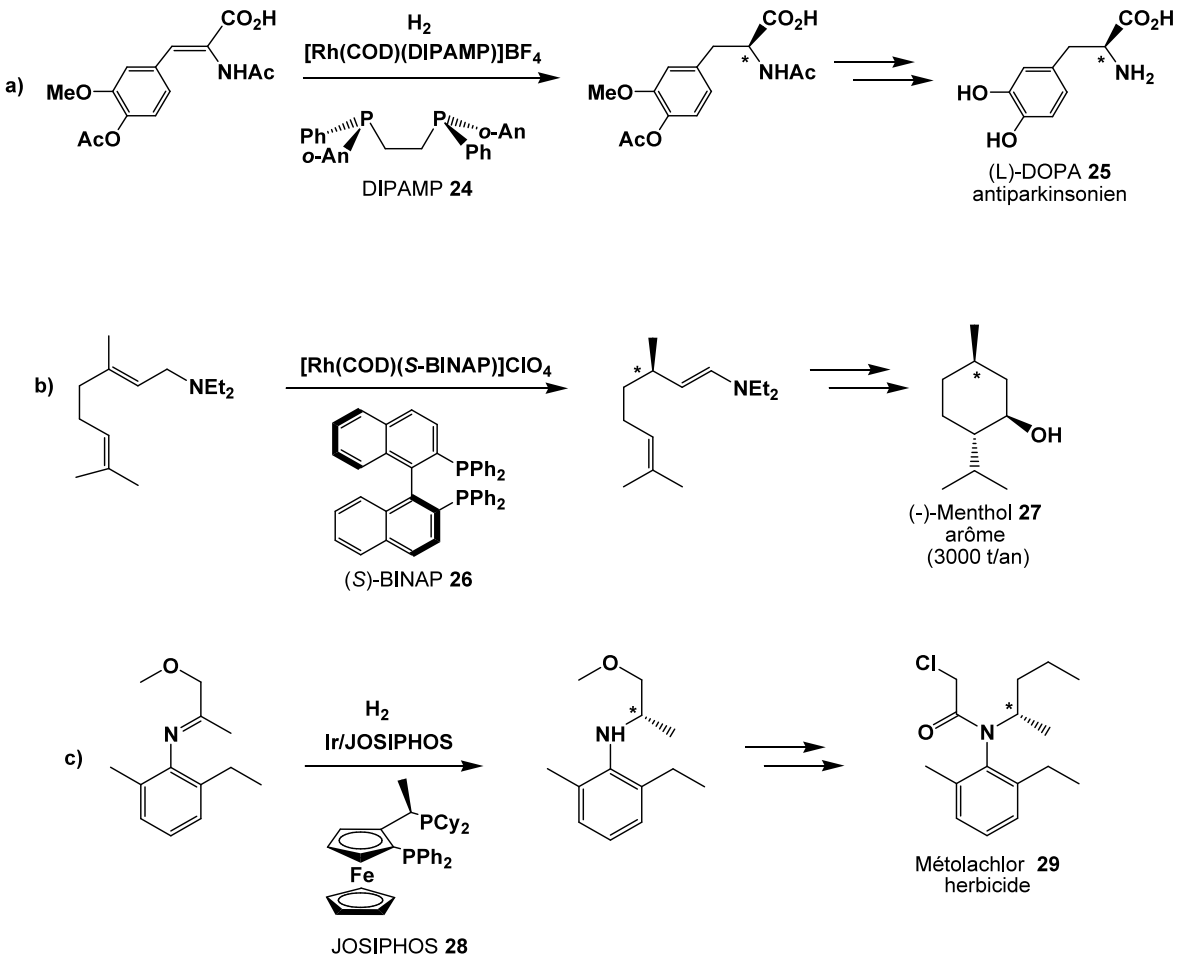
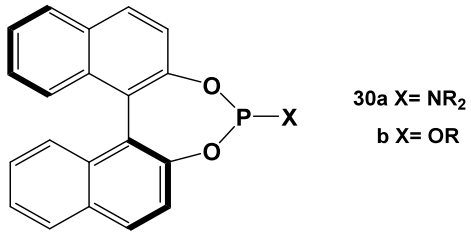


Schéma 1. Composés d'intérêt économique dont le procédé industriel inclus une étape de catalyse asymétrique. a) d'hydrogénation d'alcène;[23] b) d'isomérisation d'allylamine en énamine;[24] c) d'hydrogénation d'imine.[25]

Depuis le nouveau millénaire, les ligands monodentates ont connu un regain d'intérêt en particulier avec des ligands de type monophosphoramidite **30a** et monophosphite **30b** qui donnent de très bons résultats en hydrogénation ou en hydroformylation catalysée par des complexes de rhodium (e.e.= 97-99%),[26,27] ainsi qu'en allylation et en couplage croisé de type Heck catalysés par des complexes de cuivre et de palladium respectivement (e.e. = 98%).[28,29]

[24] a) Inoue, S. I.; Takaya, H.; Tani, K.; Otsuka, S.; Sato, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4897. b) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriamu, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.
[25] Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Lambert, H.; Tijani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062.
[26] a) Reetz, M. T.; Mehler, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3889. b) van den Berg, M.; Minaard, A. J.; Schudde, E. P.; van Esch, J.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539; c) Claver, C.; Fernadez, E.; Gillon, A.; Heslop, K.; Hyett, D. J.; Martorell, A.; Orpen, A. G.; Pringle, P. G. *Chem. Commun.* **2000**, 961.
[27] Hua, Z.; Vassar, V. C.; Choi, H.; Ojima, I. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* **2004**, *101*, 5411.
[28] van Zijl, A. W.; Arnold, L. A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Adv. Synth. Cat.* **2004**, *346*, 413. b) Tissot-Croset, K.; Polet, D.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2426.
[29] Imbos, R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2003**, 2017.



Des travaux récents montrent que la combinaison de ligands monodentates, identiques ou non, permet d'induire d'excellents excès énantiomériques (>99%) (Schéma 2).[30]

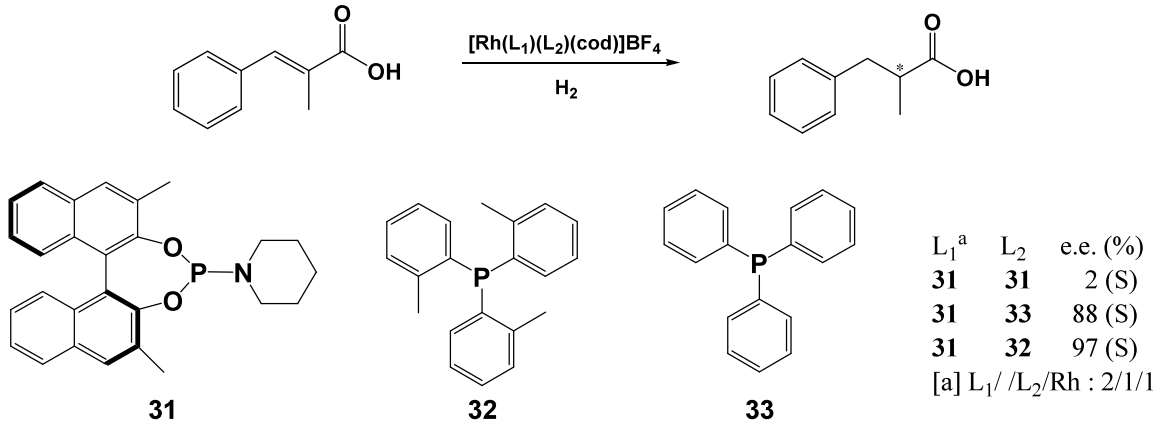


Schéma 2. Exemple de mélange de ligands monodentates en hydrogénation asymétrique[31]

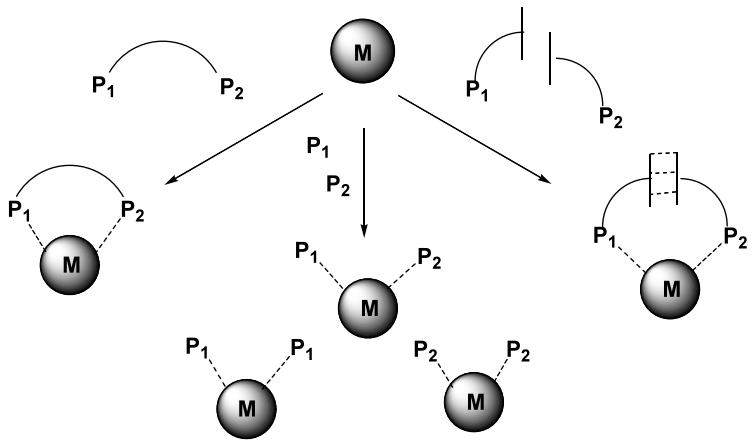


Figure 1. Formation de complexes basés sur des ligands bidentate, monodentate et supramoléculaire.

[30] a) Reetz, M. T.; Sell, T.; Meiswinkel, A.; Mehln, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 790; b) Reetz, M. T.; Mehler, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4593.

[31] Hoen, R.; Boogers, J. A. F.; Bernsmann, H.; Minnaard, A. J.; Meetsma, A.; Tiemersma-Wegman, T. D.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4209.

Cependant, statistiquement, un mélange de ligands P_1 et P_2 avec un métal de transition M aboutit à 50% de l'hétérocomplexe désiré MP_1P_2 et à 25% d'homocomplexe MP_1P_1 et MP_2P_2. Bien que les facteurs cinétiques puissent être favorables, ils restent difficilement contrôlables ; aussi, une alternative au mélange statistique, ainsi qu'aux ligands bidentates, consiste à provoquer l'assemblage d'organophosphorés grâce à des liaisons non covalentes (Figure 1). D'excellentes inductions ont été obtenues par des ligands bidentates auto assemblés par liaison hydrogène (Schéma 3),[32] liaison métal-ligand[33] ou interactions ioniques.[34]

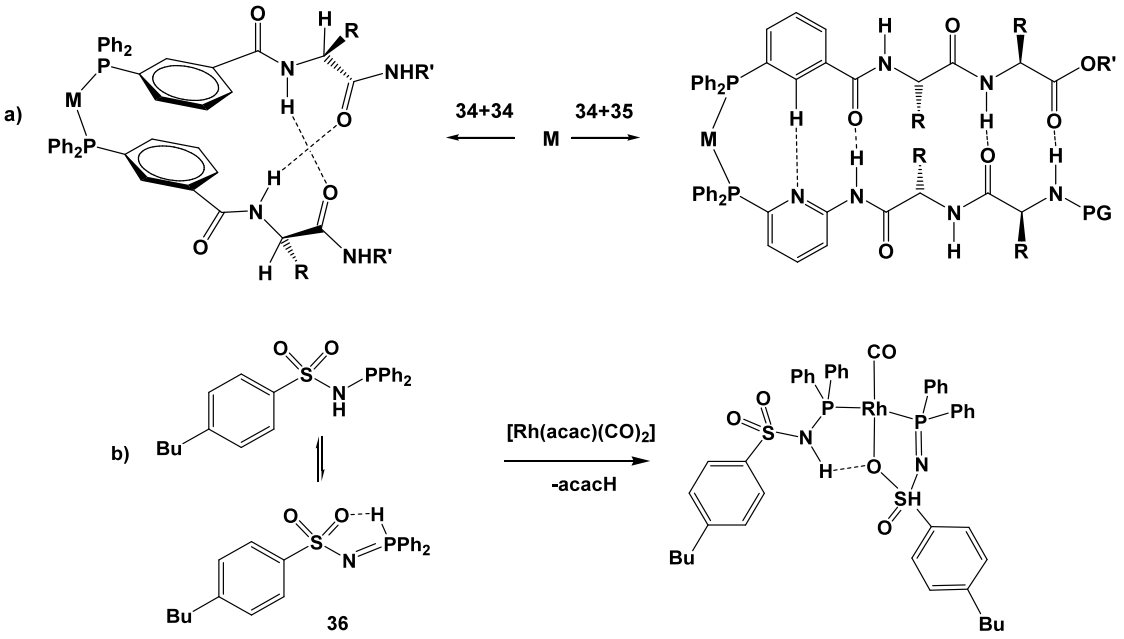


Schéma 3. Complexes formés par assemblage a) de ligands homo- et hétérobidentates;[35]
b) de ligands en équilibre tautomérique.[36]

La catalyse asymétrique doit son développement à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires dans la sphère de coordination du centre métallique. La modification structurale des ligands qui l'entourent permet une construction élaborée du catalyseur dans le but d'obtenir une regio- et stéréosélectivité pour un substrat donné.

[32] a) Liu, Y.; Sandoval, C. A.; Yamaguchi, Y.; Zhang, X.; Wang. Z.; Kato, K.; Ding, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14212. b) Breit, B.; Seiche, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1640. c) Knight, L. K.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H. *Organometallics* **2006**, *24*, 954.
[33] a) Slagt, V. F.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5613. b) Moteki, S. A.; Takacs, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 894.
[34] a) Gulyas, H.; Benet-Buchholz, J.; Escudero-Adan, E. C.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3424. b) Pignataro, L.; Lynikaite, B.; Cvengros, J.; Marchini, M.; Piarulli, U.; Gennari, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2539; c) Duckmanton, P. A.; Blake, A. J.; Love, J. B. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 7708.
[35] a) Laungani, A. C.; Breit, B. *Chem. Commun.* **2008**, 844. b) Laungani, A. C.; Slattery, J. M.; Krossing, I.; Breit, B. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4488.
[36] Patureau, F. W.; Kuil, M.; Lemmens, R.; Sandee, A. J.; Reek, J. N. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3180.

I.2. Conception de ligands chiraux

Les ligands bidentates ont, longtemps, bénéficié de préjugés défavorables en grande partie par l'utilisation presque exclusive de la dppe **38**, bis(diphénylphosphino)éthane, synthétisée en 1959.[37] En hydrogénation du styrène par exemple, les travaux de Kagan montrent que l'activité du complexe de rhodium porteur de la dppe **38** est 70 fois plus lente qu'avec PPh_3 (Schéma 4a).[38]

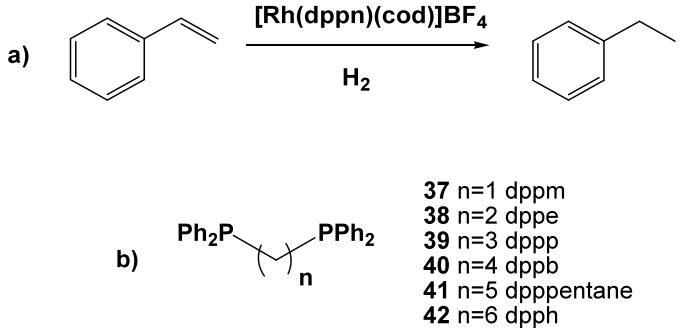


Schéma 4. a) Hydrogénation du styrène; b) les bis(diphénylphosphino)alcanes ou dppn

En étudiant la série de bis(diphénylphosphino)alcanes ayant des ponts de un à six atomes de carbone (Schéma 4b), la catalyse d'hydrogénation est systématiquement plus lente qu'avec la triphénylphosphine à l'exception de la dppp **39** (propane). Cela conduisit à penser que les ligands bidentates, bien que sélectifs, ralentissaient le processus catalytique. L'effet chélatant fort des diphosphines stabilise les complexes intermédiaires et empêche, par exemple, la dissociation d'un phosphore au cours du cycle catalytique. Les très nombreuses études systématiques sur les ligands bidentates permettent de mieux appréhender l'influence de leurs caractéristiques spatiales et électroniques sur l'activité du catalyseur.[39]

I.2.1. Effets stériques et angle de coordination

L'encombrement stérique d'un ligand phosphoré représente une somme de facteurs cinétiques et thermodynamiques prépondérant lors d'une réaction catalysée par un complexe

[37] Issleib, K.; Müller, D. W. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 3175.
[38] a) Dang, T. P.; Kagan, H. B. *Chem. Commun*. **1971**, 481. b) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1975**, *97*, 2567.
[39] Van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H.; Dierkes, P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741.

de métal de transition. Le ligand peut à la fois limiter et/ou orienter l'approche du substrat puis, une fois la réaction terminée, il ne doit pas être un obstacle au départ du produit.

I.2.1.1. Techniques de mesure

Le premier à avoir pris en compte l'encombrement stérique d'un organophosphoré est Tolman qui définit l'angle de cône (Figure 2a).[40] Pour des ligands bidentates, l'encombrement stérique est évalué par ce que Casey a intitulé angle naturel de coordination β_n, l'angle de chélation P-M-P le plus favorisé thermodynamiquement (Figure 2b).[41]

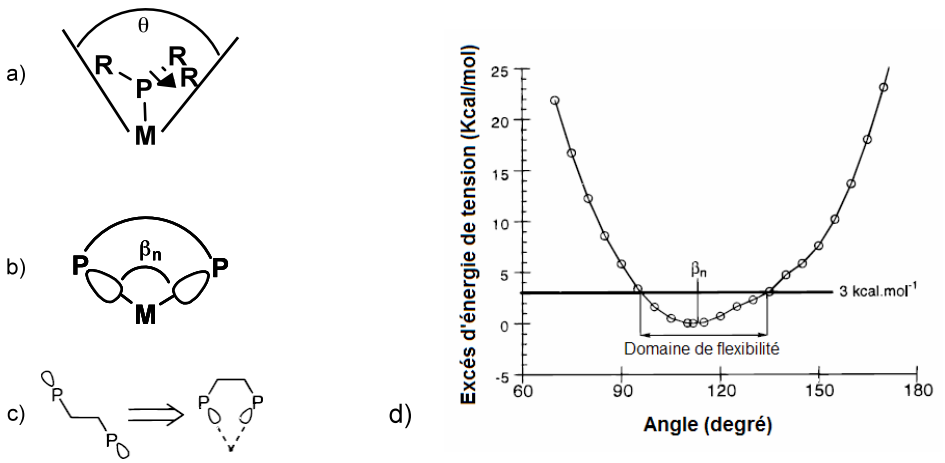


Figure 2. a) angle de cône d'une monophosphine; b) angle naturel de coordination d'une diphosphine; c) orientation des paires libres des atomes de phosphore; d) diagramme énergétique permettant d'établir le domaine de flexibilité d'un ligand.

Les simulations de mécanique moléculaire permettent d'estimer les angles de coordination d'une librairie de ligands avant même qu'ils ne soient synthétisés. Le métal est réduit à un atome standard, les constantes de force sont réduites à 0 et une très forte contrainte est apportée sur les liaisons métal-ligand à une longueur constante. La présence du métal permet de diriger les paires libres des atomes de phosphore et ainsi de simuler les contraintes exercées par le squelette carboné (Figure 2c). La rigidité est évaluée par le domaine de flexibilité défini comme l'ensemble des angles de coordination que peut accepter un ligand (Figure 2d).

[40] Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313.
[41] Casey, C. P.; Whiteker, G. T. *Isr. J. Chem.* **1990**, *30*, 299.

D'autres paramètres ont été rapportés afin d'évaluer l'encombrement stérique dans la sphère de coordination du métal tels que l'angle de poche,[42] l'angle solide[43] ou l'énergie répulsive[44] qui s'appuient sur des modélisations et/ou sur les structures cristallographiques et sont globalement en corrélation les unes avec les autres. Une approche récente illustre l'influence dynamique des substituants des atomes de phosphore ainsi que du squelette carboné (Figure 3). L'ensemble des mouvements de liaisons est passé en revue par mécanique moléculaire ce qui donne la surface moléculaire accessible du métal qui permet d'en tirer des enseignements sur les interactions avec le substrat et le produit.[45] Cette technique est connue des biochimistes sous le nom surface de Connoly et permet de décrire les centres actifs d'enzymes.[46]

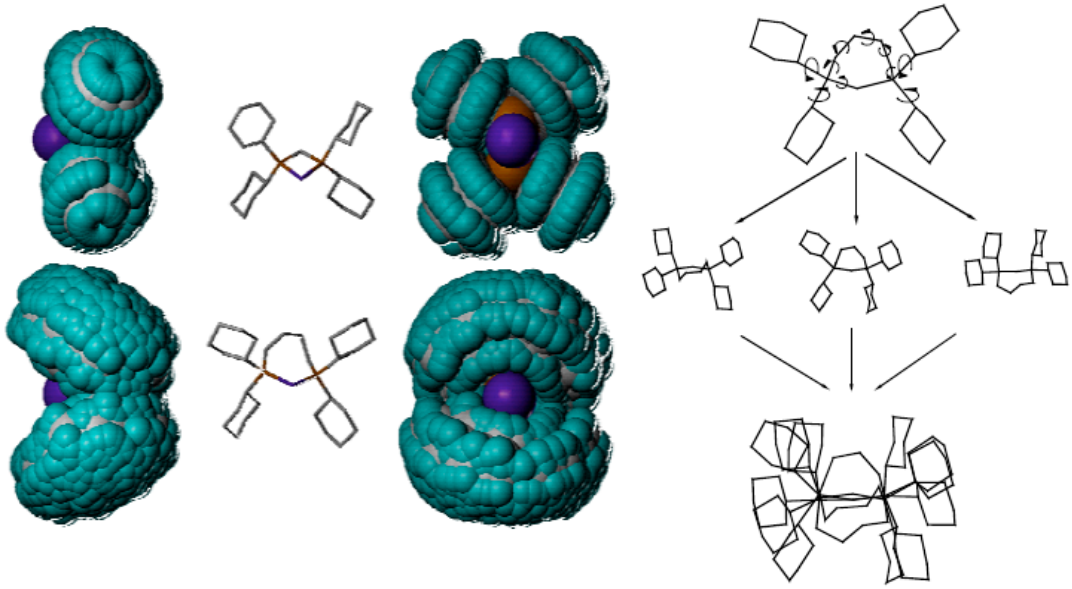


Figure 3. Modélisation de la surface moléculaire accessible (ou AMS)

I.2.1.2. Etudes et aspects mécanistiques

Les effets de la longueur de chaînes et de l'angle de coordination n'ont longtemps pas été mis en relation avec l'activité catalytique. A notre connaissance, la plus ancienne étude systématique date de 1966 et porte sur la codimérisation éthène/butadiène catalysée par des

[42] Koide, Y.; Bott, S. G.; Barron, A. R. *Organometallics* **1996**, *15*, 2213.
[43] a) Hirota, M.; Sakakibara, K.; Komatsuzaki, T.; Akai, I. *Comput.Chem.* **1991**, *15,* 241. b) White, D.; Taverner, B. C.; Coville, N. J.; Wade, P. W. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *41*, 495. c) White, D.; Taverner, B. C.; Leach, P. G. L.; Coville, N. J. *J. Organomet.Chem.* **1994**, *478*, 205. d) White, D.; Coville, N. J. *Adv. Organomet. Chem.* **1994**, *36*, 95.
[44] a) Brown, T. L. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 1286. b) Choi, M. G.; White, D.; Brown, T. L. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 5591. c) Brown, T. L.; Lee, K. J. *Coord. Chem. Rev.* **1993**, *128*, 89.
[45] Angermund, K.; Baumann, W.; Dinjus, E.; Fornika, R.; Gorls, H.; Kessler, M.; Krüger, C.; Leitner, W.; Lutz, F. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 755.
[46] Connolly, M. L. *Science* **1983**, *221*, 709.

complexes d'or porteurs d'une gamme de diphosphines variant selon la longueur de l'espaceur.[47] Hayashi a été l'un des premiers a tiré profit de la longueur des ponts séparant les atomes de phosphore.[48] Ainsi, en catalyse d'hydroformylation (Schéma 5), alors que l'activité est réduite en utilisant la dppe **38** plutôt que le système $PtCl_2(PPh_3)_2SnCl_2$,[49] on remarque que dans la série des dppn, la dppb **40** (butane) conduit à un pourcentage équivalent en produit linéaire au système contenant la triphénylphosphine avec une vitesse de réaction quatre fois supérieure.

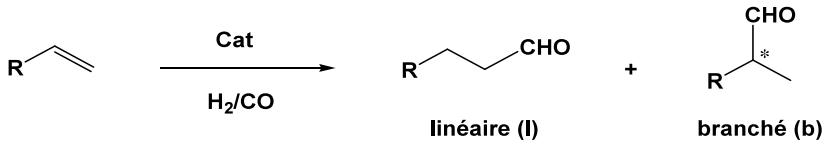


Schéma 5. Catalyse d'hydroformylation d'oléfine terminale ou procédé oxo.

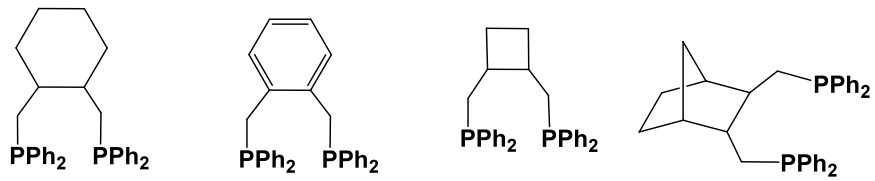
Tableau 1. Hydroformylation du 1-pentène catalysée par le platine.[49]

Entrée	ligand	β_n (°)	vitesse relative	linéarité %
1	PPh_3 (**33**)		100	92
2	dppm (**37**)	72	0	90
3	dppe (**38**)	85	10	90
4	dppp (**39**)	91	120	71
5	dppb (**40**)	98	400	91
6	dpp-Cyh (**42**)	90	350	90
7	dpp-Xyl (**43**)	90	420	91
8	DIOP (**23**)	98	1100	96
9	dpp-Cyb (**44**)	98	1600	99
10	dpp-Nor (**45**)	97	2100	99

Benzène; [cat]= $1{,}4x10^{-4}$M; Pt:P:$SnCl_2$= 1:2:5; P_{CO}=P_{H2}=50bar

Cette étude illustre également l'influence de la nature du squelette carboné car lorsque le pont de quatre atomes de carbone est compris dans une structure cyclique, la vitesse de réaction augmente considérablement jusqu'au meilleur résultat obtenu avec un dérivé du norbornane substitué en *trans* **45** (Tableau 1).

[47] Iwamoto, M.; Yuguchi, S. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4290.
[48] a) Hayashi, T.; Kawabata, Y.; Isoyama, T.; Ogata, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 3438. b) Kawabata, Y.; Hayashi, T.; Ogata, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 462.
[49] Hsu, C.; Orchin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3553.



42 dpp-Cyh **43** dpp-Xyl **44** dpp-Cyb **45** dpp-Nor

Pour la majorité des réactions de catalyse homogène, la variation de l'angle de coordination a une incidence sur le rendement et l'on observe généralement un angle optimal favorisant l'étape limitante du cycle. Les études de Moloy montrent qu'un angle de chélation large facilite l'élimination réductrice de cyanure d'un complexe de nickel diphosphine.[50] Van Leeuwen a quant à lui montré qu'un angle large de 106° conduit au meilleur rendement ainsi qu'à la plus grande sélectivité en hydrocyanation du styrène (Schéma 6a ; Tableau 2 ; Figure 4).[51] L'angle de coordination associé à la rigidité des ligands de type XantPhos **47** déstabilisent les complexes Ni(II) plan carré et accélère l'élimination réductrice du produit pour régénérer le catalyseur Ni(0) tétraédrique (Schéma 6b).

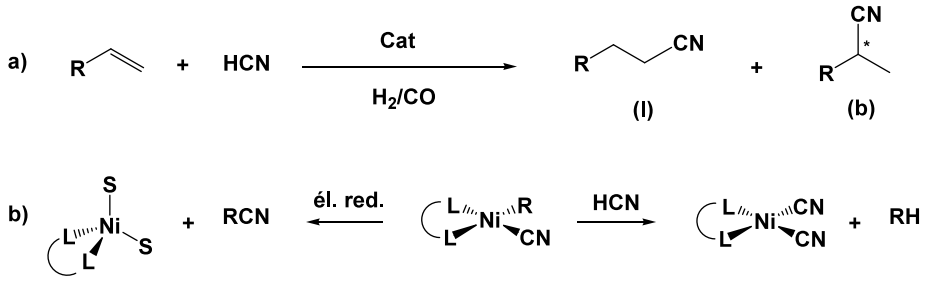


Schéma 6. a) Hydrocyanation d'alcènes; b) Elimination réductrice conduisant au produit et réaction parasite avec HCN.

Tableau 2. Hydrocyanation du styrène catalysée par des complexes Ni-diphosphine.

Entrée	ligand	β_n (°)	Rdt/HCN (%)	branché (%)
1	dppe (**38**)	79	<1	40
2	dppb (**40**)	99	3-8	92-95
3	DPEhos (**46**)	101	35-41	88-91
4	Sixantphos(**47a**)	105	94-95	97-98
5	Thixantphos(**48**)	106	69-92	96-98
6	Xantphos (**47b**)	109	27-75	96-99
7	DBFphos (**47c**)	138	<1	83

Styrène:Ni = 28,5; HCN:Ni = 17,5;[Ni] = 73,3x10^{-3}M; T = 60°C; t = 18h.

[50] Marcone, J. E.; Moloy, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8527.
[51] Kranenburg, M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Vogt, D.; Keim, W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2177.

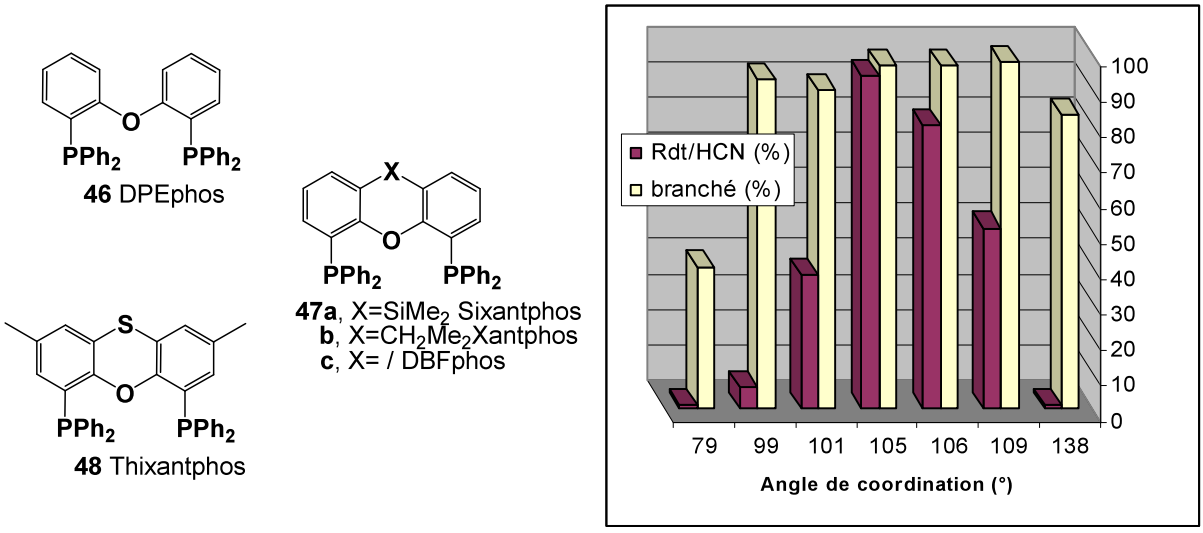


Figure 4. Rendement vs angle de coordination en hydrocyanation du styrène catalysée par le Nickel.

L'angle de chélation d'un ligand bidentate a également une incidence sur le mode de coordination qu'il adoptera avec le métal. Une conformation tétraédrique sera facilitée avec un ligand possédant un angle naturel de 109°, une bipyramide à base triangulaire par un angle de 120° tandis qu'un angle droit favorisera une coordination équatoriale-apicale (eq.ap.) et plan carré (Figure 5). Le ligand doit être à la fois rigide et souple pour s'adapter aux différents intermédiaires du cycle catalytique.

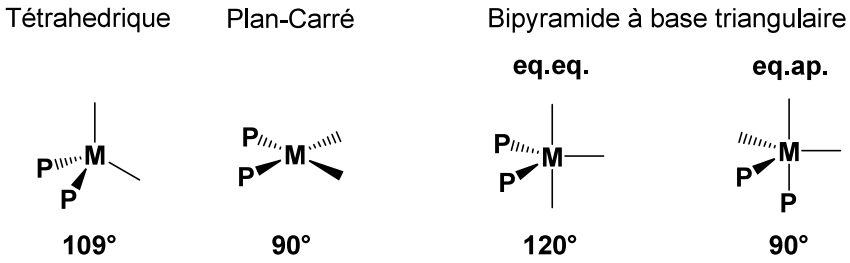


Figure 5. Relation entre le mode de coordination et l'angle P-M-P.

Les réactions de couplages croisés catalysées par des complexes de nickel ou de palladium sont un outil important de la chimie organique. Les études de Hayashi[52] puis de van Leeuwen[53] ont montré que le couplage de Grignard du chlorure de *sec*-butylmagnésium et de bromobenzène peut être réalisé de manière très sélective en augmentant l'angle de

[52] a) Hayashi, T.; Konishi, M.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *21*, 1871. b) Hayashi, T.; Konishi, M.; Kobori, Y.; Kumada, M.; Higuchi, T.; Hirotsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158.
[53] Kranenburg, M.; van der Burgt, Y. E. M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 155.

coordination de diphosphines. Toutefois lorsque ce dernier dépasse l'angle optimal de 102° la sélectivité diminue (Tableau 3). En effet, un angle large (≥ 110°) va favoriser la formation d'intermédiaire bipyramide à base triangulaire soit par β-élimination puis isomérisation conduisant au produit linéaire B, soit par addition oxydante d'une seconde molécule de bromobenzène augmentant la possibilité d'homocouplage (C) (Schéma 7).[54]

Tableau 3. Couplage croisé du chlorure de *sec*-butylmagnésien et du bromobenzène catalysé par le palladium

Entrée	ligand	β_n (°)	TOF (mol.(Pdmol)$^{-1}$.h^{-1}	Temps (h)	Conversion /PhBr (%)	A%	B%	C%
1	dppe (**38**)	85	nd	48	4	0	0	Nd
2	dppp (**39**)	91	nd	24	67	69	31	Nd
3	dppb (**40**)	98	nd	8	98	51	25	Nd
4	dpp-Fc(**49**)	96	79	2	100	95	2	3
5	DPEphos (**46**)	103	181	2	100	98	1	1
6	Sixantphos(**47a**)	109	36	16	59	67	17	16
7	Thixantphos(**48**)	110	24	16	37	51	17	32
8	Xantphos (**47b**)	111	24	16	24	41	19	40

20 ml d'éther diéthylique; 0,04 mmol de catalyseur; 8 mmol de magnésien; 4 mmol de bromobenzène; T = 20°C

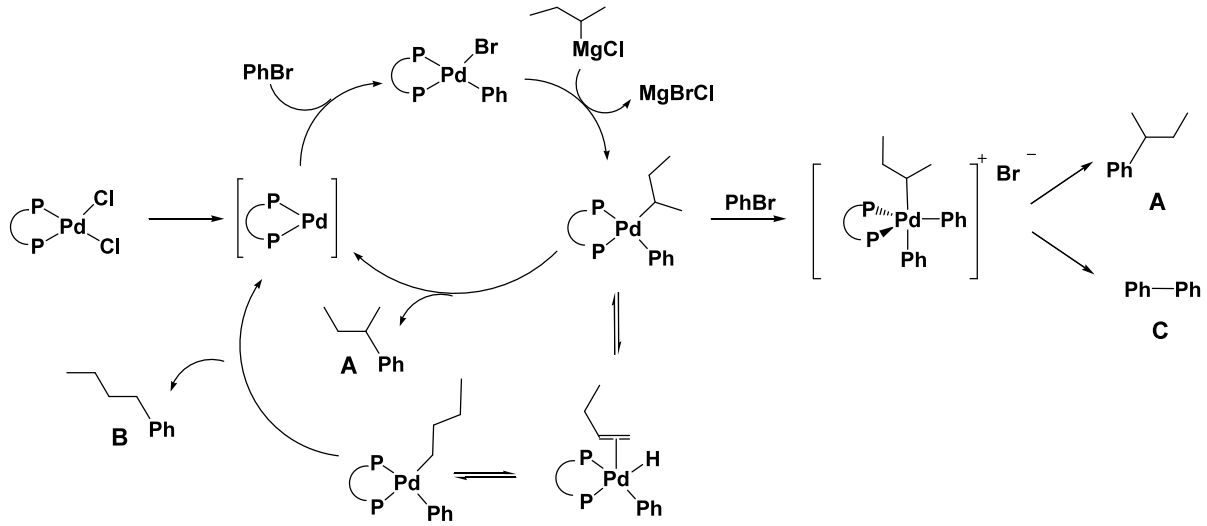
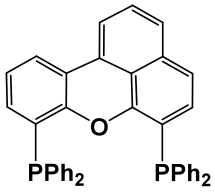


Schéma 7. Mécanisme de couplage croisé du chlorure de 2-butylmagnésien avec le bromobenzène et formation d'un complexe pentacoordiné Pd(IV) en présence de ligand à grand angle.

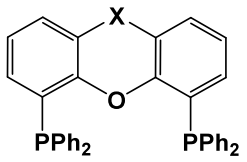
L'encombrement stérique d'un ligand bidentate a des conséquences directes sur la régiosélectivité d'une réaction. En hydroformylation d'oléfine terminale catalysée par des

[54] Gillie, A.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4933.

complexes de rhodium (Schéma 8), les études sur les ligands XantPhos **47** ont montré que l'augmentation de l'angle de coordination favorisait la formation de l'aldéhyde linéaire (Tableau 4).[55]



50 Benzoxantphos



47

a, X = $SiMe_2$ Sixantphos
b, X = CH_2Me_2Xantphos
d, X = CH_2CH_2 Homoxantphos
e, X = NH Nixantphos

Tableau 4. Hydroformylation du 1-octène catalysée par des complexes Rh-diphosphine.

Entrée	ligand	β_n (°)	TOF mol.(Rh.mol)$^{-1}$.h^{-1}	l (%)	Rapport (l/b)	Isomère%
1	Homoxantphos **47d**	102	37	88.2	9	1.4
2	Sixantphos**47a**	108	81	94.3	35	4.9
3	Xantphos **47b**	111	187	94.5	52	3.6
4	Nixantphos **47e**	114	160	94.9	69	3.7
5	Benzoxantphos **50**	121	343	96.5	50	1.6

P(CO/H_2) = 20 bar; Ligand/Rh = 5; substrat/Rh = 637; [Rh] = 1.0 mM; T = 80°C

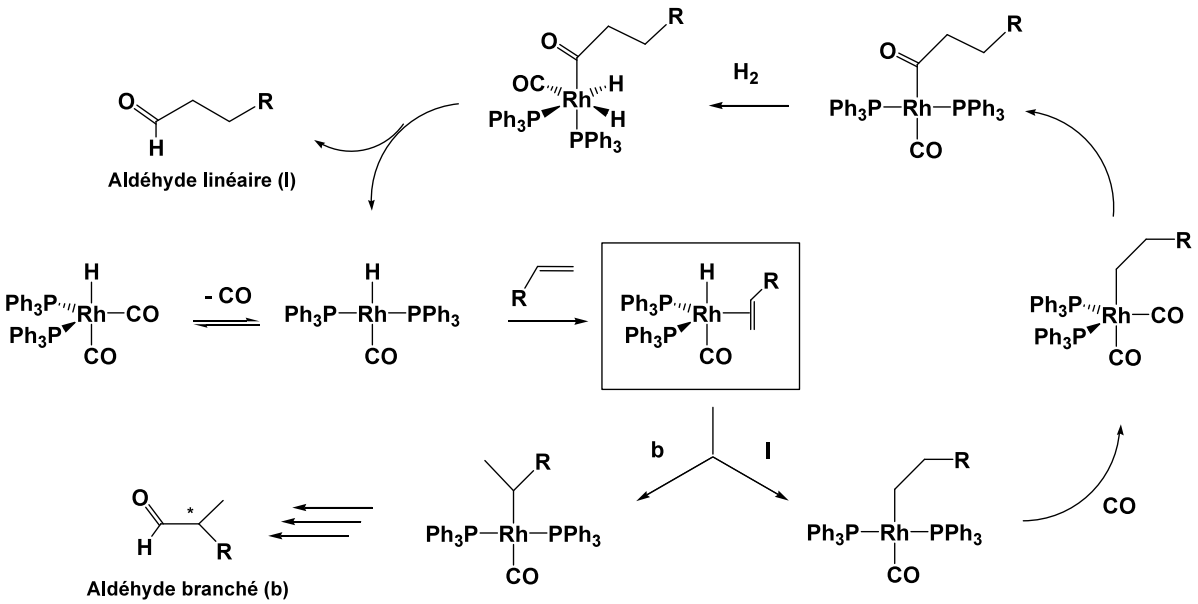
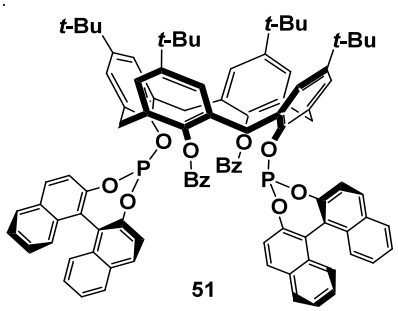
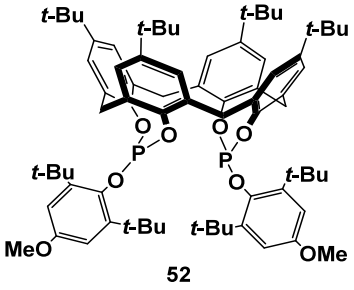


Schéma 8. Mécanisme d'hydroformylation d'oléfine terminale par le complexe $Rh(H)(CO)_2(PPh_3)_2$

[55] a) Kranenburg, M.; van der Burgt, Y. E. M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Organometallics* **1995**, *14*, 3081. b) van der Veen, L. A.; Boele, M. D. K.; Bregman, F. R.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Goubitz, K.; Fraanje, J.; Schenk, H.; Bo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11616. c) van der Veen, L. A.; Keeven, P. H.; Schoemaker, G. C.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Lutz, M.; Spek, A. L. *Organometallics* **2000**, *19*, 872.

L'étape clé du cycle est l'insertion migratoire de l'alcène dans la liaison métal-hydrure conduisant à l'intermédiaire Rh-alkyl. En limitant l'espace dans la sphère de coordination, l'intermédiaire linéaire, moins encombrant, est favorisé. Des ligands diphosphites dérivés du calix[4]arène ont ainsi été développés afin d'être les plus encombrant possible.[56,57] L'hydroformylation du 1-octène avec des complexes contenant les ligands **51** et **52** conduit à des rapports linéaire sur branché (l/b) respectivement de 80 et 200.





L'encombrement stérique permet également d'inverser la régiosélectivité de cette réaction qui est électroniquement dépendante du substituant de la double liaison. Celui-ci va plus ou moins stabiliser la charge partielle du carbone lié au rhodium dans l'intermédiaire Rh-alkyl (Figure 6). Dans le cas d'un substituant électroattracteur, l'intermédiaire branché est stabilisé ; cependant, l'hydroformylation du styrène par un complexe de rhodium contenant le ligand **51** est favorable au produit linéaire.[56]

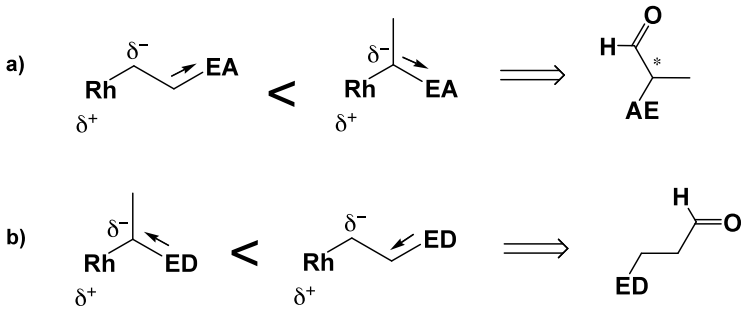


Figure 6. Stabilité relative des intermédiaires Rh-alkyl branché et linéaire en catalyse d'hydroformylation d'alcènes terminaux a) avec un groupement électroattracteur (EA); b) avec un groupement électrodonneur (ED).

Le contrôle de la régiosélectivité par l'encombrement stérique a également été observé en hydroxycarbonylation du styrène par le palladium pour laquelle l'augmentation de l'angle de coordination contraint l'insertion du styrène dans la liaison Pd-H pour conduire préférentiellement à l'intermédiaire Pd-alkyl linéaire.[58]

[56] Séméril, D.; Jeunesse, C.; Toupet, L.; Matt, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5810-5814.
[57] Paciello, R.; Siggel, L.; Röper, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1920-1922.
[58] Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 895-904.

I.2.1.3. Ligands à grand angle de coordination

L'encombrement stérique jouant un rôle déterminant sur les mécanismes catalytiques, son contrôle et sa prise en compte dans l'élaboration de ligands ont vu le développement de ligands très encombrants possédant un angle de coordination ≥ 110°. Le pionnier dans ce domaine est sans conteste van Leeuwen qui y a consacré de nombreux travaux, en particulier avec la série des XantPhos. Coordinés au palladium, ces ligands permettent d'obtenir exclusivement le produit linéaire d'alkylation de l'acétate de 2-hexényle (Schéma 9).[59] D'après les études de Trost sur « l'effet de poche » de diphosphines, que l'on peut assimiler à une variation de l'angle de coordination, l'attaque nucléophile est orientée sur la position de l'allyl la plus accessible.[60] Le diphosphite **51** fortement structurant conduit majoritairement au produit linéaire en limitant l'accès au groupement allylique. [35]

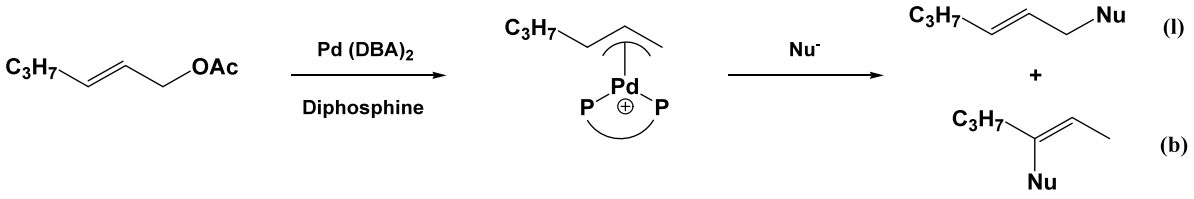


Schéma 9. Alkylation allylique de l'acétate de 2-hexényl par le palladium.

L'utilisation d'un template (ou gabarit) macrocyclique constitue une méthode efficace pour synthétiser des ligands à grand angle. La fonctionnalisation de la partie inférieure du calix[4]arène a été largement exploitée avec généralement de bons résultats.

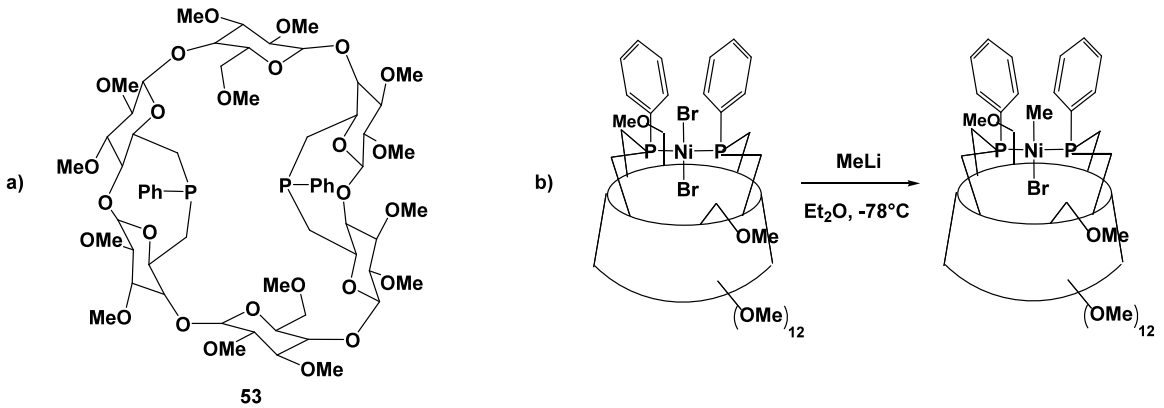


Figure 7. a) TransDIP ; b) Complexe en *trans* de Ni(TransDIP)Br_2.

[59] Kranenburg, M.; van der Burgt, Y. E. M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 155.
[60] Trost, B. M.; Murphy, D. J. *Organometallics* **1985**, *4*, 1143.

Des travaux récents de Matt sont consacrés à la synthèse de diphosphines dérivées de la cyclodextrine la TransDIP **53**.[61] L'angle de coordination large allié à la rigidité du macrocycle permettent une authentique complexation en *trans* des atomes de phosphore avec des métaux d^8 (Figure 7). Dans le cas des halogénures métalliques, un des fragments halogénés se situe à l'intérieur de la cavité ce qui le protège d'une substitution nucléophile par le méthyl lithium.

Une alternative aux synthèses « classiques » de ligands à grand angle réside dans le développement de ligands supramoléculaires. Par auto-assemblage de monophosphines ditopiques **54**, van Leeuwen a obtenu de bons résultats en hydroformylation du 1-octène catalysé par le rhodium (l/b = 21).[62] Les diphosphines sont préparées par complexation des monomères avec du zinc ou du titane puis le chélate ainsi créé est mis en présence du précurseur de rhodium ou de palladium (Schéma 10a).

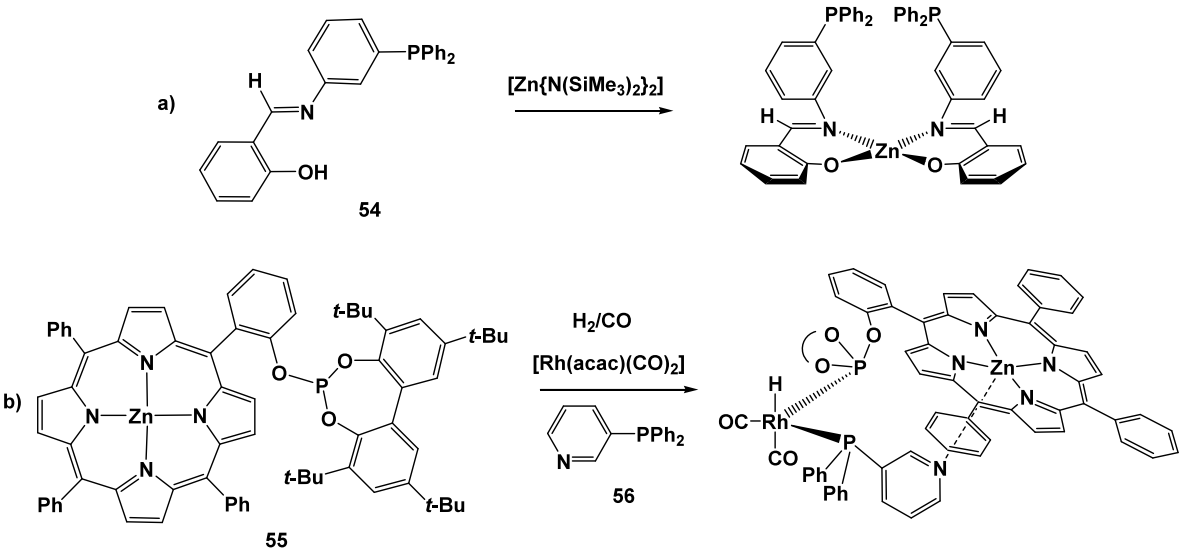


Schéma 10. Assemblage de ligands bidentates supramoléculaires a) par complexation de monophosphines ; b) au sein du milieu catalytique et formation de la SupraPhos.

Il est également possible de réaliser l'assemblage au sein du milieu catalytique. Ainsi la SupraPhos est préparée *in situ* par réaction d'un phosphite fonctionnalisé par une porphyrine de zinc **55** et de diphénylphosphinopyridine **56** en présence du complexe $Rh(acac)(CO)_2$ sous atmosphère de gaz de synthèse (H_2/CO) (Schéma 10b).[63a]

[61] Armspach, D.; Matt, D. *Chem. Eur. J.* **2007**, *34*, 9448.
[62] Rivillo, D.; Gulyàs, H.; Benet-Buchholz, J.; Escudero-Adàn, E. C.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46,* 7247.
[63] a) Goudriaan, P. E.; Jiang, X. -B.; Kuil, M.; van Leeuwen, P. W. M. N.; Reek, J. N. H. *J. Chem. Soc.; Dalton. Trans.* **2009**, 1801. b) Jiang, X. -B.; Lefort, L.; Goudriaan, P. E.; de Vries, A. H. M.; van Leeuwen, P. W. N. M.;

Le système obtenu, très encombrant, permet d'obtenir majoritairement le produit linéaire d'hydroformylation du styrène et donne également de très bons résultats en hydrogénation par le rhodium,[63b] en alkylation allylique au palladium,[63c] ainsi qu'en hydroformylation asymétrique.[63d]

I.2.2. Effets électroniques

La densité électronique des atomes de phosphore joue un rôle tout aussi important que l'encombrement de ses substituants et le nombre d'atomes qui les sépare. Le ligand fournit des électrons au centre métallique mais doit également être capable d'en recevoir, ce qui est autant de conséquences sur la stabilité des différents intermédiaires du cycle.

I.2.2.1. Aspects mécanistiques

L'étape déterminante en hydrocyanation catalysée par le nickel est l'élimination réductrice du cyanure d'alkyl. La vitesse et le rendement de la réaction sont donc améliorés par l'emploi de ligands pauvres en électron qui vont faciliter cette étape.[64] De petits changements électroniques peuvent suffire dans certain cas ; ainsi l'activité catalytique de la Thixantphos **48** en hydrocyanation du 1-octène et d'ester d'acide gras ω-insaturé augmente avec le caractère électro-attracteur des groupements placés en position para des substituants phényles.[65]

De même, l'addition oxydante d'un réactif sur le métal dépend de la basicité des atomes de phosphore. Lors de la réaction de couplage croisé catalysée par des complexes de palladium, la vitesse d'addition de l'halogénure d'aryle est d'autant plus rapide que les ligands sont σ-accepteurs.[66] Ainsi une phosphine complexée électroniquement appauvrie facilitera l'élimination réductrice du produit, tandis qu'inversemment, une phosphine complexée électroniquement enrichie accélerera l'addition oxydante du substrat sur le métal.

---

de Vries, J. G.; Reek, J. N. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1223. c) Jiang, X-. B.; van Leeuwen, P. W. M. N.; Reek, J. N. H. *Eur. Chem. Commun.* **2007**, 2287. d) Goudriaan, P. E.; Jiang, X-. B.; Kuil, M.; Lemmens, R.; van Leeuwen, P. W. M. N.; Reek, J. N. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 6079.

[64] a) Casalnuovo, A. L.; RajanBabu, T. V.; Ayers, T. A.; Warren,T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9869. b) RajanBabu, T. V.;Casalnuovo, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6325. c) McKinney, R. J.; Roe, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5167. d) Keim, W.; Behr, A.; Lühr, H.-O.; Weisser, J. *J. Catal.* **1982**, *78*, 209. e) Backvall, J. E.; Andell, O. S. *Organometallics* **1986**, *5*, 2350.

[65] Goertz, W.; Keim, W.; Vogt, D.; Englert, U.; Boele, M. D. K.; van der Veen, L. A.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 2981.

[66] a) Jutand, A.; Moshleh, A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1810. b) Portnoy, M.; Milstein, D. *Organometallics* **1993**, *12*, 1655.

Les études systématiques de Tolman sur la nature des organophosphorés ont permis de définir et mesurer le paramètre électronique χ.[40] Il consiste en une mesure des effets cumulatifs des propriétés électrodonneurs et/ou électroattracteurs des groupements liés au phosphore (figure 8).

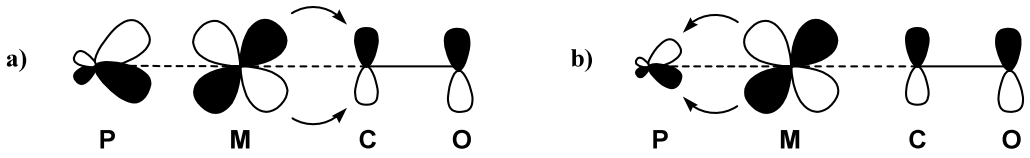
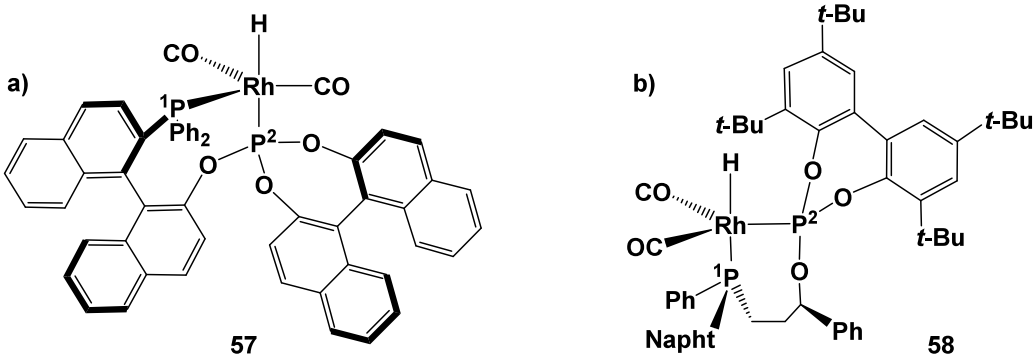


Figure 8. Effets électroniques des phosphores sur la stabilité d'un carbonyle complexé en *trans*.
a) Phosphine riche en électron -> rétrodonation sur le carbonyle; b) Phosphine pauvre en électron -> pas de rétrodonation sur le carbonyle

Une valeur élevée de χ signifie qu'une phosphine est pauvre en électrons et qu'elle sera fortement σ-accepteur ; tandis qu'à l'inverse une valeur faible de χ impliquera une phosphine riche en électron faiblement σ-accepteur. Dans le cas de l'hydroformylation, le phosphore va donc plus ou moins stabiliser les carbonyles par rétrodonation. C'est d'ailleurs en observant cet effet par spectroscopie IR en comparant les fréquences d'élongations symétriques des carbonyles dans un complexe standard de nickel que l'on mesure le paramètre électronique. Des ligands pauvres en électron (χ élevé) augmentent généralement la vitesse de réaction d'hydroformylation en facilitant la dissociation d'un carbonyle du précatalyseur puis l'addition non-oxydante de l'alcène.

La variation de densité électronique joue également un rôle sur le mode de coordination d'un ligand phosphoré. Brown et Kent ont montré que les triphénylphosphines du complexe $Rh(H)(CO)_2(PPh_3)_2$ sont en équilibre rapide entre les positions équatoriale et apicale (eq. eq./eq. ap.= 85 :15).[67] Ajuster l'angle de coordination de diphosphines ne suffit pas à rompre cet équilibre comme l'ont notamment montré les études sur les ligands XantPhos.[55b,c] Les analyses des orbitales moléculaires montrent que le caractère σ-accepteur (χ élevé) favorise une coordination équatoriale dans un complexe de type d^8ML_5, l'équilibre doit donc pouvoir être déplacé en ajustant la basicité du ligand.[68]

[67] Brown, J. M.; Kent, A. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, 1597.
[68] Rossi, A. R.; Hoffman, R. *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 365.



	phosphine			phosphinite			hydrure		
	$\delta(P^1)$ (ppm)	$J\{P^1\text{-H}\}$ (Hz)	$J\{P^1\text{-Rh}\}$ (Hz)	$\delta(P^2)$ (ppm)	$J\{P^2\text{-H}\}$ (Hz)	$J\{P^2\text{-Rh}\}$ (Hz)	$J\{P^1\text{-}P^2\}$ (Hz)	δ(H) (ppm)	J\{H-Rh\} (Hz)
57	26.92	23	119	184.86	160	182	40	-8.85	9.8
58	6.91	102	101	163.89	<2	237	24	-9.58	9.0

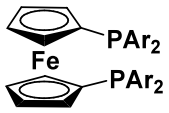
Figure 9. Exemples de complexes porteurs de ligands bidentates électroniquement dissymétriques entraînant une chélation fixe équatoriale apicale et leurs données spectroscopiques (C_6D_6).[69]

A la fin des années 90, plusieurs équipes ont synthétisé des ligands fortement dissymétriques afin de bloquer la chélation. Les analyses IR et RMN ont confirmé que le phosphore le plus basique se complexe majoritairement en position équatoriale, toutefois, les deux isomères eq. eq. et eq. ap. sont observés en solution.[70] A ce jour, l'un des meilleurs exemples de coordination « fixe » de catalyseur pour l'hydroformylation au rhodium a été réalisé par Takaya avec un ligand phosphine-phosphite chiral : la Binaphos.[71] Dans ce cas, le phosphite moins basique se retrouve exclusivement en position apicale de l'hydrure dans le complexe $Rh(H)(CO)_2$Binaphos **57** (Figure 9a). La variation de température entre 60 et -90°C ne modifie pas les signaux RMN ^{31}P ce qui signifie qu'il n'y a pas d'interchangements du ligand par pseudorotation comme cela a pu être observé avec d'autres ligands bidentates.[70b,c] Cet environnement rigide s'est avéré très efficace en hydroformylation asymétrique d'oléfines terminales.

[69] Deerenberg, S.; Kamer, P. C. J; van Leeuwen, P. W. N. M. *Organometallics* **2000**, *19,* 2065.
[70] a) Casey, C. P.; Lin Paulsen, E.; Beuttenmueller, E. W.; Proft, B. R.; Matter, B. A.; Powell, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 63-70. b) Buisman, G. J. H.; van der Veen, L. A.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Organometallics* **1997**, *16*, 5681-5687. c) Castellanos-Paèz, A.; Castillón, S.; Claver, C.; van Leeuwen, P. W. N. M.; de Lange, W. G.J. *Organometallics* **1998**, *17*, 2543-2552.
[71] Nozaki, K.; Sakai, N.; Nanno, T.; Higashijima, T.; Mano, S.; Horiuchi, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4413-4423.

I.2.2.2. Etudes et observations

A notre connaissance, la première étude sur l'influence de changements électroniques des ligands sur l'activité catalytique a été réalisée par Wilkinson qui observa que la fonctionnalisation des phényles de la triphénylphosphine par des groupements électrodonneurs augmentait la vitesse de réaction d'hydrogénation.[72] Les travaux sur les bis(diphénylphosphino)férrocène (ou dppf) substituées **49** ont montré que de petits changements électroniques affectent la régiosélectivité et la vitesse de réaction d'hydroformylation du 1-hexène (Tableau 5).[73] L'augmentation du paramètre électronique facilite la rétrodonation sur les atomes de phosphore ce qui a pour conséquence de stabiliser l'intermédiaire Rh-alkyl linéaire en atténuant la charge partielle du carbone lié au métal ; ceci étant à mettre en parallèle des facteurs cinétiques du cycle.



49

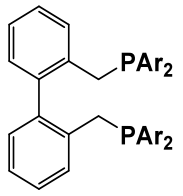
Tableau 5. Hydroformylation du 1-hexène par des complexes Rh-dppf fonctionalisés.

Entrée	Ar	χ_i (Ar)	Vit. Rel.	l (%)	b (%)	Isom. (%)
1	Ph	4.3	7.2	81	15	4
2	*p*-Cl-C_6H_4	5.6	9.3	87	8	5
3	*p*-F-C C_6H_4	6.0	13.7	89	6	5
4	*p*-CF_3 C_6H_4	6.3	13.8	92	2	6

1-Hexène ; T = 110°C ; $P_{CO} = P_{H2} = 4$ bar; $\chi(P(R_i)_3) = \Sigma\chi_i$.[23]

Une étude, parmi les plus pertinentes sur l'influence de la densité électronique, concerne le ligand bidentate qui a longtemps été le plus efficace en hydroformylation d'oléfine par le rhodium : la BISBI **59a**.[74] Développée par Devon pour Texas Eastman, elle permet la catalyse d'hydroformylation du propène avec un rapport l/b de 25 et un TOF de 4000 (mol. Rh. $mol^{-1}.h^{-1}$) ; seule la triphénylphosphine permet une catalyse plus rapide mais elle est moins sélective et nécessite beaucoup plus de ligands (PPh_3:Rh = 124 contre BISBI :Rh = 2,4).

[72] O'Connor, C.; Wilkinson, G. *Tetrahedron Lett*. **1969**, *18,* 1375.
[73] Unruh, J. D.; Christenson, J. R. *J. Mol. Catal.* **1982**, *14,* 19.
[74] Devon, T. J.; Phillips, G. W.; Puckette, T. A.; Stavinoha, J. L.; Vanderbilt, J. J. U. S. Pat. 4,694,109, 1987 (Eastman Kodak); *Chem. Abstr.* **1988**, *108*, 7890.



59a Ar=C_6H_5; BISBI
b Ar=3,5-$(CF_3)_2$-C_6H_3

A noter que le *n*-butanal ainsi produit rentre dans la synthèse industrielle du 2-ethylhexanol (plastifiant, 2500t/an) pour lequel la plupart des groupes chimiques possèdent une unité de production (Schéma 11).

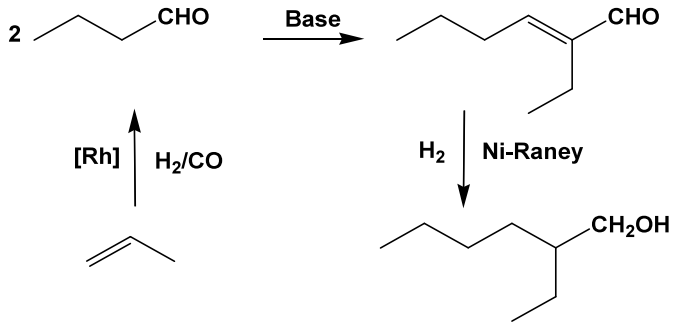


Schéma 11. Synthèse du 2-éthylhexanol.

Cette diphosphine démontre une étonnante flexibilité. Avec un angle de coordination naturel β_n=120°, la structure cristallographique du complexe Rh(H)$(CO)_2$BISBI présente un angle P-M-P de 125° tandis que dans les complexes équivalents de fer et de molybdène, ils sont respectivement de 152° et 104°.[75]

Avec un mode de coordination eq.eq., le complexe de rhodium contenant la BISBI permet de réaliser l'hydroformylation du 1-hexène avec un rapport l/b de 66. En fonctionnalisant les phényles par des groupements électroattracteurs CF_3 en position *méta*, la vitesse de réaction est multipliée par cinq et le rapport l/b double. Ceci confirme que dans la plupart des systèmes Rh-phosphine, la vitesse de réaction est proportionnelle à la concentration en oléfine et inversement en concentration de CO (une phosphine faiblement basique facilite la dissociation d'un carbonyle).

[75] a) Casey, C. P.; Whiteker, G. T.; Campana, C. F.; Powell, D. R. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 3376. b) Herrmann, W. A.; Kohlpaintner, C. W.; Herdtweck, E.; Kiprof, P. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 4271.

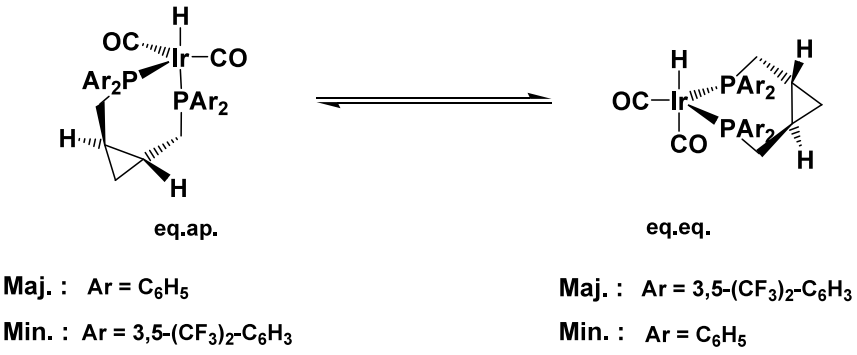
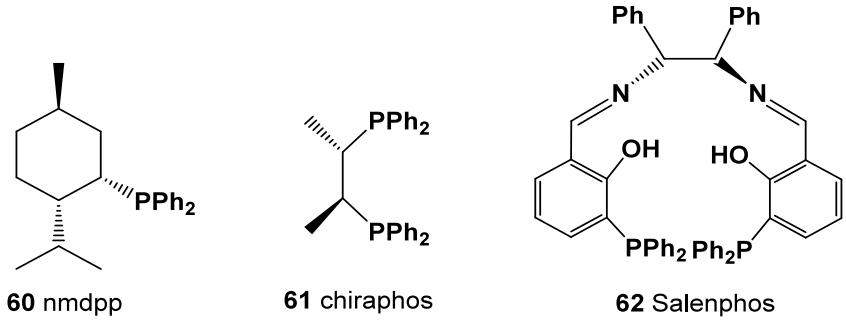


Schéma 12. Variation du mode de coordination d'une diphosphine en fonction de la densité électronique des atomes de phosphore.

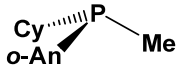
Les études de Casey ont également montré que l'appauvrissement électronique des atomes de phosphore pouvait faire varier le mode de coordination. Avec un angle naturel de 107°, la *trans*-1,2-bis-(diphénylphosphinométhyl)cyclopropane se complexe majoritairement de manière eq. ap. avec l'iridium (Schéma 12). En plaçant des groupements CF_3 en position 3 et 5 des phényles, la diphosphine adopte largement un mode de coordination eq. eq..

I.2.3. Induction asymétrique

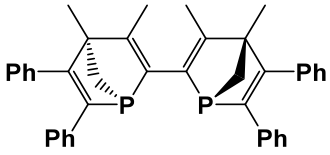
La catalyse asymétrique consiste en une transmission de la chiralité d'un complexe métallique à un substrat prochiral. L'information est portée par les ligands phosphorés soit par le squelette carboné **60-62**,[76] soit directement par l'atome de phosphore **63-65**.[77]



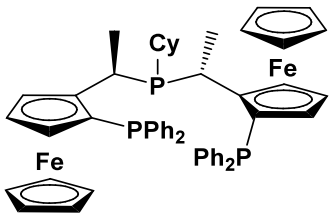
[76] *nmdpp*) Morrison, J. D.; Burnett, R. E.; Aguiru, A. M.; Morrow, C. J.; Philipps, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *33*, 1301-1303. *Chiraphos*) Fryzuck, M. B.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262. *Salenphos*) Kless, A.; Lefeber, C.; Spannenberg, A.; Kempe, R.; Baumann, W.; Holtz, J.; Börner, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14599.
[77] *Camp*) Lagasse, F.; Kagan, H.B. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 315-324. *Bipnor*) Mathey, F.; Mercier, F.; Robin, F.; Ricard, L. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *557*, 117. *Pigiphos*) Fadini, L.; Togni, A. *Chem. Commun.* **2003**, 30.



63 Camp



64 Bipnor



65 Pigiphos

Dans ce dernier cas, il faut rappeler que la barrière d'inversion est suffisament élevée (~ 35kcal.mol^{-1}) pour que la structure tétrahédrique du centre phosphoré porte la chiralité lorsque les substituants sont de nature différente.[78]

I.2.3.1. Aspects mécanistiques : hydrogénation d'alcènes fonctionnalisés

Depuis les travaux précurseurs de Wilkinson, la réduction d'oléfine par le dihydrogène est sans doute la réaction de catalyse homogène la plus étudiée. La version asymétrique a tout d'abord été développée avec des monophosphines chirales venant remplacer la triphénylphosphine dans le complexe $Rh(Cl)(PPh_3)_3$. Les très bonnes inductions obtenues avec la DIOP **23** puis la DIPAMP **24** ont encouragé la synthèse de ligands bidentates de symétrie C_2 comme la quasi-universelle BINAP **26** qui donne également de très bons résultats en hydrogénation, isomérisation, allylation et couplage croisé.[79]

Au niveau de l'hydrogénation de substrats fonctionnalisés, l'intérêt pour ce type de ligands se justifie par des considérations mécanistiques. Les études cinétiques et le suivi des intermédiaires réactionnels par IR et RMN ont permis d'avancer un mécanisme dit « dihydrure insaturé » A-B-C-D (Schéma 13).[80] Après hydrogénation du précurseur de Rh(I), le substrat se coordine réversiblement de manière bidentate (par l'alcène et un carbonyle), ce qui conduit à quatre adduits substrat-complexe de coordination différente. En utilisant un ligand de symétrie C_2, ceux-ci sont réduit à deux diastéréoisomères (ré et si) en équilibre et d'énergie différente ; pour l'exemple **B1** (face ré) est plus stable que **B2** (face si).

[78] Baechler, R. D. ; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 3090-
[79] Mc Carthy, M.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809.
[80] a) Landis, C. R.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1746. b) Halpern, J. *Science* **1982**, *217*, 401. c) Chan, A. S. C.; Pluth, J. J.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5952. d) Chan, A. S. C.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 838. e) Chan, A. S. C.; Pluth, J. J.; Halpern, J. *Inorg. Chim. Acta* **1979**, *37*, L477. f) Sun, Y. K.; Landau, R. N.; Wang. J.; Leblond, C.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1348.

Les études cinétiques montrent que le diastéréoisomère le moins stable **B2** (Schéma 13) réagit plus vite à l'addition de dihydrogène pour conduire au complexe dihydrure Rh(III) **C2**. L'insertion de l'alcène dans la liaison Rh-H apicale forme l'espèce Rh-alkyl **D2** qui, après élimination réductrice, conduit au produit hydrogéné (*R*) et régénère le complexe solvaté.

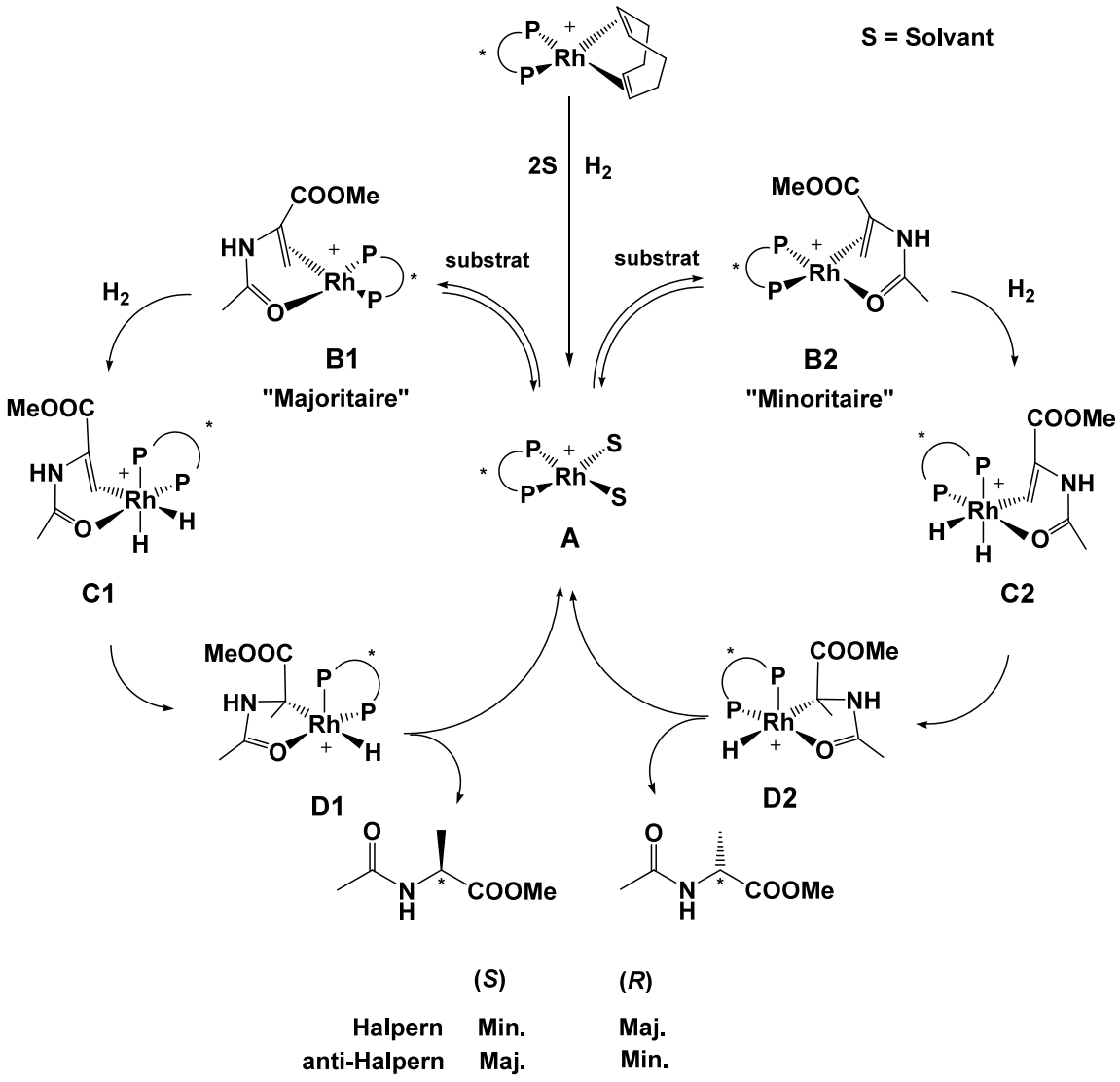


Schéma 13. Mécanisme d'hydrogénation asymétrique de Halpern dit « insaturé ».

L'énantiosélectivité est déterminée par l'oxydation irréversible des isomères en équilibre qui est également l'étape limitante du cycle. De nombreux exemples confirment ce mécanisme dit « insaturé » (ou mécanisme de Halpern).

Le débat mécanistique a été réouvert il y a dix ans par Imamoto avec des diphosphines riches en électron : les MiniPhos.[81] En effet, le catalyseur solvaté **A**, grâce à l'apport électronique du ligand, présente des affinités pour le dihydrogène ce qui conduit à un équilibre rapide entre deux diastéréoisomères dihydrures solvatés **E** (Schéma 14). L'addition d'alcène fonctionnalisé forme l'intermédiaire **C** puis l'énantiosélectivité est déterminée par l'insertion migratoire conduisant à l'espèce Rh-alkyl **D**. Ce mécanisme anti-Halpern ou « dihydrure », rendu possible grâce à des phosphines fortement basiques, a obtenu de très bons résultats sur plusieurs oléfines fonctionnalisées.

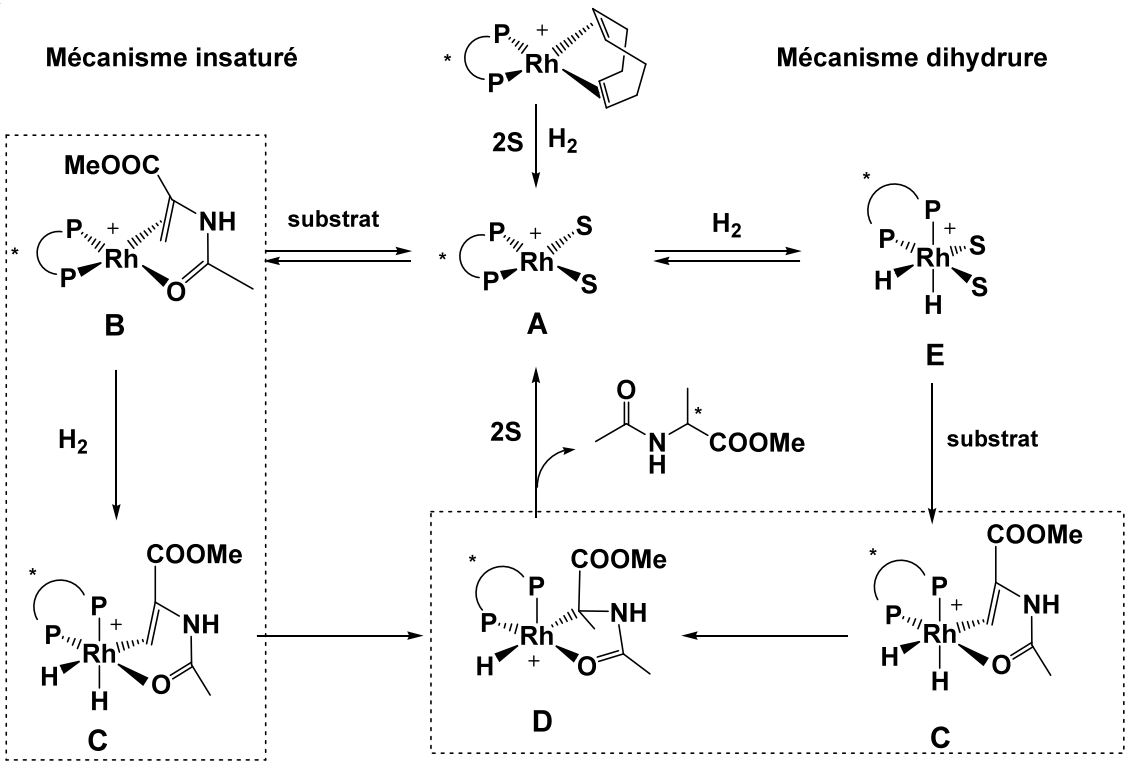


Schéma 14. Les deux mécanismes d'hydrogénation catalytique et leur étape stéréodéterminante.

Une approche alternative aux ligands de symétrie C_2 est basée sur l'utilisation de ligands fortement dissymétriques. Les propriétés électroniques des atomes de phosphore peuvent être suffisament différentes pour diriger et la coordination du ligand et celle du substrat (ex : Binaphos **57**). L'utilisation de ligands *P*-stéréogéniques permet de placer l'information chirale au plus près du centre réactionnel. D'excellentes inductions ont ainsi été obtenues en hydrogénation de l'α-acétamidocinnamate de méthyle avec les ligands aminophosphinephosphinite (ou AMPP **66**) dérivés de l'éphédrine **67** (Schéma 15).[82]

[81] a) Gridnev, I. D.; Higashi, N.; Asakura, K.; Imamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7183. b) Crépy, K. V. L.; Imamoto, T. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 79. c) Gridnev, I. D.; Imamoto, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 633.
[82] Darcel, C.; Moulin, D.; Henry, J-C.; Lagrelette, M.; Richard, P.; Harvey, P. D.; Jugé. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2078.

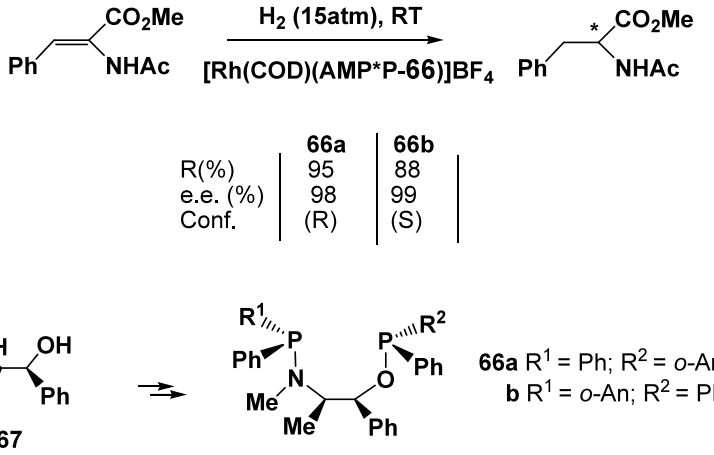


Schéma 15. Hydrogénation asymétrique de l' α-acétamidocinnamate de méthyle par des complexes Rh-AMPP.

Le grand angle de coordination et les substituants phényles des phosphores contraignent le substrat à se coordiner par le carbonyle au nord (Figure 10). Le phényle du cinnamate s'oriente alors en fonction des groupements au sud-est et sud-ouest par interactions électrostatiques afin de former un adduit avec l'hydrure en position équatorial. Il est ainsi possible de prévoir la configuration absolue du produit d'hydrogénation.

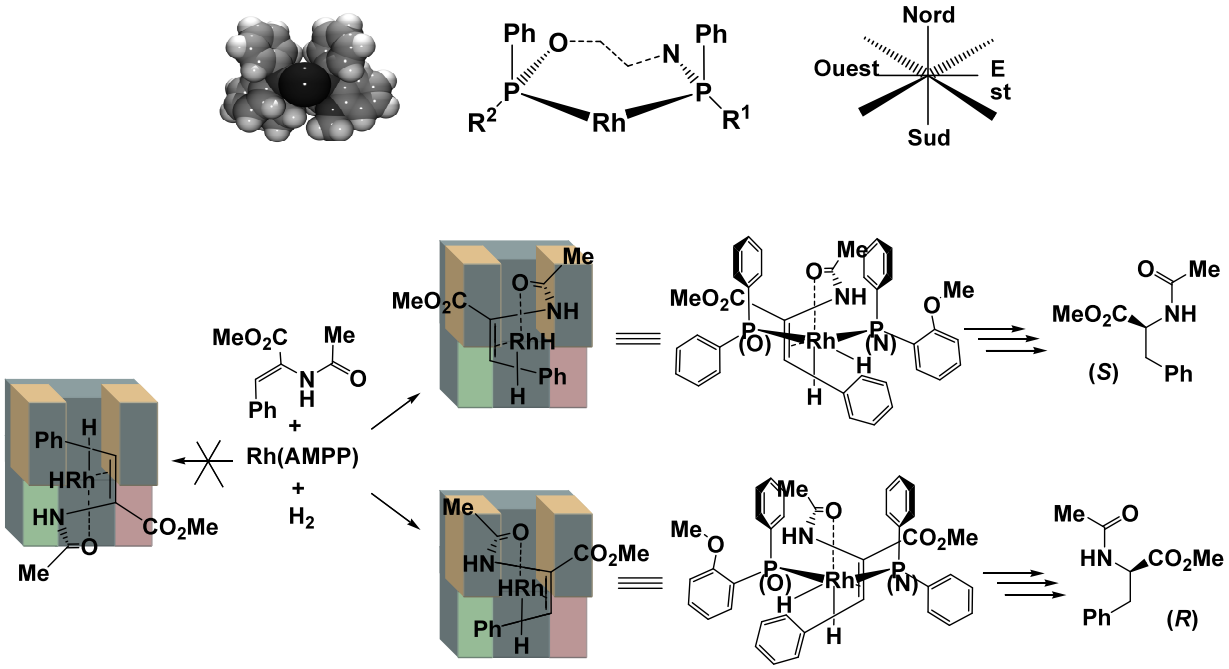


Figure 10. Orientation du substrat en fonction des groupements en position Sud-Est et Sud-Ouest.

I.2.3.2. Ligands P-stéréogéniques

La synthèse d'organophosphorés porteurs de la chiralité sur l'atome de phosphore est plus difficile que lorsqu'elle est portée par le squelette carboné. La grande affinité du phosphore pour l'oxygène les rend difficiles à manipuler et des mécanismes de rotations des subtituants propres à cet élément rendent ses dérivés racémisables à haute température. Les phosphines chirales ont longtemps été synthétisées par dédoublement du mélange racémique (Figure 11) avec un acide **68**,[83] un organoborane **69**[84] ou un complexe chiral **70**[85] mais également sous forme de sels de phosphonium **71**.[86]

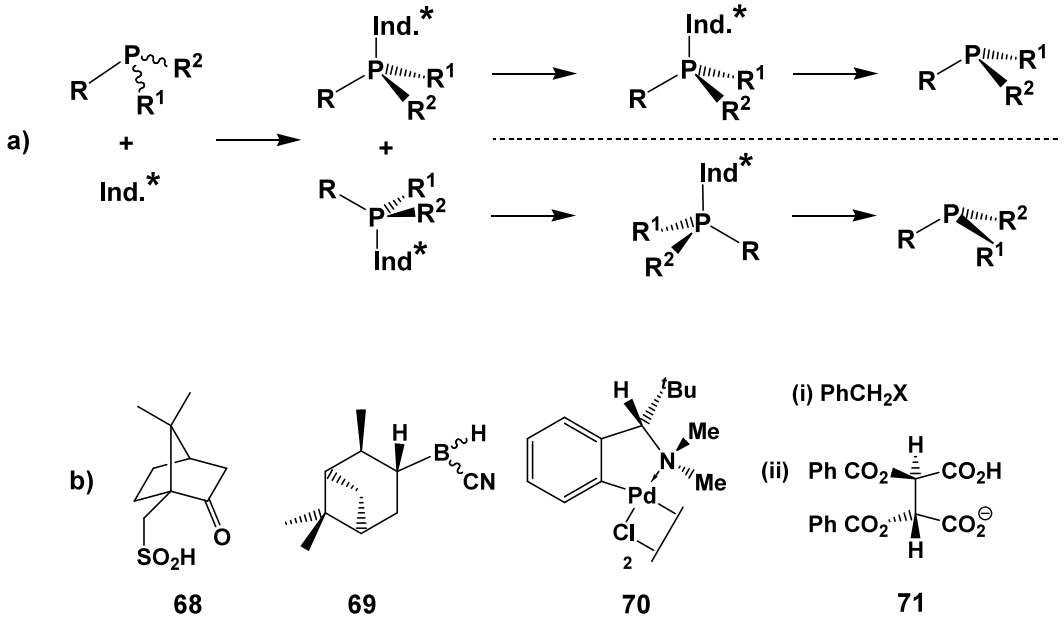


Figure 11. a) Schéma de principe de dédoublement de phosphines *P*-stéréogéniques; b) Inducteurs chiraux.

De nombreuses phosphines chirales P(III) ont été préparées en passant par un dérivé phosphorylé pentavalent. Une première approche consiste à obtenir un phosphore P(V) chiral lié de manière covalente à un auxiliaire optiquement pur.[87] Cette méthode a été utilisée par Knowles pour synthétiser la DIPAMP **24** (Schéma 16) : la réaction du phosphinate **72** avec l'*o*-anisylmagnésien forme la PAMP(O) **73** qui est dupliquée par couplage oxydant au cuivre, la DIPAMP **24** est obtenue par réduction avec le trichlorosilane.[23]

[83] Meisenheimer, J.;Lichtenstadt, L. *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 356.
[84] Wilke, S. B.; Roberts, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6254.
[85] Vedrenne, P.; Le Guen, V.; Toupet, L.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1090.
[86] a) Kumli, K. F.; Mc Ewen, W. G.; van der Werf, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 248. b) Horner, L.; Mentrup A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *646*, 65.
[87] Korpium, O.; Lewis, R. A.; Chickos, J.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4842.

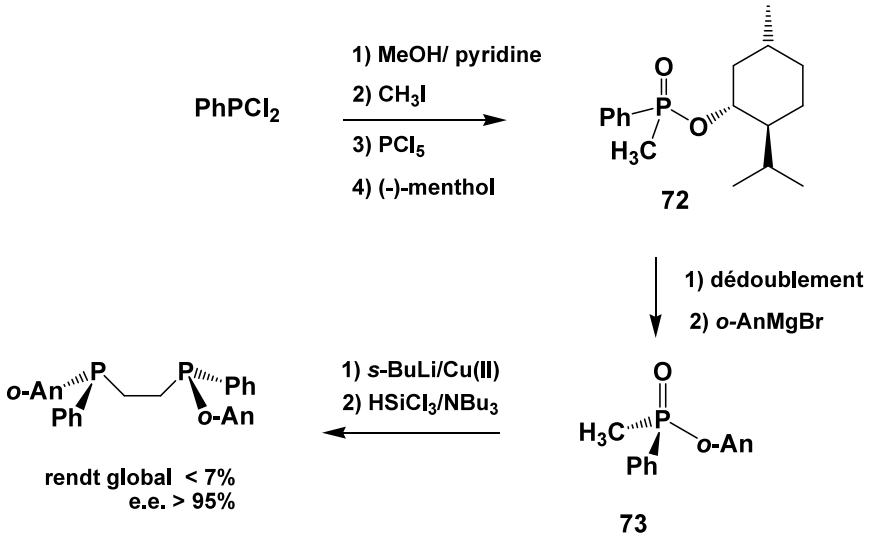


Schéma 16. Synthèse énantiodivergente de la DIPAMP **24**

Une seconde approche repose sur la préparation diastéréosélective d'un dérivé cyclique contenant le phosphore (Schéma 17). Jugé,[88] le premier, puis Suga,[89] se sont appuyés sur des auxiliaires chiraux, respectivement l'éphédrine et le butan-1,3-diol, pour introduire la chiralité sur l'atome de phosphore. La réaction d'un halogénure d'alkyl sur l'hétérocycle provoque un réarrangement de Mikaelis-Arbuzov avec une rupture régio- et stéréosélective de la liaison P-O (liaison primaire pour le butan-1,3-diol). Ce réarrangement s'opère avec rétention de configuration sur l'atome de phosphore. L'auxiliaire est ensuite retiré pour conduire à l'oxyde de phosphine avec d'excellents excès énantiomériques.

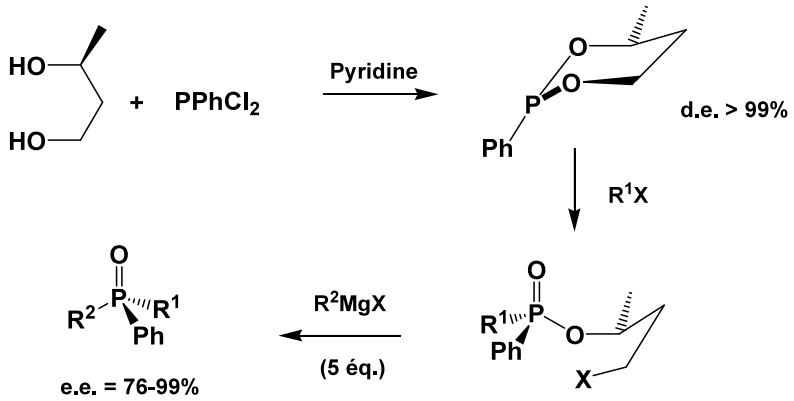


Schéma 17. Synthèse asymétrique d'oxyde de phosphines chiraux.

[88] a) Jugé, S. brevet international 25 18100 (1981). b) Jugé, S.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2783.
[89] a) Segi, M.; Nakamura, Y.; Nakagima, T.; Suga, S. *Chem. Lett.* **1983**, 913. b) Kato, T.; Kobayashi, K.; Masuda, S.; Segi, M.; Nakagima, T.; Suga, S. *Chem. Lett.* **1987**, 1915.

La synthèse de composés organophosphorés portant la chiralité sur l'atome de phosphore est toutefois devenu plus accessible par l'emploi du borane comme groupement protecteur (Schéma 18a). Les complexes ainsi formés sont stables à l'air, facilement purifiables et présentent une structure tétraédrique propice aux substitutions nucléophiles. La protection d'une phosphine par le borane et son retrait procède avec rétention complète de configuration.[90]

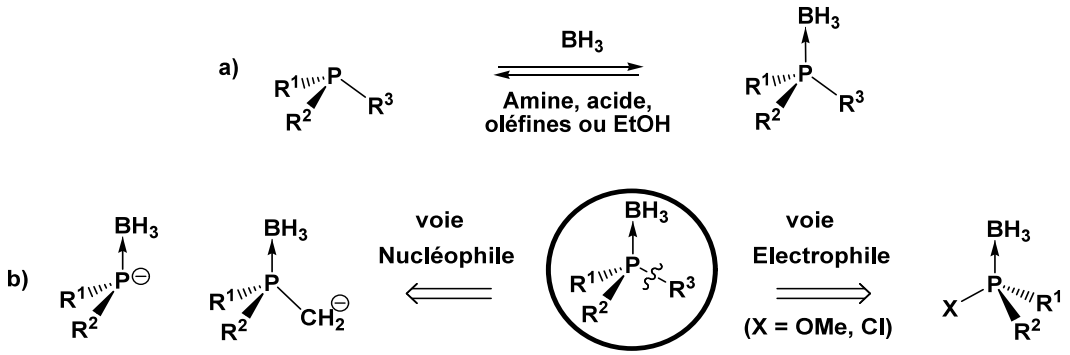


Schéma 18. a) Protection et déprotection de phosphines par le groupement borane ;
b) Méthodologies de synthèse de phosphines borane chirales.

Actuellement, il existe deux voies de synthèse stéréosélective de phosphines borane suivant que le synthon phosphoré est nucléophile ou électrophile (Schéma 18b). La première voie repose sur la déprotonation stéréosélective en α du phosphore de diméthylphosphine borane tertiaire **74** en présence de spartéine.[91] L'anion **75** ainsi généré peut réagir avec un électrophile (Schéma 19a, b) ou se coupler pour conduire à la diphosphine borane à pont éthano (Schéma 19c).

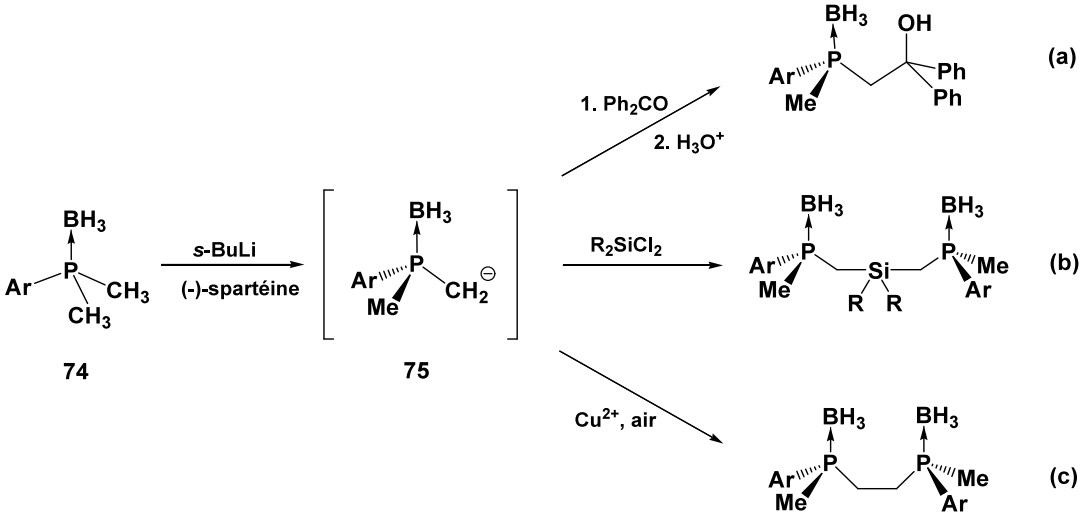


Schéma 19. Déprotonation énantiosélective de diméthylphosphines borane.

[90] a) Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Suzuki, N.; Sato, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5301. b) Imamoto, T.; Oshiki, T.; Onozawa, T.; Kusumoto, T.; Sato, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5244.
[91] Muci, A. R.; Campos, K. R.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc*. **1995**, *117*, 9075.

Récemment, Livinghouse a réalisé la réduction de phosphines borane **76** avec du naphtyl lithium pour obtenir, après neutralisation par le méthanol, des méthylarylphosphines borane secondaires optiquement pures **77** (Schéma 20).[92] Celles-ci peuvent être déprotonnées pour réagir avec différents électrophiles et conduire à des phosphines borane **78** avec des excès énantiomériques supérieurs à 98 %.

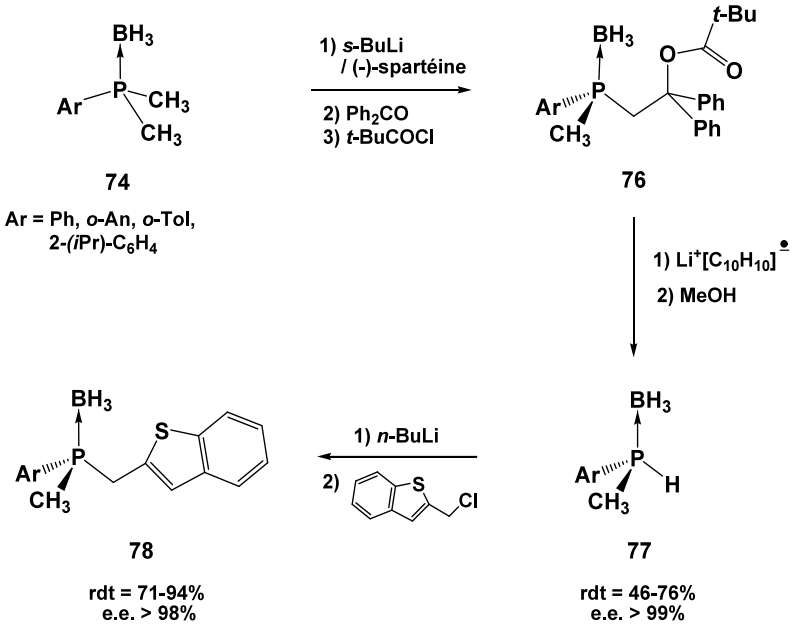


Schéma 20. Synthèse asymétrique de phosphine borane par déprotonation de phosphines borane secondaires.

Ces stratégies sont cependant basées sur l'utilisation de (-)-spartéine, composé naturel que n'existe que dans cette configuration. La stratégie développée au laboratoire permet de préparer les antipodes d'une même phosphine en modifiant l'ordre d'introduction des substituants. La méthodologie est basée sur la préparation diastéréosélective de complexes d'oxazaphospholidine borane **79** dérivés de la (+) ou de la (-) éphédrine **67** (Schéma 21).[93] L'addition d'un organolithien sur ce complexe provoque la coupure régio- et stéréosélective de la liaison P-O avec rétention de configuration sur l'atome de phosphore,[94] conduisant à l'aminophosphine borane **80** optiquement pure porteuse de substituants variés. Le bloc électrophile *P*-stéréogénique est obtenu après départ de la chaîne éphédrine par méthanolyse ou acidolyse formant respectivement un phosphinite borane **81** ou une chlorophosphine borane **82** avec inversion de configuration sur l'atome de phosphore.

[92] Wolfe, B.; Livinghouse, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1514.
[93] a) Jugé, S.; Genêt, J.-P. US Patent, US5043465, **1991**. b) Jugé, S.; Stephan, M.; Lafitte, J. A.; Genêt, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6357. c) Jugé, S.; Stephan, M.; Achi, S.; Genêt, J. P. *Phosphorus Sulfur and Silicon* **1990**, 267.
[94] Jugé, S.; Stephan, M.; Merdès, R.; Genêt, J. P.; Halut-Desportes, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 531.

Une grande variété de phosphines borane tertiaires **83** possédant des e.e. allant de très bons à excellents a été ainsi synthétisée par réaction avec des organolithiens (Figure 12).

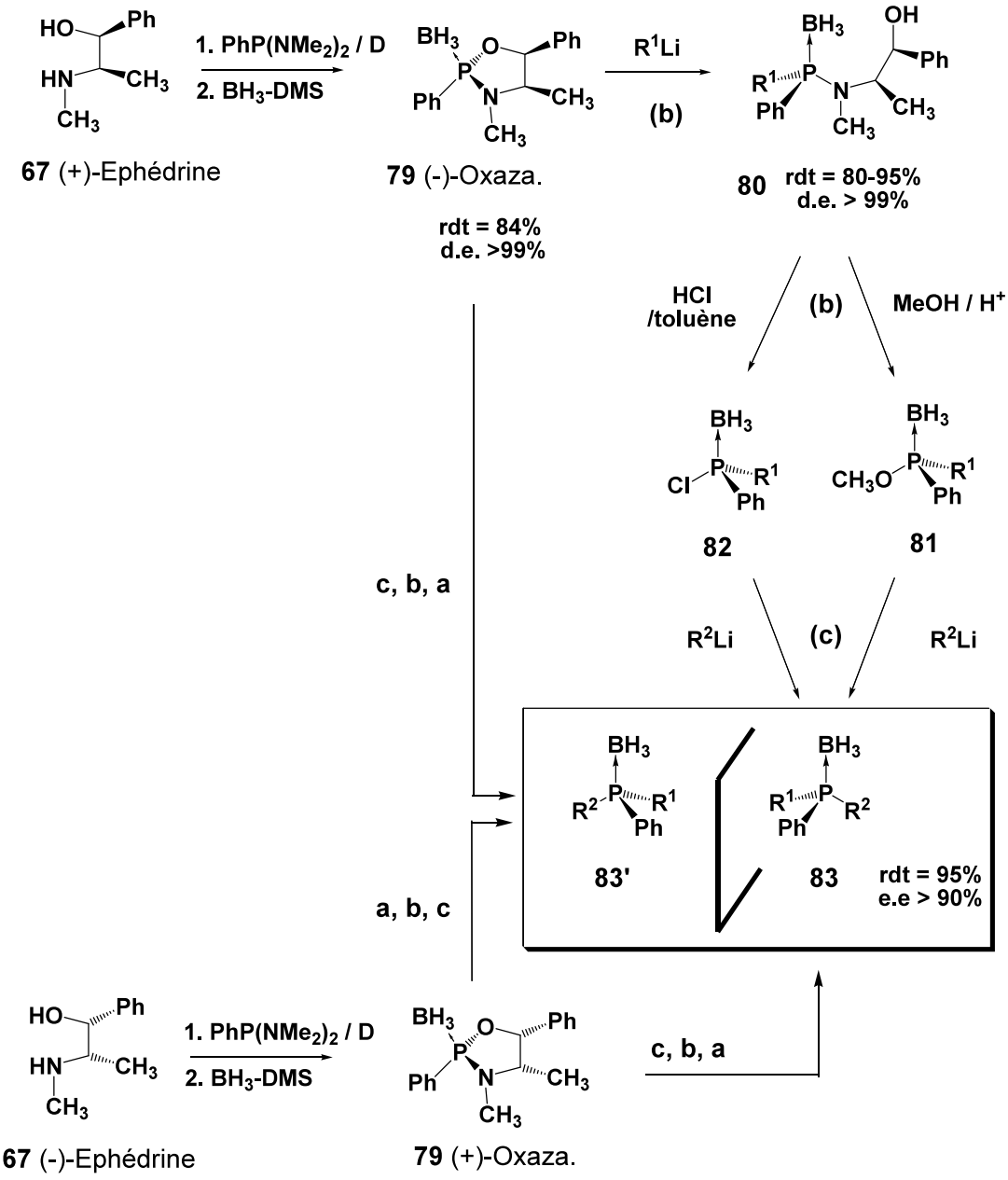


Schéma 21. Méthode éphédrine basée sur la synthèse diastéréosélective d'oxazaphospholidine borane.

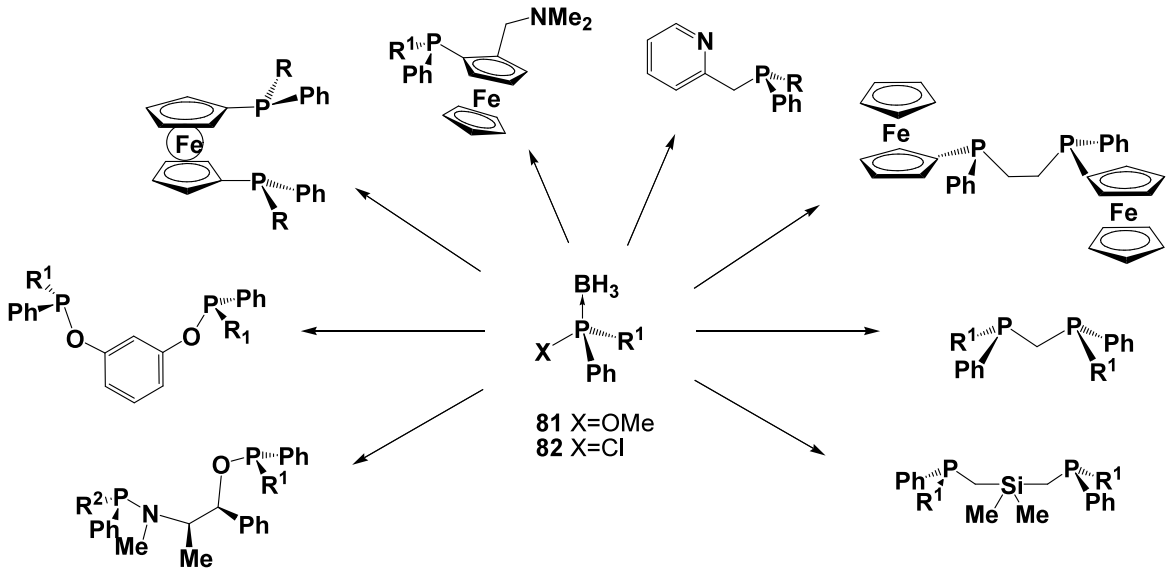


Figure 12. Exemples de mono- et diphosphines préparées grâce à la méthode dite « éphédrine ».[95]

Enfin, cette méthodologie permet également de préparer des phosphines borane secondaires **85** par échange halogène-métal sur la chlorophosphine **82** par du *tert*-butyl lithium puis neutralisation avec de l'acide acétique (Schéma 22). Le bloc nucléophile peut alors réagir après déprotonation avec différents substrats électrophiles dans des conditions « dures » (**a**) ou dans des conditions de transfert de phase (**b**).

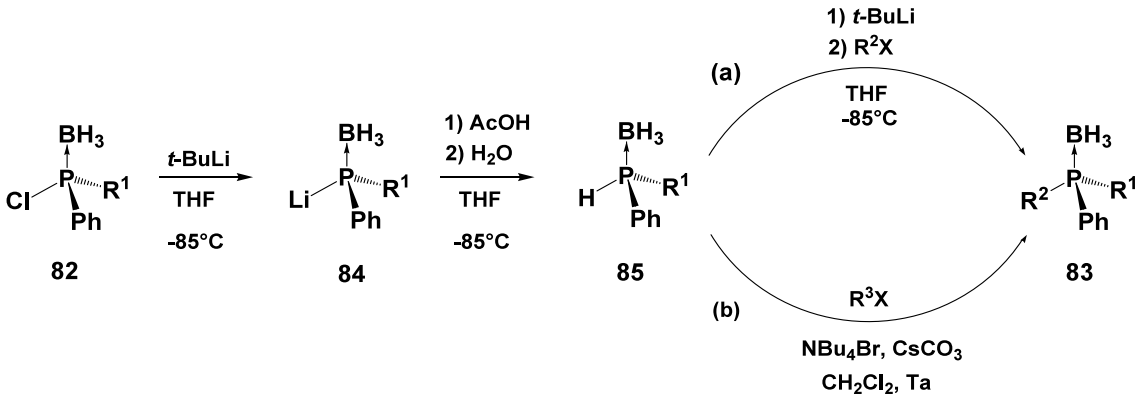
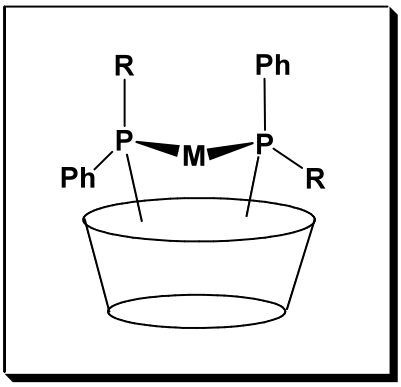


Schéma 22. Synthèse de phosphines borane par voie nucléophile. a) par déprotonation à basse température; b) en condition de transfert de phase à Ta.

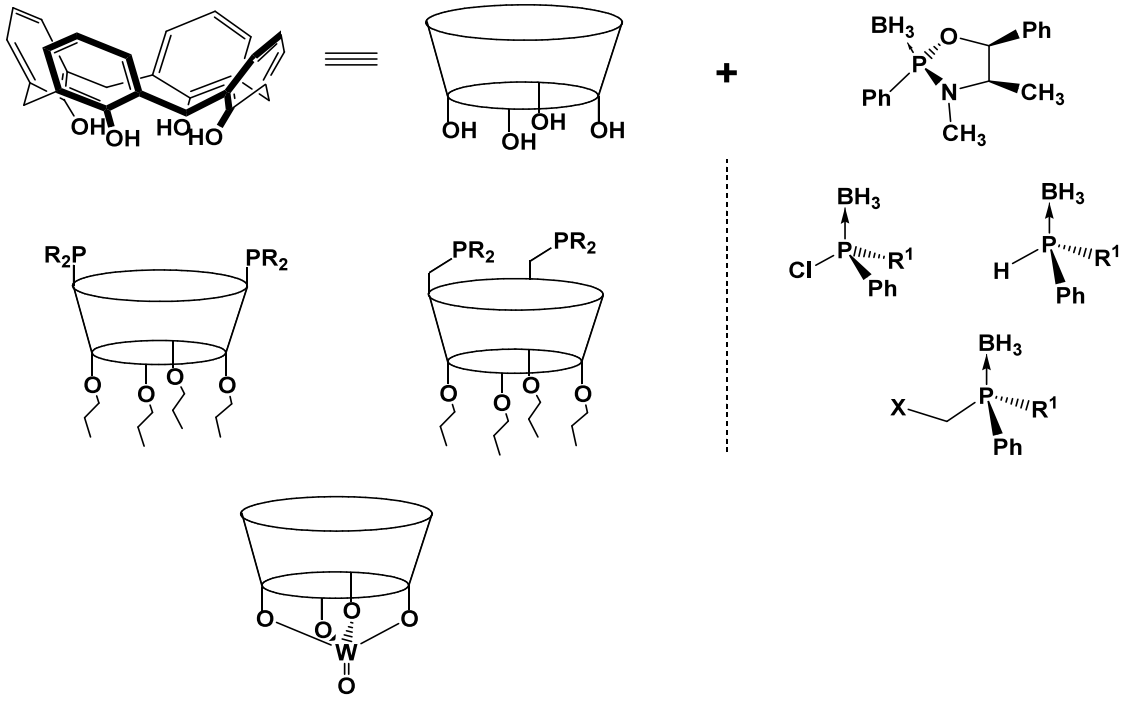
[95] a) Darcel, C.; Uziel, J; Jugé, S. *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis Synthsesis and Applications* **2008** Ed. A. Börner, Wiley-VCH, Weinheim ; b) Nettekoven, U.; Kamer, P.C.J.; Van Leeuwen, P. W. N. M.; Widhalm, M.; Spek, A.L.; Lutz, M *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3996 ; c) Maienza, F.; Wörle, M.; Steffanut, P.; Mezzetti, A.; Spindler, F. *Organometallics* **1999**, *18*, 1041; d) Kaloun, E. B.; Merdès, R.; Genêt, J. P.; Uziel, J.; Jugé, S. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *529*, 455; e) Bauduin, C.; Moulin, D.; Kaloun, E.B.; Darcel, C.; Jugé, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4293; f) Thèse C. Salomon **2010**, Université de Bourgogne.

Objectifs et Stratégies

Ce travail s'inscrit dans un démarche d'architecture moléculaire pour la catalyse asymétrique et s'appuie sur l'alliance de deux savoir-faire : la fonctionnalisation du calix[4]arène et la synthèse de ligands phosphorés *P*-stéréogéniques dans le but de préparer des ligands chiraux fortement structurants, applicables et modulables à différents procédés de catalyse asymétrique.



Le calix[4]arène offre une plateforme de choix pour l'élaboration de ligands, par son encombrement stérique mais également par son aspect cavitant. La fonctionnalisation de la partie supérieure a déjà été réalisée de multiple manière, notamment par l'équipe du Pr. Harvey à Sherbrooke. La rigidification du macrocycle par un oxyde métallique a également été mise à profit avec succès. D'un autre côté, la méthode éphédrine donne accès à plusieurs synthons *P*-stéréogéniques, électrophile ou nucléophile, en série complexé au borane.



Les synthèses de ligands mono et diphosphines ont été étudiées afin de placer l'atome de phosphore chiral à la fois sur la cavité du calix[4]arène et surélevé d'un pont carbone au dessus de celle-ci. Les synthèses ont été envisagées par création de liaison P-C mais également C-C par l'utilisation de complexe d'oxazaphospholidine borane ou des synthons *P*-chirogénique. Les propriétés des phosphanes *P*-stéréogéniques dérivés du calix[4]arène ont ensuite été étudiées dans différentes réactions de catalyse asymétrique.

Cette thèse se décline en deux chapitres. Dans un premier temps, les synthèses des différents ligands mono et bidentates dérivés du calix[4]arène sont décrites. Puis les ligands chiraux préparés sont mis à profit en catalyse asymétrique d'hydrogénation ou de substitution allylique.

Chapitre 1 :

Synthèse de ligands *P*-stéréogéniques dérivés du calix[4]arène

1.1. Le calix[4]arène

C'est lors d'études sur les résines polyphénoliques, en 1944, qu'un produit au point de fusion plus élevé a été identifié comme ayant une structure macrocyclique : le calixarène **89**.[96] Tombé en désuétude après sa découverte, ce n'est qu'au début des années 70 que la synthèse sélective de 3 à 16 unités phénoliques a été développée par Gutsche.[97] La synthèse actuelle du calix[4]arène est réalisée en trois étapes et un rendement global de 24% (Schéma 23). Tout d'abord, la condensation en milieu basique de formaldéhyde et de *p-tert*-butylphénol conduit à un oligomère **86** appelé précurseur. Un chauffage supérieur à 220°C dans l'éther phénylique provoque la cyclisation du précurseur en macrocycle de huit unités phénols et lorsque le solvant atteint son point d'ébullition (260°C), il se produit une réaction analogue à la mitose cellulaire où l'octamère cyclique **87** se scinde en deux pour conduire au 5,11,17,23-tetra-*t*-butylcalix[4]arène **88**. Les groupements *t*-butyl sont retirés par une réaction de rétro Friedel et Crafts réalisée en présence d'un excès de phénol et de chlorure d'aluminium. C'est par cette méthode que tous les ligands répertoriés dans ce manuscrit ont été préparés. A noter qu'il est également possible de synthétiser les calixarènes par synthèse convergente ou en ajoutant unité après unité mais les rendements sont bien inférieurs.[98]

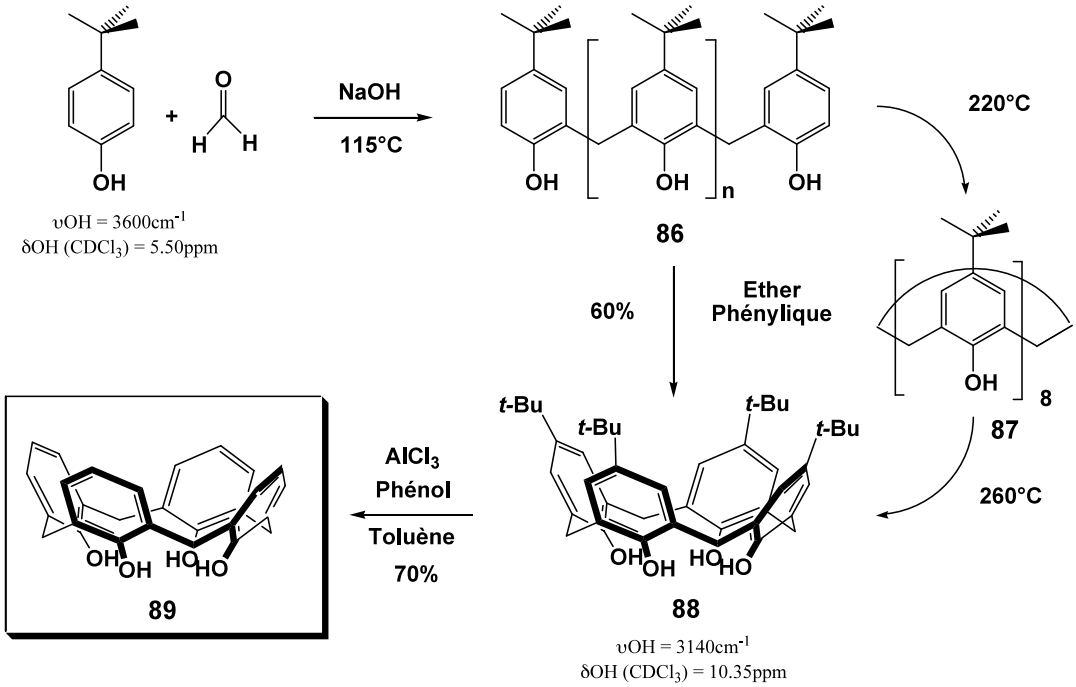


Schéma 23. Synthèse du calix[4]arène

[96] Zinke, A.; Ziegler, E. *Ber.* **1944**, *77*, 264.
[97] Gutsche, C. D. *Calixarenes Revisited, Monographs in Supramolecular Chemistry* (Ed.: Stoddart, J. F.), The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1998**.
[98] Hayes, B. T.; Hunter, R. F. *J. Applied Chem.* **1958**, *8*, 743.

A l'état solide, le *p-tert*-butylcalix[4]arène adopte une conformation dite *cône*.[99] Cette structure s'explique par l'établissement d'un réseau de liaisons hydrogène intramoléculaires dues à la proximité spatiale des différents groupes hydroxyles. Ceci se traduit par un fort déplacement vers les champs faibles du signal de l'hydroxyle et par un abaissement de la bande de vibration O-H en IR, par comparaison avec les valeurs spectroscopiques obtenues pour le *p-tert*-butylphénol.

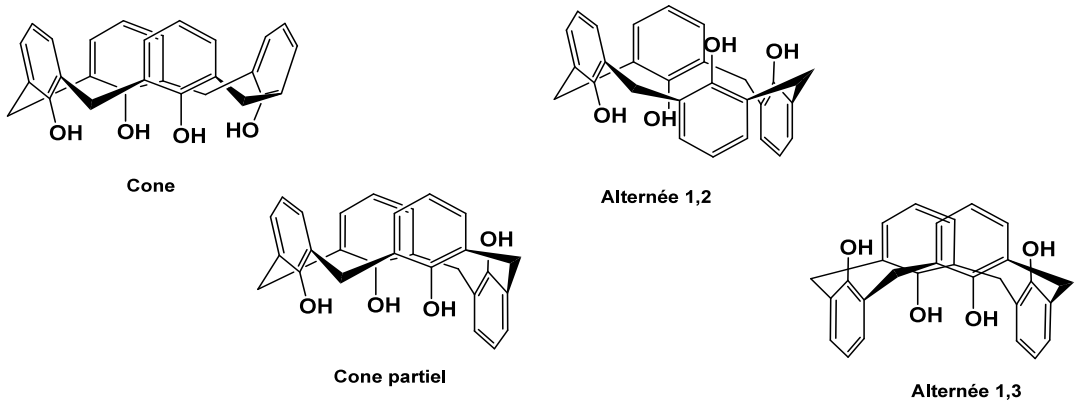


Figure 13. Les quatre conformations extrêmes du *p*-R-calix[4]arène.

Le squelette des calixarènes possède une grande flexibilité due à la libre rotation des unités phénoliques autour des ponts méthyléniques ($ArCH_2Ar$). Ainsi, les calix[4]arènes peuvent exister dans quatre conformations extrêmes, dites *cône*, *cône partiel*, *1,2-alternée*, *1,3-alternée* (Figure 13). L'introduction de groupes fonctionnels au niveau des atomes d'oxygène phénolique (bord inférieur) conduit à de nouveaux calixarènes dont la conformation dépendra des conditions expérimentales choisies. Les ligands décrits par la suite contiendront systématiquement des groupements propoxy afin de maintenir le macrocycle en conformation cône. Trois atomes de carbone forment la chaîne alkyl minimum pour empêcher le basculement *trans-annulaire* des unités phénoliques.

Tableau 6. Variations du spectre RMN ^1H en fonction de la conformation du calix[4]arène

Entrée	Conformation	Allure des signaux des CH_2 en RMN ^1H
1	Cône	Paire de doublets
2	Cône partiel	Deux paires de doublets (1:1) ou une paire de doublet et un singulet
3	1,2-alternée	Un singulet et deux doublets (1:1)
4	1,3-alternée	Un singulet

[99] Andretti, G. D.; Ungaro R.; Pochini, A. *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1979**, 1005.

L'analyse conformationelle, en solution, peut être réalisée grâce au déplacement chimique des atomes de carbone des ponts méthyléniques.[100] Lorsqu'un groupe méthylène ponte deux noyaux aromatiques orientés dans le même sens (*syn*), le déplacement de l'atome de carbone est situé entre 29 et 33 ppm. Pour deux unités phénoliques anti-orientées (*trans)*, le déplacement chimique du carbone est supérieur à 37 ppm. Il est également possible de déterminer la géométrie du macrocycle avec les déplacements chimiques des protons méthylèniques généralement situés entre 3 et 5 ppm. Le basculement des unités phénoliques change la symétrie du macrocycle ce qui se traduit par une variation du nombre de signaux observés (Tableau 6).

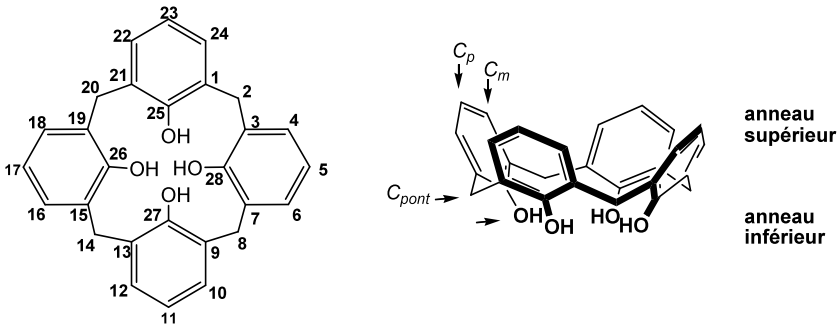
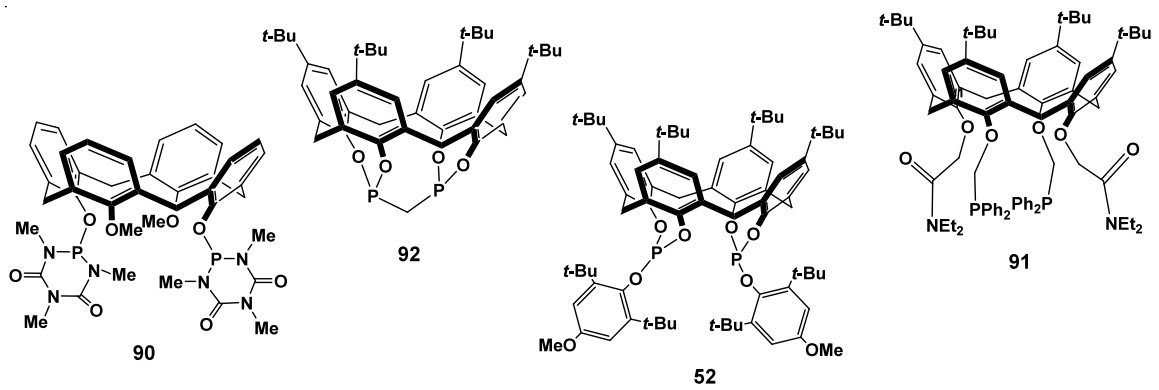


Figure 14. Nomenclature et fonctionnalisation du calix[4]arène.

Le calix[4]arène constitue une plateforme moléculaire à laquelle il est possible de greffer un grand nombre de fonctions chimiques au niveau de l'oxygène des phénols, en position *para* et *méta*, ainsi que sur les protons méthyléniques (Figure 14). La majorité des travaux menés sur ce macrocycle ont porté sur la fonctionnalisation de l'anneau inférieur par déprotonnation de une ou plusieurs fonctions hydroxy. Les dérivés organophosphorés préparés par cette méthode sont très variés. Les atomes de phosphore peuvent être placés directement sous la cavité (ex : **90**),[101a] sur des bras pendants (ex : **91**)[100b] ou encore pontants entre deux unités phénoliques (ex : **92**, **52**).[100b et 59]



[100] Jaime, C.; de Mendoza, J.; Prados, P.; Nieto, P. M.; Sanchez, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3372.
[101] a) Kunze, C.; Selent, D.; Neda, I.; Schmultzer, R.; Spannenberg, A.; Börner, A. *Heteroatom Chemistry* **2001**, *12*, 577. b) Wieser, C.; Matt, D.; Fischer, J.; Harriman, A. *J. Chem. Soc.*, *Dalton Trans.* **1997**, 2391.

Une approche intéressante a permis la synthèse de monophosphite dans lequel l'atome de phosphore ponte trois cycles aromatiques (Schéma 24).[102] La réaction de **88** avec la *tris*-(diméthylamino)phosphine conduit à l'espèce zwitterionique **93** qui donne par traitement avec le trifluoroacétate d'argent ou chauffage, le phosphite **94** en conformation *cône partiel*. L'alkylation de l'unité phénolique restante permet l'ajout d'un bras hémilabile et le retour à la conformation *cône*.[103]

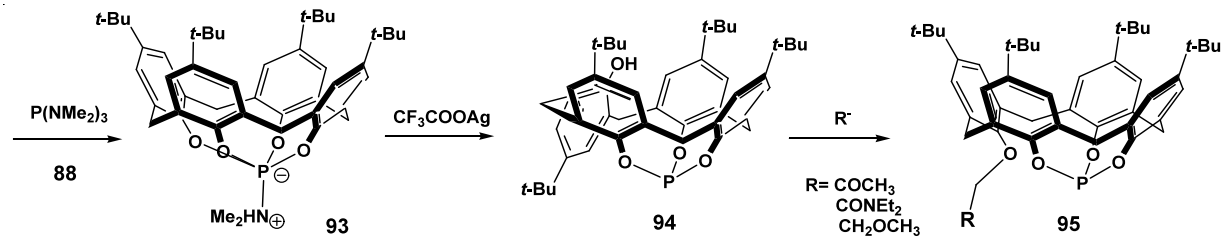


Schéma 24. Synthèse de monophosphite rigide sous la cavité du calix [4]arène.

La fonctionnalisation de l'anneau supérieur du calix[4]arène est réalisée principalement sur l'atome de carbone en position *para* à partir de dérivés halogénés. On distingue deux types d'organophosphorés suivant que l'atome de phosphore soit directement lié au macrocycle ou bien surélevé au dessus de celle-ci par un groupement méthyle ou méthoxy (**96**, **97**, Schéma 25). Ces derniers ont la particularité de pouvoir former des complexes binucléaires avec l'or, le ruthénium et le rhodium (ex : **98**).[104]

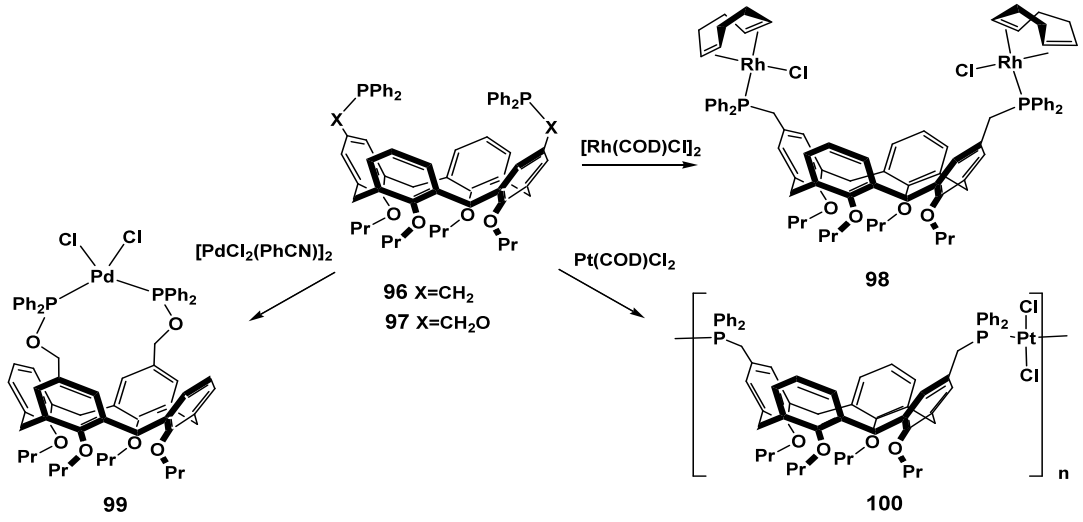


Schéma 25. Complexes formés avec les diphosphines surélevées au dessus de la cavité

[102] a) Khasnis, D. V.; Burton, J. M.; McNeil, J. D.; Santini, C. J.; Zang, H.; Lattman, M. *Inorg. Chem*. **1994**, *33*, 2657. b) Schevchenko, I; Zhang, H.; Lattman, M. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 5405. c) Khasnis, D. V.; Burton, J. M.; Lattman, M.; Zhang, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 562.

[103] Parlevliet, F. J.; Kiener, C.; Fraanje, J.; Goubitz, K. Lutz, M.; Spek, A. L.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans*. **2000**, 1113.

[104] a) Bagatin, I. A.; Matt, D.; Thönnessen, H.; Jones, P. G. *Inorg. Chem*. **1999**, *38*, 1585. b) Fang, X.; Scott, B. L.; Watkin, J. G.; Carter, C. A. G.; Kubas, G. J. *Inorganica Chimica Acta* **2001**, *317*, 276

Les complexes mononucléaires préparés avec ce type de phosphines sont de type *cis* et de symétrie C_2 (ex : **99**). Le fragment métallique se situe à la perpendiculaire de la cavité au dessus des ponts méthyléniques.[105] En solution, le plan P-M-P décrit un mouvement d'oscillation autour de l'axe du calix[4]arène. L'emploi de [PdClMe(COD)] et [$PtCl_2$(COD)] avec les ligands **96** et **97** conduit en revanche à la formation de polymères de coordination tels que **100**. Plusieurs oligomères ont également été rapportés avec la diphosphine **101** où l'atome de phosphore est lié directement à la cavité. Les complexes mononucléaires **102** peuvent adopter des géométries *trans* et *cis* (Schéma 26). [106]

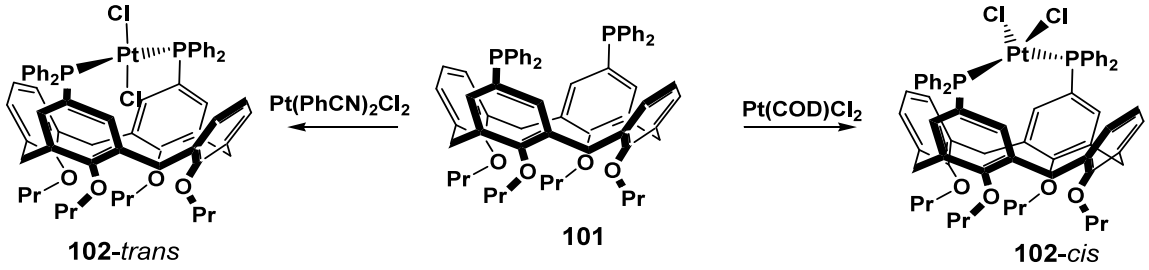
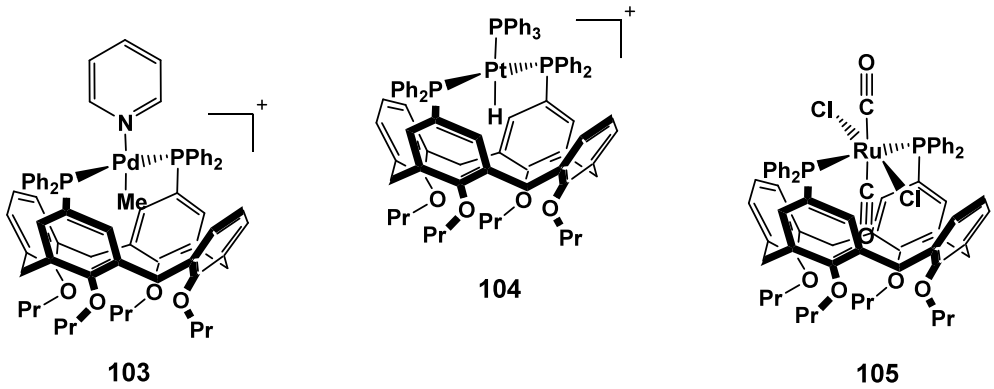


Schéma 26. Formation de complexes *cis* et *trans* avec la diphosphine **101**

Dans les complexes *trans*, le métal est positionné à l'entrée de la cavité tandis qu'un des fragments est orienté à l'intérieur. La structure cristallographique de **105** montre que l'unité Ru-CO est piégée au sein de la cavité. La distance de ce fragment à chacun des deux plans phénoliques n'est que de 2.75 Å, ce qui permet d'envisager l'existence d'une interaction entre le carbonyle et les noyaux aromatiques du calixarène. Ce type de composé ouvre potentiellement la voie à l'étude de réactions catalytiques au sein de la cavité du calixarène.[107]



[105] Evans, D. R.; Huang, M.; Fettinger, J. C.; Williams, T. L. *Inorg. Chem*. **2002**, *41*, 23, 5986.
[106] Lejeune, M.; Jeunesse, C.; Matt, D.; Kyritsakas, N.; Welter, R.; Kintzinger, J.-P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 1642.
[107] Wieser-Jeunesse, C.; Matt, D.; de Cian, A *Angew. Chem. Int. Ed*. **1998**, *37*, 20, 2861.

Les complexes chélates *cis* présentent un angle de chélation d'environ 100° à l'état solide ce qui est élevé pour une géométrie plan carré et indique l'existence d'une tension au sein du chélate. En solution, ces complexes donnent lieu à deux dynamiques distinctes. Le premier mouvement est un mouvement d'éventail du plan métallique, qui oscille de part et d'autre de l'axe du calixarène (Schéma 27). Il est lié à la respiration du coeur calixarénique qui tend à rapprocher puis écarter les groupements phénoxy qui se font face. Au cours de ce mouvement périodique, l'angle P-M-P subit une variation d'amplitude d'environ 20°.

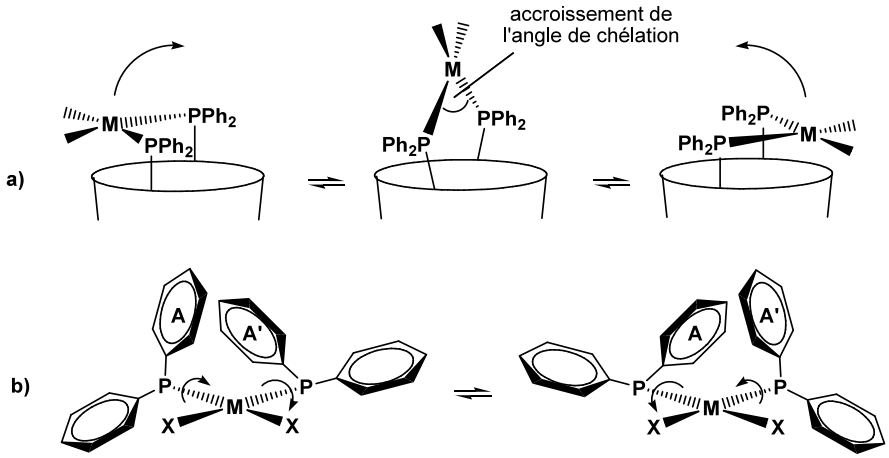
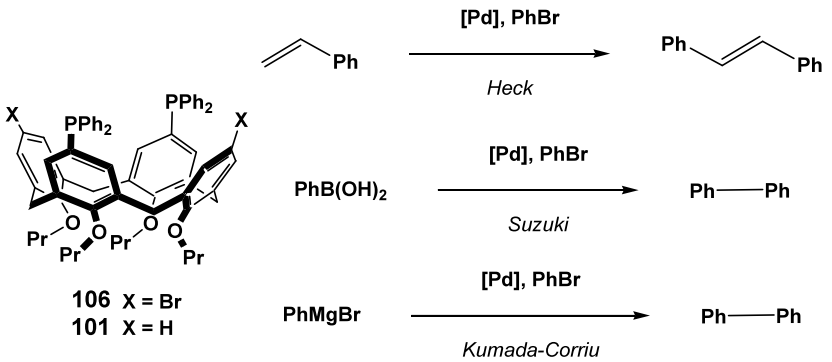


Schéma 27. Dynamique des complexes *cis* de la diphosphine **101**. a) balancement du fragment organométallique au dessus de la cavité ; b) oscillation des groupements PPh_2.

La seconde dynamique correspond à l'oscillation de chacun des groupes PPh_2 autour de la liaison P-M correspondante. Ce mouvement résulte probablement d'une répulsion stérique entre les noyaux PPh endo-orientés, A et A', qui viennent, à tour de rôle, occuper l'entrée de la cavité.[108] Ces ligands ont fait l'objet d'une étude catalytique pour les réactions de couplage croisé assistées par le palladium (Schéma 28).[109]



Conv. (%)	TON ($mol_{Prod}.mol_{[Pd]}^{-1}$)	
46	23	**106**
40	20	**101**
11	5	**PPh_3**
81	20	**106**
98	49	**101**
90	45	**PPh_3**
100	100	**106**
100	100	**101**
100	50	**PPh_3**

Schéma 28. Couplages C-C catalysés par des complexes *cis* du calix[4]arène ; Conversion après 1h.

[108] Takenaka, K.; Obora, Y.; Jiang, L. H.; Tsuji, Y. *Organometallics* **2002**, *21*, 1158.
[109] Sémeril, D.; Lejeune, M.; Jeunesse, C.; Matt, D. *J. Mol. Catal. A* **2005**, *239*, 257.

Un système bicatalytique « en tandem orthogonal » permet d'obtenir du polyéthylène linéaire basse densité (ou LLDPE) avec une polydispersité réduite et ne contenant que des ramifications éthyles (Schéma 29).[110] Le complexe de nickel **107** réalise tout d'abord la dimérisation de l'éthylène en 1-butène et *trans*-but-2-ène puis la présence de dichlorozirconocène **108** provoque la copolymérisation butène/éthylène. La teneur de butène incorporé peut être contrôlée par simple variation du ratio Ni/Zr ou en modifiant le temps de réaction du second catalyseur.

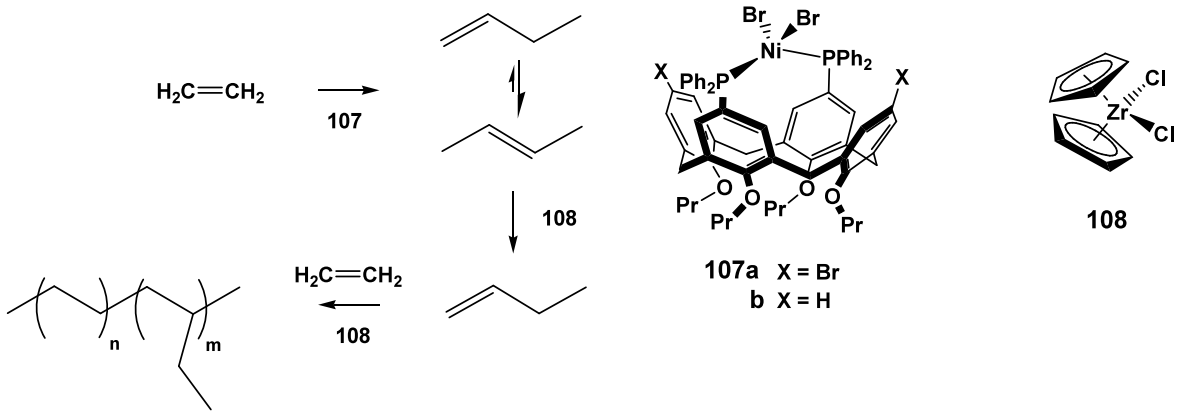
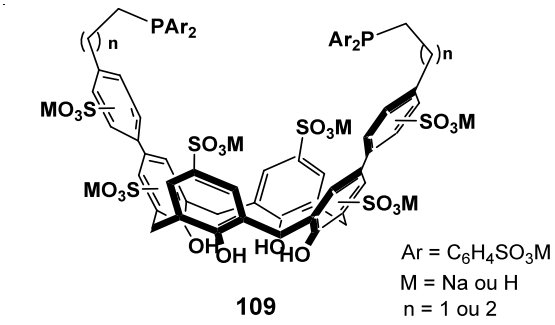


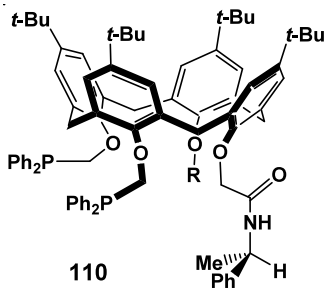
Schéma 29. Synthèse de LLDPE par un système bicatalytique en tandem orthogonal

Récemment, les diphosphines sulfonées **109** ont été mises à profit en hydroformylation de l'octène en milieu biphasique.[111] Celles-ci se sont avérées environ quatre fois plus efficaces que le mélange TPPTS/β-CD (TPPTS = triphénylphosphine trisulfonate, β-CD = β-cyclodextrine; TPPTS/β-CD), tout en conduisant aux mêmes sélectivités (*n* : *iso* = 1.7-3). Dans le système TPPTS/β-CD, la cyclodextrine a été utilisée pour réaliser le transfert du substrat vers la phase aqueuse. Avec les diphosphines **109**, l'utilisation d'un additif est superflue, le transfert de l'oléfine étant assuré par la cavité calixarène. A signaler que l'emploi de tels ligands autorise un recyclage efficace du catalyseur en fin de réaction sans perte d'activité ni de sélectivité lors de cycles ultérieurs.



[110] Sémeril, D.; Lejeune, M.; Matt, D. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 502.
[111] Shimizu, S.;Shirakawa, S.; Sasaki, Y.; Hirai, C. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2000**, *39*, 1256. b) Shirakawa, S.; Shimizu, S.; Sasaki, Y. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 777.

Peu d'exemples de catalyse asymétrique ont été rapportés.[112] Matt a envisagé des ligands **110** dont la chiralité est inhérente au macrocycle avec trois substituants différents sur les quatre unités phénoliques. L'induction asymétrique augmente avec la différence entre les groupements auxilliaires (Tableau 7).

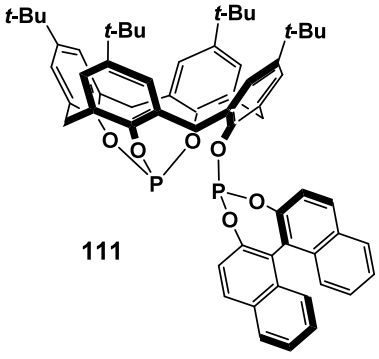


110

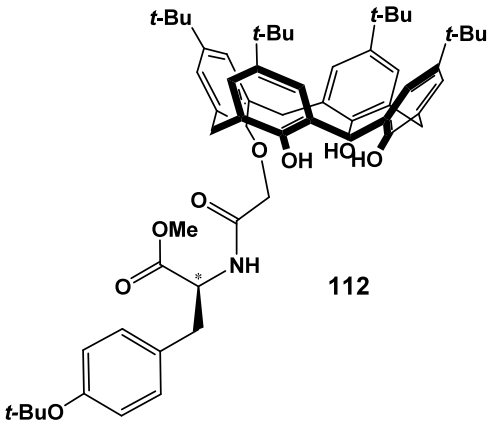
Tableau 7. Catalyse asymétrique utilisant le ligand calix[4]arène chiral **110**.

		Allylation Pd(Allyl-Me)110		Hydrogénation Rh(I)(nbd)110	
Entrée	R	e.e. (%)	TOF(h^{-1})	e.e. (%)	TOF(h^{-1})
1	H	67	30	48	2000
2	$SiMe_3$	45	30	25	1176
3	$CH_2C(O)NHCHMePh$	0	26	0	267

Par la suite, van Leeuwen a préparé un ligand diphosphite **111** dont l'un des atomes de phosphore est pontant à trois unités phénoliques. Des excès énantiomériques de 76% ont été atteints en hydrogénation asymétrique catalysée par le rhodium.



111



112

[112] a) Dieleman, C.; Steyer, S.; Jeunesse, C.; Matt, D.; Lutz, P.; Welter, R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans*. **2001**, 2508 ; b) Marson, A.; Freixa, Z.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwn, P. W. N. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4587.

A noter également que des inductions de 28% ont été obtenues en aldolisation de diènes par des complexes de titane (IV) porteurs de calix[4]arènes non phosphorés **112**, substitués par la L-tyrosine.[113] A notre connaissance, aucune étude de catalyse asymétrique n'a été rapporté avec des ligands chiraux dérivés du calix[4]arène et dont les atomes de phosphore se situent au dessus de la cavité.

1.2. Synthèse de mono et diphosphines P-stéréogéniques fonctionnalisées sur la cavité supérieure du calix[4]arène, substituant ou pontant.

Nous avons dans un premier temps cherché à placer un ou deux atomes de phosphore chiraux directement au dessus de la cavité. Dans le cas de mono ou diphosphines achiral, deux méthodes sont rapportées dans la littérature. Un dérivé mono, di **113** ou tétrabromé du calix[4]arène réagit avec du butyllithium, le mono ou le dianion générés sont mis en présence de chlorophosphine (Schéma 30a).[114] Les phosphines obtenues par cette voie s'oxydent rapidement pendant leur purification aussi sont-elles généralement oxydées, isolées et puis réduites avant de réagir avec un complexe métallique. Plus récemment, une méthode de phosphorylation d'aromatiques décrite par Tavs[115] a été adapté aux calixarènes (Schéma 30b).[116] En faisant réagir à haute température un dérivé du calixarène bromé sur la partie supérieure avec le diphénylphosphinite d'éthyle en présence de $NiBr_2$, on forme l'oxyde de phosphine correspondant **114** par réarrangement de Michaelis-Arbuzov. La phosphine P(III) **101** est ensuite obtenue par réduction avec le phénylsilane.

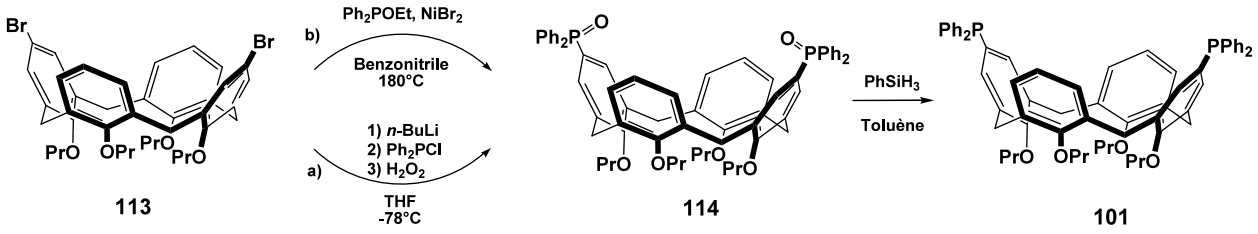


Schéma 30. . Synthèse de diphosphines achirales sur la partie supérieure du calix[4]arène.

La méthodologie développée au laboratoire permet d'utiliser deux blocs nucléophiles *P*-stéréogéniques permettant de placer un phosphore chiral directement sur la cavité du macrocycle par formation de liaisons P-C (Schéma 31).

---

[113] Gaeta, C.; De Rosa, M.; Fruilo, M.; Soriente, A.; Neri, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **2005**, *16*, 2333.
[114] Hamada, F.; Fukugaki, T.; Murai, K.; Orr, G. W.; Atwood, J. L. *J. Incl. Phenom*. **1991**, *10*, 57.
[115] Tavs, P. *Chem. Ber*. **1970**, *103*, 2428.
[116] a) Gloede, J.; Ozegowski, S.; Kockritz, A.; Keitel, I. *Phosphorus, Sulfur and the Related Elements*, **1997**, *131*, 141. b) Wieser-Jeunesse, C.; Matt, D.; de Cian, A. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1998**, *37*, 2861.

L'anion obtenu par échange halogène-métal à partir du dérivé bromé peut être mis en présence de chlorophosphine borane (Voie P-Cl). En faisant intervenir l'anion plus tôt dans la préparation de phosphine borane *P*-chiral avec la méthode éphédrine, il peut également réagir avec le complexe d'oxazaphospholidine borane pour conduire à l'aminophosphine correspondante (Voie P-N).

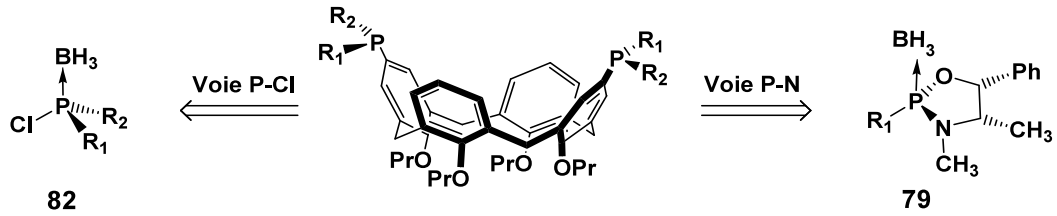


Schéma 31. Principe de synthèse de phosphines *P*-stéréogéniques sur la partie supérieure du calix[4]arène.

1.2.1. Préparation des dérivés bromés

La fonctionnalisation du cycle supérieur est rendue possible par une différenciation des unités phénoliques sur la partie inférieure de la molécule (Schéma 32).[117]

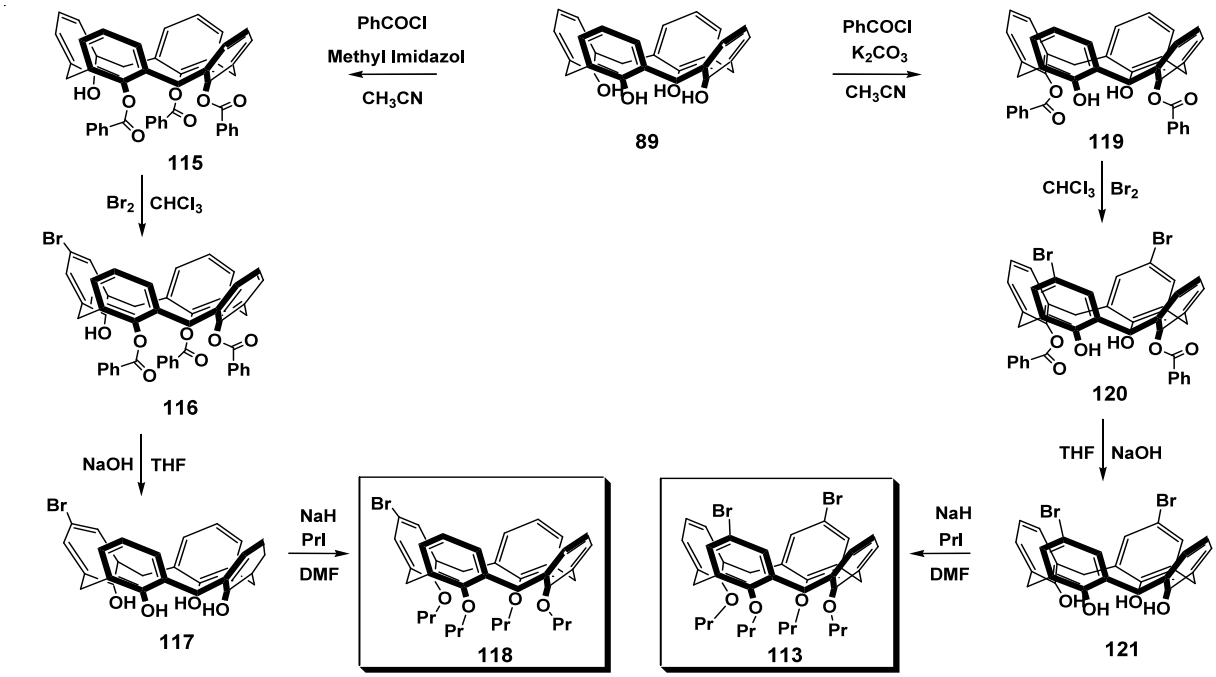


Schéma 32. Synthèses de précurseurs mono- et dibromé du calix[4]arène.

[117] a) Gagnon, J.; Vézina, M.; Drouin, M.; Harvey, P. D. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1439. b) Vézina, M.; Gagnon, J.; Villeneuve, K.; Drouin, M.; Harvey, P. D. *Organometallics* **2001**, *20*, 273.

L'esterification de deux ou trois des quatre fonctions hydroxyles par le chlorure de benzoyle en milieu basique dans l'acétonitrile diminue la réactivité de ces cycles aromatiques par rapport aux unités phénoliques restantes. Il est alors possible de bromer celles-ci sélectivement par un excès de dibrome dans le chloroforme. A noter que la déprotonnation du calix[4]arène par un équivalent de base conduit par dismutation au dianion en positions 1,3 (distale). Les fonctions esters sont ensuite retirées et les quatre unités phénoliques sont éthérifiées par du 1-iodopropane en présence d'un large excès d'hydrure de sodium. Par cette méthode les dérivés bromés sont obtenus avec un rendement global de 25 et 50% respectivement pour les dérivés mono-**118** et dibromo-**113** en position 1,3.

Le dérivé dibromé peut également être préparé en trois étapes sans passer par le diester (Schéma 33).[118] Par réaction à reflux avec le 1-iodopropane en présence d'un équivalent de carbonate de potassium, le composé dipropoxylé **122** est obtenu avec un très bon rendement. La bromation s'avère toutefois beaucoup plus délicate qu'avec le diester **119** et le produit de la réaction contient une grande quantité d'impuretés bromées qu'il n'est pas facile de retirer, y compris par chromatographie sur gel de silice. Les problèmes de purification diminuent considérablement le rendement global (<10% depuis le calix[4]arène **89**), aussi celle-ci n'a été utilisée qu'à quelques reprises.

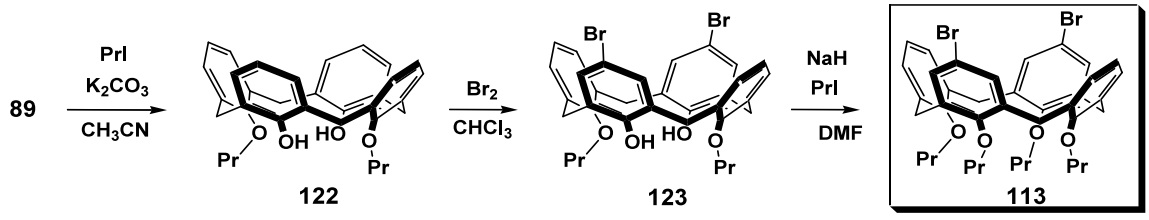


Schéma 33. Préparation du précurseur dibromé par propoxylation.

La complexation d'un métal avec une diphosphine supportée par le calix[4]arène de type 1,3 est essentiellement limitée par deux facteurs : la tension exercée par le macrocycle et l'oscillation permanente des unités phénoliques (même maintenu en conformation *cône*) qui favorisent la formation de polymères de coordination aux dépens des complexes monométalliques. Une des solutions consiste en la fonctionnalisation en positions 1,2 (proximale). La monodéprotonation du dérivé diester **119** provoque le déplacement de l'un des groupements benzoyle par transestérification (Schéma 34), l'anion formé ayant tendance à se stabiliser par liaison hydrogène avec un groupement phénol adjacent.

[118] Kim, S.; Kim, J. S.; Shon, O. J.; Lee, S. S.; Park, K. M.; Kang, S. O.; Ko, J. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 2906.

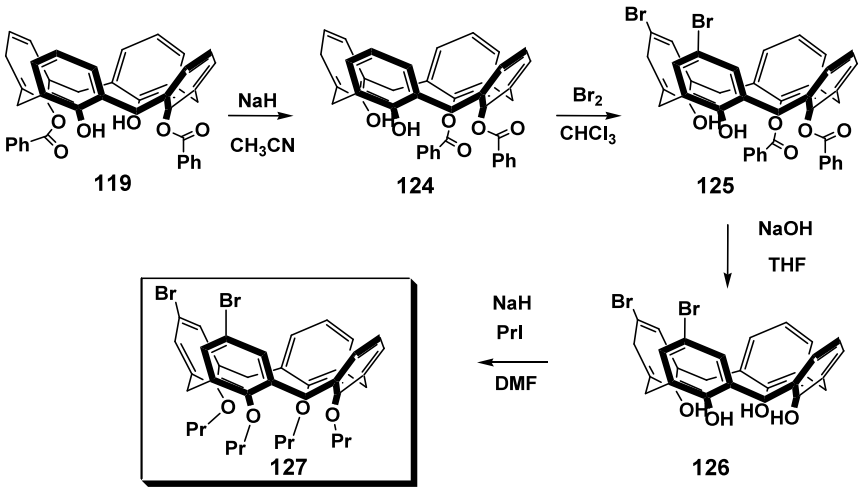


Schéma 34. Synthèse du 5,11-dibromo-25,26,27,28-tétrapropoxycalix[4]arène **127.**

L'inconvénient majeur de cette réaction réside dans le risque de saponification. Bien que moins performante qu'en position 1,3, la bromation est par la suite possible puis le macrocycle maintenu en conformation cône par ajout de groupements propoxyles. Le dérivé dibromé **127** peut également être préparé par réaction d'un excès de 1-bromopropane et d'hydure de sodium conduisant au dérivé dipropoxy **128** en position adjacente (Schéma 35).

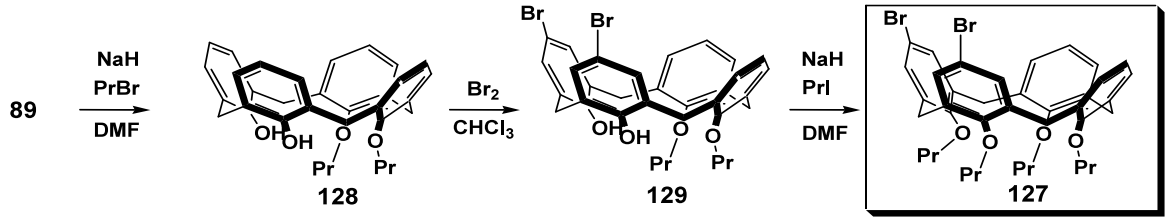


Schéma 35. Synthèse du 5,11-dibromo-25,26,27,28-tétrapropoxycalix[4]arène

Bien que cette fonctionnalisation de la partie supérieure soit très attrayante, de très nombreuses difficultés ont été rencontrées en reproduisant ces synthèses. Par conséquent, la synthèse de ce dérivé n'a pas été poursuivie.

1.2.2. Voie chlorophosphine borane

La chlorophosphine borane **82**, obtenue par acidolyse de l'aminophosphine **80** correspondante préparée à partir de la (-)-éphedrine (Schéma 21, Intro 2.3.2), est mis en présence de l'anion calix[4]arényl à -78°C (Schéma 36).

Le maintien du milieu réactionnel à basse température est essentiel afin d'éviter la déprotonation des ponts méthylènes (pKa ~ 32) et la formation de produits de dégradation.

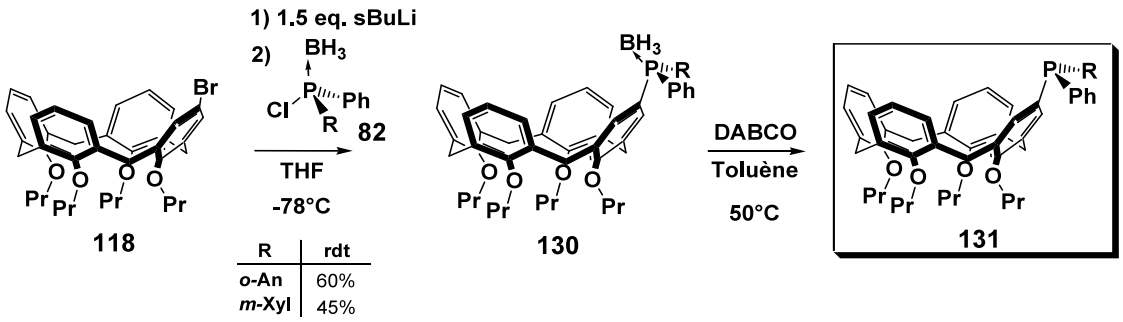


Schéma 36. Préparation de monophosphine *P*-stéréogénique **131**

La monophosphine borane **130a** porteuse du subtituant *o*-anisyl est ainsi obtenue avec un rendement de 60% (Figure 15). La structure cristallographique confirme que le macrocycle adopte une conformation *cône* aplatie ainsi qu'une orientation du groupement méthoxy à l'opposé de la liaison P-B.

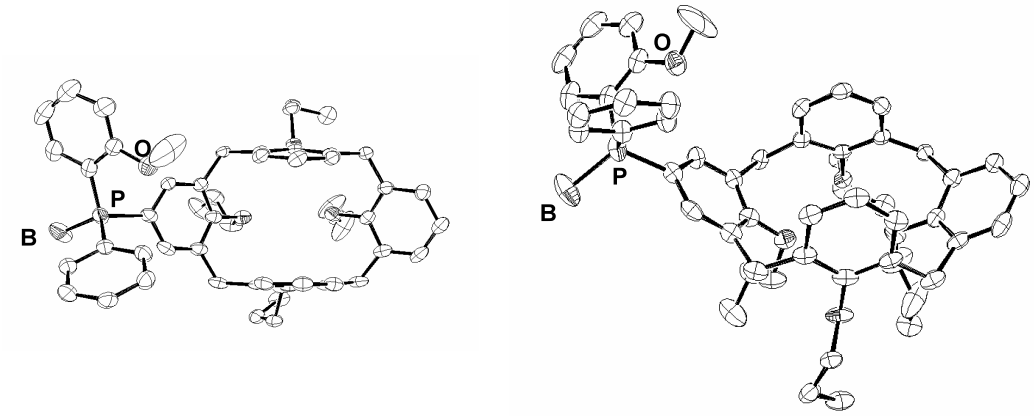
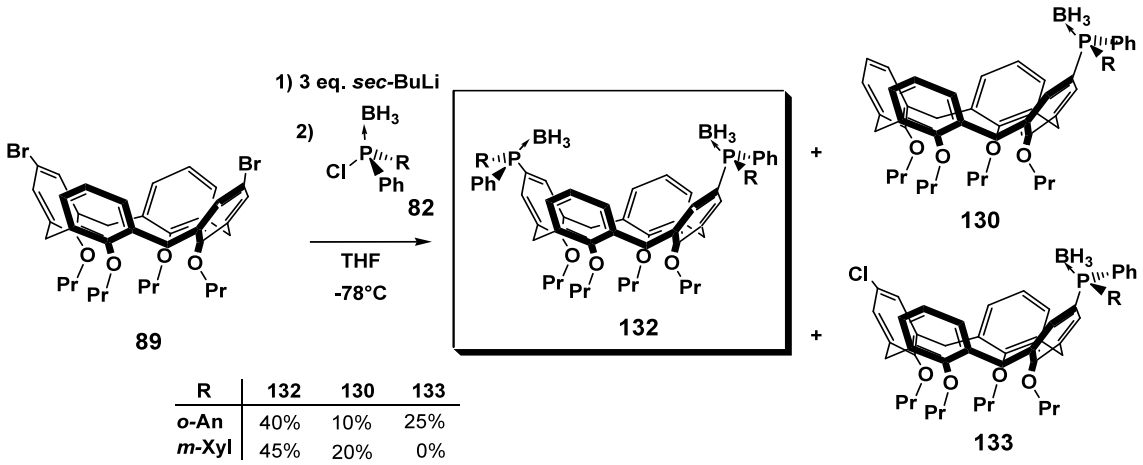


Figure 15. Vues ORTEP de la (*R*)-(+)-5-(*o*-anisylphénylphosphine borane) **130a.**

Les diphosphines boranes sont obtenues dans des conditions similaires par échange halogène métal du dérivé dibromé avec trois équivalents de *sec*-butyllithium par réaction avec la chlorophosphine **82** (Schéma 37, Tableau 9). La diphosphine **132a** porteuse du subtituant *o*-anisyl est préparée avec un rendement de 40 % accompagnée de monophosphine borane **130a** et de monophosphine borane-monochlorocalix[4]arène **133** (Figure 16). La formation de cette dernière s'explique par un échange métal-halogène du monoanion monophosphine borane intermédiaire avec la chlorophosphine borane **82**.



R	132	130	133
o-An	40%	10%	25%
m-Xyl	45%	20%	0%

Schéma 37. Réaction de chlorophosphine borane **82** avec le dianion du calix[4]arène

L'emploi de seulement deux équivalents de butyllithium ne modifie pas la formation de diphosphines borane **132a** par rapport aux monophosphines borane **130a** et **133** mais fait baisser le rendement global. Avec le subtituant *m*-xylyl, le rendement en diphosphine **132b** est légèrement supérieur (45%), et seule la monophosphine borane est observée comme produit secondaire.

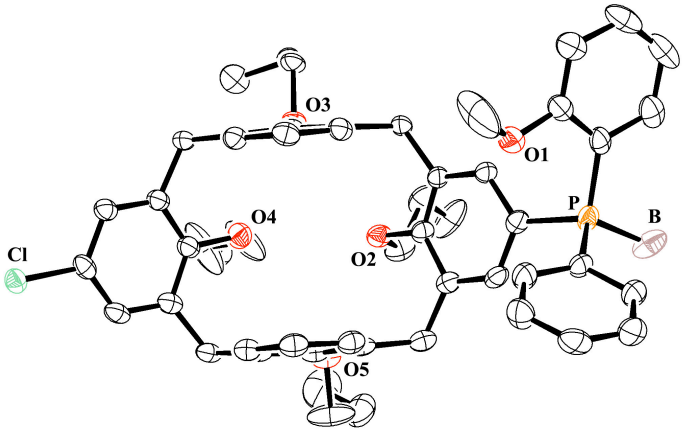


Figure 16. Vue ORTEP de la (*R*)-(-)-5-chloro-17-(*o*-anisylphénylphosphino borane)-25,26,27,28-tétra-*n*-propoxycalix[4]arène **133**.

L'obtention de la monophosphine monochlorée **133** nous a conduit à envisager la synthèse d'une phosphine **134** porteuse d'un atome de brome en position opposée du calixarène afin de permettre le greffage d'un bras chélatant, azoté, soufré ou oxygéné susceptible d'assister le cycle catalytique (Schéma 38).

La substitution d'une partie des halogènes de la partie supérieure du calix a été décrite à plusieurs reprises.[119] La substitution de deux des quatre atomes de brome par des protons constitue une autre voie de synthèse du dérivé dibromé **89**. La substitution de l'un des deux bromes n'a pour l'instant pas de précédent dans la littérature. Plusieurs essais ne nous ont cependant pas permis la monophosphine monobromée **134** par cette voie (Tableau 8).

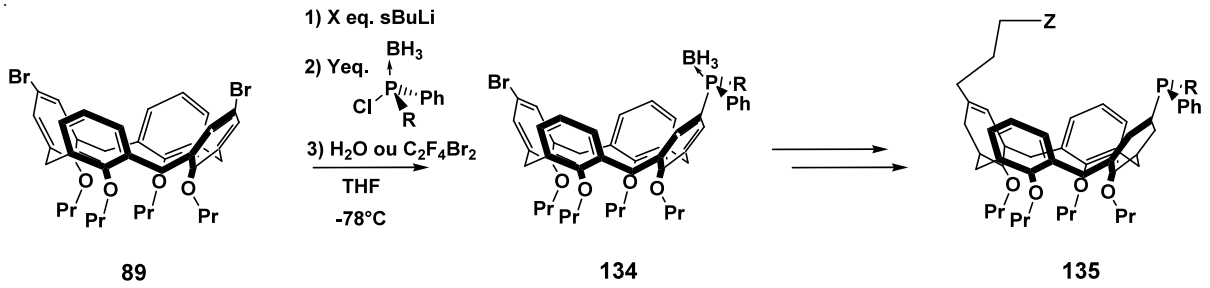


Schéma 38. Principe de bifonctionnalisation de calix[4]arène.

Tableau 8. Tentatives de substitutions d'un des deux bromes du dérivé **89.**

Entrée	X Eq. BuLi	Y Eq. PCl	Quench	monoP **130**	mPmCl **133**	diP **132**
1	1.5	1.2	H_2O	40%	/	traces
2	1.0	1.0	H_2O	30%	/	/
4	1.0	1.0	$Br_2C_2F_4$	25%	/	/

En diminuant la quantité de *sec*-BuLi par deux par rapport au dianion, seule la monophosphine borane **130** et quelques traces de diphosphine borane **132** sont obtenues. Lorsque les quantités de lithien et de chlorophosphine borane **82** sont égales à celle de dibromo **89**, la réaction conduit exclusivement à la monophosphine borane **130** avec un rendement légèrement inférieur. Pour neutraliser le deuxième anion éventuellement formé, nous avons ajouté le dibromotétrafluoroéthane comme agent de bromation quelques minutes après l'introduction de la chlorophosphine borane **82**. Aucune trace de monophosphine monobromée **134** n'a cependant été observée.

1.2.3. Voie aminophosphine borane

[119] a) Larsen, M.; Jorgensen, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6651; b) Lejeune, M.; Jeunesse, C.; Matt, D.; Kyritsakas, N.; Welter, R.; Kintzinger, J-P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 1642.

Le dianion du calix[4]arène réagit à basse température avec le complexe d'oxazaphospholidine borane **79**, préparée à partir de la (-)-éphédrine, pour donner la bisaminophosphine borane **136** correspondante avec un rendement de 86% (Schéma 39). Après acidolyse, la bischlorophosphine borane **137** ainsi générée est mise en présence de différents organolithiens aromatiques ou aliphatiques. La diphosphine borane **132a** porteuse de substituant *o*-anisyl est obtenue avec un rendement supérieur à 80%, soit un rendement global de 40% à partir du dérivé dibromé **113** (Tableau 9). Aucune trace de monophosphine borane ou de produits secondaires n'est observée dans ce cas.

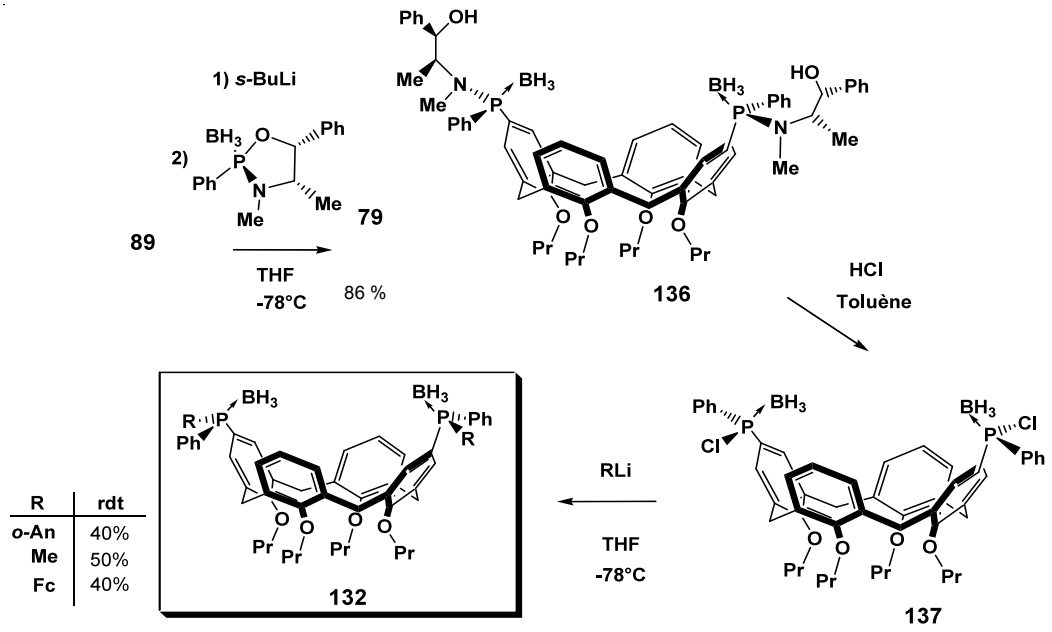


Schéma 39. Préparation de diphosphines borane en position distale

Cette méthode nous a également permis de préparer des monophosphines par réaction du complexe d'oxazaphospholidine borane **79** avec le monoanion du calix[4]arène qui conduit à l'aminophosphine borane **138** avec un rendement de 84%. Sa structure est présentée Figure 17, la chaîne éphedrine y apparaît dans une conformation dépliée avec le calixarène en arrière du groupement phosphine borane. L'acidolyse par HCl de l'aminophosphine **138** conduit à la chlorophosphine borane **139** correspondante porteuse du substituant calix[4]arène. La réaction d'un organolithien avec la chlorophosphine borane **139** conduit finalement à la monophosphine borane **130** avec un rendement global de 40 à 50% à partir du dérivé monobromé **118** (Schéma 40, Tableau 9).

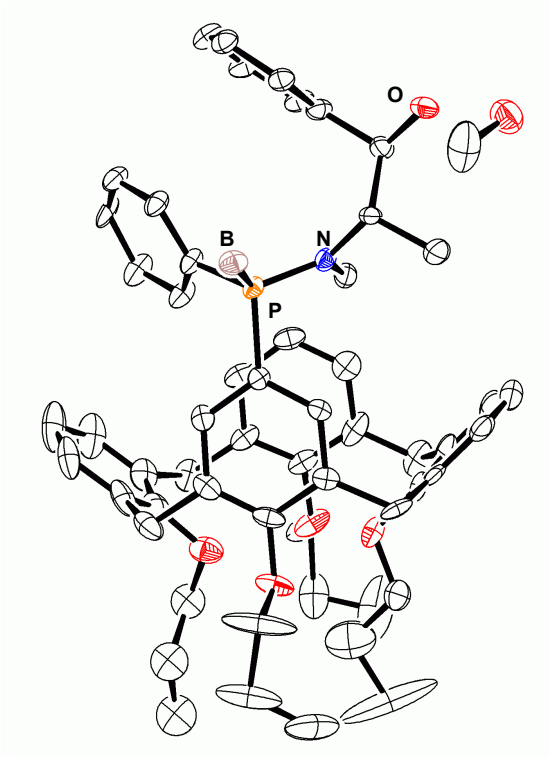


Figure 17. Vue ORTEP de la (*Sp*)- 5-[N-methyl-[(1*R*,2*S*)(2-hydroxy-1-phényl)éthyl]-aminophénylphosphine borane]-25,26,27,28-tétra-*n*-propoxycalix[4]arène **138**.

Tableau 9. Récapitulatif des phosphines fonctionnalisées sur la partie supérieure du calix[4]arène.

		Monophosphine borane **130**			Diphosphine borane **132**		
Entrée	Substituant		Rdt. % (méthode)[a]	ee %[b]		Rdt. % (méthode)[a]	ee %[c]
1	*o*-An	**130a**	60 (PCl)	nd	**132a**	40 (PCl/PN)	97
2	*m*-Xyl	**130b**	45 (PCl)	nd	**132b**	45 (PCl)	nd
3	Me	**130c**	52 (PN)	99	**132c**	50 (PN)	98
4	Fc	**130d**	38 (PN)	93	**132d**	40 (PN)	78

a) Calculés par rapport aux dérivés mono et dibromé **118** et **113** ; b) Déterminés pour HPLC sur colonne chirale ; c) Déterminés par RMN ^{31}P de la diphosphine libre **140** par rapport à un échantillon racémique en présence de (+)-di-µ-chlorobis[2[1-(diméthylamino)éthyl]phényl-C,N]dipalladium **141**.[120]

[120] a) Wild, S. B. *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *166*, 291; b) Dunina, V. V. ; Kuz'mina, L. G. ; Rubina, M. Y. ; Grishin, Y. K. ; Veits, Y. A. ; Kazakova, E. I. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, *10*, 1483.

Au niveau stéréochimique, il est intéressant de constater à nouveau l'efficacité de la méthode éphédrine puisqu'à partir d'un même complexe d'oxazaphospholidine borane il est possible d'obtenir les mono et diphosphines borane **130** et **132** dans les deux configurations absolues suivant que l'on passe par la voie chlorophosphine (P-Cl) ou par la voie aminophosphine (P-N) (Schéma 40).

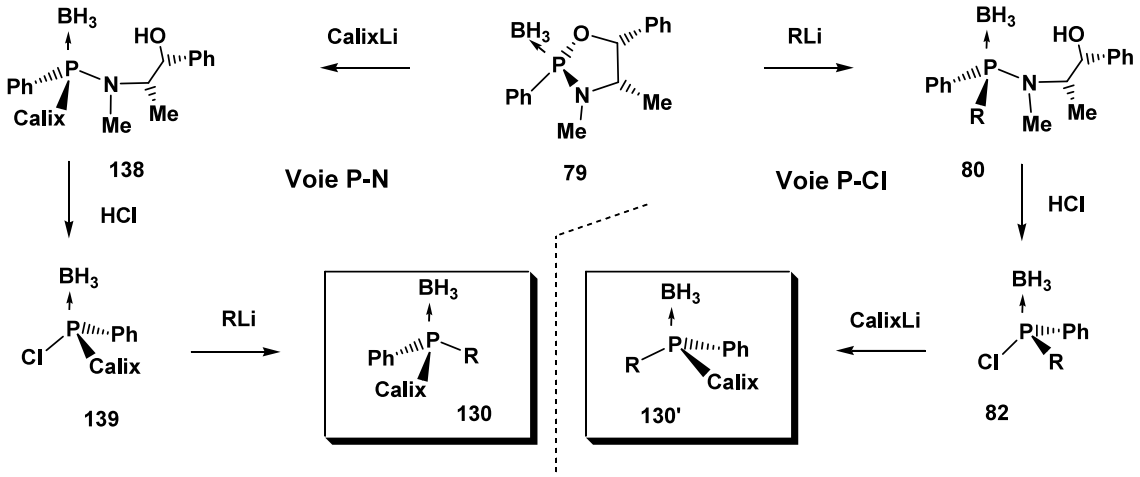


Schéma 40. Synthèse énantiodivergente de monophosphine borane **130**.

La structure cristallographique de la (*S,S*)-5,17-bis(méthylphosphine borane)-25,26,27,28-tétra-*n*-propoxycalix[4]arène **132c** confirme la rétention globale de configuration sur les atomes de phosphore à partir de la bis-aminophosphine **136** préparée à partir de la (-)-éphédrine (Figure 18). Contrairement aux mono et diphosphines borane **130a** et **132d** (Figures 14 et 19), la structure cristallographique de **132c** fait apparaître les groupements phosphines borane à l'intérieur de la cavité.

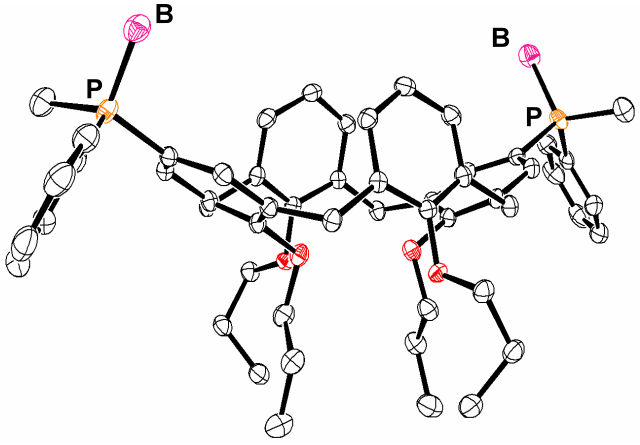


Figure 18. Vue ORTEP de la (*S,S*)-5,17-bis(méthylphénylphosphine borane)25,26,27,28-tétra-*n*-propoxycalix[4]arène **132c**.

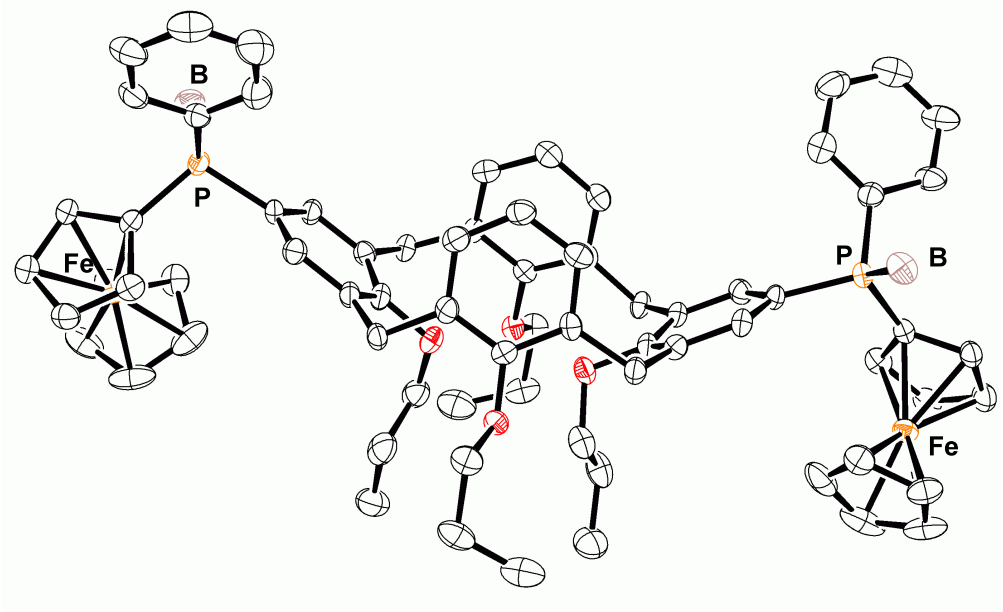


Figure 19. Vue ORTEP de la (*S,S*)-5,17-bis(phénylférrocényllphosphine borane)-25,26,27,28-tétra-*n*-propoxycalix[4]arène **132d**.

Les excès énantiomériques des monophosphines borane **130** ont été déterminés par dosage HPLC sur colonne chirale. Par contre, l'énantiosélectivité des diphosphines libres **140** a été déterminé par RMN ^{31}P en présence d'un complexe binucléaire de palladium **141** par comparaison avec un échantillon racémique (Schéma 41). Les excès obtenus sont bons à l'exception de la diphosphine **132d** porteuses de substituants férrocène (Tableau 9 et Figure 19).

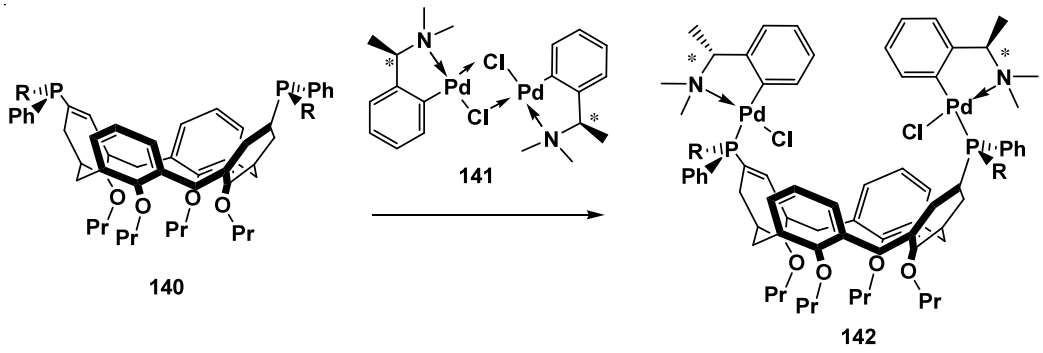


Schéma 41. Formation de complexes diastéréoisomères binucléaires de palladium.

1.3. Synthèse de diphosphines *P*-stéréogéniques surélevées d'un méthylène au dessus de la cavité supérieure du calix[4]arène.

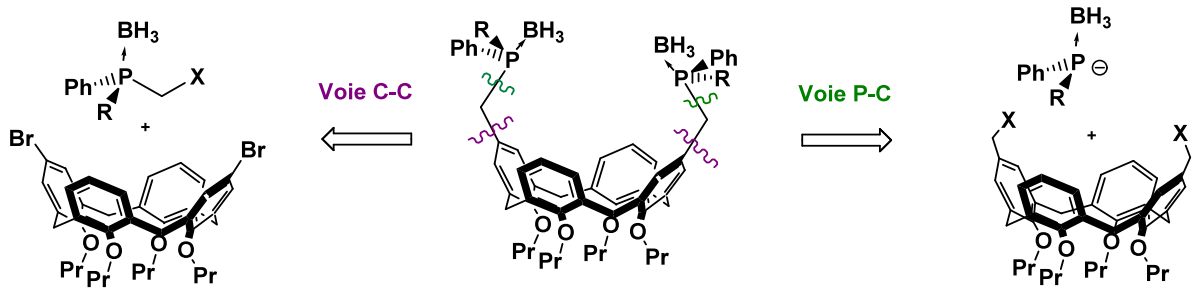


Schéma 42. Principes de synthèse de phosphines surélevée au dessus de la cavité.

L'élévation des atomes de phosphore par un groupement méthylène au dessus de la cavité a pour but de faciliter la formation des complexes organométalliques en diminuant les tensions de cycle. Les phosphinométhylcalix[4]arènes (Schéma 42) peuvent être préparées selon deux voies de synthèse avec création de liaisons P-C ou C-C suivant que le bloc phosphoré est nucléophile ou électrophile.

1.3.1. Par création de liaisons P-C

Cette stratégie de synthèse a été utilisée à plusieurs reprises par Mongrain, pour la préparation de diphosphines achirales en position 1,3 ou 1,2 (Schéma 43).[121]

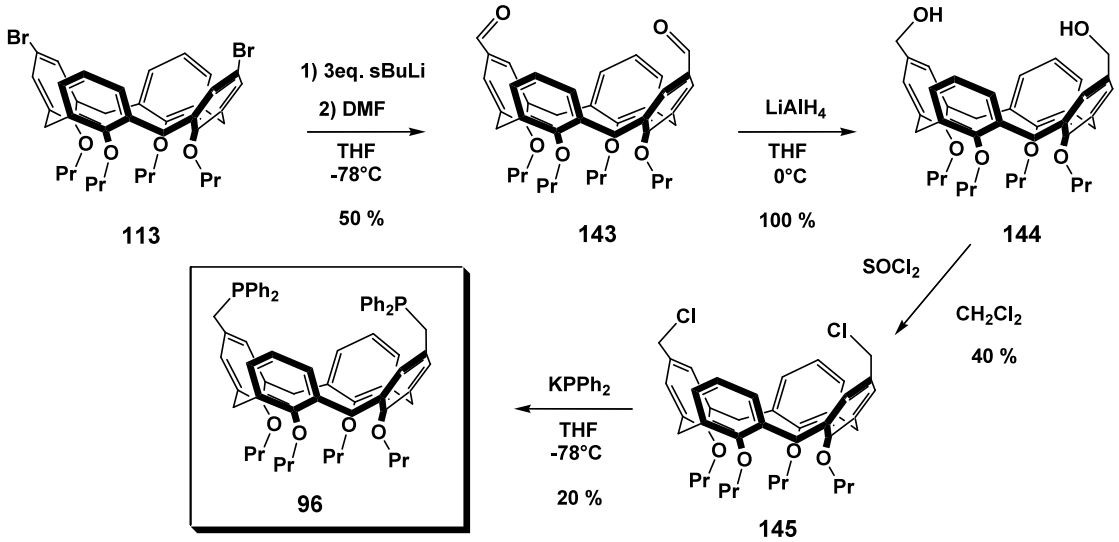


Schéma 43. Synthèse de bis(phosphinométhyl) achirale **96**.

[121] Mémoire de maîtrise P. Mongrain, Département de chimie, Université de Sherbrooke, **2004**.

Le groupement méthylènique est tout d'abord introduit au dessus de la cavité du macrocyle par le biais d'un groupement carboxaldéhyde, obtenu par réaction du dianion du calix[4]arène avec le DMF. Le diformyl **143** est ensuite réduit en alcool par réaction d'hydrure d'aluminium lithium puis le groupement hydroxyle est substitué par le chlorure de thionyle. La réaction du dichlorure **145** avec le diphénylphosphure de potassium conduit alors à la bis(diphénylphosphinométhyl) **96** avec un rendement global de 4% à partir du dérivé dibromo du calix[4]arène **113**.

Pour la synthèse des ligands *P*-stéréogéniques correspondants, nous avons préféré envisager le couplage P-C en utilisant des bromures ou d'iodures afin d'augmenter la réactivité en présence du phosphure borane *P*-stéréogénique.

1.3.1.1. Préparation des dérivés halogénés

La transformation du dérivé bis(hydroxyméthyl) **144** en bromure et iodure correspondants s'est avéré plus difficile que prévue, ces composés étant moyennement stables. Le bis(bromométhyl) **146** a tout d'abord été synthétisé par réaction du bromure de thionyl sur le dialcool **144** avec un rendement de 50 %. Lorsque la bromation est réalisée par un mélange tétrabromure de carbone/triphénylphosphine, le rendement est augmenté à 70 % (Schéma 44).

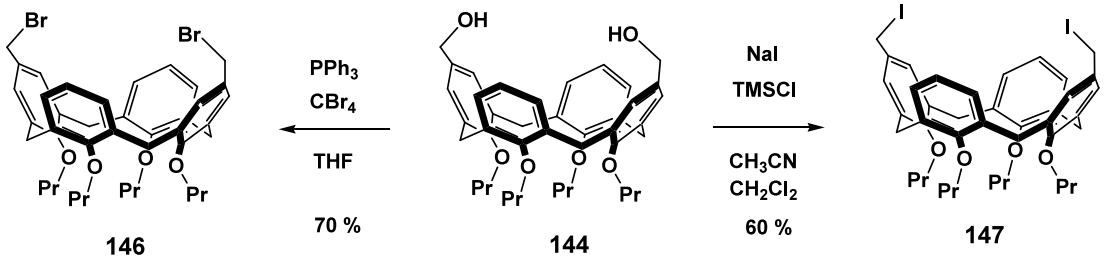


Schéma 44. Préparation de dérivés bis(halogénométhyl)

Le dérivé bis(iodométhyl) **147** a été synthétisé avec un rendement de 60 % par réaction d'un mélange de chlorure de triméthylsilyle et d'iodure de sodium dans l'acétonitrile.[122] Le dérivé diiodé **147** est très sensible à la lumière. Toutefois, le produit

[122] Olah, G. A.; Narang, S. C.; Balarm Gupta, B. G.; Malhotra, R. *J. Org. Chem*. **1979**, *44*, 8, 1247.

obtenu après traitement est propre et ne contient plus de traces de l'alcool de départ. En revanche, le dérivé bromé **146** nécessite une purification par chromatographie sur gel de silice et dans ce cas, on observe une substitution des bromures par recristallisation dans le méthanol, ce qui conduit au dérivé diméthyl ether **148** dont la structure est présentée Figure 20.

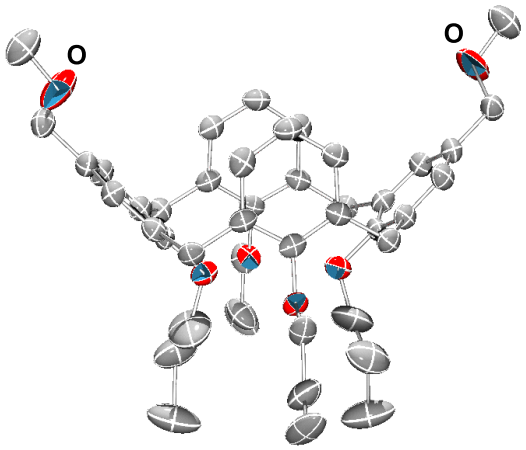


Figure 20. Vue ORTEP du 5,17-bis(méthoxyméthyl)-25,26,27,28-tétra-*n*-propoxycalix[4]arène **148**

1.3.1.2. Réactions de phosphures secondaires P-stéréogéniques

Le phosphure borane **149** est obtenu après déprotonation de la phosphine borane secondaire **85**, préparée à partir de la (+)-éphédrine, par le *tert*-butyllithium à -85°C, puis le dérivé iodé **147** fraîchement synthétisé est alors introduit dans le milieu réactionnel (Schéma 45). La bis(*o*-anisylphénylphosphinométhyl) **150** est alors obtenue sous forme de complexe diborane avec un rendement de 70 %, soit un rendement global de 35 % à partir du dérivé dibromé **113**.

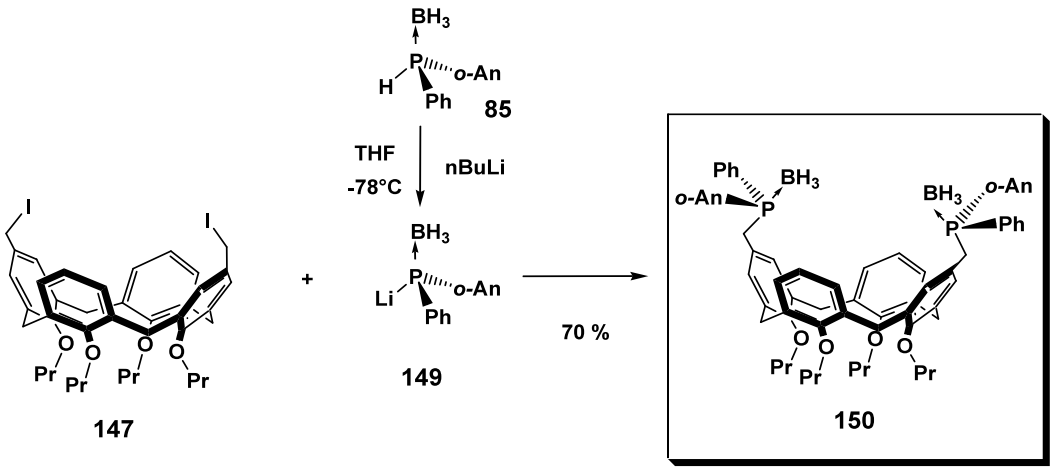


Schéma 45. Couplage par création de liaison P-C par réaction d'un organolithien

Le couplage P-C est également réalisable dans des conditions plus douces d'un transfert de phase. La phosphine borane secondaire **85** est alors dissoute dans un minimum de dichlorométhane et mise en présence de carbonate de césium et de bromure de tétraéthylammonium quaternaire (Schéma 46). La diphosphinométhyl borane **150** est obtenue quelques heures après introduction du dérivé iodé **147** avec un rendement identique à celui de la réaction directe avec le phosphure borane **149**.

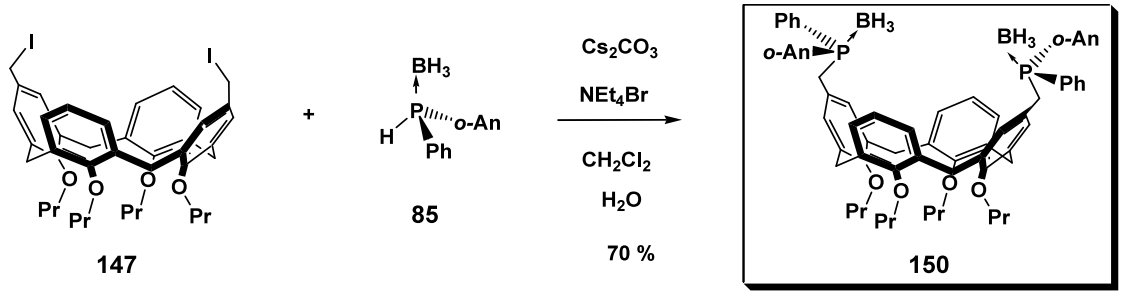


Schéma 46. Couplage par création de liaison P-C en condition de transfert de phase

1.3.2. Par création de liaisons C-C

Cette voie de synthèse a été envisagée avec la mise au point au laboratoire d'iodométhylphosphine borane *P*-stéréogénique par monoalkylation de phosphure borane avec le diiodométhane.

1.3.2.1. Préparation d'iodométhylphosphine borane

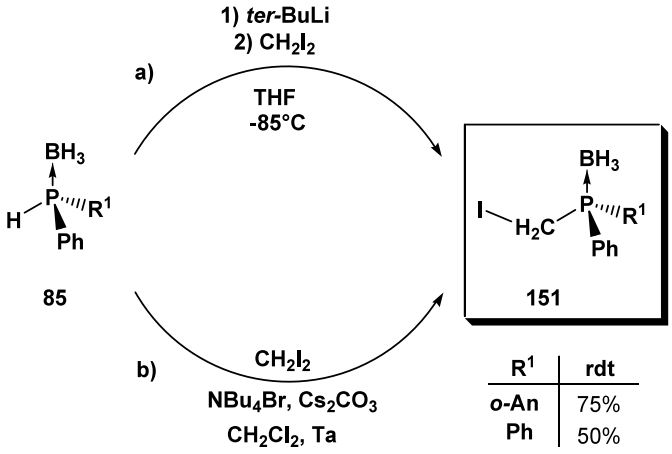


Schéma 47. Préparation d'iodométhylphosphine borane **151**.

Les iodométhylphosphines borane **151** peuvent être préparées à partir de phosphine borane secondaire **85** et de diiodométhane par réaction à basse température ou dans les conditions douces d'un tranfert de phase (Schéma 47). Cette réaction se produit avec rétention de configuration au niveau du centre phosphoré. Dans les conditions de transfert de phase, le rendement de la réaction varie selon la nature de la base et du sel de tétraalkylammonium voire de la présence de traces d'eau. Les meilleurs résultats sont obtenus avec le carbonate de césium en présence de 10µL/mmol d'eau distillée et de bromure de tétrabutylammonium. Dans ces conditions, nous avons également observé la formation d'un composé bisphosphinite diborane **152** racémique (Figure 21).

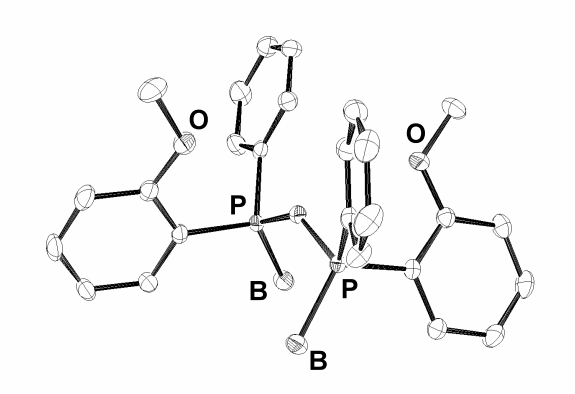


Figure 21. Vue ORTEP du racémate du bis(*o*-anisylphénylphosphinite)borane **152**

La création de liasons P-O-P dans les conditions de réaction s'explique par la formation d'iodo phosphine borane **153**, probablement produite par attaque de phosphure borane sur le diiodométhane, suivie de son hydrolyse conduisant à la formation du composé **152** (Schéma 48).

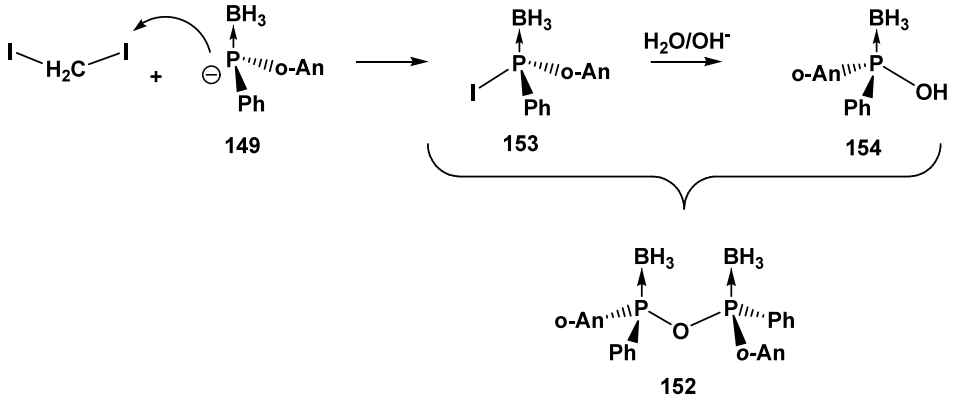


Schéma 48. Formation de bis(*o*-anisylphénylphosphinite)borane **152**

1.3.2.2. Réactions de couplage

Malgré de nombreuses tentatives, la réaction d'halogénométhylphosphine avec un organolithien ou un organomagnésien n'a pour l'instant pas permis de former des phosphines borane par création de liaison C_α-C. Cependant, un début de réactivité a été observé avec un phénylcuprate, mais le couplage d'iodométhylphosphine borane **151** avec un cuprate dérivé du calix[4]arène n'a pas encore été réalisé.

1.4. Synthèse d'aminophosphinephosphinites (ou AMP*P) *P*-stéréogéniques substitués par le calix[4]arène

Le ligand AMP*P **156** comportant un substituant calix[4]arène est préparé en deux étapes à partir du complexe de (+)-oxazaphospholidine borane dérivé de la (-)-éphédrine. L'anion calixarényl provoque la coupure régio et stéréospécifique P-O (Schéma 49). Le produit d'ouverture alcoolate est ensuite piégé par la chlorodiphénylphosphine puis complexé par le borane. L'AMP*P **155** est alors obtenu avec un rendement de 60 % sous forme de complexe diborane.

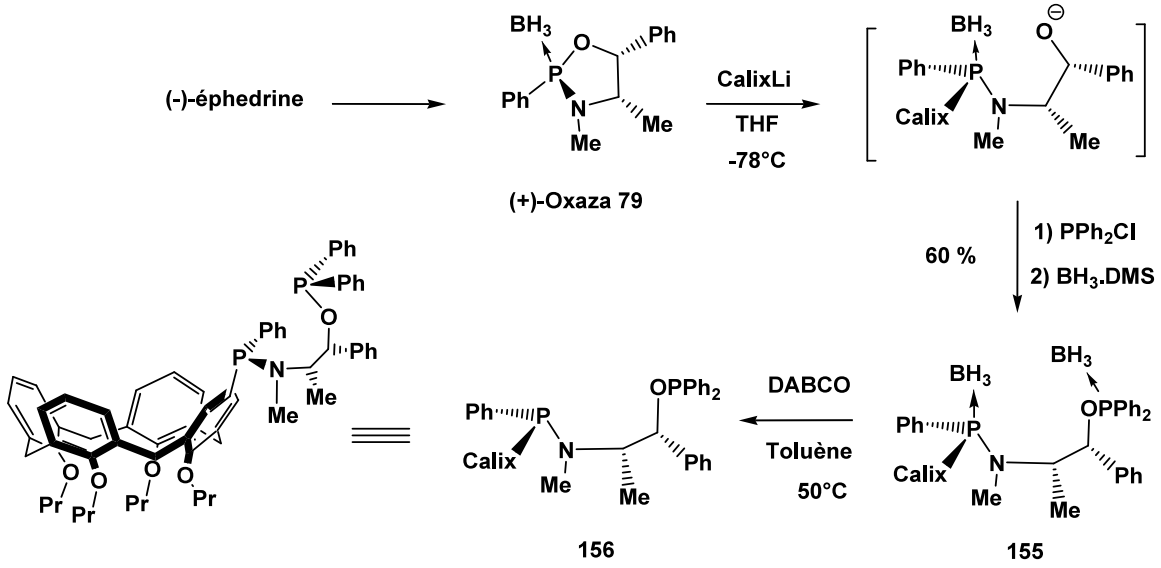


Schéma 49. Préparation de l'AMP*P-calix[4]arényl **156**

La structure cristallographique de l'AMP*P diborane **155** montre la conformation *cône* aplatie du subtituant calixarène et prouve la configuration absolue (*S*) au niveau de l'atome de phosphore ce qui est en accord avec la rétention de configuration lors de l'ouverture du complexe d'oxazaphospholidine borane **79** par l'organilithien (Figure 22). D'un autre côté, la structure permet de voir que l'atome d'azote adopte une géométrie plane tandis que les groupements phosphines borane sont orientés en opposition l'un de l'autre.

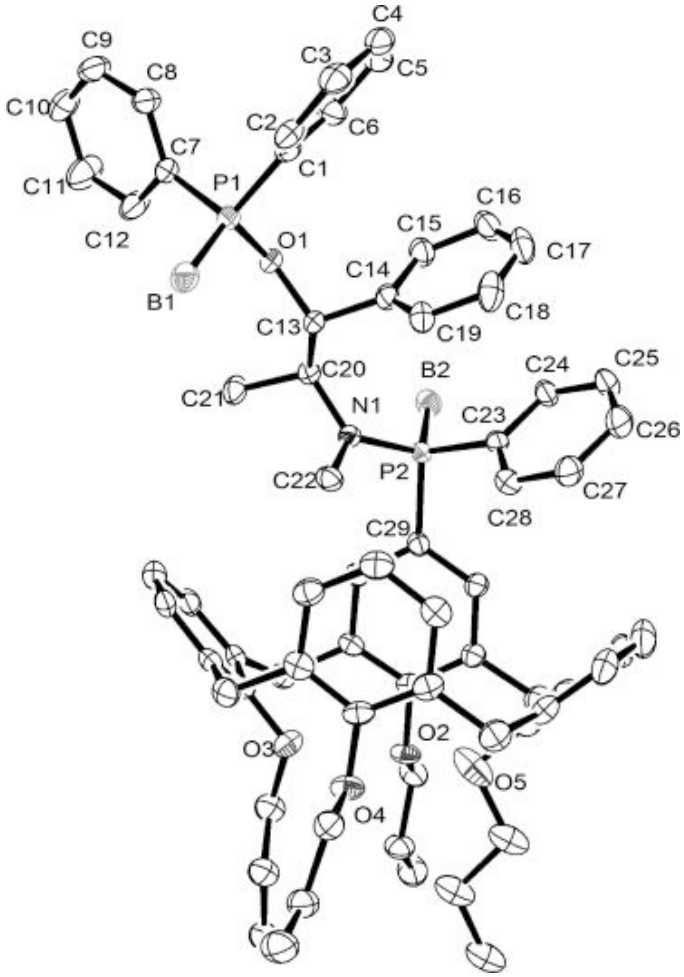


Figure 22. Vue ORTEP du complexe AMP*P –diborane **155**

1.5. Etudes sur les complexes d'oxyde de tungstène-calix[4]arène

Même maintenu en conformation cône, le calix[4]arène donne lieu à un équilibre conformationel, appelé « respiration », où les unités aromatiques opposées se rapprochent et s'éloignent alternativement deux par deux (Figure 23). Ainsi, en solution, le macrocycle évolue entre deux conformations et finalement la cavité ne se trouve que rarement avec une ouverture maximale.

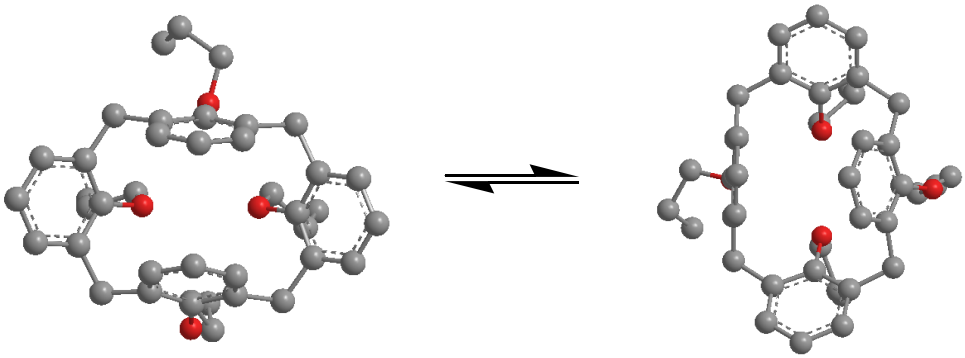


Figure 23. Equilibre conformationel ou « respiration » du 25,26,27,28-tétra-*n*-propoxycalix[4]arène

L'équipe du Pr. Floriani a montré qu'il était possible de rigidifier la cavité grâce à la complexation sur le cycle inférieure d'un oxyde métallique (W ou Mo).[123] La symétrie (C_4) du complexe formé est alors similaire en solution ou dans l'état solide (Figure 24).

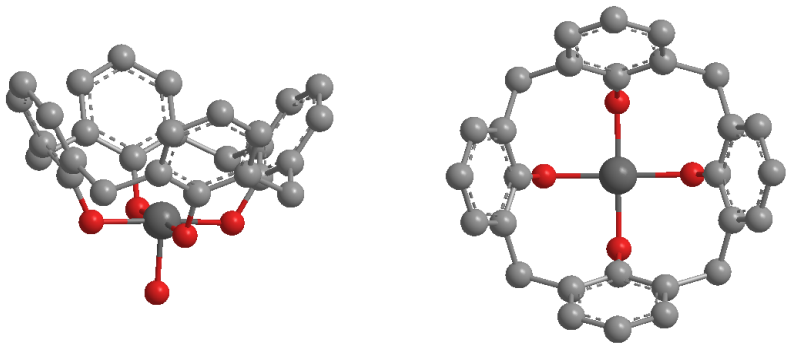


Figure 24. Structure rigide du 25,26,27,28-oxotungstène(IV)calix[4]arène **157**

Cet aspect de la chimie du calix[4]arène a déjà été abordé par Mongrain à l'Université de Sherbrooke et a permis de fonctionnaliser le calix[4]arène rigidifié par des substituants chlorométhyl (Schéma 50).[124] Dans un premier cas, le macrocycle réagit avec l'oxyde de tétrachlorure de tungstène pour donner le complexe **157** qui est ensuite fonctionnalisé sur l'anneau supérieur par réaction de l'éther chlorométhyl-octylique en présence de chlorure d'étain. Dans un second cas, la fonctionnalisation intervient avant la formation du complexe oxotungstène. Avec cette procédure, l'oxyde de tétrachlorure de tungstène joue son rôle d'acide de Lewis et permet l'alkylation du toluène utilisé comme solvant.

[123] Corazza, F.; Floriani, C; Chiesi-Villa, A.; Rizzoli, C. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 4465.
[124] Mongrain, P.; Drouville, J.; Gagnon, J.; Drouin, M.; Drecken, A.; Fortin, D.; Harvey, P. D. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 1452.

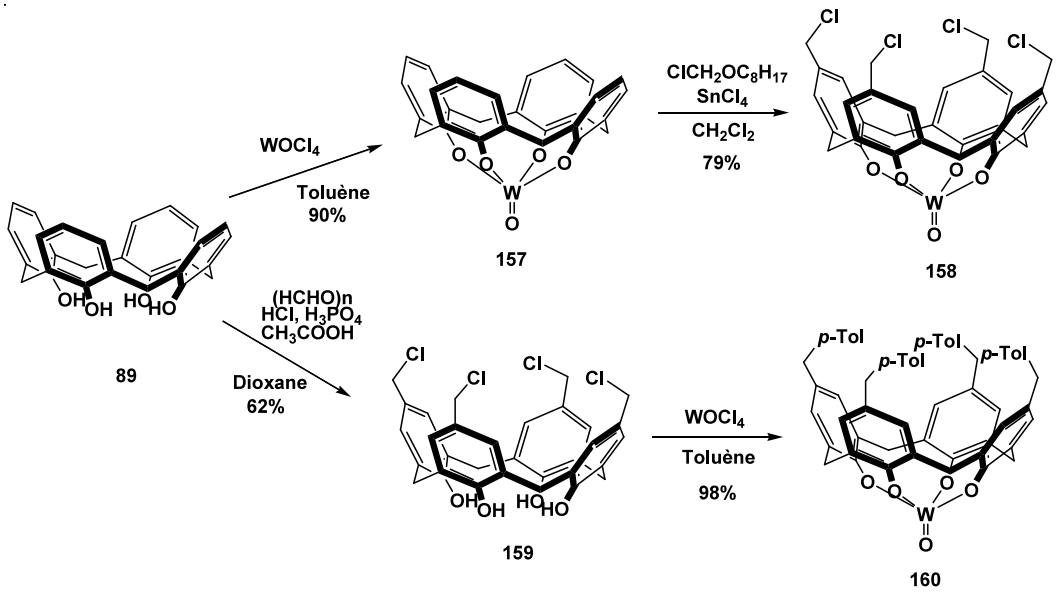


Schéma 50. Préparation et fonctionnalisation du complexe oxotungstène(IV)calix[4]arène

1.5.1. Préparation du dérivé dibromé

La rigidification par l'oxyde de tungstène à partir du dérivé dibromé **121** du calix[4]arène a déjà été effectuée par l'équipe du Pr. Swager.[125] Le dibromotétrahydroxy **121** est mis en présence d'oxyde de tétrachlorotungstène (VI) à reflux dans le toluène pour donner l'oxyde de tungstène **161**. Le composé **161** est ensuite protégé sous forme d'acétal par réaction d'éthylène glycol et deux équivalents de chlorure de triméthylsilyle (Schéma 51). Sous cette forme, le complexe de tungstène **162** est stable à l'air et facilement purifiable.

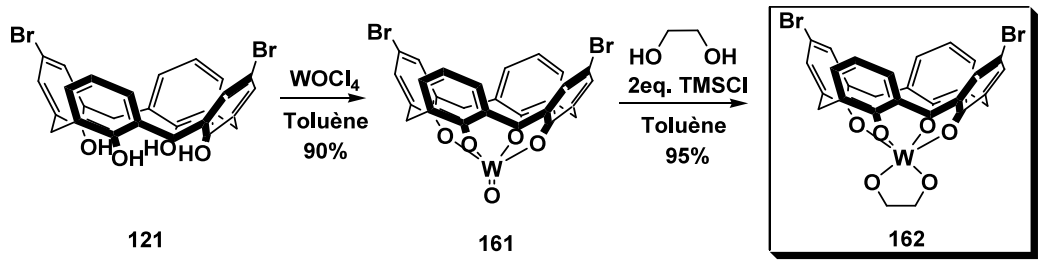


Schéma 51. Synthèse du 5,17-dibromo-25,26,27,28-acétaloxotungstène(IV)calix[4]arène **162**

La complexation du dérivé dibromotétrapropoxy **121** avec l'oxyde de tungstène peut être effectuée en deux temps ou bien en une seule fois. Dans les deux cas une chromatographie est nécessaire à la suite de la protection par l'éthylène glycol.

[125] Vigalok, A.; Swager, T. M. *Adv. Mater.* **2002**, *14*, 5, 368.

La réaction du dianion de **161**, obtenu par échange halogène-métal, avec un électrophile, que ce soit avec PPh_2Cl ou le DMF, conduit uniquement au produit de déshalogénation. Ce manque de nucléophilie du dianion avait déjà été constatée par Swager et le fait de modifier la température, de -78°C à – 40°C, n'a pas d'influence sur le cours réactionnel.

1.5.2. Préparation du dérivé tétraiodo

Le dérivé tétraiodo **163** est préparé en trois étapes à partir du calix[4]arène (Schéma 52).[126] Ce dernier est tout d'abord rigidifié par réaction d'oxyde de tétrachlorotungstène puis protégé sous forme d'acétale. Les atomes iodes sont ajoutés en présence de trifluoroacétate d'argent et de diiode dans le chloroforme.

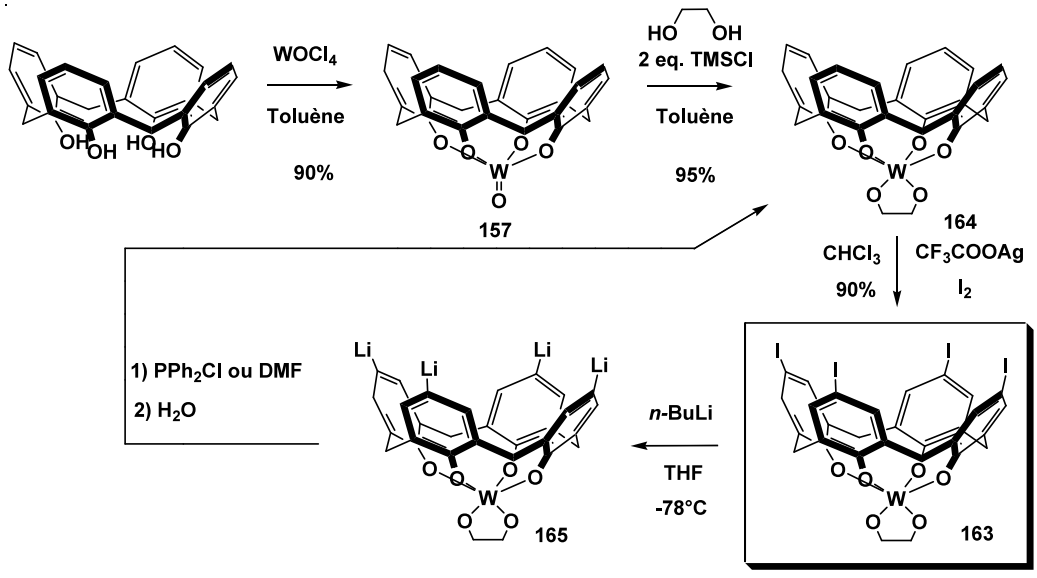


Schéma 52. Synthèse du 5,11,17,23-tétraiodo-25,26,27,28-acétaloxotungstène(IV)calix[4]arène **163** et réactivité du tétranion correspondant.

Tout comme le dérivé dibromo **162**, le dérivé tétraiodé **163** est stable à l'air et facilement purifiable, et tout comme pour le dérivé dibromo **162**, le tétraanion **165** obtenu par échange halogène-métal est un faible nucléophile qui conduit systématiquement au produit de déshalogénation **164** en présence de PPh_2Cl ou de DMF.

[126] Xu, B.; Y-J. Miao, Y-J; Swager, T. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8561.

1.5.3. Autres stratégies possibles

Pour compenser l'effet électro-attracteur de l'oxyde de tungstène et rendre les anions plus réactifs, l'équipe de Swager a réalisé des couplages organométalliques de Stille, Suzuki et Sonogashira à partir des dérivés dibromé **162** et tétraiodo **163** (Schémas 53 et 54).

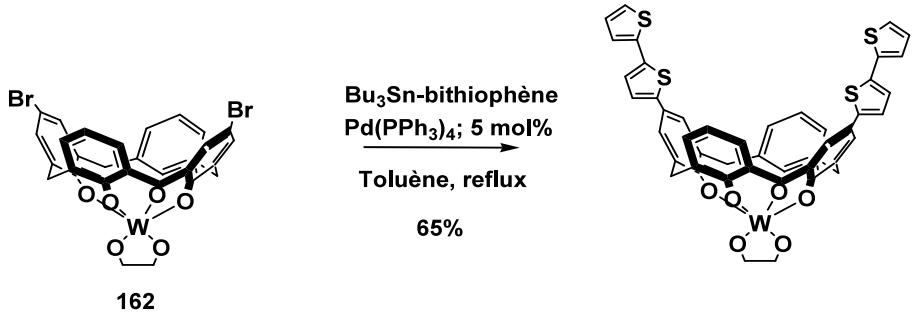


Schéma 53. Exemples de couplages de Stille sur le dérivé dibromo **162**

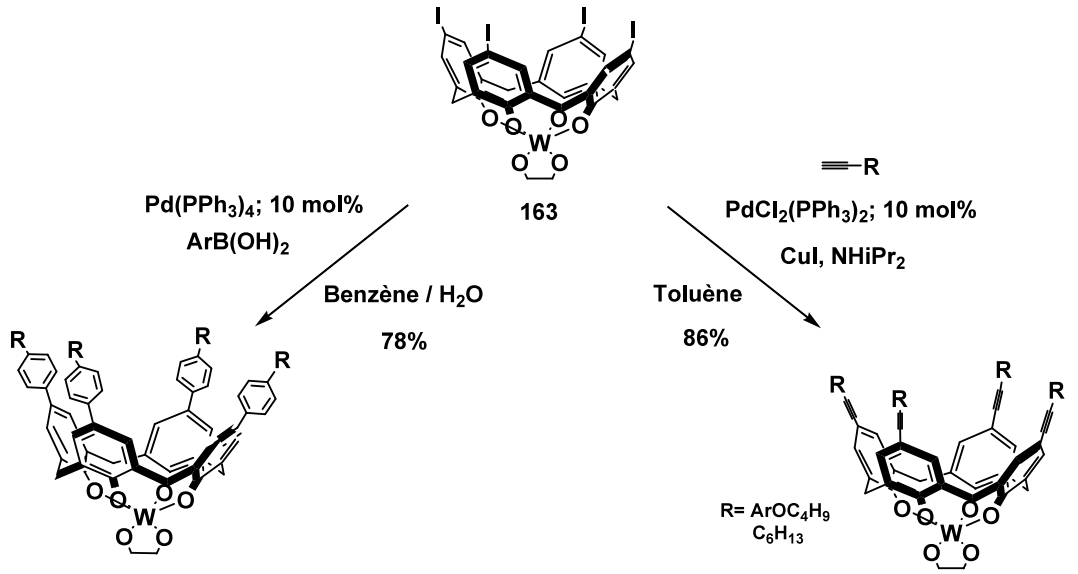


Schéma 54. Exemples de couplages de Suzuki et Sonogashira avec le dérivé tétraiodo **163**

Au laboratoire, des vinylphosphines borane **166** ont été préparées par réaction de chlorure de vinylmagnésien sur la chlorophosphine borane **82** (Schéma 55). Ce synthon *P*-stéréogénique nous permettait d'envisager un couplage croisé de type Heck à partir des dérivés dibromo **162** ou tétraiodo **163**. De même, le couplage de vinyl phosphine borane **166** avec les dérivés mono et dibromo **118** et **113** pourrait conduire à des phosphines P-stéréogéniques surélevées au dessus de la cavité par un groupement éthylène.

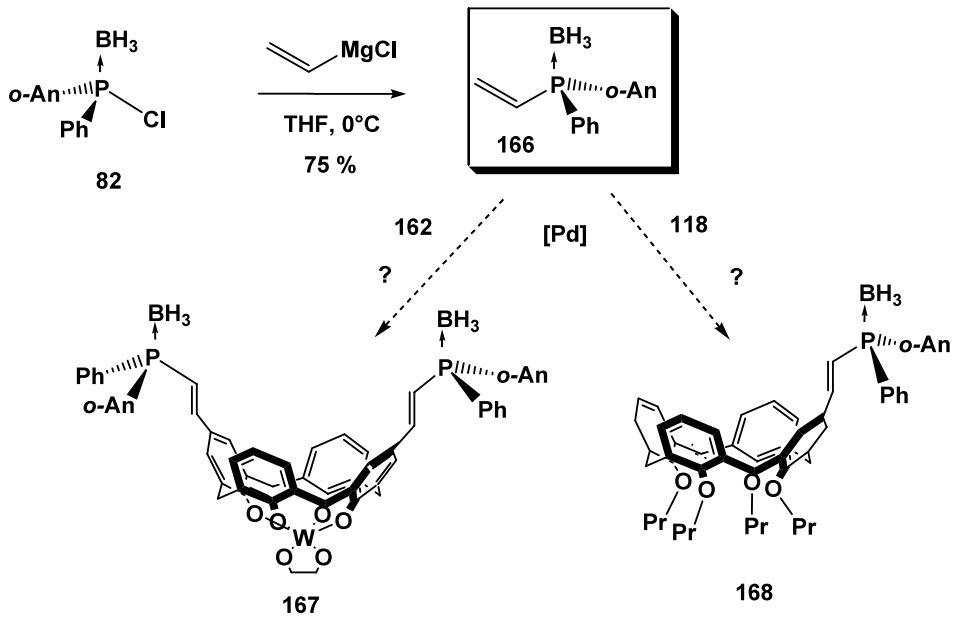


Schéma 55. Synthèse de vinylphosphines borane **166** et exemples de phosphines envisageables par couplage de type Heck avec des dérivés bromés du calix[4]arène.

Ce couplage a par ailleurs déjà été mis à profit par Pietrusiewicz avec des oxydes de vinylphosphines **169** par réaction avec des iodures aryliques (Schéma 56).[127] A noter que ces synthons peuvent donner lieu à des couplages par métathèse.[128]

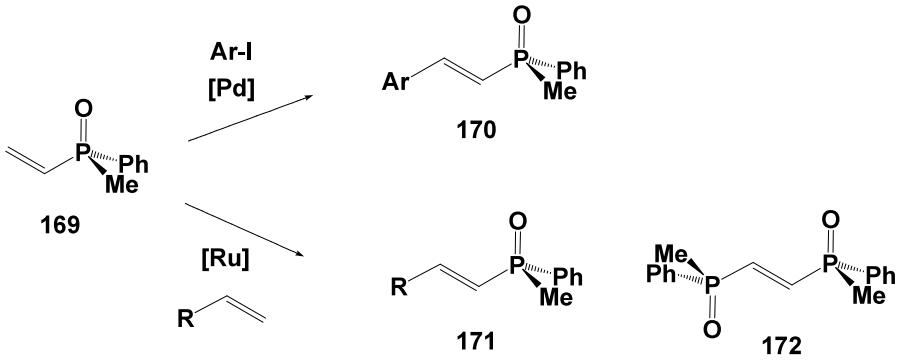


Schéma 56. Couplages organométalliques d'oxydes de vinylphosphines **169**

L'étude de ce type de couplage avec les vinylphosphine borane **166** a été reportée ultérieurement.

[127] Pietrusiewicz, M. K.; Kuznikowski, M. ; Koprowski, M. *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4*, 2143.
[128] Demchuk, O. M.; Pietrusiewicz, M. K. ; Michrowska, A. ; Grela, K. *Org, Lett.* **2003**, *5*, 3217.

1.6. Conclusion

La méthode éphédrine développée au laboratoire a été utilisée pour la fonctionnalisation du calix[4]arène par des groupements phosphorés *P*-stéréogéniques.

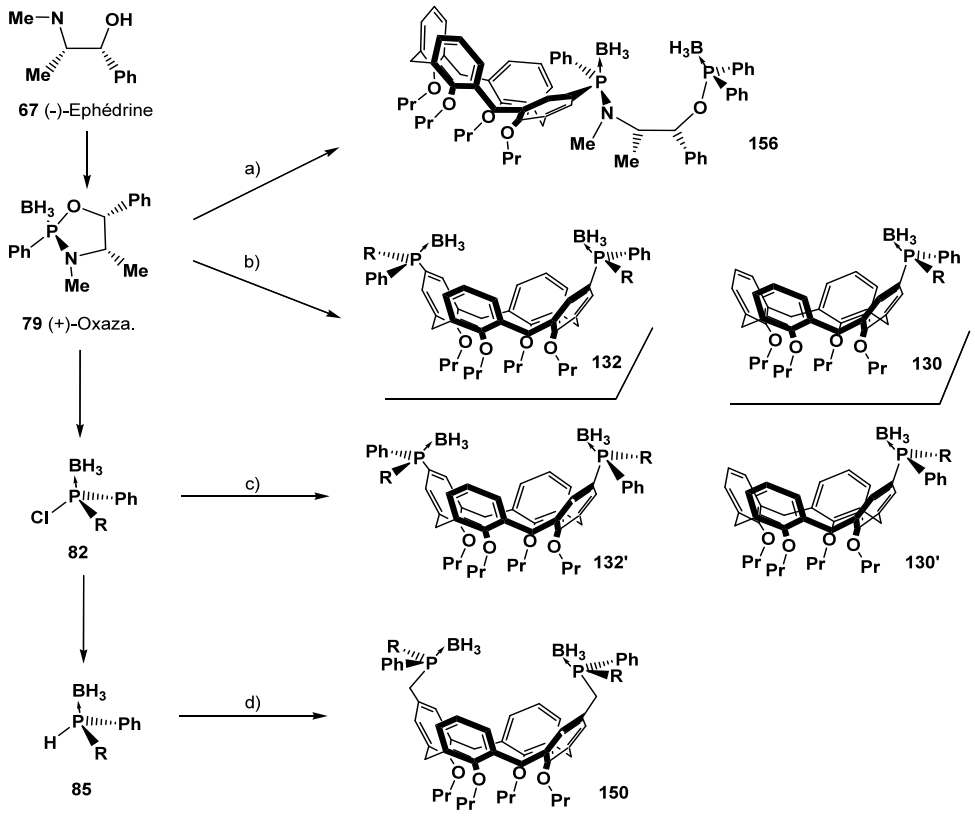


Schéma 57. Récapitulatif des synthèses de ligands *P*-stéréogéniques dérivés du calix[4]arène.

Les monophosphines *P*-stéréogéniques **130** ont ainsi été synthétisées par réaction du monoanion du calixarène avec le complexe d'oxazaphospholidine borane **79** (Schéma 57b) ou une chlorophosphine borane **82** (Schéma 57c). Les diphosphines *P*-stéréogéniques en position 1,3 (distale) sur la cavité supérieure du macrocycle **132** peuvent être également obtenues par ces deux méthodes. La meilleure sélectivité est observée par réaction du dianion avec le complexe d'oxazaphospholidine borane **79** qui conduit à une diaminophosphine borane. Après acidolyse puis réaction avec organolithien, les diphosphines diborane **132** sont obtenus avec 40 à 50 % de rendement. Les structures cristallographiques des ligands préparés confirment la stéréospécificité de la méthode éphédrine.

La préparation de diphosphines *P*-stéréogéniques surélevées au dessus de la cavité supérieure du calix[4]arène **150** a été effectuée par réaction de phosphures borane avec le dérivé bis(iodométhyl) correspondant (Schéma 57d). Nous avons également préparé des ligands de type aminophosphinephosphinite (AMP*P) **156** à partir du produit d'ouverture du complexe d'oxazaphospholidine borane par l'anion du calixarène (Schéma 57a). Les différents ligands ont été synthétisés en série complexée au borane. La décomplexation est ensuite réalisée par réaction avec le DABCO et les phosphanes libres obtenus quantitativement ont été utilisés pour la préparation de catalyseurs chiraux de métaux de transition.

Chapitre 2 :
Applications en catalyse asymétrique

2.1. Hydrogénation catalysée par le rhodium

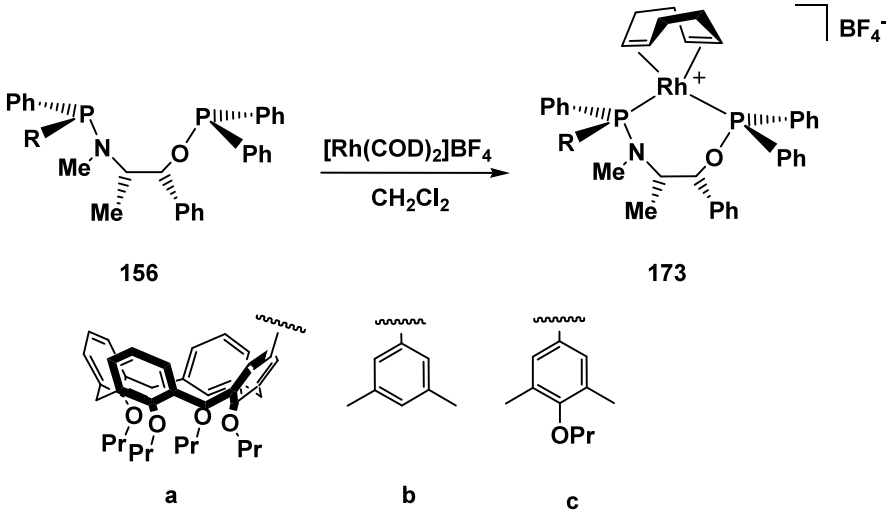


Schéma 58. Préparation des complexes de [(COD)Rh(AMP*P)]BF_4 **173**

Dans le but d'observer l'influence du calix[4]arène en catalyse asymétrique, les ligands AMP*P **156b** et **156c** porteurs de substituants *m*-xylyl et 3,5-(diméthyl)-4-propoxyphényl ont été préparés en utilisant la méthode éphédrine décrite sur le schéma 49 (page 66) (rdt. 42 et 25 %). Ces substituants peuvent être considérés comme homostérique et/ou isoélectronique d'un des noyaux aromatiques du calix[4]arène. Les complexes de rhodium **173** sont obtenus classiquement avec des rendement des 52 à 92% par réaction du dimère [$Rh(COD)_2$]BF_4 avec les ligands AMP*P **156** correspondants (Schéma 58).

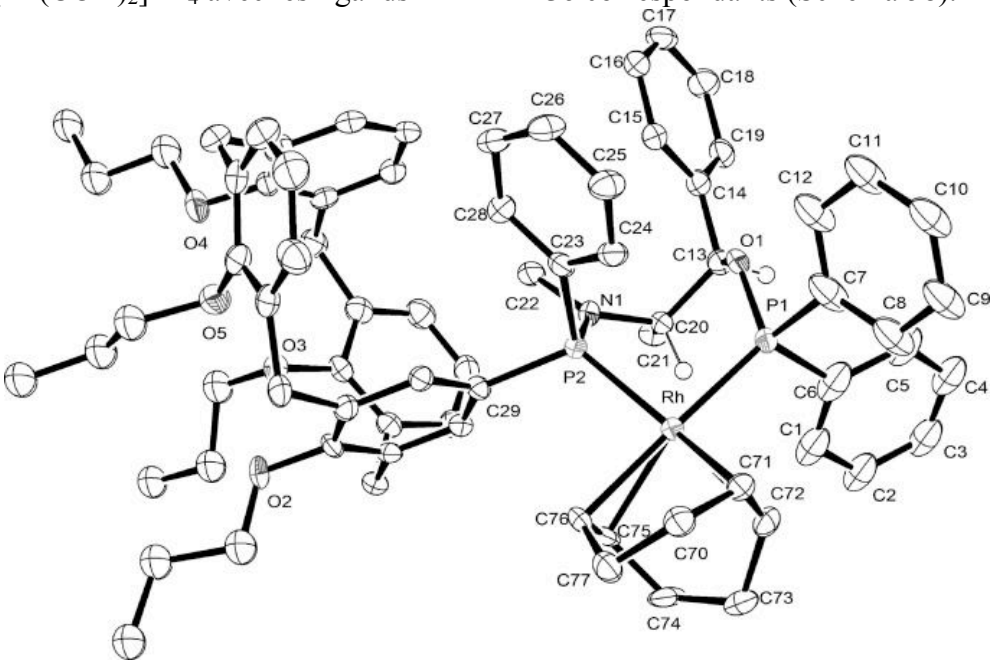


Figure 25. Vue ORTEP du complexe cationique [(COD)Rh(calix[4]arényl-AMP*P)]BF_4 **173a**
(l'anion BF_4^- n'est pas représenté)

La structure cristallographique du complexe Rh-AMP*P **173a** confirme la configuration (*S*) du phosphore du fragment aminophosphine et la rétention de configuration au niveau de l'atome de phosphore lors de la décomplexation du borane (Figure 25). La structure montre une coordination plan-carré de l'atome de rhodium avec un angle P-Rh-P de 91°. Le chélate de sept chaînons adopte une conformation pseudo bateau dans laquelle les substituants de la chaîne éphédrine pointent en position équatoriale vers l'extérieur du cycle, tandis que le proton en α du méthyl pointe en direction de l'atome de rhodium à une distance de 2,913 Å.

Dans un premier temps l'hydrogénation de l'α-acétamidocinnamate de méthyle **174a** a été étudiée afin de déterminer l'induction asymétrique du nouveau ligand AMP*P **156a** dérivé du calix[4]arène (Schéma 59). Les premiers tests ont été effectués sous une pression de 1 bar d'hydrogène dans le méthanol avec 3% mol de complexe Rh(calix[4]arényl-AMP*P) **173a** (Tableau 10).

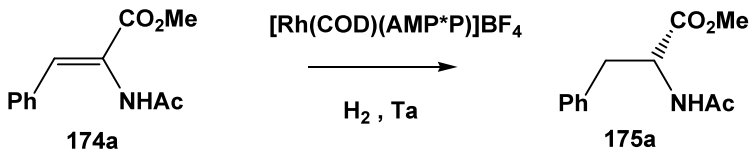


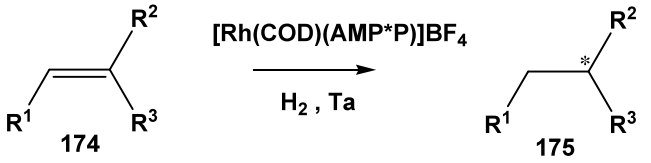
Schéma 59. Hydrogénation de l'α-acétamidocinnamate de méthyle **174a** catalysée par des complexes [Rh(COD) (AMP*P)]BF_4 **173**.

Tableau 10. Hydrogénation asymétrique du 2-acétomidocinnamate de méthyle catalysée par le complexe [Rh(COD)(calix[4]arényl-AMP*P)]BF_4 **173a.**

Entrée	pH_2 (bar)	Solvant	Conv. (%)	e.e. (%)	Conf.Abs.
1	1	MeOH	100	76	(*R*)
2	1	THF	100	95	(*R*)
3	1	CH_2Cl_2	100	85	(*R*)
4	1	Toluène	100	97	(*R*)
5	1	Benzène	100	**98**	(*R*)
6	15	Benzène	100	95	(*R*)
7	40	Benzène	100	87	(*R*)

T = 20°C ; 16 h ; Rh/Substrat = 3 mol % ; $n_{substrat}$ = 0.5 mmol

Le produit hydrogéné, l'ester méthylique de (*R)*-N-acétylphénylalanine **175a**, est obtenu quantitativement et présente un e.e. de 76 % (entrée 1). Ce résultat nous a encouragé à étudier l'influence du solvant sur l'énantiosélectivité.[129]Dans le THF et le dichlorométhane, l'hydrogénation asymétrique conduit au produit **175a** respectivement de 95 et 85% e.e., tandis que dans le toluène et le benzène celles-ci sont de 97 et 98% e.e. (entrées 2-5). L'augmentation de la pression d'hydrogène à 15 bar puis 40 bar, provoque une légère baisse de l'induction de 95 à 87 % e.e. respectivement (entrée 6,7).



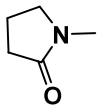
	R^1	R^2	R^3
a	Ph	CO_2Me	NHAc
b	H	CO_2Me	CH_2CO_2Me
c	H	CO_2Me	NHAc
d	Me	CO_2Me	

Schéma 60. Hydrogénation des substrats **174a-d** catalysée par des complexes [Rh(COD)(AMP*P)]BF_4 **173**.

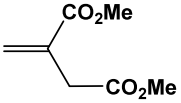
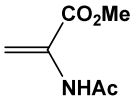
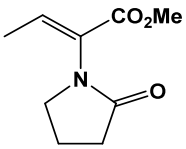
D'autres substrats **174** ont également été testés en hydrogénation dans le benzène avec le complexe Rh-AMP*P **173a** (Schéma 60). L'hydrogénation du diméthyle itaconate **174b** sous 1 bar d'hydrogène conduit au (*S*)-diméthylsuccinate **175b** avec 10 % de conversion (Tableau 11, entrée 1). Par contre, sous 15 bar d'hydrogène, la conversion est totale et l'induction asymétrique atteint 43 % e.e. (entrée 2). Dans le cas du précurseur du Lévétiacétam **174d**, un antiépileptique, l'hydrogénation dans le THF sous 15 bar d'hydrogène donne quantitativement le produit **175d** avec 71 % e.e. (entrée 6).

L'hydrogénation des substrats **174a-c** a ensuite été réalisée avec les complexes de rhodium des ligands AMP*P **156b** et **156c** (Tableau 12). Sous 15 bar d'hydrogène, le dérivé de la (*R*)-phénylalanine **174a** est obtenu avec des énantiosélectivités de 66 et 47 % e.e. respectivement avec les AMP*P **156b** et **156c**, contre 95 % e.e. dans le cas de l'AMP*P **156a** porteur du substituant calix[4]arène (entrée 1-3). La présence du groupement propoxyl sur l'AMP*P **156c** n'est pas déterminante pour l'énantiosélectivité de la réaction puisque les résultats sont similaires avec l'AMP*P **156b** (entrées 2,3; 5,6 et 8,9). Dans le cas du diméthylitaconate **174b**, l'induction asymétrique avec les AMP*P **156b** et **156c** est faible voire nulle respectivement 4 et 0 % (entrées 5,6). En revanche, lorsque le substrat **174c** est

[129] a) Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. *Catalytic Asymmetric Synthesis,* 2nd edn., (Ed.: Ojima, I.), VCH publishers Inc., New York, **2000**, 1-110. b) Brown, J. M. *Comprehensive Asymmetric Catalysis,* (Eds.: Jacobsen, E.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H.), Springer, Berlin, **1999**, *1*, 121-182. c) Nogradi, M. *Stereoselective Synthesis*, VCH, Weiheim, **1987**, p. 53.

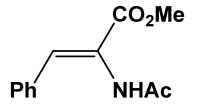
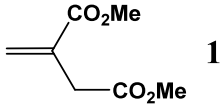
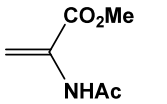
hydrogéné, les ligands **156a-c** donnent des inductions asymétriques voisines. Ce résultat prouve que la présence d'un groupement phényle pour les substrats **174a** et **174c** est importante pour l'énantiosélectivité de la réaction.

Tableau 11. Hydrogénation asymétrique des substrats **174b-d** catalysée par le complexe [Rh(COD)(calix[4]arényl-AMP*P)]BF_4 **173a.**

Entrée	Substrat	pH_2 (bar)	Solvant	Conv. (%)	Produit	e.e. (%)	Conf. abs.
1	 **174b**	1	Benzène	10	**175b**	43	(*S*)
2		15	Benzène	100		43	(*S*)
3	 **174c**	15	Benzène	100	**175c**	34	(*R*)
4	 **174d**	15	Benzène	100	**175d**	57	(*R*)
5		15	MeOH	100		56	(*R*)
6		15	THF	100		71	(*R*)

T = 20°C ; 16 h ; Rh/Substrat = 3 mol % ; $n_{substrat}$ = 0.5mmol

Tableau 12. Hydrogénation asymétrique catalysée par les complexes [Rh(COD)(AMP*P)]BF_4 **173a-c**.

Entrée	Substrat	AMP*P	Précurseur Rh	e.e. (%)	Conf. abs.
1	 **174a**	**156a**	**173a**	95	(*R*)
2		**156b**	**173b**	66	(*R*)
3		**156c**	**173c**	47	(*R*)
4	 **174b**	**156a**	**173a**	43	(*S*)
5		**156b**	**173b**	4	(*S*)
6		**156c**	**173c**	0	-
7	 **174c**	**156a**	**173a**	34	(*R*)
8		**156b**	**173b**	37	(*R*)
9		**156c**	**173c**	36	(*R*)

Benzène ; pH_2 = 15 bar ; T = 20°C ; 16 h ; Rh/Substrat = 3 mol % ; $n_{substrat}$ = 0.5mmol

D'un point de vue mécanistique, la série de ligands AMP*P **156a-c** étudiée est particulièrement intéressante pour la compréhension des interactions intervenant entre le substrat prochiral et le complexe de rhodium, grâce aux modifications apportés sur le fragment aminophosphine. Les inductions asymétriques plus faibles avec les ligands AMP*P **156b** et **156c**, porteurs respectivement de substituants *m*-xylyl et *m*-diméthyl-*p*-propoxy phényl, qu'avec l'AMP*P **156a** démontrent l'influence bénéfique du calix[4]arène.

Une étude par modélisation a été réalisée afin de mieux comprendre le rôle de calix[4]arène en catalyse d'hydrogénation asymétrique. Cette étude a été faite avec le complexe modèle [Rh(calix[4]arényl-AMP*P **156a**)Cl_2]$^+$. Bien que la structure RX montre que le fragment métallique se situe à l'extérieur de la cavité du macrocycle (Figure 25), elle n'est sûrement pas représentative de l'espèce catalytique dans les conditions de la réaction. En fait, le centre métallique peut se situer au dessus du calix[4]arène une fois que le cyclooctadiène est décroché du métal par hydrogénation comme le montre la modélisation sur le complexe modèle (Schéma 61).

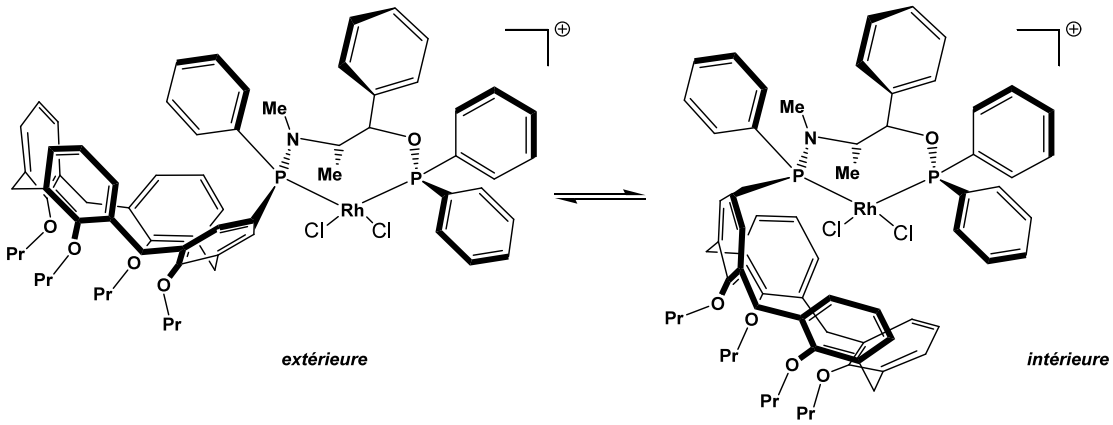
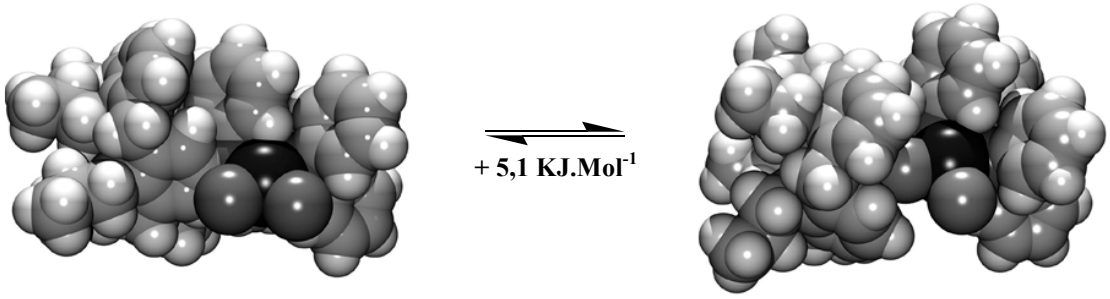


Schéma 61. Equilibre conformationel du complexe Rh (calix[4]arényl-AMP*P **156a**)Cl_2.

En effet, les calculs montrent une différence d'énergie de 5,1 kJ.mol^{-1} entre les deux conformations du complexe Rh (calix[4]arényl-AMP*P **156a**)Cl_2, selon que le métal se situe à l'extérieur ou à l'intérieur de la cavité (Schémas 61 et 62a) Dans le cas du complexe [Rh(COD)(calix[4]arényl-AMP*P)]BF_4 **173a** porteur du substituant calix[4]arène, l'élimination du cyclooctadiène conduit donc à un équilibre dans lequel le centre métallique est au dessus ou à l'extérieur de la cavité du cycle. Lorsque l'atome de Rh faiblement coordiné se situe au dessus de celle-ci, il se retrouve comme protégé de la coordination de molécules de solvant (Schémas 62b). La proportion des deux conformères doit alors dépendre de la vitesse de coordination avec le solvant et/ou le substrat.

a)



b)

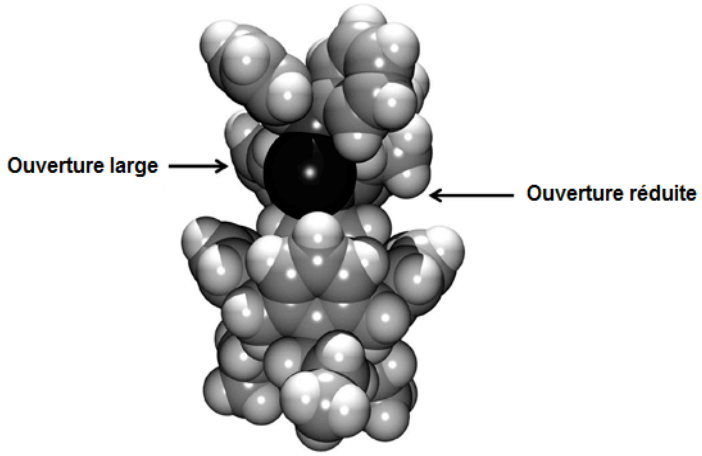


Schéma 62. a) Modélisation des deux conformations du complexe modèle Rh(calix[4]arényl-AMP*P **156a**)Cl_2 ; b) Modélisation du complexe Rh(calix[4]arényl-AMP*P **156a**) en conformation interne (PCModel).

De très nombreux travaux ont été consacrés à l'origine de l'énantiosélectivité en hydrogénation catalysée par le rhodium (voir Intro. I.2.3.1). Pendant longtemps, il était admis que celle-ci ne dépendait pas de la stabilité relative des complexes Rh-subtrat **177**, mais de la vitesse d'addition oxydante de l'hydrogène conduisant aux intermédiaires dihydrure **178** (mécanisme insaturé). Il a également été démontré qu'un second mécanisme faisant intervenir un équilibre rapide entre les complexes dihydrure-Rh-substrat **181** au niveau de l'étape stéréodéterminante pouvait également avoir lieu (mécanisme dihydrure). Ce mécanisme est généralement invoqué dans le cas de ligands fortement σ-donneur et se traduit par une augmentation de l'énantiosélectivité avec la pression de H_2. Inversement, si l'augmentation de la pression de n'a pas d'influence ou diminue l'induction asymétrique, le mécanisme insaturé est privilégié. L'hydrogénation de substrat **174a** dans le benzène avec le complexe Rh(calix[4]arényl-AMP*P) **173a** conduit à l'ester méthylique de la (*R*)-*N*-acétylphénylalanine **175a** avec des e.e. variant de 98, 95 et 87 % suivant que la pression de H_2 est de 1, 15 ou 40 bar (Tableau 10, entrées 5-7). Dans le cas du substrat **174b**, la variation de 1 à 15 bar de H_2 n'a pas d'incidence sur l'induction asymétrique (Tableau 11, entrées 1,2). Ces résultats sont en accord avec un mécanisme insaturé.

Il semble raisonnable de penser que pour des raisons stériques, la coordination du substrat en face *ré* ou *si* oblige le complexe de rhodium **177** à adopter la conformation *extérieure* pour le calixarène (Schéma 61). Les intermédiaires diastéréomériques Rh-subtrat **177** pro(*S*) et **177'** pro(*R*) sont structurellement très différents et la présence du substituant calix[4]arène accentue ces différences. A ce stade, il est néanmoins difficile de déterminer lequel des complexes **177** et **177'** est le plus abondant ou le plus stable.

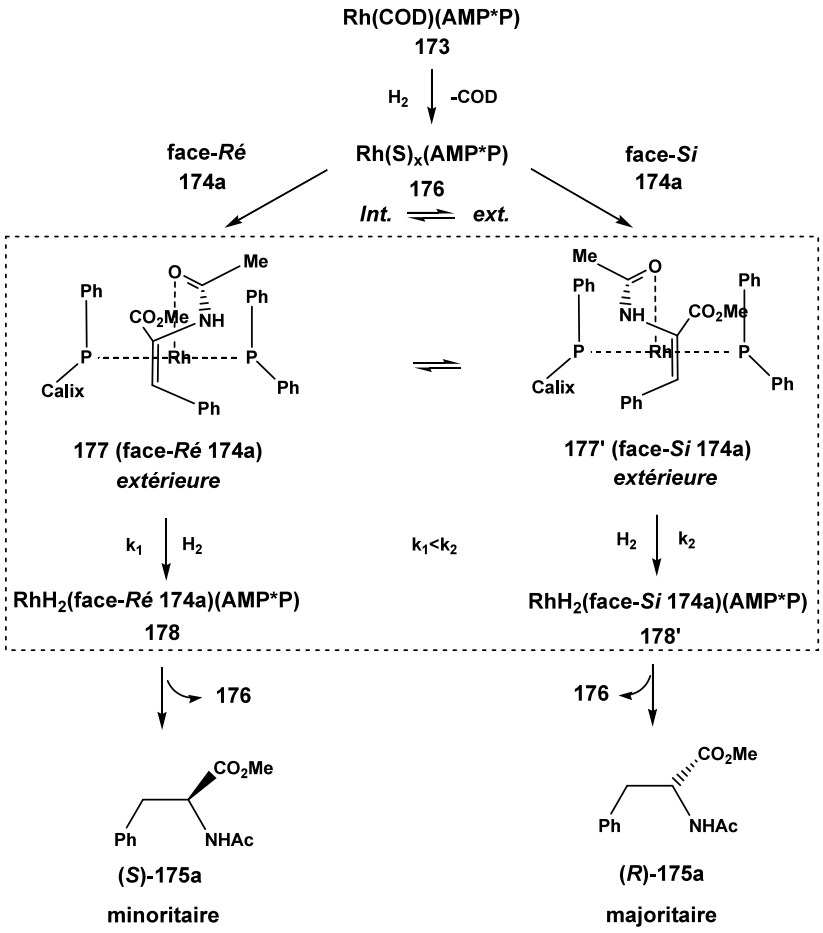


Schéma 63. Mécanisme d'hydrogénation asymétrique catalysée par le complexe Rh(calix[4]arényl-AMP*P) **173a**.

Quoiqu'il en soit, le calix[4]arène favorise l'étape stérédéterminante au niveau du complexe **177** qui conduit par addition oxydante de H_2 aux dérivés dihydrures **178**, puis l'espèce catalytique **176** est régénérée après départ du produit (Schéma 63).

2.2. Alkylation et amination allyliques assistées par le palladium

2.2.1. Rappels

Parmi les métaux de transition, le palladium joue un rôle essentiel en synthèse organique.[130] Utilisé à un bas degré d'oxydation, il rend catalytique des réactions de substitution nucléophile de systèmes allyliques permettant de créer des liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome.[131] La découverte de l'alkylation allylique a été effectuée par Tsuji[132] en 1965, puis sa catalyse a rapidement été développée et d'importantes recherches ont été entreprises sur son mécanisme (Schéma 64).[133] L'addition oxydante de la double liaison sur le palladium (0) s'accompagne du départ du groupe partant situé en position allylique. L'espèce intermédiaire η^3-allyle est alors attaquée par le nucléophile présent dans le milieu réactionnel. Le complexe de départ est ensuite régénéré par élimination réductrice du produit.

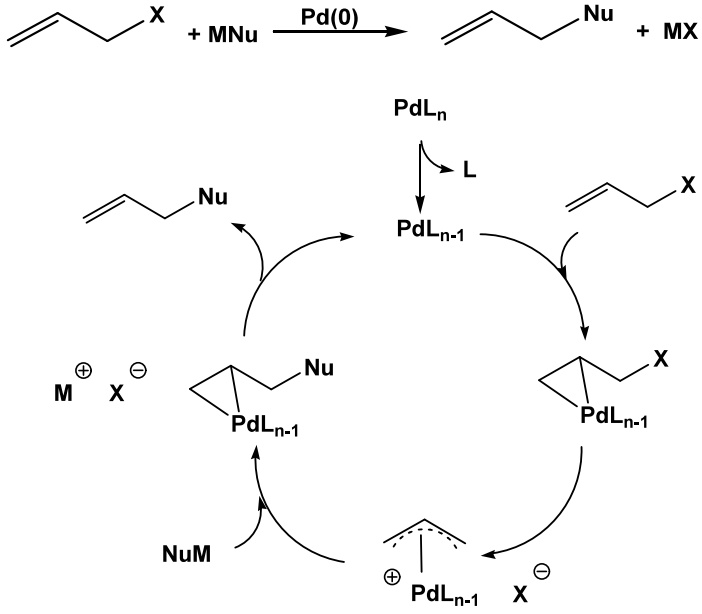


Schéma 64. Mécanisme catalytique de substitution allylique par le palladium

[130] a) Tsuji, J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*, Springer-Verlag, Heidelberg, **1980**. b) Trost, B. M. and Verhoeven, T. R. *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, **1982**, *8.* c) Heck, R.F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1985**. d) Tsuji, J. *Synthesis* **1990**, 739.
[131] a) Trost, B. M. *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 787. b) Tsuji, J. *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 1235. c) Tsuji, J. *Pure App. Chem.* **1982**, *54*, 197. d) Bäckvall, J. E. *Acc. Chem. Res.***1983**, *16*, 335. e) Hegedus, L. S. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2434. f) Tsuji, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4361. g) Godleski, S. A. *Comprehensive Organic Synthesis* Trost, B. M. Ed., Pergamon Press, Oxford **1991**, *4*, chap. 3.3. h) Fiaud, J. C. *Metal promoted selectivity in organic synthesis*, Kluwer Academic Publishers, Netherlands, **1991**.
[132] Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4387.
[133] Atkins, K. E.; Walker, W. E.; Manyik, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3821.

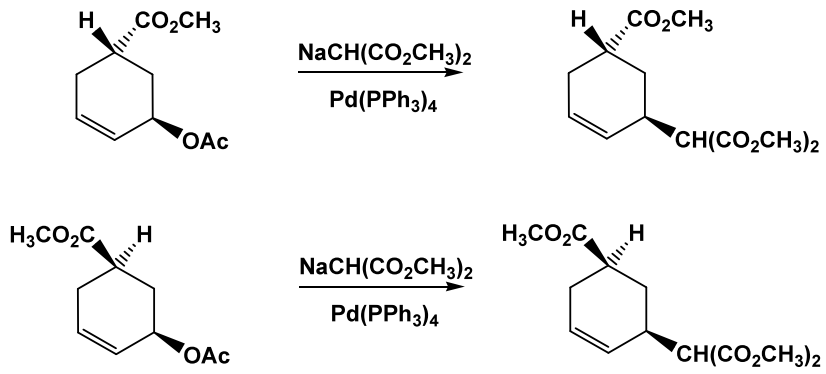


Schéma 65. Rétention de configuration par alkylation allylique assistée par le palladium

Ce mécanisme conduit à d'excellentes régio- et stéréosélectivités. Le substrat se complexe au palladium en anti du groupement partant puis le nucléophile attaque sur le carbone le moins encombré en anti du centre métallique.[134] Globalement, la substitution procède avec rétention de configuration, avec une inversion lors de la formation du complexe π-allyl et une nouvelle inversion lors de l'attaque nucléophile (Schéma 65).[135] Dans le cas de nucléophiles non-stabilisés ou durs (Grignards ou zinciques), l'attaque a lieu du même côté que le métal, menant à une inversion globale de configuration (Schéma 66).[136]

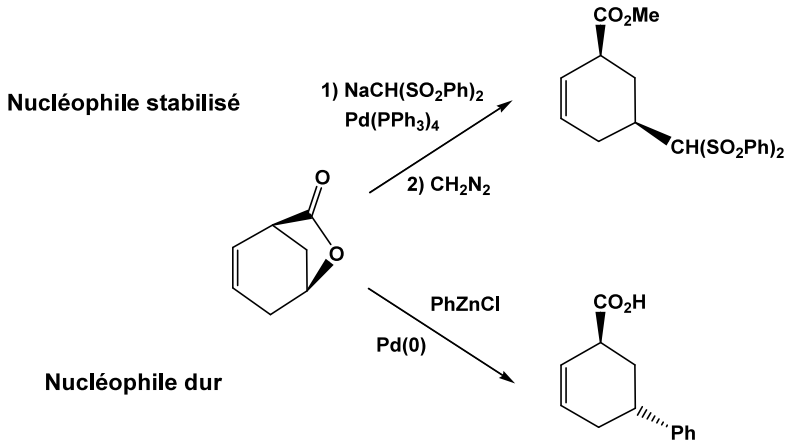


Schéma 66. Stéréospécificité de l'alkylation allylique en fonction de la nature du nucléophile.

La création de liaisons C-C peut être réalisée par une grande variété de nucléophiles carbonés : malonates, esters sulfoniques et nitreux, énolates de cétones et bases de Schiff (Schéma 67). Ces dernières constituent une voie intéressante pour la synthèse d'acides aminés non communs. L'alkylation allylique est très utile pour la préparation de composés cycliques.

[134] a) Genêt, J. P.; Balabane, M.; Bäckvall, J. E. and Nyström, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2745; b) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R.; Fortunak, J. M. *Tetrahedron Lett*. **1979**, *20*, 2301.
[135] Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4730.
[136] Matsushita, H. and Neighishi, E. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 160.

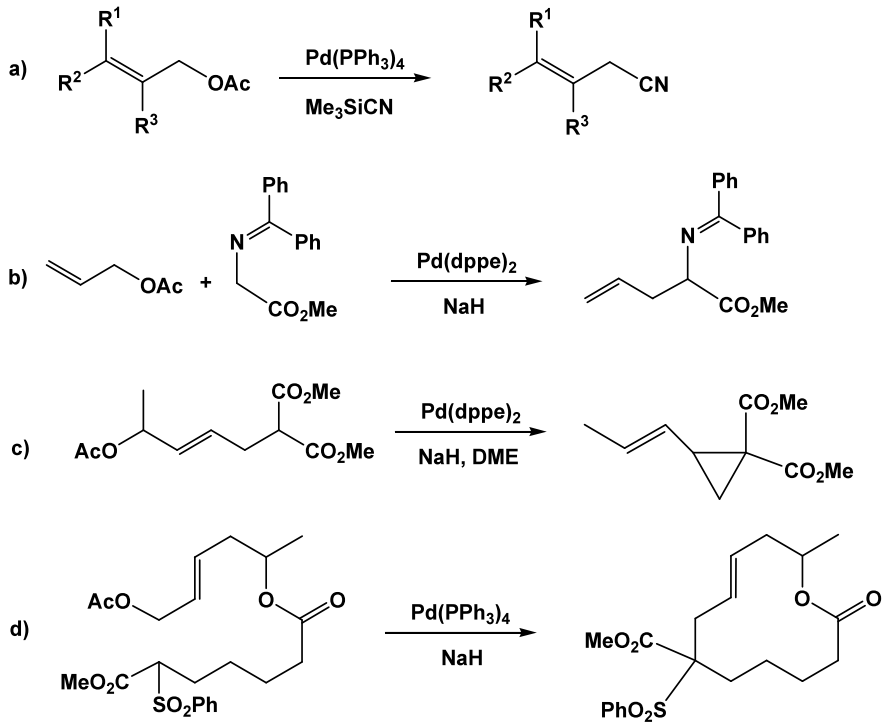


Schéma 67. Exemples de création de liaison carbone-carbone par substitution allylique[137]

De nombreux nucléophiles non carbonés réagissent avec le système η^3-allylpalladium (Schéma 68). La substitution la plus courante est certainement l'amination inter ou intra moléculaire très employée en synthèse organique.

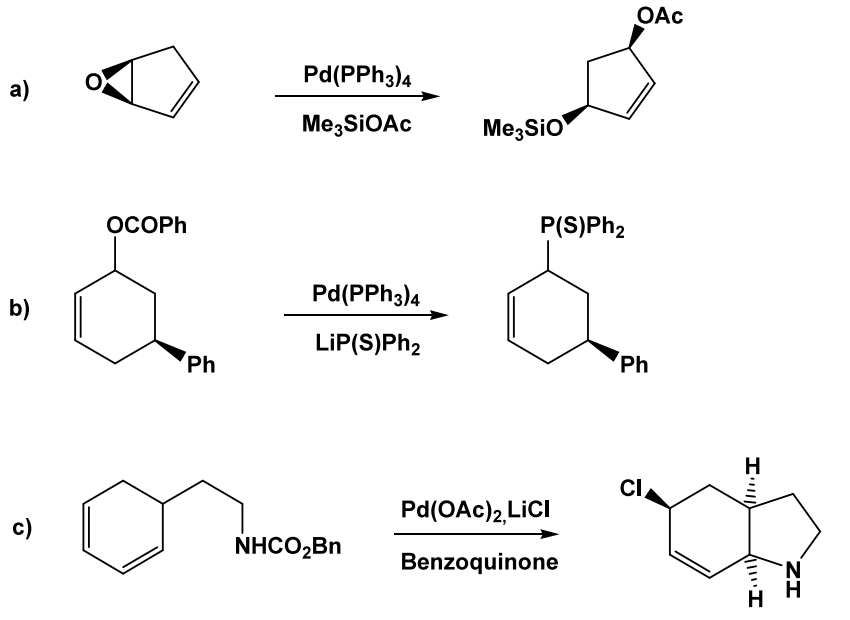


Schéma 68. Exemples de création de liaison carbone-hétéroatome avec le système η^3-allylpalladium[138]

[137] a) Tsuji, T.; Yamada, N.; Tanaka, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *33*, 1831; b) Ferroud, D.; Genêt, J. P.; Kiolle, R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 23; c) Genêt, J. P.; Balabane, M.; Charbonnier, F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5027; d) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. Fortunak, J. M. *Tetrahedron Lett*. **1978**, *19*, 2275.

Les réactions de substitutions allyliques sont réalisées avec des énantiosélectivités satisfaisantes. Le centre asymétrique peut être créé soit sur le nucléophile soit sur le substrat allylique.[139] Dans le premier cas, l'induction asymétrique dépend de l'environnement chiral du métal qui favorise l'une des faces énantiotopes du nucléophile. Le premier exemple d'allylation asymétrique catalysée par le palladium est dû à Kagan qui a utilisé la 2-acétyl-1-tétralone comme nucléophile prochiral (Schéma 69a).[140] La faible induction peut s'expliquer par l'éloignement du nouveau centre chiral de l'inducteur (la DIOP) puisque l'approche du nucléophile attaque à l'opposé du palladium. De nouveaux ligands ont été par la suite synthétisés afin de rapprocher le centre de chiralité (Schéma 69b et c).[141]

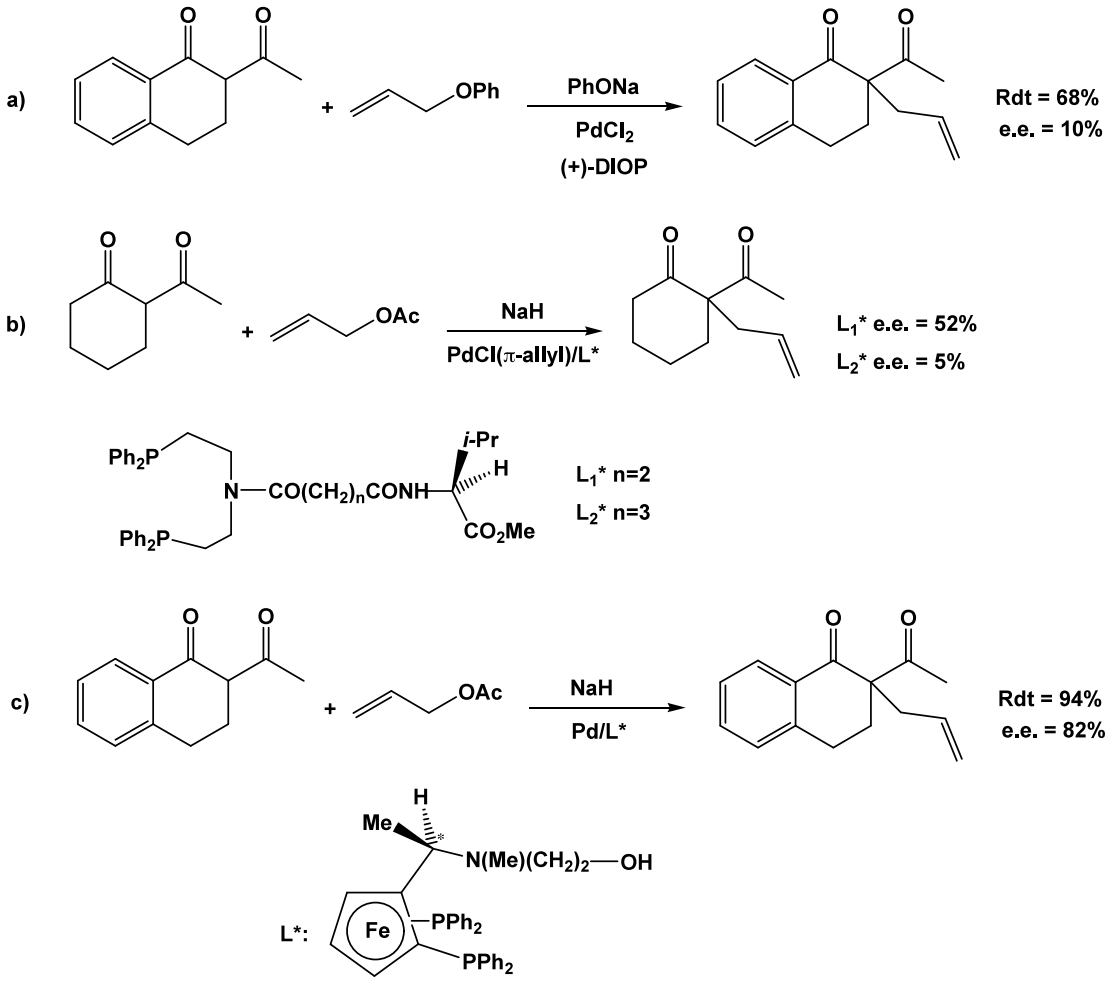


Schéma 69. Exemples d'alkylations allyliques énantiosélectives.

---

[138] a) Bäckvall, J. E.; Anderson, P. G.; Stone, G. B.; Gogoll, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2988; b) Fiaud, J. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1055; c) Deardoff, D. R. ; Shambayati, S.; Linde, R. G.; Dunn, M. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 159.

[139] Hayashi, T.; Kumada, M. *Asymmetric Synthesis* J. Morrison Ed. Academic Press, **1985**, *5*, 160.

[140] Fiaud, J. C.; Hibon de Gournay, A.; Larcheveque, M.; Kagan, H. B. *J. Organomet. Chem.* ***1978, 154,*** 175.

[141] b) Hayashi, T.; Kanehira, K.; Tsuchiya, H.; Kumada, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1162; c) Hayashi, T.; Kumada, M. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 395.

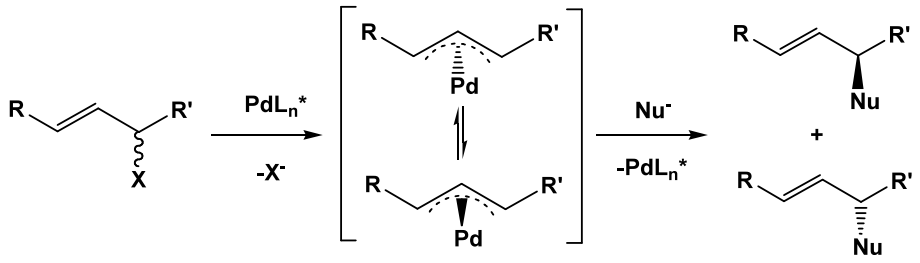


Schéma 70. Equilibre des complexes π-allyl diastéréoisomères.

Dans le cas de substrats allyliques prochiraux, l'énantiosélection est déterminée par l'attaque nucléophile sur les intermédiaires diastéréotopiques π-allyliques en équilibre rapide par un processus σ-π-σ (Schéma 70 et 71).[142]

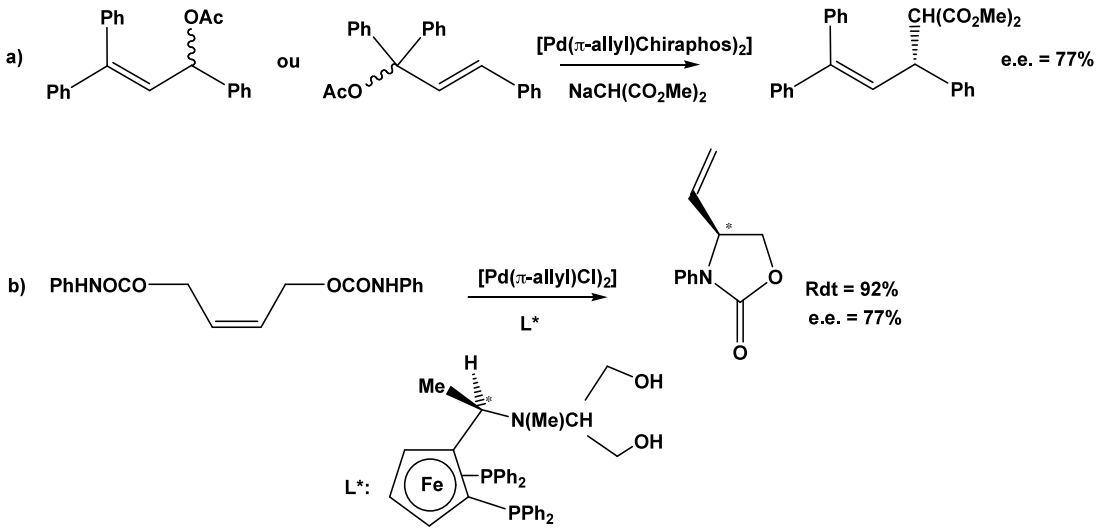
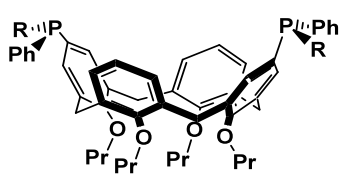


Schéma 71. Exemples d'alkylations allyliques énantiosélectives a) avec un substrat dissymétrique[143]
b) avec un substrat symétrique[144]

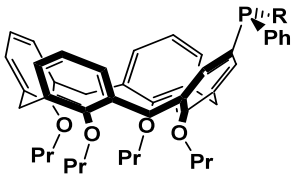
2.2.2 Résultats et discussion

Nous avons étudié la substitution allylique de l'acétate de (*E*)-1,3-diphénylprop-2-èn-1-yl racémique **179** par des nucléophiles carboné et azoté catalysée par des complexes de palladium et de mono- et diphosphines *P*-stéréogéniques **131** et **140**.

[142] Faller, J. W.; Tully, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2676.
[143] Yamaguchi, M.; Shima, T.; Yamagushi, T.; Hida, M. *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, *2*, 663.
[144] a) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 99. b) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 669.

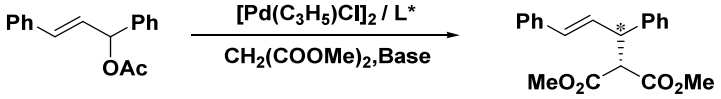


140 a R=*o*-An
c R= Me
d R= Fc



131 a R=*o*-An
c R= Me
d R= Fc

Dans un premier temps, le malonate de diméthyle est utilisé comme nucléophile dans la catalyse asymétrique d'alkylation allylique (Schéma 72). Les réactions ont été conduites en présence de complexe (π-allyl)-palladium formé *in situ* par complexation de $[Pd(\eta^3\text{-}C_3H_5)Cl]_2$ avec un équivalent de diphosphines chirales **140**. Le nucléophile est préparé dans le milieu réactionnel à partir de diméthyle malonate en présence d'une base (*N*,*O*-bis(triméthylsilyl)acétamide (BSA), NaH ou *n*-BuLi. La conversion est totale pour les trois ligands testés avec un temps de réaction variant entre 1 et 20 heures à température ambiante ou à 0°C (Tableau 13).



179 **180**

Schéma 72. Alkylation allylique avec le malonate de diméthyle comme nucléophile.

Tableau 13. Résultats d'alkylation allylique catalysée par des complexes de palladium

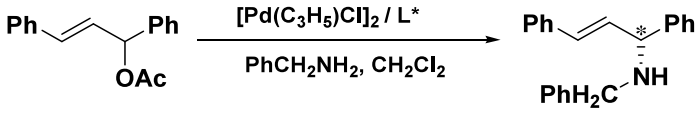
Entrée	Ligand	Base	Solvant	Conv (%)	e.e. (%)[a]
1	**140a**	BSA/KOAc	CH_2Cl_2	100	16
2	**140d**	BSA/KOAc	CH_2Cl_2	100	40
3	**140c**	BSA/KOAc	CH_2Cl_2	100	70
4	**140c**	BSA/KOAc	CH_2Cl_2	100	69
5	**140c**	BSA/KOAc	CH_2Cl_2	100	69
6	**140c**	BSA/KOAc	CH_2Cl_2	100	73
7	**140c**	*n*-BuLi	THF	100	82

a) Configuration absolue (*S*); b) Réaction effectuée at 0°C.

Dans tous les cas, la reaction est régiosélective et conduit au diester allylique **180** de configuration *trans*, le produit d'isomérisation *cis* n'étant pas détecté à l'issue de la réaction. L'utilisation des ligands diphosphines *P*-stéréogéniques **140a** et **140d** avec BSA/KOAc comme base dans le dichlorométhane conduit au produit d'alkylation **184** de configuration

absolue (*S*) avec des excès énantiomériques de 16 et 40% respectivement (Tableau 13, entrées 1,2). Dans les mêmes conditions, lorsque la réaction est réalisée avec le ligand **140c** porteur du substituant méthyle, l'induction asymétrique est supérieure (70% ee, Tableau 13, entrée 3). En changeant le contre ion de potassium par le lithium ou le sodium avec les bases BSA/LiOAc et BSA/NaOAc, les énantiosélectivités obtenues avec la diphosphine **140c** sont similaires (69% ee, Tableau 13, entrées 4,5). Toutefois, lorsque la réaction est conduite à 0°C avec BSA/KOAc comme base, une légère augmentation est observée (73% ee, Tableau 11, entrée 6). Finalement, les meilleurs résultats ont été réalisés avec la diphosphine **140c** dans le THF à 0°C en utilisant le *n*-BuLi comme base; le produit d'alkylation (*S*)-**180** est obtenu dans ces conditions avec 82% ee (Tableau 13, entrée 7).

Nous nous sommes ensuite intéressé à l'amination de l'acétate de (*E*)-1,3-diphénylprop-2-èn-1-yl racémique **177** en utilisant la benzylamine comme nucléophile (Schéma 73, Tableau 14). Les réactions ont été catalysées par 1 % de complexe de (π-allyl)-palladium généré *in situ* à partir de $[Pd(\eta^3\text{-}C_3H_5)Cl]_2$ et de un et deux équivalents respectivement de diphosphine **140** ou de monophosphine **131** respectivement.



179 **181**

Schéma 73. Amination allylique avec la benzylamine comme la nucléophile.

Tableau 14. Résultats d'amination allylique catalysée par des complexes de palladium

Entrée	Ligand	Conv (%)	e.e. (%)[a]
1	**131a**	100	58
2	**131a**	100	76
3	**131c**	100	24
4	**140a**	100	0
5	**140c**	100	75
6	**140c**	100	79

a) Configuration absolue (R); b) Réaction effectuée at 0°C

L'amine secondaire **181** est formée avec d'excellentes conversion et régiosélectivité et, comme dans le cas du malonate de diméthyle, aucune trace du produit d'allylation *cis* n'apparaît à l'issue de la réaction. La monophosphine **131a** porteuse du substituant *o*-anisyl

conduit à l'amine secondaire de configuration absolue (*R*) avec une énantiosélectivité modérée (58 % ee, Tableau 14, entrée 1). La diminution de la température à 0°C permet d'obtenir une induction supérieure de 76 % ee (Tableau 14, entrée 2). Avec la monophosphine **131c**, la conversion est totale après 48 h de réaction et l'excès énantiomérique est en revanche plus faible (24 % ee, Tableau 14, entrée 3). Lorsque la diphosphine chirale **140a** est employée, le produit d'allylation est obtenu quatitativement mais malheureusement sous forme racémique. Ce résultat pourrait s'expliquer par une orientation des groupements méthoxy à l'opposé du centre métallique. A l'inverse, avec la diphosphine **140c** porteuse de subtituants méthyles dans les même conditions, l'amine **181** est produite majoritairement avec une configuration (*R*) (75 % ee, Tableau 14, entrée 5). Cet excès est légèrement augmenté quand la réaction est conduite à 0°C (79 % ee, Tableau 14, entrée 6).

Pour les deux nucléophiles étudiés, les meilleures inductions asymétriques sont obtenues lorsque l'atome porte un substituant méthyle. Ceci laisse penser que l'effet électrodonneur est favorable à l'énantiosélection par les ligands dérivés du calix[4]arène. Il serait intéressant d'augmenter cette tendance en plaçant un groupement *i*-propyl voire *t*-butyl, afin de vérifier cette hypothèse.

2.3. Conclusion

Les ligands *P*-stéréogéniques dérivés du calix[4]arène ont été testés dans deux types de catalyse asymétrique. Tout d'abord les AMP*P porteur d'un substituant calix[4]arène sur le fragment aminophosphine ont permis d'obtenir de très bonnes inductions asymétriques en catalyse d'hydrogénation de l'α-acétamidocinnamate de méthyle par des complexes de rhodium (98% e.e.). L'étude comparée avec des ligands homologues d'un point de vue stérique et/ou électronique met en évidence sans ambiguïté l'influence bénéfique du substituant calix[4]arène.

Les mono et diphosphines *P*-stéréogéniques fonctionnalisées sur la partie supérieure du calix[4]arène ont été utilisés en substitution allylique catalysée par des complexes de palladium générés. La réaction est réalisée avec d'excellents rendements et régiosélectivités avec des nucléophiles carbonés et azotés. Les meilleures inductions ont été obtenues avec une diphosphine porteuse de substituants méthyl et phényl au niveau des atomes de phosphore et des inductions asymétriques de 82% ee et 79 % ee ont été respectivement obtenues en alkylation et en amination.

Conclusion générale et perspectives

Ce travail de thèse porte sur la synthèse de ligands *P*-stéréogéniques dérivés du calix[4]arène et sur leur utilisation en catalyse asymétrique. Dans une première partie, la synthèse de mono et diphosphines fonctionnalisées sur la cavité supérieure du calix[4]arène est mise au point en utilisant la méthodologie éphédrine, c'est-à-dire par réaction de mono ou dianions dérivés du macrocyle avec des chlorophosphines borane **82** ou le complexe d'oxazaphospholidine borane **79** (Schéma 74).

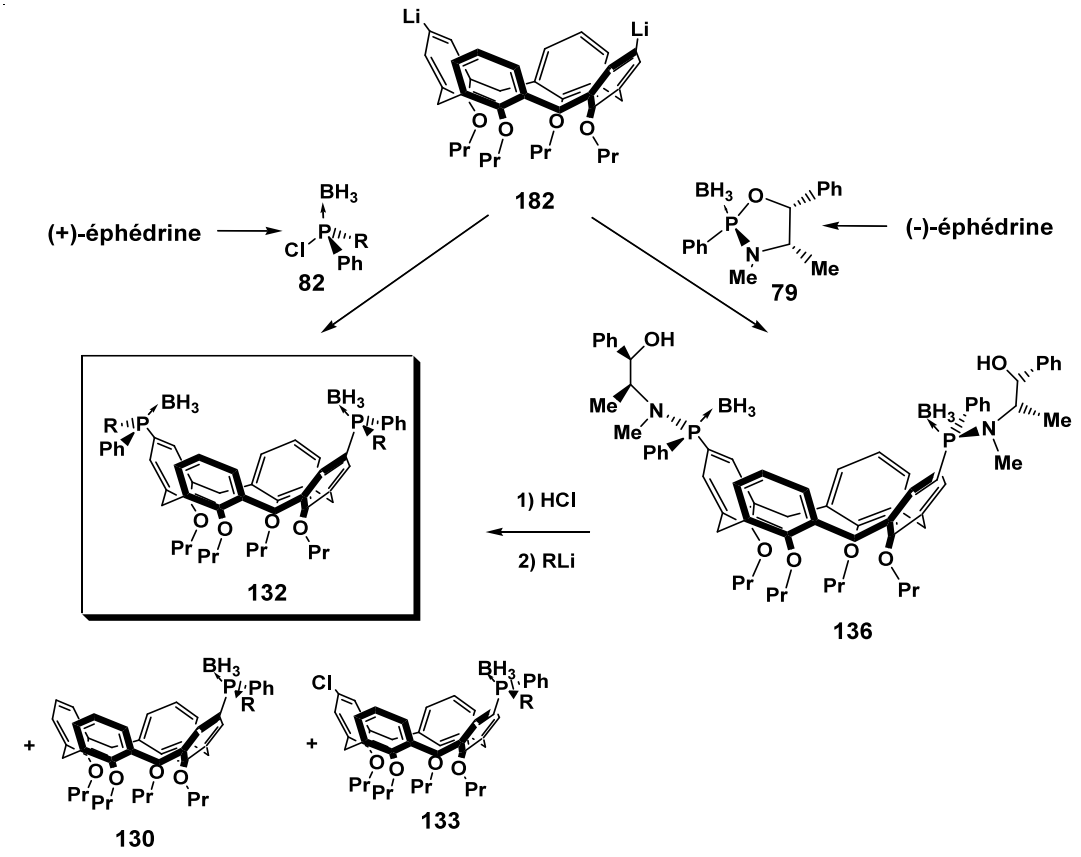


Schéma 74. Les stratégies énantiodivergentes développées pour la synthèse de diphosphines borane **132**.

Lorsque le dianion du calixarène **182** réagit avec la chlorophosphine borane **82**, la diphosphine borane **132** est obtenue avec un rendement de 40 % accompagnée de monophosphine borane **130**. De façon très intéressante, la formation d'une monophosphine borane monochlorée **133** est également observée avec un rendement de 25 % ce qui s'explique par un échange halogène métal avec la chlorophosphine borane présente dans le milieu. Ce manque de sélectivité a été résolu en faisant réagir le dianion avec le complexe d'oxazaphospholidine borane **79**, ce qui conduit de manière régio et stéréosélective à la bis-aminophosphine borane correspondante **136**. Après acidolyse avec HCl, le dérivé bis-chlorophosphine borane réagit ainsi avec différents organolithiens aliphatiques ou aryliques pour donner les diphosphines borane **132** correspondantes avec 40 % de rendement. Les

configurations absolues des phosphines obtenues par ces deux voies ont été déterminées grâce à leurs structures cristallographiques et sont en accord avec la stéréochimie de la synthèse stéréosélective à partir d'éphédrine. Les excès énantiomériques des mono et diphosphines sont bons (78 % ee pour le substituant férrocényl) à excellents (99 % ee pour le substituant méthyl).

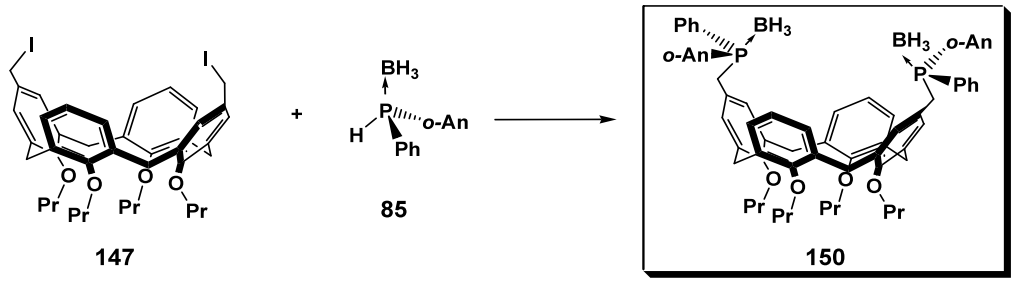


Schéma 75. Préparation de bis(phosphinométhyle borane) **150**.

La synthèse de diphosphines *P*-stéréogéniques **150** surélevées d'un méthylène au dessus de la cavité du calix[4]arène a ensuite été étudié par réaction de phosphures borane avec un dérivé bis(iodométhyle) du calix[4]arène (Schéma 75). Cette réaction peut être conduite à basse température avec l'utilisation d'un phosphure lithié, ou bien à température ambiante dans des conditions de transfert de phase. Dans ces deux cas les rendements et l'activité optique sont équivalents. Enfin, des ligands aminophosphinephosphinite *P*-stéréogéniques ou AMP*P **156** portant un subtituant calix[4]arène ont été synthétisés énantiomériquement purs avec de bons rendements (62%) (Schéma 76).

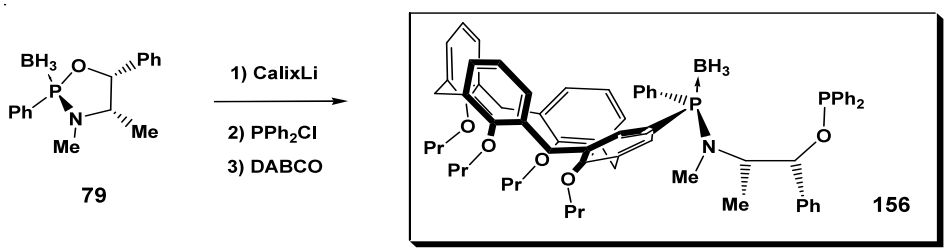
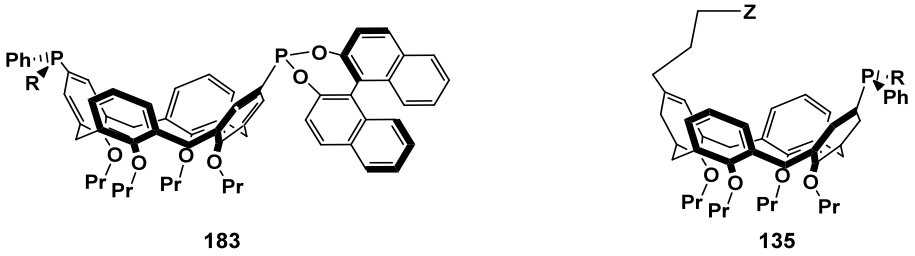


Schéma 76. Préparation stéréosélective d'aminophosphinephosphinite borane dérivée du calix[4]arène **156**.

Dans une deuxième partie, les ligands chiraux ont été utilisés en catalyse asymétrique. Ainsi, les AMP*P **156** ont été testés en hydrogénation asymétrique d'esters α,β-insaturés par des complexes de rhodium et conduisent à de très bonnes inductions asymétriques (98 % ee). Une étude comparée avec des ligands équivalents d'un point de vue stérique et/ou électronique, montre clairement l'influence bénéfique du substituant calix[4]arène.

Les mono et diphosphines dérivées du calix[4]arène **130** et **132** ont également été étudiées en substitution allylique catalysée par des complexes de palladium générés *in situ.* La réaction avec le malonate d'éthyle et la benzylamine est quantitative. Les meilleures inductions asymétriques en amination et en alkylation ont été obtenues avec une diphosphine portant des substituants méthyl et phényl sur l'atome de phosphore (79 et 82% e.e. respectivement).

Les méthodologies misent au point dans ce travail permettent d'envisager par la suite la préparation de ligands bidentates fortement dissymétriques et de monophosphines porteuses d'un bras chélatant tels que **183** et **135** (Schéma 77).



183 **135**

Schéma 77. Exemples de ligands chiraux intéressants pour le futur.

Finalement, ces travaux ouvrent la voie à des ligands chiraux cavitants à grand angle ou fortement structurants, dont les premières applications en catalyse asymétrique extrêmement prometteuses mériteraient d'être étendue à l'avenir à l'hydroformylation ou l'hydroxycarboxylation

Partie expérimentale

Experimental methods

TLC Chromatography

All purifications by flash chromatography were performed using 60Å silica gel, 35-70µm. Elution solvents were degassed prior to use. Plastic sheets (layer: 0.2 mm silica gel with fluorescent indicator) were used for thin layer chromatography analysis. Iodine on silica, acidic $KMnO_4$ solution and UV (254 nm) were used for revelation.

Solvents and reagents

Air-sensitive procedures were performed under argon atmosphere. THF, pentane, diethyl ether and toluene were degassed and freshly distilled over sodium/benzophenone before use. Commercially available 2-bromoanisole was distilled before use. Unless stated, all other reagents and solvents were used as purchased without purification.

Lithium base solutions were titrated with diphenylacetic acid in THF prior to use. The toluene HCl solution was obtained by bubbling HCl gas, and the resulting solution was titrated with a 0.1 M sodium hydroxyde solution and phenolphtaleine as an indicator.

Analytical techniques

^{1}H, ^{13}C, ^{31}P NMR spectra were recorded on BRUKER AVANCE-300, AVANCE-500 and AVANCE-600 spectrometers. Tetramethylsilane was used as internal reference for ^{1}H and ^{13}C records, H_3PO_4 (85% in water) as external reference for ^{31}P.

IR spectra were recorded on a Bruker Vector 22 apparatus (KBr).

Chiral HPLC analysis were performed on SHIMADZU 10-series apparatus (UV detection), using Chiral Technologies chiral columns (Chiralcel OK, Chiralcel OD, Chiralcel OD-H, Chiralpack AD, Lux 5µ-cellulose-2), and with hexane/propan-2-ol mixtures as the mobile phase (UV detection). Hexane and propan-2-ol were of chromatography grade and were used without further purification.

Melting points were determined on a Kofler bank and are uncorrected.

Optical rotations were recorded at 20°C on a Perkin-Elmer 341 apparatus, using a 10 cm quartz vessel.

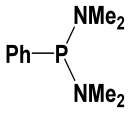
Mass and HRMS spectras were recorded on a Bruker MicroTOF apparatus and a Bruker Daltonics Electospray apparatus by Marie-José Penouilh (ICMUB, Université de Bourgogne).

Elemental analysis were recorded by E. Pousson and M. Soustelle (ICMUB, Université de Bourgogne) on a EA 1108 CHNS-O FISONS Instruments apparatus.

X-ray analysis were performed by Dr. Philippe Richard, Dr. Hélène Cathey and Dr. Yohann Rousselin (ICMUB, Université de Bourgogne) on a Enraf-Nonius Kappa CCD type diffractrometer and Daniel Fortin (Université de Sherbrooke) on an Enraf-Nonius CAD-4 automatic diffractometer.

Preparation of starting materials

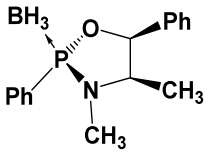
Preparation of the *bis*(dimethylamino)phenylphosphine



A 5 L three-necked flask equipped with an efficient mechanical stirrer and a reflux condenser was charged with 3 L of diethyl ether, sodium hydroxyde (640 g, 16 mol) and dimethylamine hydrochloride (326.2 g, 4 mol). After 4 h of vigorous stirring, the organic phase was separated from the lower viscous mineral layer, and titrated with HCl 1 M (90 % yield). A 5 L tree-necked flask under argon equipped with a dropping funnel was charged with the etheral solution of dimethylamine (3.6 mol) and cooled to 5°C with an ice bath. To this solution, dichlorophenylphosphine (326.2 g, 0.85 mol) was slowly added (1 h). The stirring was maintained for 3 hours, then the mixture was filtred using a large Büchner filter funnel and the solid washed several times with ether. The solvent was evaporated and the crude product was purified by distillation under reduced pressure, affording 137 g of *bis*(dimethylamino)phenylphosphine as a pure colorless oil (82 % yield).

Yield = 82%; bp = 76°C (0.01 mm Hg); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.27-7.48 (m, 5H, $H_{arom.}$), 2.81 (d, 12H, J = 9.2 Hz, CH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm),140.7 (d, J = 4.0 Hz, $C_{arom.}$), 131.0 (d, J = 15.4 Hz, $C_{arom.}$), 128.1 (d, J = 3.5 Hz, $C_{arom.}$), 127.3 (d, J = 1.6 Hz, $C_{arom.}$),41.6 (d, J = 15.6 Hz, CH_3); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) +100.2 (s).

Preparation of the (*Sp*,4*R*,5*S*)-(-)-3,4-dimethyl-2,5-diphenyl-1,3,2-oxazaphospholidine borane **79**



A 1L three-necked round bottom flask was equipped with a magnetic stirrer, an argon inlet and a vapor outlet pipe bubbling in a beaker filled with water and a few drops of phenolphtaleine. The flask was charged with 500 mL of toluene, (+)-ephedrine (16.5 g, 0.1 mol) and freshly distilled *bis*(dimethylamino)phenyl phosphine (19.6g , 0.1 mol). The reaction mixture was stirred near toluene reflux (approx. 105°C), a continuous argon stream removing the dimethylamine formed into the bubbling beaker. The purple basic solution was

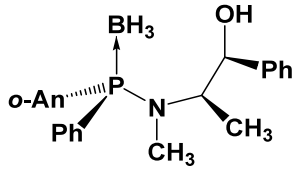
regularly neutralised using concentrated hydrochloric acid, permitting easy and efficient reaction monitoring. After stirring for ca. 5 h, dimethylamine degasing stopped, indicating completion of the reaction. The reaction mixture ws then cooled to RT, and 10 M borane-dimethylsulfide complex (11 mL, 0.11 mol) was added. After 4 h, the solvent was removed under vaccum. Purification of the crude product by several recrystallizations from isopropylic alcohol afforded **79** as white crystals.

Yield = 77%; mp = 104°C; $[\alpha]^{20}_{D}$ = -4.5 (c = 4.0, $CHCl_3$); Rf = 0.65 (toluene); IR (KBr, ν cm^{-1}) 2950-2850 (C-H), 2420-2340 (B-H), 1450, 1210, 1120, 1110, 1075, 960; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.79-7.86 (m, 2H, *H* arom.), 7.46-7.59 (m, 3H, *H* arom.), 7.29-7.46 (m, 5H, *H* arom.), 5.60 (dd, 1H, *J* = 6.0 et 3.0 Hz, C*H*O), 3.67 (m, 1H, C*H*N), 2.68 (d, 3H, *J* = 11.0 Hz, N-CH_3), 0.83 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, C-CH_3), 0.20-1.70 (m; 3H, BH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 136.2 ($C_{arom.}$), 136.1 ($C_{arom.}$), 132.3 (d, *J* = 2.0 Hz, $C_{arom.}$), 130.9 (d, *J* = 12.1 Hz, $C_{arom.}$), 128.6 (d, *J* = 9.7 Hz, *C* arom.), 128.3 (*C* arom), 126.6 (*C* arom), 84.2 (d, *J* = 7.7 Hz, *C*HO), 59.0 (*C*HN), 29.4 (d, *J* = 8.1 Hz, N-*C*H_3), 13.5 (d, *J* = 3.4 Hz, C-*C*H_3); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) +133.5 (m); MS (EI) *m/z* (relative intensity) 285 (M^+; 45), 272 ($M+H^+$-BH_3; 45), 214 (19), 165 (100), 118 (99); 108 (28), 91 (33), 56 (32); Anal. Calcd for $C_{16}H_{21}BNOP$ (285.1288): C 67.40, H 7.42, N 4.92; found: C 67.46, H 7.55, N 4.94.

Preparation of the aminophosphine derivatives **80**. General procedure.

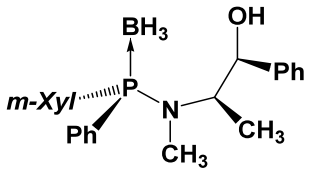
A 100 mL, three-necked round bottom flask was charged with complex **79** (1 equiv.) and THF (1 mL/mmol). The reaction of the organolithium derivative was then added at -78°C, and the reaction mixture was let to warm to RT. Reaction was monitored by TLC (toluene), and after completion, hydrolysed with water (5 mL), THF was removed, and the aqueous phase extracted with dichloromethane. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and the solvent removed under vaccuo. Purification of the crude product by silica gel chromatography (toluene) followed by several recrystallizations (isopropyl alcohol/hexane) afforded the aminophosphine as crystals.

(*Rp*)-(-)-N-methyl-[(1*R*,2*S*)(2-hydroxy-1-phenyl)ethyl]-amino-*o*-anisylphenylphosphine borane **80a**



Yield = 95%; White crystals; mp = 111-112°C; $[\alpha]^{20}_D$ = -38.3 (c = 1.0, CH_2Cl_2); Rf = 0.45 (toluene/EtOAc 9:1); IR (KBr, ν cm^{-1}) 3500 (O-H), 2950-2900 (C-H), 2381 (B-H), 1589, 1574, 1477, 1462, 1431, 1276, 1251, 1044; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.45-7.60 (m, 1H, $H_{arom.}$), 7.36-7.45 (m, 3H, $H_{arom.}$), 7.15-7.36 (m, 7H, $H_{arom.}$), 7.02-7.15 (m, 1H, $H_{arom.}$), 6.96-7.02 (m, 1H, $H_{arom.}$), 6.86-6.91 (m, 1H, $H_{arom.}$), 4.85 (bs, 1H, C*H*O), 4.31 (m, 1H, C*H*N), 3.53 (s, 3H, O-CH_3), 2.52 (d, 3H, *J* = 8.1 Hz, N-CH_3), 2.09 (bs, 1H, O*H*), 1.20 (d, 3H, *J* = 7.8 Hz, C-CH_3), 0.20-2.00 (m, 3H, BH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 161.0 (d, *J* = 2.5 Hz, *C* – OMe), 142.5 ($C_{arom.}$), 134.9 (d, *J* = 10.8 Hz, $C_{arom.}$), 133.2 (d, *J* = 1.6 Hz, $C_{arom.}$), 132.2 (d, *J* = 71.3 Hz, $C_{arom.}$), 130.8 (d, *J* = 10.4 Hz, $C_{arom.}$), 129.9 (d, *J* = 2.3 Hz, $C_{arom.}$), 128.3 ($C_{arom.}$), 128.0 ($C_{arom.}$), 127.7 (d, *J* = 16.9 Hz, $C_{arom.}$), 126.5 ($C_{arom.}$), 120.8 (d, *J* = 10.5 Hz, $C_{arom.}$), 118.5 (d, *J* = 56.9 Hz, $C_{qarom.}$), 111.5 (d, *J* = 4.7 Hz, $C_{arom.}$), 78.8 (d, *J* = 5.0 Hz, *C*HO), 58.1 (d, *J* = 10.4 Hz, *C*HN), 55.0 (s, O*C*H_3), 30.9 (d, *J* = 3.8 Hz, N-*C*H_3), 12.5 (d, *J* = 2.1 Hz, C-*C*H_3); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) +69.5 (m); MS (EI) *m/z* (relative intensity) 286 (M^+ - *o*-An; 13), 272 (M^+ - *o*-An-BH_3; 53), 232 (37), 216 (65), 146 (50), 91 (93), 58 (100); Anal. Calcd for $C_{23}H_{29}BNO_2P$ (393.2667): C 70.40, H 7.43, N 3.56; found: C 70.12, H 7.15, N 3.50.

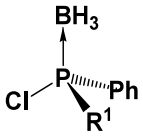
(*Rp*)-(-)-N-methyl-[(1*R*,2*S*)(2-hydroxy-1-phenyl)ethyl]-aminophenyl-*m*-xylylphosphine borane **80b**



Yield = 70%; White crystals; mp = 124°C; $[\alpha]^{20}_D$ = -47 ° (c = 0.6, $CHCl_3$); Rf = 0.12 (toluene); IR (KBr, ν cm^{-1}) 3549 (O-H), 3055-2796 (C-H), 2394 (B-H), 1596, 1455, 1438, 1270, 1160, 1065, 1037; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 0.20-2.00 (m, 3H, BH_3), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, C-CH_3), 1.90 (bs, 1H, O*H*), 2.33 (s, 3H, CH_3), 2.51 (d, 3H, *J* = 7.8 Hz, N-CH_3), 4.30 (m, 1H, C*H*N), 4.83 (bs, 1H, C*H*O), 7.13 (br, 1H, $H_{arom.}$), 7.17-7.24 (m, 4H, $H_{arom.}$), 7.28 (br, 1H, $H_{arom.}$), 7.30-7.36 (m, 4H, $H_{arom.}$), 7.38-7.40 (m, 1H, $H_{arom.}$), 7.42-7.48 (m, 3H, $H_{arom.}$); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 142.5 ($C_{qarom.}$), 138.0 (d, *J* = 10.7 Hz, C_{qarom}), 132.0 (d, *J* = 10.7 Hz, $C_{arom.}$), 131.2 (d, *J* = 31.5 Hz, $C_{qarom.}$), 130.5 (d, *J* = 2.1 Hz, $C_{qarom.}$), 129.9 (d, *J* = 10.2 Hz, $C_{arom.}$), 128.5 ($C_{arom.}$), 128.2 (d, *J* = 10.2 Hz, $C_{arom.}$), 127.9 (s, C_{arom}), 126.7 ($C_{arom.}$), 78.8 (d, *J* = 5.6 Hz, *C*HO), 58.1 (d, *J* = 9.9 Hz, *C*HN), 30.4 (d, *J* = 3.6 Hz, N-*C*H_3), 21.4 (s, *C*H_3), 13.4 (s, C-*C*H_3); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) +70.5 (brd, J_{PB} = 82.7); MS (EI) *m/z* (relative intensity) 392 (M^+ + H; 13), 414 (M^+ + Na; 100), 805 ($2M^+$ + Na; 15); HRESI-MS (CH_2Cl_2)

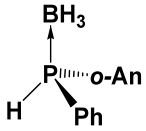
calcd for $C_{24}H_{31}BNNaOP$ [M+Na^+]: 392.23091; found: 392.23095; Anal. Calcd for $C_{24}H_{31}BNOP$ (391.302): C 73.67, H 7.99, N 3.58; found: C 73.90, H 8.02, N 3.56.

Preparation of the chlorophosphine boranes derivatives **82**. General procedure:



In a 50 mL two-necked flask equipped with a magnetic stirrer, an argon inlet and a rubber septum was introduced 2 mmol of the aminophosphine borane **80**. A solution of HCl in toluene (0.38 M, 31.0 mL, 12 mmol, 6 equiv.) was next added under stirring at room temperature, without previous dissolution of **80**. After 1 h, the precipitate of ephedrine hydrochloride was filtred off with a Millipore 4 µm filter, and the excess HCl was removed by several vaccum/argon cycles. The toluene solution of chlorophosphine borane **82** obtained was used without further purification.

Preparation of the (*S*)-(-)-*o*-anisylphenylphosphine borane **85a**.

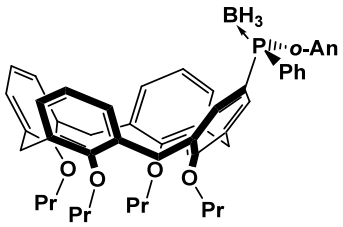


In a 500 mL two-necked flask equipped with a magnetic stirrer, an argon inlet and a rubber septum was introduced 6 mmol of the aminophosphine borane **80a**. A solution of HCl in toluene (0.38 M, 90 mL, 36 mmol, 6 equiv.) was next added under stirring at room temperature, without previous dissolution of **80a**. After 1 h, the precipitate of ephedrine hydrochloride was filtred off with a Millipore 4 µm filter and washed with 100mL of toluene. The excess HCl was removed by several vaccum/argon cycles. The reaction mixture is cooled to -85°C and 12mmol of *t*-BuLi were added slowly (4min). After 5min of stirring, 7mL of THF were added and the mixture became yellow. 3mL of acetic acid were straight added with a strong stirring then a great amount of water is added and the mixture iced. After warming up to RT and several extractions with dichloromethane, the organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, the solvents were removed and the product was obtained by cristallisation from a mixture dichloromethane/petroleum ether.

Yield = 98%; white solid; R_f = 0.5 (petroleum ether/toluene 1:1); $[\alpha]^{20}_D$ = -92 (c = 0.4, $CHCl_3$) for 97% ee; IR (ν cm^{-1}) 3206, 3001-2837 (C-H), 2379 and 2259 (B-H), 1588, 1575, 1477, 1463, 1454, 1438, 1433, 1296, 1278, 1247, 1186, 1159, 1134, 1112, 1084, 1072, 1061, 1042, 1023, 974, 953, 912, 899, 858, 797, 767, 739, 728, 696; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 0.50-1.70 (m, 3H, B*H*$_3$), 3.83 (s, 3H, OC*H*$_3$), 6.54 (dq, 1H, *J*= 396 and 6.8 Hz, P*H*), 6.93 (dd, 1H, *J* = 8.3 and 3.5 Hz, $H_{arom.}$), 7.06 (m, 1H, $H_{arom.}$) 7.36-7.54 (m, 4H, $H_{arom.}$), 7.64-7.80 (m, 3H, $H_{arom.}$); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 160.7 (d, *J* = 1.1 Hz, $C_{arom.}$), 135.0 (d, *J* = 13.6 Hz, $C_{arom.}$), 134.0 (d, *J* = 2.2 Hz, $C_{arom.}$), 132.9 (d, *J* = 9.5 Hz, $C_{arom.}$), 131.2 (d, *J* = 2.3 Hz, $C_{arom.}$), 128.8 (d, *J* = 10.4 Hz, $C_{arom.}$), 126.9 (d, *J* = 58.3 Hz, $C_{qarom.}$), 121.4 (d, *J* = 12.4 Hz, $C_{arom.}$), 114.6 (d, *J* = 55.6 Hz, $C_{qarom.}$), 110.9 (d, *J* = 3.9 Hz, Carom.), 55.9 (O*C*H$_3$); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) -15.3 (m); MS (EI) *m/z* (relative intensity) 229 (M^+ - H), 294 (M^+ - BH_3; 100), 226 (15), 217 (50), 186 (55), 170 (10), 121 (20), 56 (10); HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{16}BNaOP$: 253.0924. Found: 253.0926.

The enantiomeric excess of the *o*-anisylphenylphosphine borane **85a** was determined by HPLC analysis on a Chiralcel OD-H column, eluent: hexane/isopropyl alcohol 98:2, 1mL/min, λ = 254 nm: (*R*)-**85a**, t_R = 9.75 min; (*S*)-enantiomer, t_R = 10.50 min.

Preparation of (*R)*-(+)-5-(*o*-anisylphenylphosphine borane)25,26,27,28-tetra-*n*-propoxycalix-[4]arene **130a**



In a 50 mL two-necked flask equipped with a magnetic stirrer, an argon inlet and a rubber septum, was dissolved 0.67 g of 5-bromo-25,26,27,28-tetra-*n*-propoxycalix[4]arène **118** (1 mmol) in 3mL of THF. After cooling at -78°C, 0.81 mL of *s*-BuLi (1.1 mmol, 1.31 M) is added dropwise under stirring. After 5 min, a toluene solution containing 1.1 mmol of (*R*)-chloro-(*o*-anisylphenyl)phosphine borane **82a** was slowly added at -78°C and the reaction mixture is stirred for 1h. After hydrolysis, the aqueous layer is extracted two times with dichloromethane. The organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, and the solvent was removed. The residue was purified by column chromatography on silica gel using a mixture of petroleum ether/ethyl acetate (8:2) as eluent.

Yield = 45%; white crystals; mp = 214°C; $[\alpha]^{20}_{D}$ = +33; R_f= 0.6 (EP/AcOEt 8:2); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.59 (m, 5H, H_{arom}), 7.26 (m, 2H, H_{arom}), 7.04 (m, 2H, H_{arom}), 6.93 (t, 1H, *J* = 5.2 Hz, $H_{aromCalix}$), 6.78 (m, 3H, $H_{aromCalix}$), 6.59 (t, 1H, *J* = 5.3 Hz, $H_{aromCalix}$), 6.38 (m, 4H, $H_{aromCalix}$), 6.28 (m, 2H, $H_{aromCalix}$), 4.37 (dd, 4H, *J* = 13.3 and 5.8Hz, ArC*H*$_2$Ar), 3.83 (dd, 4H, *J* = 8.5 et 15.6 Hz, OC*H*$_2$), 3.71 (m, 4H, OC*H*$_2$), 3.39 (s, 1H, OC*H*$_3$), 3.06 (dd, 4H, *J*= 13.3 and 17 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 1.87 (hex, 8H, *J* = 7.3 Hz, C*H*$_2$CH$_3$), 0.95 (t, 6H, *J* = 7.5Hz, C*H*$_3$), 0.88 (t, 6H, *J* = 7.5 Hz, C*H*$_3$); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 161.3 (d, *J* = 2.2 Hz, $C_{arom.}$), 156.8 (d, *J* = 14.8 Hz, $C_{arom.}$), 155.9 ($C_{arom.}$), 135.9 ($C_{arom.}$), 135.6 (d, *J* = 9.7 Hz, $C_{arom.}$), 134.6 (d, *J* = 12.1 Hz, $C_{arom.}$), 134.5 (d, *J* = 11.0 Hz, $C_{arom.}$), 133.9 ($C_{arom.}$), 133.7 (d, *J* = 10.2 Hz, $C_{arom.}$), 133.5 ($C_{arom.}$), 133.4 ($C_{arom.}$), 132.6 (d, *J* = 2.2 Hz, $C_{arom.}$), 130.1 ($C_{arom.}$), 128.4 ($C_{arom.}$), 128.1 (d, *J* = 10.4 Hz, $C_{arom.}$), 127.8 (d, *J* = 4.4 Hz, $C_{arom.}$), 122.1 ($C_{arom.}$), 120.9 ($C_{arom.}$), 120.8 ($C_{arom.}$), 120.5 ($C_{arom.}$), 77.2 (O*C*H$_2$), 76.9 (O*C*H$_2$), 76.8 (O*C*H$_2$), 76.7 (O*C*H$_2$), 55.1 (O*C*H$_3$), 30.9 (Ar*C*H$_2$Ar), 30.9 (Ar*C*H$_2$Ar), 30.8 (Ar*C*H$_2$Ar), 30.8 (Ar*C*H$_2$Ar), 23.3 (*C*H$_2$CH$_3$), 23.3 (*C*H$_2$CH$_3$), 23.2 (*C*H$_2$CH$_3$), 23.1 (*C*H$_2$CH$_3$), 10.4 (*C*H$_3$), 10.1 (*C*H$_3$); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 17.0; HRESI-MS (CH_2Cl_2) calcd for $C_{53}H_{62}B_1Na_1O_5P_1$ [M+Na$^+$] : 843.43288, found : 843.42947 ; EA (%) calcd for $C_{53}H_{62}B_1O_5P_1$: C 77.56, H 7.56, found : C 77.52, H 7.61.

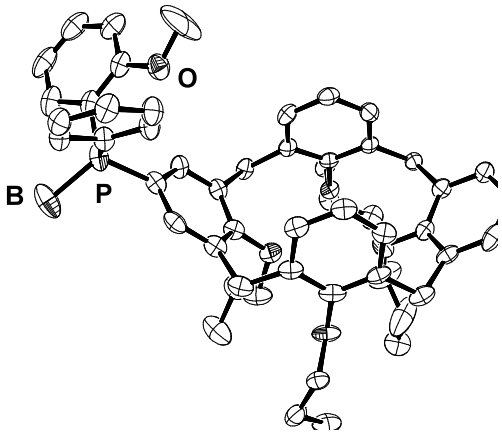


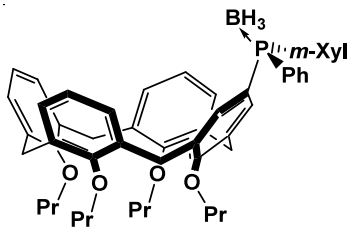
Table 1. Crystal data and structure refinement for **130a**.

Compound	jug1
Formula	$C_{53}H_{62}BO_5P$
M	820.81
T; K	115(2)
Crystal system	orthorombic
Space group	$P2_12_12_1$
a; Å	15.5827(4)
b; Å	15.7535(4)
c; Å	18.4561(5)
V; Å^3	4530.6(2)
Z	4

F(000)	1760
D_{calc}; g/cm^3	1.203
diffractometer	Enraf-Nonius KappaCCD
scan type	mixture of ϕ rotations and ω scans
λ; Å	0.71073
μ; mm^{-1}	0.108
Crystal size; mm^3	0.325 x 0.12 x 0.12
sin(θ)/λ max; Å^{-1}	0.65
Index ranges	h: -20; 12 / k: -19; 20 / l: -20; 23
RC = Refl. Collected	22793
IRC = independent RC	10049 [R(int) = 0.0693]
IRCGT = RC and [I>2σ(I)]	6177
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	10049 / 14 / 563
R for IRCGT	R1[a] = 0.0603 , ωR2[b] = 0.1250
R for IRC	R1[a] = 0.1179 , ωR2[b] = 0.1457
Goodness-of-fit[c]	1.025
Abs. structure parameter	-0.13(12)
Largest diff. peak and hole; e.Å^{-3}	0.635 and -0.416

[a] $R1=\Sigma(||F_o|-|F_c||)/\Sigma|F_o|$.
[b] $wR2=[\Sigma w(F_o^2-F_c^2)^2/\Sigma[w(F_o^2)^2]^{1/2}$ where $w=1/[\sigma^2(Fo^2)+(0.0662P)^2]$ where $P=(Max(Fo^2,0)+2*Fc^2)/3$ [c] Goodness of fit $=[\Sigma w(F_o^2-F_c^2)^2/(N_o-N_v)]^{1/2}$.

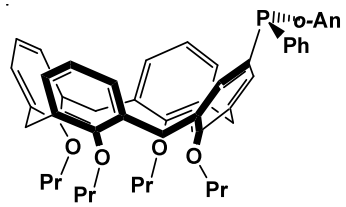
Preparation of (*S*)-(+)-5-(*m*-xylylphenylphosphine borane)25,26,27,28-tetra-*n*-propoxycalix-[4]arene **130b**



Prepared with a similar procedure described for **130a** starting from (*R*)-chloro-(*m*-xylylphenyl)-phosphine borane **82b** obtained form (-)-ephedrine.

Yield = 40%; white crystals; R_f= 0.6 (EP/AcOEt 8:2); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.34-6.97 (m, 8H, H_{arom}), 6.87 (m, 2H, $H_{aromCalix}$), 6.77 (m, 2H, $H_{aromCalix}$), 6.56 (t, 1H, *J*= 7.3Hz, $H_{aromCalix}$), 6.50-6.20 (m, 5H, $H_{aromCalix}$), 4.36 (m, 4H, ArCH_2Ar), 3.78 (m, 8H, OCH_2), 3.05 (m, 4H, ArCH_2Ar), 2.20 (s, 6H, PhCH_3), 1.8, hex, 8H, *J* = 7.5Hz, CH_2CH$_3$), 0.9 (m, 12H, CH_3); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 19.57.

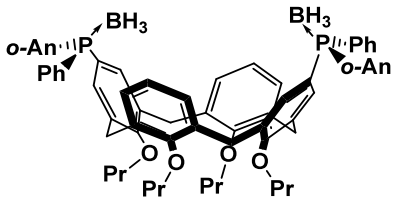
Preparation of (*R)*-5-(*o*-anisylphenylphosphine)25,26,27,28-tetra-*n*-propoxycalix[4]arene **131a**; typical procedure of decomplexation with DABCO



To a solution of monophosphine borane **130a** (0.21g, 0.26 mmol) in 3 mL of toluene was added DABCO (0.12 g, 1.06 mmol) and the mixture was heated at 50 °C for 12 h. The crude product was rapidly filtered on a neutral alumina column using degassed dichloromethane as eluent.

Yield = 98%; white solid; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.16 (m, 2H, H_{arom}), 6.71 (m, 6H, H_{arom}), 6.53 (m, 1H, $H_{aromCalix}$), 6.34 (m, 6H, $H_{aromCalix}$), 4.35 (t, 4H, *J* = 13.2 Hz, ArCH_2Ar), 3.85 (m, 4H, OCH_2), 3.68 (m, 4H+3H, OCH_2 + OCH_3), 3.07 (d, 2H, *J*= 13.2 Hz, 2.97 (dd, 2H, *J* = 10.4 and 13.2 Hz, ArCH_2Ar), 1.85 (m, 8H, CH_2CH_3), 0.91 (m, 12H, CH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 160.0 (d, *J* = 14.8 Hz, C_{arom}), 156.4 (d, *J* = 73.8 Hz, C_{arom}), 154.9 ($C_{arom.}$), 154.8 ($C_{arom.}$), 136.8 ($C_{arom.}$), 136.2 ($C_{arom.}$), 136.1 ($C_{arom.}$), 135.0 ($C_{arom.}$), 134.9 (d, *J* = 2.4 Hz, $C_{arom.}$), 134.7 (d, *J* = 2.7 Hz, $C_{arom.}$), 133.6 ($C_{arom.}$), 133.5 ($C_{arom.}$), 133.3 ($C_{arom.}$), 133.3 ($C_{arom.}$), 133.0 (d, *J* = 1.3 Hz, C_{arom}), 132.5 ($C_{arom.}$), 132.5 ($C_{arom.}$), 132.2 ($C_{arom.}$), 129.0 ($C_{arom.}$), 128.0 ($C_{arom.}$), 127.4 (d, *J* = 5.2 Hz, $C_{arom.}$), 127.2 ($C_{arom.}$), 127.1 ($C_{arom.}$), 127.1 ($C_{arom.}$), 127.0 ($C_{arom.}$), 126.9 ($C_{arom.}$), 126.8 ($C_{arom.}$), 126.7 ($C_{arom.}$), 125.4 (d, *J* = 12.0 Hz, C_{arom}), 124.2 ($C_{arom.}$), 121.0 ($C_{arom.}$), 120.9 ($C_{arom.}$), 120.9 ($C_{arom.}$), 119.8 ($C_{arom.}$), 108.9 ($C_{arom.}$), 76.2 (OCH_2), 75.7 (OCH_2), 54.5 (OCH_3), 29.9 (ArCH_2Ar), 29.7 (ArCH_2Ar), 22.3 (CH_2CH_3), 22.2 (CH_2CH_3), 22.2 (CH_2CH_3), 22.0 (CH_2CH_3), 9.1 (CH_3), 9.1 (CH_3); ^{31}P NMR δ (ppm) -22.8.

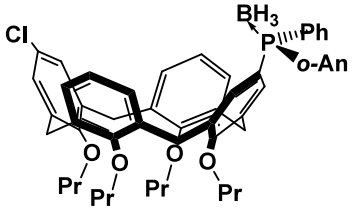
Preparation of (*S,S)*-(+)-5,17-bis(*o*-anisylphenylphosphine borane)25,26,27,28-tetra-*n*-propoxycalix[4]arene **132a. Method 1**.



In a 50 mL two-necked flask equipped with a magnetic stirrer, an argon inlet and a rubber septum, was dissolved 0.8 g of 5,17-dibromo-25,26,27,28-tetra-*n*-propoxycalix[4]arène **113** (1 mmol) in 5 mL of THF. After cooling at -78°C, 1.62 mL of *s*-BuLi (2.2 mmol, 1.31 N) is added drop by drop under stirring. After 5min, a toluene solution containing 2.2 mmol of (*R*)-chloro-(*o*-anisylphenyl)phosphine borane **82a** was slowly added at -78°C and the reaction mixture was stirred for 1h. After hydrolysis, the aqueous layer is extracted two times with dichloromethane. The organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, and the solvent was removed. The residue was purified by column chromatography on silica gel using a mixture of petroleum ether/ethyl acetate (8:2) as eluent.

Yield = 40%; white crystals; mp = 170°C; $[\alpha]^{20}_D$ = +24.5; R_f= 0.3 (EP/AcOEt 8:2) ; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.62 (m, 4H, H_{arom}), 7.40 (m, 12H, H_{arom}), 7.26 (dd, 2H, *J* = 8.8 and 2.2 Hz, H_{arom}), 6.98 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, $H_{aromCalix}$), 6.88 (m, 2H, $H_{aromCalix}$), 6.17 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, $H_{aromCalix}$), 5.98 (t ;4H, *J* = 7.4 Hz, $H_{aromCalix}$), 4.35 (d, 4H, *J* = 13.3 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 3.99 (m, 4H, OC*H*$_2$), 3.55 (m, 4H+6H, OC*H*$_2$ + OC*H*$_3$), 3.04 (dd, 4H, *J* = 7.4 and 13.3 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 1.78 (hex, 4H, *J* = 7.4 and 13.3 Hz, C*H*$_2$CH$_3$), 0.99 (t, 6H, *J* = 7.4 Hz, C*H*$_3$), 0.82 (t, 6H, *J* = 7.4 Hz, C*H*$_3$) ; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 161.4 (d, *J* = 13.2 Hz, C_{arom}), 160.4 (d, *J* = 4.2 Hz, C_{arom}), 155.1 (C_{arom}), 137.3 (C_{arom}), 137.2 (d, *J* = 9.7 Hz, C_{arom}), 133.5 (d, *J* = 11.1 Hz, C_{arom}), 132.9 (C_{arom}), 132.8 (d, *J* = 6.4 Hz, C_{arom}), 132.7 (C_{arom}), 132.6 (d, *J* = 10.6 Hz, C_{arom}), 130.5 (d, *J* = 13.2 Hz, C_{arom}), 128.3 (d, *J* = 4.7 Hz, C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 121.9 (C_{arom}), 121.1 (C_{arom}), 120.6 (C_{arom}), 118.1 (C_{arom}), 111.5 (d, *J* = 2.2 Hz, C_{arom}), 111.5 (C_{arom}), 77.2 (O*C*H$_2$), 76.8 (O*C*H$_2$), 76.4 (O*C*H$_2$), 55.2 (O*C*H$_3$), 30.8 (ArCH$_2$Ar), 23.4 (*C*H$_2$CH$_3$), 23.1 (*C*H$_2$CH$_3$), 10.8 (*C*H$_3$), 9.8 (*C*H$_3$); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) +17.3; HRESI-MS (CH_2Cl_2) calcd for $C_{66}H_{76}B_2Na_1O_6P_2$ [M+Na$^+$] : 1071.52154, found : 1071.51431 ; EA (%) calcd for $C_{66}H_{76}B_2O_6P_2$: C 75.57, H 7.35, found : C 75.35 , H 7.26.

(*S*)-(-)-5,17-bis(*o*-anisylphenylphosphine borane)17-chloro-25,26,27,28-tetra-*n*-propoxy calix[4]arène **133a**



Side product obtained during the preparation of diphosphine borane **132a** .

Yield = 25%; white crystals; mp = 224°C; $[\alpha]^{20}_D$ = -27.0°; R_f= 0.6 (EP/AcOEt 8:2); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.44 (m, 4H, H_{arom}), 7.36 (m, 1H, H_{arom}), 7.30 (m, 2H, H_{arom}), 7.16 (dd, 1H, *J*= 2.0 and 11.0 Hz, H_{arom}), 7.09 (dd, 1H, *J* = 2.0 and 11.0 Hz, H_{arom}), 6.96 (m, 1H, H_{arom}), 6.91 (dd, 2H, *J* = 7.1 and 9.6 Hz, $H_{aromCalix}$), 6.78 (dd, 1H, *J* = 3.7 et 7.8 Hz, $H_{aromCalix}$), 6.30 (m, 4H, $H_{aromCalix}$), 6.17 (m, 2H, $H_{aromCalix}$), 4.35 (dd, 4H, *J* = 2.7 et 13.2 Hz, Ar*C*H_2Ar), 3.87 (m, 4H, O*C*H_2), 3.64 (td, 4H, *J* = 7.0 et 2.9 Hz, O*C*H_2), 3.39 (s, 3H, O*C*H_2), 3.04 (d, 4H, *J* = 13.2 Hz, Ar*C*H_2Ar), 1.85 (m, 8H, *C*H_2CH$_3$), 0.95 (t, 6H, *J* = 7.4 Hz, *C*H_3), 0.8 (td, 6H, *J* = 1.4 and 7.4 Hz, *C*H_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 161.4 (C_{arom}), 159.7 (d, *J* = 2.6 Hz, C_{arom}), 155.9 (C_{arom}), 155.6 (C_{arom}), 155.5 (C_{arom}), 137.9 (d, *J* = 4.9 Hz, C_{arom}), 136.4 (d, *J* = 4.7 Hz, C_{arom}), 136.3 (d, *J* = 4.7 Hz, C_{arom}), 135.8 (d, *J* = 11.2 Hz, C_{arom}), 133.67 (C_{arom}), 133.56 (C_{arom}), 133.5 (C_{arom}), 133.4 (d, *J* = 30.7 Hz, C_{arom}), 133.4 (C_{arom}), 133.1 (C_{arom}), 132.7 (C_{arom}), 130.36 (C_{arom}), 130.3 (d, *J* = 59.7 Hz, C_{arom}), 130.3 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 128.1 (d, *J* = 7.2 Hz, C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 126.5 (C_{arom}), 122.3 (d, *J* = 1.9 Hz, C_{arom}), 121.6 (d, *J* = 11.2 Hz, C_{arom}), 121.1 (d, *J* = 63.0 Hz, C_{arom}), 117.8 (C_{arom}), 117.4 (C_{arom}), 111.4 (C_{arom}), 77.2 (O*C*H_2), 76.9 (O*C*H_2), 76.8 (O*C*H_2), 55.1 (O*C*H_3), 30.8 (Ar*C*H_2Ar), 23.4 (*C*H_2CH$_3$), 23.3 (*C*H_2CH$_3$), 23.2 (*C*H_2CH$_3$), 22.9 (*C*H_2CH$_3$), 10.6 (*C*H_3), 10.5 (*C*H_3), 10.0 (*C*H_3), 9.8 (*C*H_3); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 17.29 ; HRESI-MS (CH_2Cl_2) calcd for $C_{53}H_{61}B_1Na_1O_5P_1Cl_1$ [M+Na$^+$] : 877.39391, found : 877.39045 ; EA (%) calcd for $C_{53}H_{61}B_1O_5P_1Cl_1$: C 74.39, H 7.25, found : C 74.46 , H 7.29.

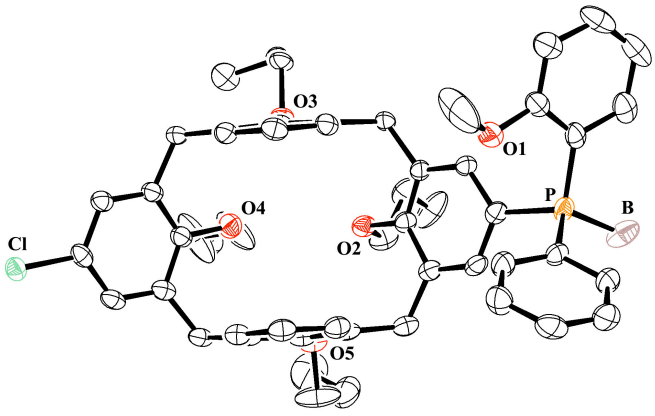


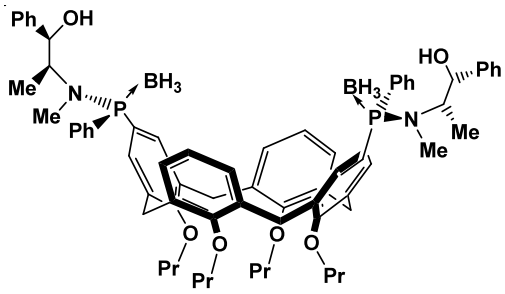
Table 2. Crystal data and structure refinement for **133a**

Compound	etjug1
Formula	$C_{53}H_{61}O_5PBCL$
M	855.25
T; K	115(2)
Crystal system	orthorhombic
Space group	P $2_12_12_1$
a; Å	15.7555(4)
b; Å	15.9369(4)
c; Å	18.3866(5)
V; Å^3	4616.8(2)

Z	4
F(000)	1824
D_{calc}; g/cm^3	1.23
diffractometer	Enraf-Nonius KappaCCD
scan type	mixture of ϕ rotations and ω scans
λ; Å	0.71073
μ; mm^{-1}	0.165
Crystal size; mm^3	0.4 x 0.25 x 0.225
sin(θ)/λ max; Å^{-1}	0.70
Index ranges	h: -20; 20 k: -20; 20 l: -23; 23
RC = Refl. Collected	10441
IRC = independent RC	10441 [R(int) = 0.000]
IRCGT = RC and [I>2σ(I)]	8402
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	10441 / 0 / 557
R for IRCGT	R1[a] = 0.0572 , wR2[b] = 0.1179
R for IRC	R1[a] = 0.0799 , wR2[b] = 0.1304
Goodness-of-fit[c]	1.020
Abs. structure parameter	0.00(7)
Largest diff. peak and hole; e.Å^{-3}	0.789 and -0.519

[a] $R1=\Sigma(||F_o|-|F_c||)/\Sigma|F_o|$.
[b] $wR2=[\Sigma w(F_o^2-F_c^2)^2/\Sigma[w(F_o^2)^2]^{1/2}$ where $w=1/[\sigma^2(Fo^2)+4.866P+(0.0347P)^2]$ where $P=(Max(Fo^2,0)+2*Fc^2)/3$[c] Goodness of fit $=[\Sigma w(F_o^2-F_c^2)^2/(N_o-N_v)]^{1/2}$.

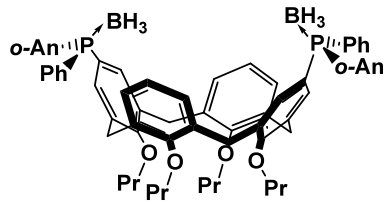
Preparation of (S_p,S_p)-5,17-bis[N-methyl-[(1*R*,2*S*)-(2-hydroxy-1-phenyl)ethyl]phenylamino phosphine borane]25,26,27,28-tetra-*n*-propoxycalix[4]arene **136**



In a 50 mL two-necked flask equipped with a magnetic stirrer, an argon inlet and a rubber septum, was dissolved 1.59 g of 5,17-dibromo-25,26,27,28-tetra-*n*-propoxycalix[4]arène **113** (2.1 mmol) in 8 mL of THF. After cooling at -85°C, 3.3 mL of *s*-BuLi (4.2 mmol, 1.31 M) is added drop by drop under stirring. After 10 min below -85°C, a solution containing 4.2mmol of (+) oxazaphospholidine borane complex **79** in 2mL of THF was slowly added and the reaction mixture was stirred for 2h with the temperature warming to RT. After hydrolysis, the aqueous layer is extracted two times with dichloromethane. The organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, and the solvent was removed. The residue was purified by column chromatography on silica gel using a mixture of petroleum ether/ethyl acetate (8:2) as eluent.

Yield = 86%; white crystals; mp = 236-238 °C; ; $[\alpha]^{25}_D$ = -33.0°; R_f= 0.5 (EP/AcOEt 8:2); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.426 (m, 4H, H_{arom}), 7.28 (m, 15H, H_{arom}), 7.14 (m, 5H, H_{arom}), 6.13 (d, 2H, *J*= 7.6Hz, H_{arom}), 6.12 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, H_{arom}), 5.9 (d, 4H, *J* = 7.8 Hz, H_{arom}), 4.8 (d, 2H, *J* = 3.9 Hz, C*H*O), 4.34 (AX system, 6H, *J* = 13.5 Hz, $ArCH_2Ar$ and C*H*CH_3), 4.00 (t, 4H, *J* = 8.1 Hz, C*H*$_2$O), 3.54 (t, 4H, *J* = 6.6 Hz, C*H*$_2$O), 3.05 (AX system, 4H, *J* = 14.4 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 2.46 (d, 6H, *J* = 7.8 Hz, C*H*$_3$N), 1.87 (m, 4H, C*H*$_2$CH$_3$), 1.76 (m, 4H, C*H*$_2$CH$_3$), 1.24 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, C*H*$_3$CH), 1.00 (t, 6H, *J* = 7.3 Hz, CH_3), 0.84 (t, 6H, *J* = 7.5 Hz, C*H*$_3$); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm)160.8 (d, *J* = 2.2 Hz, C_{arom}), 155.2 (s, C_{arom}), 142.7 (s, C_{arom}), 137.4 (d, *J* = 11.4 Hz, C_{arom}), 137.2 (d, *J* = 10.6 Hz, C_{arom}), 133.6 (d, *J* = 12.4 Hz, C_{arom}), 133.4 (d, *J* = 11.0 Hz, C_{arom}), 132.7 (d, *J* = 3.5 Hz, C_{arom}), 132.6 (d, *J* = 10.2 Hz, C_{arom}), 131.8 (s, C_{arom}), 130.86 (s, C_{arom}), 130.6 (d, *J* = 2.3 Hz, , C_{arom}), 128.7 (s, C_{arom}), 128.3 (d, *J* = 10.4 Hz, C_{arom}), 128.0 (s, C_{arom}), 127.4 (d, *J* = 5.0 Hz, C_{arom}), 126.9 (s, C_{arom}), 123.5 (s, C_{arom}), 122.6 (s, C_{arom}), 122.3 (s, C_{arom}), 78.9 (d, *J* = 8.2 Hz, *C*HO), 77.2 (s, *C*H$_2$O), 76.7 (s, *C*H$_2$O), 64.5 (s, *C*HCH$_3$), 31.5 (br.s, Ar*C*H$_2$Ar), 30.5 (d, *J* = 3.8 Hz, *C*H$_3$N), 23.5 (s, *C*H$_2$CH$_3$), 23.2 (s, *C*H$_2$CH$_3$), 13.6 (s, *C*H$_3$CH), 10.9 (s, *C*H$_3$), 9.8 (s, *C*H$_3$); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) +69.8; ESI-MS: m/z (%) = 1185.6 (100) [M + Na]+.

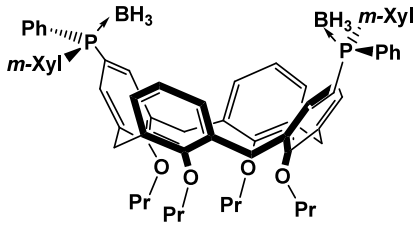
Preparation of (*S,S)*-(-)-5,17-bis(*o*-anisylphenylphosphine borane)-25,26,27,28-tetra-*n*-propoxycalix[4]arène **132a. Method 2**.



In a 250 mL two-necked flask equipped with a magnetic stirrer, an argon inlet and a rubber septum was introduced 1.08 g of the bis (aminophosphine) diborane **136** (0.93 mmol) and a solution of HCl in toluene (0.40 M, 28.0 mL, 11.2 mmol). The reaction mixture is stirred during 12h at RT then the precipitate of ephedrine hydrochloride was filtered off with a Millipore 4 µm filter, and the excess HCl was removed under vaccum. In a schlenk tube filled with argon at 0°C, 0.374 mL of 2-bromoanisol (1mmol) are slowly added dropwise to 1.75 mL of *t*-BuLi (1.1 mmol, 1.31 M). After 10min, the precipitate was dissolved with 1 mL of THF and the reaction mixture was stirred for 1h at RT. The toluene solution containing the bis(chlorophosphine) diborane was cooled to -78°C and the solution of anisyl litium was added slowly. Reaction mixture was stirred and allowed to warm to RT during 2h and then hydrolyzed. The aqueous layer was extracted several times with dichloromethane. The

organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$ and solvent was removed. The residue was purified by column chromatography on silica gel using a mixture of petroleum ether/ethyl acetate (8:2) as eluent.

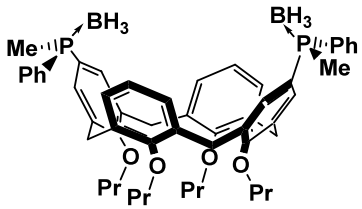
(*S*,*S*)-5,17-bis(*m*-xylylphenylphosphino borane)25,26,27,28-tétra-n-propoxycalix[4]arène **132b**



Obtained with a similar described for **132a method 1**

Yield = 40%; white powder; R_f= 0.3 (EP/AcOEt 8:2); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.62 (m, 4H, H_{arom}) 7.40 (m, 12H, H_{arom}) 7.26 (dd, 2H, *J* = 8.8 et 2.2 Hz, $H_{aromCalix}$) 6.98 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, $H_{aromCalix}$) 6.88 (m, 2H, $H_{aromCalix}$) 6.17 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, $H_{aromCalix}$) 5.98 (t, 4H, *J* = 7.4 Hz, $H_{aromCalix}$) 4.35 (d, 4H, *J* = 13.3 Hz, ArCH_2Ar) 3.99 (m, 4H, OCH_2) 3.55 (m, 4H + 6H, OCH_2 + OCH_3) 3.04 (dd, 4H, *J* = 7.4 and 13.3 Hz, ArCH_2Ar) 1.78 (hex, 4H, *J* = 7.4 et 13.3 Hz, CH_2CH$_3$) 0.99 (t, 6H, *J*= 7.4 Hz, CH_3), 0.82 (t, 6H, *J* = 7.4 Hz, CH_3); RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ (ppm) +19.33.

Preparation of (*S,S)*-(-)-5,17-bis(methylphenylphosphine borane)-25,26,27,28-tetra-*n*-propoxycalix[4]arene **132c.**



Prepared with a similar procedure described for **132a method 2** starting from **136** and using MeLi instead of *o*-anisyllithium.

Yield 46%; White solid; mp = 192-194 °C; Rf = 0.54 (CH2Cl2 / petroleum ether 2/8); $[\alpha]^{25}_{D}$ = - 0.8 (c = 0.4, CHCl3) (e.e. 99%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.65-7.52 (m, 4H, H_{arom}), 7.37-7.19 (m, 10H, H_{arom}), 6.17 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, H_{arom}), 5.9 (d, 4H, *J* =7.8 Hz, H_{arom}), 5.93 (m, 4H, H_{arom}), 4.35 (AX system, 4H, *J* = 13.4 Hz, ArCH_2Ar), 4.00 (m, 4H, CH_2O), 3.57 (t, 4H, *J* = 6.7 Hz, CH_2O), 3.09 (AX system, 4H, *J* = 13.4 Hz, ArCH_2Ar), 1.82 (m, 14H, $CH_2CH_3$and CH_3P), 1.00 (t, 6H, *J* = 7.5 Hz, CH_3), 0.83 (t, 6H, *J* = 7.5 Hz, CH_3);^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 155.1 (s, C_{arom}), 137.7 (d, *J* = 11.3 Hz, C_{arom}), 132.5 (br.s, C_{arom}), 131.5 (d, *J* = 9.2 Hz, $_{arom}$), 130.8 (s, C_{arom}), 128.7 (d, *J* = 9.9 Hz, C_{arom}), 127.5 (s, C_{arom}), 122.3 (s, C_{arom}), 121.6 (s, C_{arom}), 77.1 (s, CH_2O), 76.7 (s, CH_2O), 30.9 (s, ArCH_2Ar), 23.5 (s, CH_2CH_3), 23.1 (s, CH_2CH_3), 12.4 (d, *J* = 60.7 Hz, CH_3P), 10.8 (s, CH_3), 9.8 (s, CH_3); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) +8.5; ESI-MS: m/z (%) = 887.5 (100) $[M + Na]^+$.

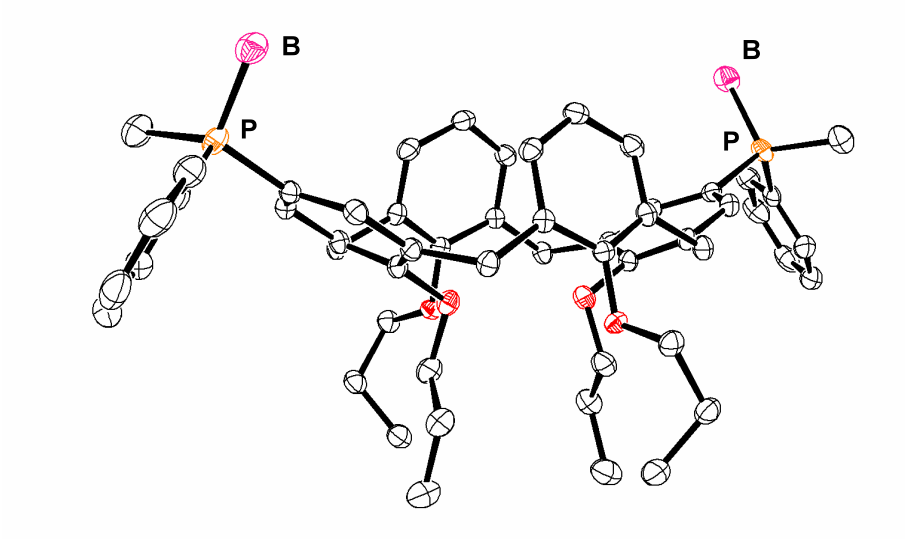
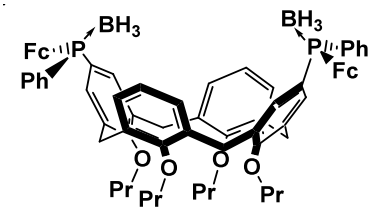


Table 4. Crystal data and structure refinement for **132c**

Identification code	08kn21	
Empirical formula	C54 H68 B2 O4 P2	
Formula weight	864.64	
Temperature	115(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C 2/c	
Unit cell dimensions	a = 26.8756(7) Å	α= 90°.
	b = 10.2719(3) Å	β= 100.2670(10)°.
	c = 17.5551(5) Å	γ = 90°.
Volume	4768.7(2) Å^3	
Z	4	
Density (calculated)	1.204 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.136 mm^{-1}	
F(000)	1856	
Crystal size	0.25 x 0.17 x 0.12 mm^3	
Theta range for data collection	2.58 to 27.50°.	

Index ranges	-34<=h<=34, -13<=k<=12, -22<=l<=22
Reflections collected	9762
Independent reflections	5462 [R(int) = 0.0374]
Completeness to theta = 27.50°	99.6 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	5462 / 3 / 283
Goodness-of-fit on F^2	1.110
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0577, wR2 = 0.1164
R indices (all data)	R1 = 0.0838, wR2 = 0.1250
Largest diff. peak and hole	0.326 and -0.312 e.$Å^{-3}$

Preparation of (*R,R)*-(-)-5,17-bis(ferrocenylphenylphosphine borane)-25,26,27,28-tetra-*n*-propoxycalix[4] arene **132d**



Obtained with a similar procedure described for **132a method 2** strating from **136** and using ferrocenyllithium instead of *o*-ansyllithium.

Yield = 46%; Orange solid; mp = 154-156 °C; Rf = 0.33 (AcOEt / petroleum ether: 1/9); $[\alpha]^{25}_D$ = -8.4 ; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.49 (m, 4H, H_{arom}), 7.40-7.25 (m, 10H, H_{arom}), 6.14 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, H_{arom}), 5.95 (m, 4H, H_{arom}), 4.46 (AX system, 8H, ArCH_2Ar and Fc), 4.38 (m, 2H, Fc), 4.34 (m, 2H, Fc), 4.09 (s, 10H, Fc), 4.01 (t, 4H, J = 8.2 Hz, CH_2O), 3.85 (t, 4H, J = 6.7 Hz, CH_2O), 3.08 (AX system, 4H, ArCH_2Ar), 1.86 (m, 4H, CH_2CH_3), 1.76 (m, 4H, CH_2CH_3), 0.99 (t, 6H, *J* = 7.3 Hz, CH_3). 0.82 (t, 6H, *J* = 7.5 Hz, CH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 160.7 (d, *J* = 1.9 Hz, C_{arom}), 155.1 (s, C_{arom}), 137.5 (d, *J* = 4.8 Hz, C_{arom}), 137.3 (d, *J* = 4.9 Hz, C_{arom}), 133.7 (d, *J* = 9.9 Hz, C_{arom}), 133.2 (s, C_{arom}), 132.4 (d, *J* = 12.6 Hz, C_{arom}), 132.2 (s, C_{arom}), 130.5 (s, C_{arom}), 128.3 (d, *J* = 10.0 Hz, C_{arom}), 127.5 (d, *J* = 8.6 Hz, C_{arom}), 123.3 (s, C_{arom}), 122.4 (s, C_{arom}), 122.1 (s, C_{arom}), 77.1 (s, CH_2O), 76.6 (s, CH_2O), 73.4 (d, *J* = 11.6 Hz, Fc), 72.1 (d, *J* = 7.9 Hz, Fc), 71.8 (d, *J* = 7.2 Hz, Fc), 71.7 (d, *J* = 7.6 Hz, Fc), 69.8 (s, Fc), 69.6 (d, *J* = 68.5 Hz, Fc), 30.9 (br.s, ArCH_2Ar), 23.5 (s, CH_2CH_3), 23.1 (s, CH_2CH_3), 10.8 (s, CH_3), 9.8 (s, CH_3); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) +14.5 ppm; ESI-MS: m/z (%) = 1204.4 (100) $[M]^+$, 1227.4 (73) $[M + Na]^+$.

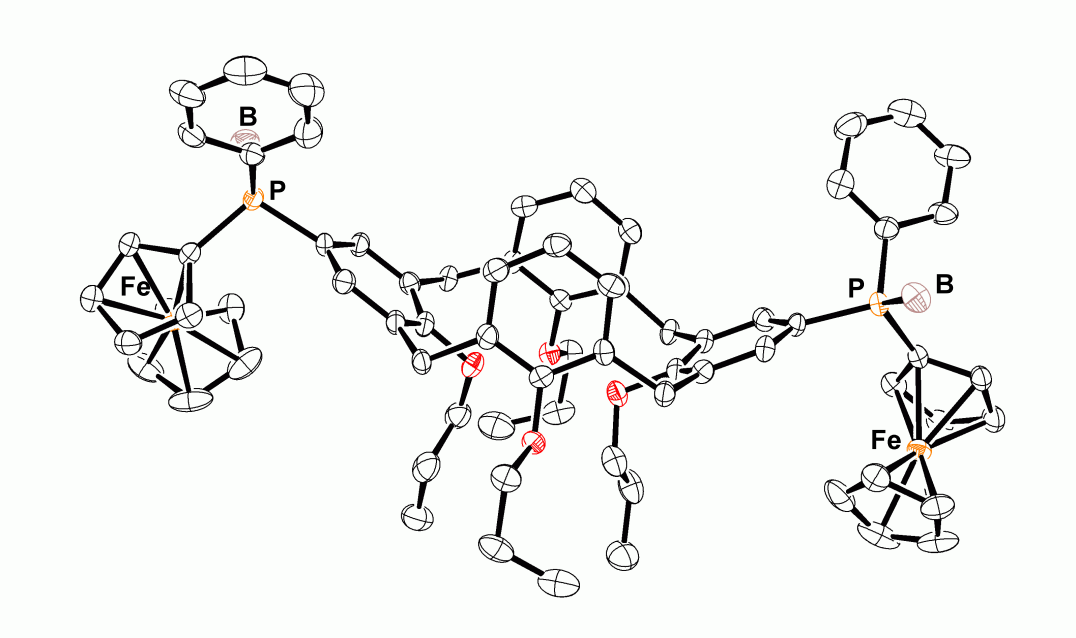
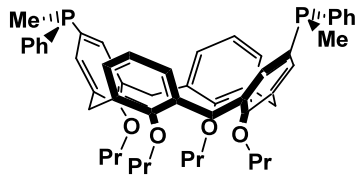


Table 5. Crystal data and structure refinement for **132d**.

Identification code	09kn1	
Empirical formula	C73 H82 B2 Cl2 Fe2 O4 P2	
Formula weight	1289.55	
Temperature	115(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C 2	
Unit cell dimensions	a = 34.5194(10) Å	α= 90°.
	b = 9.5372(2) Å	β= 125.8800(10)°.
	c = 24.9507(8) Å	γ = 90°.
Volume	6655.5(3) $Å^3$	
Z	4	
Density (calculated)	1.287 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.612 mm^{-1}	
F(000)	2712	
Crystal size	0.20 x 0.10 x 0.10 mm^3	
Theta range for data collection	1.66 to 27.46°.	
Index ranges	-44<=h<=44, -12<=k<=8, -32<=l<=32	
Reflections collected	12953	
Independent reflections	12953 [R(int) = 0.0000]	
Completeness to theta = 27.46°	98.4 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	12953 / 2 / 769	
Goodness-of-fit on F^2	1.088	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0601, wR2 = 0.1203	
R indices (all data)	R1 = 0.0678, wR2 = 0.1270	
Absolute structure parameter	0.070(18)	
Largest diff. peak and hole	0.771 and -0.872 $e.Å^{-3}$	

Preparation of (*S*,*S*)-5,17-bis[(methylphenylphosphino)]-25,26,27,28-tetra-*n*-propoxy calix[4]arene **140c**.

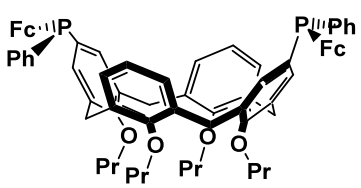


Obtained with a similar same procedure described for **131a** by decomplexation of diphosphine borane **132c** with DABCO.

Yield = 97%; white solid; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.27-7.01 (m, 14H, H_{arom}), 6.19 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, H_{arom}), 6.07 (m, 4H, H_{arom}), 4.34 (AX system, 4H, *J* = 13.2 Hz, ArCH_2Ar), 3.93 (m, 4H, CH_2O), 3.59 (t, 4H, *J* = 6.9 Hz, CH_2O), 3.03 (AX system, 4H, *J* = 13.5 Hz, ArCH_2Ar), 1.92-1.76 (m, 8H, CH_2CH_3), 1.57 (d, 6H, *J* = 3.3 Hz, CH_3P), 0.99 (t, 6H, *J* = 7.2 Hz, CH_3), 0.83 (t, 6H, *J* = 7.5 Hz, CH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 158.6 (s, C_{arom}), 155.3 (s, C_{arom}), 137.9 (s, C_{arom}), 136.9 (d, *J* = 6.8 Hz, C_{arom}), 136.8 (d, *J* = 7.5 Hz, C_{arom}), 133.2 (d, *J* = 8.3 Hz, C_{arom}), 131.6 (d, *J* = 18.1 Hz, C_{arom}), 129.1 (s, C_{arom}), 128.2 (s, C_{arom}), 128.1 (s, C_{arom}), 127.8 (s, C_{arom}), 127.5 (d, *J* = 3.8 Hz, C_{arom}), 125.3 (s, C_{arom}), 122.1 (s, C_{arom}), 77.2 (s, *C*H_2O), 76.9 (s, *C*H_2O), 30.9 (s, Ar*C*H_2Ar), 23.5 (s, *C*H_2CH_3), 23.1 (s, *C*H_2CH_3), 13.0 (d, *J* = 6.0 Hz, *C*H_3P), 10.8 (s, *C*H_3), 9.9 (s, *C*H_3); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) –28.0 ppm.

The enantiomeric excess of **140c** was checked by comparison with a racemic sample, by ^{31}P NMR in the presence of (+)-di-μ-chlorobis[2[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl-C,N]dipalladium **141**; ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) + 26.

Preparation of (*S*,*S*)-5,17-bis[(ferrocenylphenylphosphino)]-25,26,27,28-tetra-*n*-propoxy calix[4]arene **140d**.

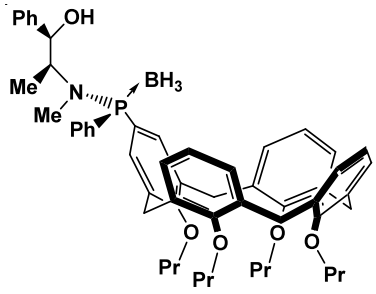


Obtained with a similar procedure described for **131a** by decomplexation of diphosphine borane **132d** with DABCO.

Yield = 99 %; Orange solid; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.38-7.13 (m, 14H, H_{arom}), 6.27 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, H_{arom}), 6.12 (t, 4H, *J* = 7.8 Hz, H_{arom}), 4.23 (AX system, 8H, ArCH_2Ar and Fc), 4.27 (m, 2H, Fc), 4.18 (m, 2H, Fc), 4.15 (br.s, 10H, Fc), 4.05 (m, 4H, CH_2O), 3.64 (t, 4H, *J* = 6.6 Hz, CH_2O), 3.11 (AX system, 4H, *J* = 13.5 Hz, ArCH_2Ar), 2.01-1.93 (m, 4H, CH_2CH_3), 1.89-1.82 (m, 4H, CH_2CH_3), 1.08 (t, 6H, *J* = 7.2 Hz, CH_3). 0.92 (t, 6H, *J* = 7.5 Hz, CH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 158.8 (s, C_{arom}), 155.1 (s, C_{arom}), 140.6 (d, *J* = 10.6 Hz, C_{arom}), 136.8 (d, *J* = 6.0 Hz, C_{arom}), 134.8 (d, *J* = 12.1 Hz, C_{arom}), 134.5 (d, *J* = 8.3 Hz, C_{arom}), 133.0 (br.s, C_{arom}), 132.8 (s, C_{arom}), 130.7 (d, *J* = 6.8 Hz, C_{arom}), 129.0 (s, C_{arom}), 128.2 (s, C_{arom}), 128.0 (s, C_{arom}), 127.9 (d, *J* = 3.0 Hz, C_{arom}), 127.4 (d, *J* = 3.8 Hz, C_{arom}), 125.3 (s, C_{arom}), 121.9 (s, C_{arom}), 75.9 (s, CH_2O), 76.4 (s, CH_2O), 73.4 (d, *J* = 17.3 Hz, Fc), 72.2 (d, *J* = 11.3 Hz, Fc), 70.6 (d, *J* = 3.6 Hz, Fc), 70.4 (d, *J* = 5.1 Hz, Fc), 69.1 (br.s, Fc), 31.0 (s, ArCH_2Ar), 23.5 (s, CH_2CH_3), 23.1 (s, CH_2CH_3), 10.8 (s, CH_3), 9.9 (s, CH_3), ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) -17.3 ppm.

The enantiomeric excess of **140d** was checked by comparison with a racemic sample, by 31P NMR in the presence of (+)-di-μ-chlorobis[2[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl-C,N]dipalladium **141**, ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) +32.7.

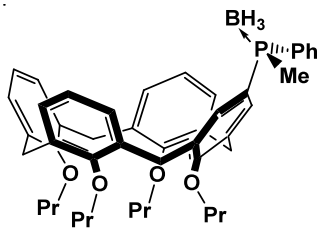
Preparation of (*S*p)-(+)-N-methyl-[(1*S*,2*R*)(2-hydroxy-1-phenyl)ethyl]amino-25,26,27,28 tetra-*n*-propoxycalix[4]arene-phenylphosphine-borane **137**



Prepared with a similar procedure described for **136** by reaction of the anion obtained by halogene metal exchange of the monobromo derivative **118** with 1 eq. of *s*-BuLi and 1 eq. of oxazaphospholidine borane **79** prepared from the (-)-ephedrine.

Yield = 84 %; white solid; mp = 106-111 °C; Rf = 0.2 (AcOEt / Toluene: 1/9); $[\alpha]^{25}_{D}$ = + 8 (c = 1, CHCl3). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.30-6.93 (m, 10H, H_{arom}), 6.75-6.50 (m, 8H, H_{arom}), 6.17 (m, 3H, H_{arom}), 4.56 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz, C*H*O), 4.34 (AX system, 4H, *J* = 13.1 and 12.9 Hz, ArCH_2Ar), 3.95 (m, 5H, C*H*CH_3 and CH_2O), 3.64 (m, 4H, CH_2O), 3.11 (AX system, 4H, *J* = 13.5 and 12.6 Hz, ArCH_2Ar), 1.97 (m, 4H, CH_2CH_3), 1.83 (m, 4H, CH_2CH_3), 1.52 (d, 3H, J = 7.2 Hz, CH_3N), 1.10 (d, 3H, J = 6.9 Hz, CH_3CH), 1.02 (m, 6H, CH_3), 0.86 (m, 6H, CH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 157.7 (d, *J* = 3 Hz, C_{arom}), 157.1 (d, *J* = 18 Hz, C_{arom}), 155.6 (s, C_{arom}), 142.6 (s, C_{arom}), 137.9 (s, C_{arom}), 136.46 (d, *J* = 5.3 Hz, C_{arom}), 136.3 (d, *J* = 12.8 Hz, C_{arom}), 134.4 (d, *J* = 12.8 Hz, C_{arom}), 134.2 (d, *J* = 12.8 Hz, C_{arom}), 133.8 (d, *J* = 15.8 Hz, C_{arom}), 132.4 (d, *J* = 12.8 Hz, C_{arom}), 132.3 (d, *J* = 10.5 Hz, , C_{arom}), 131.7 (d, *J* = 9.8 Hz, C_{arom}), 130.5 (d, *J* = 32.4 Hz, C_{arom}), 130.1 (d, *J* = 32.4 Hz, C_{arom}), 129.1 (s, C_{arom}), 128.8 (d, *J* = 7.5 Hz, C_{arom}), 128.7 (s, C_{arom}), 128.3 (d, *J* = 4.5 Hz, C_{arom}), 128.0 (d, *J* = 10.6Hz, C_{arom}), 127.6 (d, *J* = 9.8 Hz, C_{arom}), 126.3 (s, C_{arom}), 125.3 (s, C_{arom}), 122.7 (s, C_{arom}),122.3 (d, *J* = 5.3 Hz, C_{arom}), 78.6 (d, *J* = 3.8 Hz, *C*HO), 77.5 (s, *C*H_2O), 77.4 (s, *C*H_2O), 76.7 (s, *C*H_2O), 76.6 (s, *C*H_2O), 58.0 (d, *J* = 10.6 Hz, *C*HCH_3), 30.9 (s, Ar*C*H_2Ar), 30.8 (s, Ar *C*H_2Ar), 28.0 (d, *J* = 3.8 Hz, CH_3N), 23.5 (s, *C*H_2CH_3), 23.1 (s, *C*H_2CH_3), 23.0 (s, *C*H_2CH_3), 13.0 (d, *J* = 3.8 Hz, CH*C*H_3), 10.7 (s, *C*H_3, 10.6 (s, *C*H_3), 10.2 (s, *C*H_3), 10.0 (s, *C*H_3); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) + 69.5; ESI-MS: m/z (%) = 900.5 (100) $[M + Na]^+$.

Preparation of (*S)*-(-)-5-(methylphenylphosphine borane)-25,26,27,28-tetra-*n*-propoxycalix-[4]arene **130c**



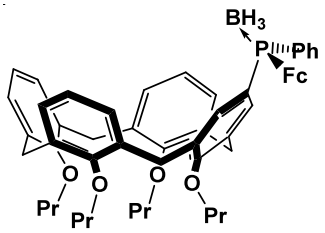
Prepared with a similar procedure described for **132a** (**method 2**). The chlorophosphine borane **139** is obtained after acidolysis of the aminophosphine borane **138** prepared from (-)-ephedrine. The phosphine borane **130c** is obtained by reaction of 1 eq. of MeLi with chlorophosphine borane **139** at -78°C in THF.

Yield 62 %; white solid; mp = 124-126 °C. Rf = 0.32 (AcOEt / Hexane: 5/95); $[\alpha]^{25}_{D}$ = -30; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.41-7.29 (m, 5H, H_{arom}), 6.84-6.39 (m, 11H, H_{arom}), 4.38 (AX system, 4H, *J* = 13.2 Hz, ArCH_2Ar), 3.84 (m, 4H, CH_2O), 3.74 (m, 4H, CH_2O), 3.11 (AX

system, 4H, J = 13.2Hz, ArCH_2Ar), 1.86 (m, 8H, CH_2CH$_3$), 1.38 (d, 3H, J = 2.6 Hz, CH_3P), 0.94 (m, 12H, CH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 158.8 (d, J = 11.3 Hz, C_{arom}), 159.6 (s, C_{arom}), 156.1 (d, J = 13.8 Hz, C_{arom}), 135.6 (d, J = 6.6 Hz, C_{arom}), 135.13 (d, J = 12.7 Hz, C_{arom}), 134.9 (s, C_{arom}), 134.6 (d, J = 8.9 Hz, C_{arom}), 132.0 (d, J = 9.4 Hz, C_{arom}), 131.8 (s, C_{arom}), 131.6 (d, J = 3.3 Hz, C_{arom}), 131.5 (s, C_{arom}), 130.6 (d, J = 2.3 Hz, C_{arom}), 128.6 (d, J = 4.0 Hz, C_{arom}), 128.5 (s, C_{arom}), 128.2 (d, J = 13.0 Hz, C_{arom}), 128.0 (d, J = 24.0 Hz, C_{arom}), 122.3 (d, J = 1.1 Hz, C_{arom}), 122.1 (s, C_{arom}), 77.1 (s, CH$_2$O), 77.0 (s, CH$_2$O), 76.7 (s, CH$_2$O), 76.6 (s, CH$_2$O), 31.0 (s, ArCH$_2$Ar), 30.9 (s, ArCH$_2$Ar), 30.8 (s, ArCH$_2$Ar), 30.7 (s, ArCH$_2$Ar), 23.4 (s, CH$_2$CH$_3$), 23.3 (s, CH$_2$CH$_3$), 23.1 (s, CH$_2$CH$_3$), 13.0 (d, J = 44.9 Hz, CH$_3$P), 10.5 (s, CH$_3$), 10.4 (s, CH3, CH$_3$), 10.2 (s, CH$_3$); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) +9.0 ppm. ESI-MS: m/z (%) = 751.4 (100) $[M + Na]^+$.

The enantiomeric excess of **130c** was determined by HPLC analysis on Lux 5µ-cellulose-2 column, 25 cm, hexane/i-PrOH = 99/1, 1 mL/min, 40 °C, λ = 254 nm, t_R(R) = 27.7min, t_R(S) = 34.6 min

Preparation of (*S*)-(-)-5-(phenylferrocenylphosphine borane)-25,26,27,28-tetra-*n*-propoxycalix-[4]arene **130d**



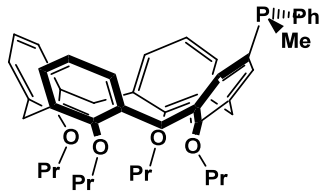
Prepared with a similar procedure described for **132a (method 2)**. The chlorophosphine borane **139** is obtained after acidolysis of the aminophosphine borane **138** prepared from (-)-ephedrine. The phosphine borane **130d** is obtained by reaction of 1 eq. of ferrocenyllithium with chlorophosphine borane **139** at -78°C in THF.

Yield = 46 %; orange solid; mp = 97-99 °C; Rf = 0.32 (Et2O / petroleum ether: 5/95); $[\alpha]^{25}_D$ = -2.7; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.40-7.25 (m, 5H, H_{arom}), 6.90 (m, 2H, H_{arom}), 6.76 (m, 2H, H_{arom}), 6.63 (m, 1H, H_{arom}), 6.49-6.28 (m, 6H, H_{arom}), 4.36 (AX system, 6H, ArCH_2Ar and Fc), 4.27 (m, 1H, Fc), 4.18 (m, 1H, Fc), 4.00 (s, 5H, Fc), 3.78 (m, 8H, CH_2O), 3.10 (AX system, 4H, ArCH_2Ar), 1.85 (m, 8H, CH_2CH$_3$), 0.90 (m, 12H, CH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 159.3 (d, J = 2.5 Hz, C_{arom}), 156.8 (s, C_{arom}), 156.0 (d, J = 2.6 Hz, C_{arom}), 135.7 (d, J =

11.2 Hz, C_{arom}), 135.5 (d, *J* = 3.5 Hz, C_{arom}), 134.7 (d, *J* = 4.5 Hz, C_{arom}), 133.9 (s, C_{arom}), 133.1 (d, *J* = 4.8 Hz, C_{arom}), 133.0 (d, *J* = 5.8 Hz, C_{arom}), 132.5 (d, *J* = 9.6 Hz, C_{arom}), 131.7 (s, C_{arom}), 130.4 (d, *J* = 2.8 Hz, C_{arom}), 128.4 (d, *J* = 5.3 Hz, C_{arom}), 128.2 (d, *J* = 4.5 Hz, C_{arom}), 128.1 (d, *J* = 1.7 Hz, C_{arom}), 127.8 (d, *J* = 2.6 Hz, C_{arom}), 122.3 (br.s, C_{arom}), 122.1 (s, C_{arom}), 76.9 (s, CH_2O), 76.8 (s, CH_2O), 76.7 (s, CH_2O), 72.4 (d, *J* = 10.3 Hz, Fc), 72.5 (d, *J* = 9.3 Hz, Fc), 71.6 (d, *J* = 7.5 Hz, Fc), 71.3 (d, *J* = 7.6 Hz, Fc), 70.2 (d, *J* = 70.9 Hz, Fc), 69.6 (br.s, Fc), 30.9 (s, ArCH_2Ar), 30.8 (s, ArCH_2Ar), 23.3 (s, CH_2CH_3), 23.2 (s, CH_2CH_3), 10.4 (s, CH_3), 10.2 (s, CH_3); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) +15.0; ESI-MS: m/z (%) = 898.4 (100) $[M]^+$, 921.4 (49) $[M + Na]^+$.

The enantiomeric excess of **130d** was determined by HPLC analysis on Lux 5µ-cellulose-2 column, 25 cm, hexane/i-PrOH = 98/2, 1 mL/min, 40 °C, λ = 254 nm, t_R(*R*) = 8.7 min, t_R(*S*) = 10.9 min.

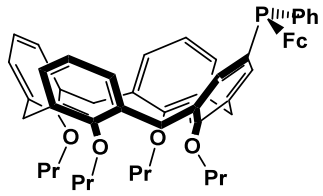
Preparation of (*S*)-5-(methylphenyl phosphine)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **131c**.



Obtained by decomplexation of the phosphine borane **130c** with DABCO using a similar procedure described for **131a**

Yield = 98%; white solid; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.15-7.09 (m, 6H, H_{arom}), 6.67-6.45 (m, 10H, H_{arom}), 4.38 (AX system, 4H, *J* = 13.2 Hz, ArCH_2Ar), 3.77 (m, 8H, CH_2O), 3.06 (AX system, 4H, *J* = 14.4Hz, ArCH_2Ar), 1.78 (m, 8H, CH_2CH_3), 1.29 (d, 3H, *J* = 3 Hz, CH_3P), 0.92 (m, 12H, CH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) δ 156.4 (s, C_{arom}), 155.3 (d, *J* = 12.8 Hz, C_{arom}), 134.1 (br.s, C_{arom}), 133.7 (d, *J* = 3.7 Hz, C_{arom}), 131.6 (d, *J* = 21.9 Hz, C_{arom}), 131.1 (d, *J* = 17.4 Hz, C_{arom}), 130.6 (d, *J* = 18.1 Hz, C_{arom}), 127.1 (br.s, C_{arom}), 126.7 (s, C_{arom}), 122.0 (d, *J* = 3.0 Hz, C_{arom}), 75.8 (s, CH_2O), 75.7 (s, CH_2O), 75.6 (s, CH_2O), 29.9 (s, ArCH_2Ar), 29.8 (s, ArCH_2Ar), 22.34 (s, CH_2CH_3), 22.2 (s, CH_2CH_3), 12.1 (d, *J* = 13.6 Hz, CH_3P), 9.3 (s, CH_3); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) –27.8.

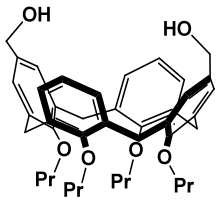
Preparation of (*S*)-5-(ferrocenylphenyl phosphine)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **131d**.



Obtained by decomplexation of the phosphine borane **130d** with DABCO using a similar procedure described for **131a**

Yield = 97%; orange solid; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.26-7.16 (m, 5H, H_{arom}), 6.85-6.71 (m, 5H, H_{arom}), 6.54-6.42 (m, 6H, H_{arom}), 4.43 (AX system, 4H, ArCH_2Ar), 4.31 (t, 2H, *J* = 1.8 Hz, Fc), 4.07 (s, 5H, Fc), 4.04 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz, Fc), 3.96 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz, Fc), 3.92 (m, 4H, CH_2O), 3.80 (m, 4H, CH_2O), 3.14 (AX system, 4H, *J* = 13.2 Hz, ArCH_2Ar), 1.94 (m, 8H, CH_2CH$_3$), 0.98 (m, 8H, CH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 157.6 (s, C_{arom}), 156.8 (s, C_{arom}), 156.1 (d, *J* = 4.5 Hz, C_{arom}), 140.2 (d, *J* = 9.8 Hz, C_{arom}), 135.5 (s, C_{arom}), 135.2 (d, *J* = 6.8 Hz, C_{arom}), 135.1 (s, C_{arom}), 134.7 (d, *J* = 4.5 Hz, C_{arom}), 134.4 (d, *J* = 3.7 Hz, C_{arom}), 134.3 (s, C_{arom}), 133.9 (d, *J* = 12.1 Hz, C_{arom}), 133.6 (s, C_{arom}), 132.9 (d, *J* = 18.1 Hz, C_{arom}), 130.2 (d, *J* = 6.0 Hz, C_{arom}), 129.0 (s, C_{arom}), 128.4 (br.s, C_{arom}), 128.2 (s, C_{arom}), 128.0 (br.s, C_{arom}), 127.9 (s, C_{arom}), 127.8 (s, C_{arom}), 122.1 (s, C_{arom}), 121.9 (s, C_{arom}), 76.8 (s, *C*H$_2$O), 76.7 (s, *C*H$_2$O), 73.1 (d, *J* = 18.1 Hz, Fc), 72.1 (d, *J* = 11.3 Hz, Fc), 70.4 (d, *J* = 3.0 Hz, Fc), 70.3 (d, *J* = 4.5 Hz, Fc), 69.0 (br.s, Fc), 30.9 (br.s, Ar*C*H$_2$Ar), 23.3 (br.s, *C*H$_2$CH$_3$), 23.2 (s, *C*H$_2$CH$_3$), 10.4 (s, *C*H$_3$), 10.3 (s, *C*H$_3$), 10.2 (s, *C*H$_3$); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) –17.1.

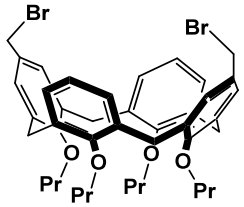
Preparation of 5,17-bis(hydroxymethyl)-25,26,27,28-tetra-*n*-propoxycalix[4]arene **144**



White crystals; R_f = 0.20 (EP/AcOEt 8:2); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 6.85 (m, 4H, H_{arom}), 6.71 (dd, 2H, *J* = 6.7 and 8.1 Hz, H_{arom}), 6.38 (s, 4H, H_{arom}), 4.37 (d, 4H, *J* = 13.2 Hz, ArCH_2Ar), 4.09 (s, 4H, CH_2OH), 3.90 (m, 4H, OCH_2), 3.68 (s, 2H, O*H*), 3.66 (t, 4H, *J* = 7.1

Hz, OCH_2), 3.07 (d, 4H, J = 13.2 Hz, ArCH_2Ar), 1.87 (h, 4H, J = 7.7 Hz, CH_2CH$_3$), 1.81 (h, 4H, J = 7.1 Hz, CH_2CH$_3$), 0.98 (t, 6H, J = 7.1 Hz, CH_3), 0.86 (t, 6H, J = 7.7 Hz, CH_3);

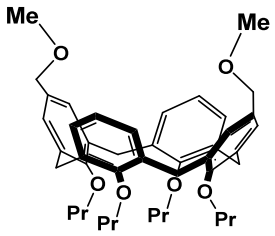
Preparation of 5,17-bis(bromomethyl)-25,26,27,28-tetra-*n*-propoxycalix[4]arene **146**



In a schlenk tube filled with argon, equipped with magnetic stirrer with exclusion of light, 100 mg of 5,17-bis(hydroxymethyl)-25,26,27,28-tetra-*n*-propoxycalix-[4]arène **144** (0.15 mmol) and 120 mg of triphénylphosphine (0.46 mmol) were dissolved in 1 mL of dichloromethane. After 5 min of stirring, 153 mg of carbon tetrabromide were added and the reaction mixture was stirred for 12 h with exclusion of light. 10 mL of a saturated solution of $NaHCO_3$ were introduced to neutralise bromide and 10 mL of dichloromethane for extraction. The organic layer was washed with 10 mL of distilled water, then dried over $MgSO_4$ and the solvent is removed. The residue was purified by column chromatography on silica gel using a mixture of petroleum ether/ethyl acetate (8:2) as eluent.

Yield = 70%; white crystals; R_f = 0.9 (EP/AcOEt 8:2); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 6.65 (m, 6H, H_{arom}), 6.58 (s, 4H, H_{arom}), 4.41 (d, 4H, J = 13.4 Hz, ArCH_2Ar), 4.17 (s, 4H, CH_2OBr), 3.83 (m, 8H, OCH_2), 3.12 (d, 4H, J = 13.4 Hz, ArCH_2Ar), 1.90 (m, 8H, CH_2CH$_3$), 0.97 (t+t, 6H+6H, J = 7.6 and 7.8 Hz, CH_3);

5,17-bis(methoxymethyl)-25,26,27,28-tetra-*n*-propoxycalix[4]arene **148**



By-product obtained by recrystallization of dibromo derivative **146** in a mixture heptane/methanol.

White crystals; R_f= 0.9 (EP/AcOEt 8:2); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 6.69 (s, 4H, H_{arom}), 6.50 (m, 6H, H_{arom}), 4.43 (d, 4H, *J* = 13.3 Hz, ArCH_2Ar), 4.15 (s, 4H, CH_2OMe), 3.82 (m, 8H, OCH_2), 3.29 (s, 6H, OCH_3), 3.13 (d, 4H, *J* = 13.3 Hz, ArCH_2Ar), 1.91 (m, 8H, CH_2CH$_3$), 0.96 (t+t, 6H+6H, *J*= 7.2 and 7.5Hz, CH_3); MS [M-2Me$^+$] 648, [M$^+$] 680.

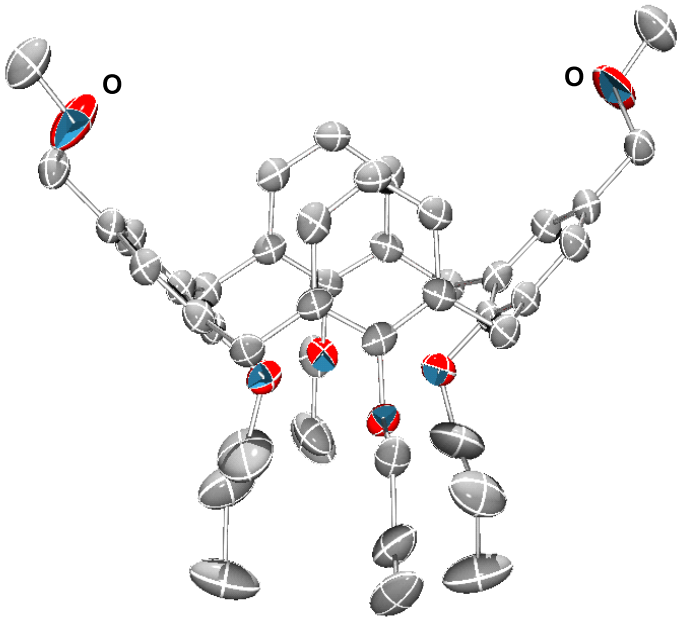
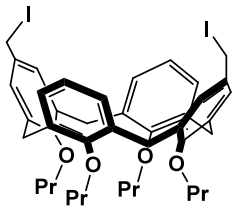


Table 6 Crystal data and structure refinement for **148**.

Identification code	ebs39	
Empirical formula	C44 H56 O6	
Formula weight	680.93	
Temperature	198(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	I 2/a	
Unit cell dimensions	a = 18.444(7) Å	α= 90°.
	b = 9.786(4) Å	β= 106.72(3)°.
	c = 22.439(7) Å	γ = 90°.
Volume	3879(2) Å^3	
Z	4	
Density (calculated)	1.166 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.076 mm^{-1}	
F(000)	1472	
Crystal size	0.50 x 0.40 x 0.30 mm^3	
Theta range for data collection	1.90 to 25.56°.	
Index ranges	-22<=h<=21, 0<=k<=11, 0<=l<=27	
Reflections collected	3487	
Independent reflections	3487 [R(int) = 0.0000]	
Completeness to theta = 25.50°	96.3 %	
Absorption correction	Psi-Scan	
Max. and min. transmission	0.9776 and 0.9630	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	3487 / 1 / 230	
Goodness-of-fit on F^2	0.830	

Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0795, ωR2 = 0.1612
R indices (all data)	R1 = 0.2657, ωR2 = 0.2103
Largest diff. peak and hole	0.713 and -0.249 e.Å^{-3}

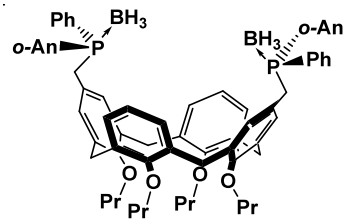
Preparation of 5,17-bis(iodomethyl)-25,26,27,28-tetra-*n*-propoxycalix[4]arene **147**



In a schlenk tube filled with argon, equipped with magnetic stirrer with exclusion of light, 100 mg of 5,17-bis(hydroxymethyl)-25,26,27,28-tetra-*n*-propoxycalix[4]arène **144** (0.15 mmol) and 200 mg of sodium iodide (1.33 mmol) were dissolved in 1 mL of acétonitrile an 3mL of dichloromethane. 0.2 mL of trimethylsilyl chloride (1.33 mmol) were added and the reaction mixture was stirred for 1h with exclusion of light. After neutralisation with 10 mL of a saturated solution of $Na_2S_2O_4$ and extraction with dichloromethane, the organic layer was washed with 10 mL of distilled water, then dried over anhydrous $MgSO_4$ and the solvents were removed. The residue was kept under vacuum with exclusion of light until use.

Yield = 90%; white solid; R_f = 0.9 (EP/AcOEt 8:2) ; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 6.52 (s, 10H, H_{arom}), 4.23 (d, 4H, *J* = 13.4 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 4.08 (s, 4H, ArC*H*$_2$I), 3.73 (t, 8H, *J* = 7.5 Hz, OC*H*$_2$), 3.01 (d, 4H, *J* =13.4 Hz , ArC*H*$_2$Ar), 1.81 (hex, 8H, *J* =7.5 Hz, C*H*$_2$CH$_3$), 0.89 (td, 12H, *J* = 3.3 and 7.5 Hz, C*H*$_3$).

Preparation of (*S,S)*-(-)-5,17-bis(*o*-anisylphenylphosphinomethyl borane)-25,26,27,28-tetra-*n*-propoxycalix[4]arene **150**.



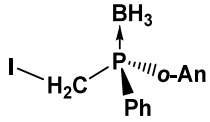
Method 1: In a 50 mL two-necked flask equipped with a magnetic stirrer, an argon inlet and a rubber septum, 120 mg of (*R*)-*o*-anisylphenylphosphine borane **85a** (0.6 mmol) were dissolved in 1mL of THF. After cooling to -85°C, 0.375mL of *t*-BuLi (0.6 mmol, 1.6 M) were introduced and the reaction mixture was stirred for 5min. A solution containing diiodide

derivative **147** (0.17 mmol) in 1.5 mL of THF was slowly added and the reaction was pursued for 40 min before hydrolysis. The aqueous layer was extracted several times with dichloromethane, then the organic layer was dried anhydrous $MgSO_4$ and the solvents were removed. The residue was purified by column chromatography on silica gel using a mixture of petroleum ether/ethyl acetate (9:1) as eluent.

Method 2: In a 50mL two-necked flask equipped with a magnetic stirrer, an argon inlet and a rubber septum were introduced 120mg of (*R*)-*o*-anisylphenylphosphine borane **85a** (0.6 mmol), 19,2 mg of tetrabutylammonium bromide (0.6 mmol) and 384 mg of finely crushed cesium carbonate (1.2 mmol).). A solution containing diiodide derivative **147** (0.17mmol) in 1 mL of dichloromethane was then added. After stirring for 2h, completion of the reaction was controlled by TLC and the salts were removed by filtration over silica. The solvent was evaporated and the crude product was purified by column chromatography on silica gel using a mixture of petroleum ether/ethyl acetate (9:1) as eluent

Yield = 40%; white solid; R_f= 0.4 (EP/AcOEt 8:2); $[\alpha]^{20}_D$ = -134; IR (υ cm^{-1}) 3061.4, 2960.3, 2934.1, 2874.2, 2391, 2342.3, 2256.2, 1922.9, 1593.3, 1473.4, 1451, 1432, 1383, 1252.5, 758.1 ; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.82 (ddd, 2H, *J* = 1.5, 6.2 and 13.7 Hz, H_{arom}), 7.56 (m, 4H, H_{arom}), 7.47 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, H_{arom}), 7.35 (m, 6H, H_{arom}), 7.03 (m, 4H, H_{arom}), 6.86 (dd, 2H, *J* = 3.0 and 8.2 Hz, $H_{aromCalix}$), 6.50 (m, 2H, $H_{aromCalix}$), 5.91 (d, 4H, *J* = 4.8 Hz, $H_{aromCalix}$), 5.03 (t, 2H, *J* = 4.7 Hz, $H_{aromCalix}$), 4.17 (q, 4H, *J* = 6.6 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.95 (dd, 2H, *J* = 3.3 and 13.4 Hz, CH_2P), 3.77 (m, 4H, OCH_2), 3.71 (s, 6H, OCH_3), 3.49 (m, 2H, CH_2P, 4H, OCH_2), 2.94 (d, 2H, *J* = 13.3 Hz, $ArCH_2Ar$), 2.71 (d, 2H, *J* = 13.3 Hz, $ArCH_2Ar$), 1.72 (m, 8H, CH_2CH_3), 0.96 (t, 6H, *J* = 7.4 Hz, CH_3), 0.73 (t, 6H, *J* = 7.4 Hz, CH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 161.6 (C_{arom}), 159.6 (C_{arom}), 157.3 (C_{arom}), 151.5 (C_{arom}), 147.1 (C_{arom}), 137.5 (d, *J* = 15.4 Hz, C_{arom}), 134.1 (C_{arom}), 131.2 (d, *J* = 8.7 Hz, C_{arom}), 130.1 (C_{arom}), 128.2 (d, *J* = 9.6 Hz, C_{arom}), 127.4 (d, *J* = 57.4 Hz, C_{arom}), 122.1 (C_{arom}), 121.0 (d, *J* = 12.3 Hz, C_{arom}), 111.0 (d, *J* = 4.0 Hz, C_{arom}), 76.6 (CH_2O), 76.3 (CH_2O), 55.3 (OCH_3), 30.8 ($ArCH_2Ar$), 30.3 ($ArCH_2Ar$), 29.7 ($ArCH_2Ar$), 23.4 (CH_2CH_3), 22.9 (CH_2CH_3), 10.8 (CH_3), 9.8 (CH_3); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) +18.0 ; HRESI-MS (CH_2Cl_2) calcd for $C_{68}H_{80}B_2Na_1O_6P_2$ $[M+Na^+]$: 1099.5529, found : 1099.5465.

Preparation of (*S*)-iodomethyl-*o*-anisylphenylphosphine borane **147**.

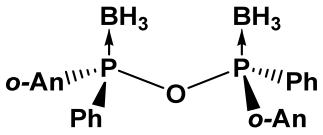


In a round bottom flask at 10°C were introduced (*R*)-*o*-anisylphenylphosphine borane **85a** (57 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), the tetrabutylammonium bromide (8 mg, 0.025 mmol, 10 mol%), dichloromethane (0.4 mL), diiodomethane (35 µL, 0,5 mmol, 2 equiv.) and finally, the finely crushed cesium carbonate (160 mg, 0.5 mmol, 2 equiv.). After stirring for 2h, completion of the reaction was controlled by HPLC and the salts were removed by filtration over silica (DCM). The solvent was evaporated and the crude product purified by flash chromatography over silica gel using toluene as eluent. Recristallisation from DCM/hexane afforded pure **147**.

Yield = 75%; white crystals (hexane/dichloromethane); R_f = 0.62 (toluene); m.p. = 92°C; $[\alpha]^{20}_D$ = -0.366 for >99% ee; IR (ν cm^{-1}) 3425, 3063, 3020-2840 (C-H), 2381-2256 (B-H), 1588, 1573, 1479, 1461, 1433, 1365, 1279, 1251, 1182, 1165, 1136, 1124, 1104, 1089, 1051, 1021, 999, 803, 761, 742, 727, 697, 602 (CH_2-I), 557, 494, 470, 429; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.84 (ddd, 1H, *J* = 1.6, 7.6 and 14 Hz, H_{arom}), 7.65-7.72 (m, 2H, H_{arom}), 7.53-7.59 (m, 1H, H_{arom}), 7.37-7.50 (m, 3H, H_{arom}), 7.09 (dddd, 1H, *J* = 0.8, 2.1 and 7.5 Hz, H_{arom}), 6.94 (dd, 1H, *J* = 3.5 and 8.3 Hz, H_{arom}), 3.92 (dd, 1H, *J* = 8.9 and 11.1 Hz, C*H*$_{2)}$, 3.80 (s, 3H, OC*H*$_3$), 3.65 (dd, 1H, *J* = 2.9 and 11.1 Hz, C*H*$_{2)}$, 0.50-1.50 (m, 3H, B*H*$_3$); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm), 161.6 (*C*q-OMe), 137.1 (d, *J* = 15.1 Hz, C_{arom}), 134.7 (s, *C* C_{arom} arom.), , 132.2 (d, *J* = 9.8 Hz,C_{arom}), 131.5 (d, *J* = 2.2 Hz, C_{arom}), 129.3 (d, *J* = 56.3 Hz, C_{qarom}), 128.9 (d, *J* = 10.0 Hz, C_{arom}), 121.7 (d, *J* = 12.4 Hz, C_{arom}), 115.2 (d, *J* = 55.3 Hz, C_{arom}), 111.5 (d, *J* = 4.2 Hz, C_{arom}), 55.96 (s, O*C*H$_3$), -8.64 (d, *J* = 32.8 Hz, *C*H$_2$I); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) +23.3 (m); MS (EI) *m/z* (relative intensity) 393 (M + Na^+; 92), 379 (M + Na^+ - BH_3; 28), 369 (M – H^+, 25), 360 (8), 229 (100); HRMS (ESI) Calcd for $C_{14}H_{16}$BIOP (M^+ - H): 369.0071. Found: 369,0073.

The enantiomeric excess of *o*-anisyl(iodomethyl)phenylphosphine borane **151** was determined by HPLC analysis on a Chiralcel OJ column, eluent: hexane/isopropyl alcohol 60:40, 1mL/min, 40°C, λ = 210 nm: (*R*)- **151**, t_R = 9.85 min; (*S*)-enantiomer, t_R = 16.84 min.

Bis-*o*-anisylphenylphosphinite borane **152**.



By- product from the synthesis of (*S*)-iodomethyl-*o*-anisylphenylphosphine borane **151**.

White crystals; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 8.04 (dddd, 2H, *J* = 1.7, 6.43, 13.9 and 21.7 Hz, H_{arom}), 7.75 (m, 4H, H_{arom}), 7.55 (td, 1H, *J* = 1.66 and 7.85 Hz, H_{arom}), 7.50-7.35 (m, 7H, H_{arom}), 7.07 (m, 2H, H_{arom}), 6.82 (d, 1H, *J* = 8.37 Hz, H_{arom}), 6.67 (d, 1H, J = 8.37 Hz, H_{arom}), 3.48 (s, 3H, O*CH*$_3$), 3.42 (s, 3H, O*CH*$_3$); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 110.81; LRESI-MS (CH_2Cl_2) Calcd for $C_{26}H_{30}B_2O_3P_2$ [M+Na^+] : 497, found: 497.

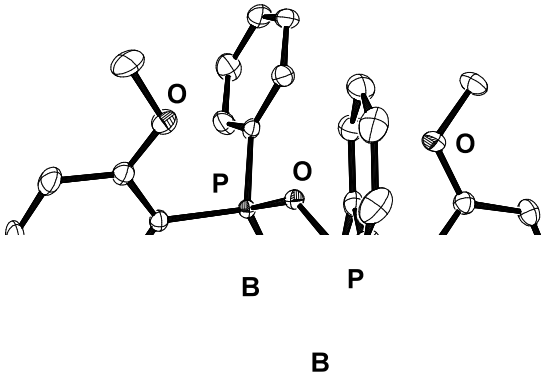


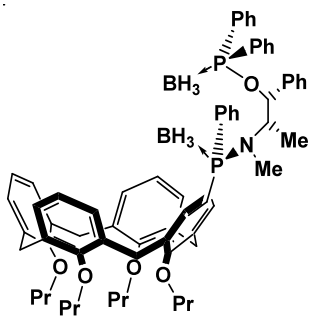
Table 7. Crystal data and structure refinement for **152**

Compound	etjug2
Formula	$C_{26}H_{30}O_3B_2P_2$, CH_2Cl_2
M	558.99
T; K	115(2)
Crystal system	monoclinic
Space group	P21/n
a; Å	13.1675(2)
b; Å	15.9623(3)
c; Å	14.1046(3)
β; °	100.564(1)
V; Å^3	2914.31(9)
Z	4
F(000)	1168
D_{calc}; g/cm^3	1.274
diffractometer	Enraf-Nonius KappaCCD
scan type	mixture of ϕ rotations and ω scans
λ; Å	0.71073
μ ; mm^{-1}	0.359
Crystal size; mm^3	0.30 x 0.30 x 0.28

sin (θ) /λ max; $Å^{-1}$	0.70
Index ranges	h: -17; 17 k: -20; 20 l: -18; 18
RC = Refl. Collected	12244
IRC = independent RC	6649 [R(int) = 0.0305]
IRCGT = RC and [I>2σ (I)]	5141
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	6649 / 0 / 330
R for IRCGT	$R1^a$ = 0.0443 , $wR2^b$ = 0.1150
R for IRC	$R1^a$ = 0.0626 , $wR2^b$ = 0.1241
Goodness-of-fit[c]	1.055
Abs. structure parameter	0.028(12)
Largest diff. peak and hole; $e.Å^{-3}$	0.755 and -0.751

[a] $R1=\Sigma(||F_o|-|F_c||)/\Sigma|F_o|$.
[b] $wR2=[\Sigma w(F_o^2-F_c^2)^2/\Sigma[w(F_o^2)^2]^{1/2}$ where $w=1/[\sigma^2(Fo^2)+1.263P+(0.0624P)^2]$ where $P=(Max(Fo^2,0)+2*Fc^2)/3$ [c] Goodness of fit $=[\Sigma w(F_o^2-F_c^2)^2/(N_o-N_v)]^{1/2}$.

Preparation of (*S*p)-(+)-{[(1*S*,2*R*)-2-(Diphenylphosphinitoborane)-1-methyl-2-phenylethyl] (methyl)amino{25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]-arene} phosphane borane **155a.**



A solution of *s*-BuLi (1.27 M in hexane, 2.6 mL, 3.3 mmol) was added under argon at -78 °C to a solution of 5-bromo-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene **118** (2 g, 3 mmol) in THF (6 mL). After 45 min, the mixture was added slowly to a solution of (+)-oxazaphospholidineborane **79** (941 mg, 3.3 mmol) in THF (6 mL). The reaction mixture was warmed to -40 °C and stirred for 2 h. When the starting complex **79** was totally consumed (TLC), the mixture was cooled to -78 °C and a solution of chlorodiphenylphosphine (1.1 mL, 6 mmol) was added. After 2 h at RT, borane dimethylsulfide (BH_3-DMS) (2.8 mL, 30 mmol) was added and the mixture was stirred overnight. BH_3-DMS and THF were evaporated under reduced pressure and the residue as hydrolyzed with water at 0°C and then extracted with dichloromethane. The organic layers were dried with anhydrous $MgSO_4$, and the solvent was removed. The residue was purified by column chromatography on silica gel using petroleum ether, then petroleum ether/ethyl acetate (9:1) as eluent to afford the AMP*P diborane **147a**, which was recrystallized with methanol

Yield = 62%; white solid; mp = 157-160°C; Rf = 0.43 (AcOEt/EP, 1:9); $[\alpha]^{20}_{D}$ = +3.1; ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 7.70-7.50 (m, 2H, H_{arom}), 7.50-7.40 (m, 3H, H_{arom}), 7.30-6.80 (m, 17H, H_{arom}), 6.70-6.50 (m, 4H, H_{arom}), 6.40-6.20 (m, 5H, H_{arom}), 5.10 (t, 1H, *J* = 9.3Hz, C*H*O), 4.50 (AX system, 4H, *J* = 12.9 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 4.40 (m, 1H, C*H*CH_3), 4.00 (m, 4H, C*H*$_2$O, OPr), 3.70 (m, 4H, C*H*$_2$O, OPr), 3.00 (AX system, 4H, *J* = 12.9 Hz, ArC*H*$_2$Ar),2.00 (m, 4H, C*H*$_2$$CH_3$, OPr), 1.90 (m, 4H, C*H*$_2$$CH_3$, OPr), 1.40(d, 3H, *J* = 7.1 Hz, C*H*$_3$N), 1.30 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, C*H*$_3$CH),1.00 (td, 6H, *J* = 7.3, 0.8 Hz, C*H*$_3$, OPr), 0.90 (q, 6H, *J* = 7.5 Hz, C*H*$_3$, OPr); ^{13}C NMR δ (ppm) 157.2 (d, *J* = 2.2 Hz, C_{arom}), 156.9 (d, *J* = 15.8 Hz, C_{arom}), 155.7 (s, C_{arom}), 138.0 (s, C_{arom}), 136.3 (d, *J* = 10.1 Hz, C_{arom}), 135.9 (d, *J* = 14.7 Hz, C_{arom}), 134.2 (d, *J* = 11.0 Hz, C_{arom}), 134.0 (d, *J* = 12.1 Hz, C_{arom}), 133.8 (d, *J* =10.9 Hz, C_{arom}), 132.9 (s, C_{arom}), 132.6 (d, *J* = 12.2 Hz, C_{arom}), 132.3 (s, C_{arom}), 131.9 (d, *J* = 10.8 Hz, C_{arom}), 131.6 (s, C_{arom}), 131.5 (s, C_{arom}), 131.2 (d, *J* = 2.0 Hz, C_{arom}), 131.1 (d, *J* = 11.1 Hz, C_{arom}), 129.8 (br s, C_{arom}), 128.9 (s, C_{arom}), 128.6 (s, C_{arom}), 128.5 (d, *J* = 11.0 Hz, C_{arom}), 128.3 (s, C_{arom}), 128.2 s, C_{arom}), 127 (s, C_{arom}), 127.8 (d, *J* = 10.4 Hz, C_{arom}), 127.7 (d, *J* = 4.4 Hz, C_{arom}), 127.6 (d, *J* = 2.7 Hz, C_{arom}), 122.6 (s, C_{arom}),122.4 (s, C_{arom}), 122.2 (s, C_{arom}), 82.9 (dd, *J* = 6.4 and 2.7 Hz, *C*HO), 77.4 (s, *C*H_2O, OPr), 77.3 (s, *C*H_2O, OPr), 76.7 (s, *C*H_2O, OPr), 76.6 (s, *C*H_2O, OPr), 57.4 (dd, *J* = 11.4 and 8.2 Hz, *C*H-CH_3), 30.9 (s, Ar*C*H_2Ar), 30.8 (s, Ar*C*H_2Ar), 28.7 (d, *J* = 4.5 Hz, *C*H_3N), 23.4 (s, *C*$H_2$$CH_3$, OPr), 23.1 (s, *C*$H_2$$CH_3$, OPr), 23.0 (s, *C*$H_2$$CH_3$, OPr), 16.3 (s, *C*$H_3$CH), 10.6 (s, *C*$H_3$, OPr), 10.6(s, *C*$H_3$, OPr), 10.0 (s, *C*$H_3$, OPr), 9.9 (s, *C*$H_3$, OPr); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) 106.2 (P-O), 70.4 (P-N); ESI-MS:m/z (%)=1098.6 (100) $[M+Na]^+$, 1114.5 (18) $[M+K]^+$; EA Calcd for $C_{68}H_{81}B_2NO_5P_2$ (1075.94): C, 75.91; H, 7.59; N, 1.30.Found: C, 75.69; H, 7.54; N, 1.30.

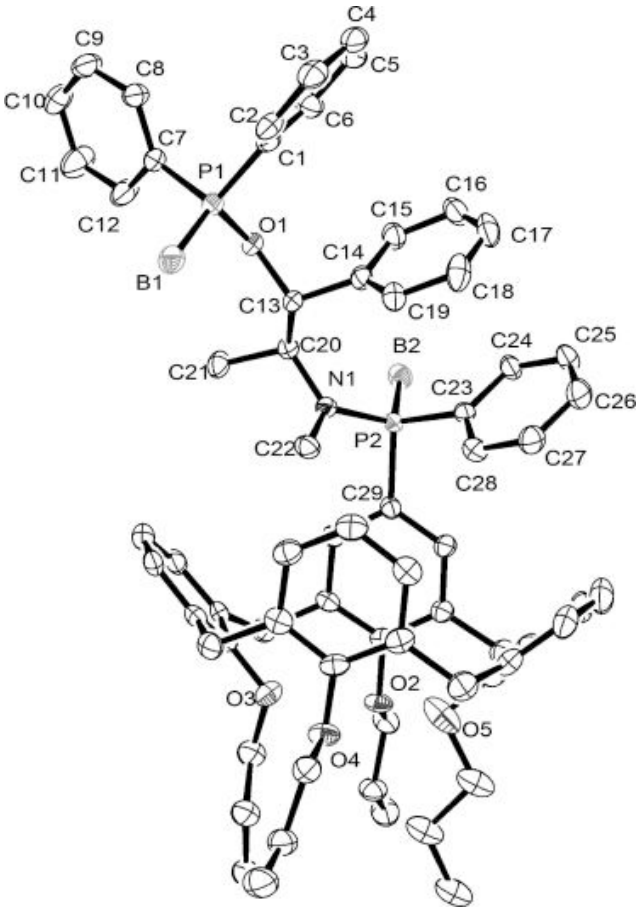
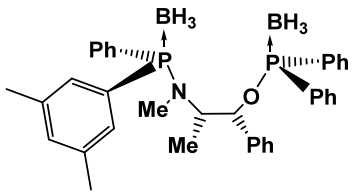


Table 8. Crystal data and structure refinement for **155a**.

Empirical formula	$C_{68}H_{81}B_2NO_5P_2$
Formula weight	1075.90
Temperature	115(2) K
Wavelength	0.71069 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 12.6356(2) Å α= 90°.
	b = 15.4945(2) Å β= 90°.
	c = 30.7593(6) Å γ = 90°.
Volume	6022.13(17) $Å^3$
Z	4
Density (calculated)	1.187 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.123 mm^{-1}
F(000)	2304
Crystal size	0.37 x 0.20 x 0.15 mm^3
Theta range for data collection	2.94 to 27.49°.
Index ranges	-16<=h<=16, -20<=k<=20, -39<=l<=39
Reflections collected	12859
Independent reflections	12859 [R(int) = 0.0000]
Completeness to theta = 27.49°	98.4 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F2
Data / restraints / parameters	12859 / 21 / 706
Goodness-of-fit on F2	1.018
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0580, ωR2 = 0.1194
R indices (all data)	R1 = 0.0918, ωR2 = 0.1353
Absolute structure parameter	-0.10(9)
Largest diff. peak and hole	0.526 and -0.391 e.$Å^{-3}$

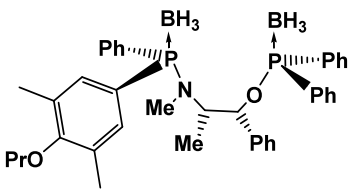
Preparation of (S_P)-(-)-{[(1*S*,2*R*)-2-(Diphenylphosphinitoborane)-1-methyl-2-phenylethyl](methyl)amino}{[3,5-dimethyl]phenyl} phosphane borane **155b**.



This compound was prepared by the same procedure as AMP*P **155a** using 1-bromo-3,5-dimethylphenyl (2 mL, 14.7 mmol), to generate the corresponding 3,5-dimethylphenyl lithium.

Yield = 34%. white solid. mp=193-195 °C. Rf = 0.28 (Et_2O/EP, 1:9). $[\alpha]^{25}_D$ = -78.8; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.68-7.61 (m, 2H, H_{arom}),7.46-7.35 (m, 3H, H_{arom}), 7.30-7.16 (m, 6H, H_{arom}), 7.08-6.96 (m, 10H, H_{arom}), 6.54 (td, 2H, *J* = 8.1, 1.2 Hz, H_{arom}), 5.30 (t, 1H, *J* =9.3 Hz, C*H*O), 4.50 (m, 1H, CH_3CH), 2.22 (d, 3H, *J* = 6 Hz, CH_3N), 2.21 (s, 6H, CH_3Ar), 1.25 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, CH_3CH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 138.1 (s, C_{arom}), 137.9 (d, *J* = 10.5 Hz, C_{arom}), 132.9 (d, *J* = 2.2 Hz, C_{arom}), 132.9 (s, C_{arom}), 132.1 (d, *J* = 21.8 Hz, C_{arom}), 131.7 (s, C_{arom}), 131.7 (d, *J* = 5.5 Hz, C_{arom}), 131.6 (d, *J* = 7 Hz, C_{arom}), 131.4 (d, *J* = 2.2 Hz, C_{arom}), 131.1 (d, *J* = 11.3 Hz, C_{arom}), 130.5 (d, *J* = 9.8 Hz, C_{arom}), 130.2 (d, *J* = 2.2 Hz, C_{arom}), 130.1 (d, *J* = 10.4 Hz, C_{arom}), 129.6 (d, *J* = 23.4 Hz, C_{arom}), 128.7 (s, C_{arom}), 128.7 (d, *J* = 5.9 Hz, C_{arom}), 128.5 (d, *J* = 3.3 Hz, C_{arom}), 128.2 (s, C_{arom}), 128.0 (d, *J* = 7.7 Hz, C_{arom}), 127.9 (d, *J* = 7.7 Hz, C_{arom}), 83.3 (dd, *J* = 8.9 and 2.7 Hz, *C*HO), 57.3 (dd, *J* = 11.0 and 8.7 Hz, *C*HCH_3), 29.4 (d, *J* = 4.3 Hz, *C*H$_3$N), 21.4 (s, *C*H$_3$Ar), 16.2 (s, *C*H$_3$CH); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 106.7 (P-O), 71.0 (P-N); ESI-MS: m/z (%) =588.29 (100) $[M+H]^+$. AE. Calcd for $C_{36}H_{43}B_2NOP_2$ (589.30): C, 73.34; H, 7.30; N, 2.38. Found: C, 73.26; H, 7.46; N, 2.34.

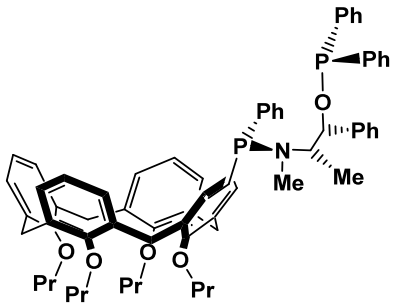
Preparation of (S_P)-(-)-{[(1*S*,2*R*)-2-(Diphenylphosphinitoborane)-1-methyl-2-phenylethyl](methyl)amino}{[3,5-dimethyl-4-propoxy]phenyl} phosphane borane **155c**.



This compound was prepared using the same procedure as for AMP*P **155a**, using 5-bromo-2-propoxy-1,3-dimethylphenyl (2 g, 8.22 mmol) to generate the corresponding organolithium reagent.

Yield: 43%; white solid; mp = 124-126 °C; Rf = 0.27 (toluene/petroleum ether, 1:1); $[\alpha]^{25}_{D}$ = - 58.6 (c=0.5, $CHCl_3$); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.68-7.61 (m, 2H, H_{arom}), 7.47-7.35 (m, 3H, H_{arom}), 7.29-7.16 (m, 7H, H_{arom}), 7.10-6.96 (m, 8H, H_{arom}), 6.54 (td, 2H, *J* = 8.1 and 1.2 Hz, H_{arom}), 5.29 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz, C*H*O), 4.48 (m, 1H, C*H*CH_3), 3.67 (t, 2H, *J* = 6.6Hz, C*H*$_2$O), 2.20 (d, 3H, *J* = 7.8 Hz, C*H*$_3$N), 2.16 (s, 6H, C*H*$_3$Ar), 1.75 (m, 2H, C*H*$_2$$CH_3$), 1.25 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, C*H*$_3$CH), 0.99 (t, 3H, *J* = 7.2Hz, C*H*$_3$); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 138.1 (s, C_{arom}), 133.2 (d, *J* = 11.2 Hz, C_{arom}), 131.7 (d, *J* = 4.5 Hz, C_{arom}), 131.6 (d, *J* = 5.9 Hz, C_{arom}), 131.3 (s, C_{arom}), 131.2 (s, C_{arom}), 131.1 (d, *J* = 11.2 Hz, C_{arom}), 128.7 (s, C_{arom}), 128.7 (d, *J* = 5.9 Hz, C_{arom}), 128.5 (d, *J* = 4.4 Hz, C_{arom}), 128.2 (s, C_{arom}), 127.9 (d, *J* = 7.1 Hz,C_{arom}), 127.8 (d, *J* = 7.2 Hz, C_{arom}), 83.3 (dd, *J* = 11.9 and 2.5 Hz, *C*HO), 73.8 (s, *C*H$_2$O), 57.3 (d, *J* = 15.4 Hz, *C*HCH_3), 29.3 (d, *J* = 4.1 Hz, *C*H$_3$N), 23.6 (s, *C*H$_2$$CH_3$, OPr), 16.5 (s, *C*H$_3$Ar), 16.2 (s, *C*H$_3$CH), 10.6 (s, *C*H$_3$, OPr); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 106.6 (P-O), 69.9 (P-N); ESI-MS: m/z (%) =670.33 (100) $[M+Na]^+$.

Preparation of (S_P)-{[(1*S*,2*R*)-2-(Diphenylphosphinito)-1-methyl-2-phenylethyl] (methyl) amino}{25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene} phosphane **156a**

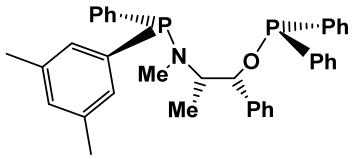


To a solution of AMP*P diborane **155a** (0.28 g, 0.26 mmol) in 3 mL of toluene was added DABCO (0.12 g, 1.06 mmol), and the mixture was heated at 50 °C for 12 h. The crude product was rapidly filtered on a neutral alumina column using degassed dichloromethane as eluent.

Yield: 98%; white solid; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.50 (td, 2H, *J*=7.8, 1.8 Hz, H_{arom}), 7.40 (m, 3H, H_{arom}), 7.30 (m, 2H, H_{arom}), 7.20-7.10 (m, 8H, H_{arom}), 6.98 (td, 2H, *J* = 7.9 and 1.4 Hz, H_{arom}), 6.80 (dd, 1H, *J* = 6.4 and 2.1 Hz, H_{arom}), 6.70 (dd, 1H, *J* = 6.5 and 2.1Hz, H_{arom}),

6.55 (m, 6H, H_{arom}), 6.40 (dd, 2H, *J* = 17.2 and 7.1 Hz, H_{arom}), 6.35 (m, 4H, H_{arom}), 4.70 (t, 1H, *J* = 8.7 Hz, C*H*O), 4.40 (AX system, 2H, *J* = 13.1 and 7.9 Hz, ArCH_2Ar), 4.30 (A0X0 system, 2H, *J* = 12.9 and 12.6 Hz, ArCH_2Ar), 3.89 (t, 4H, *J* = 7.8 Hz, CH_2O, OPr), 3.78 (m, 1H, C*H*CH_3), 3.56 (td, 4H, *J* = 5.2, 2.1 Hz, CH_2O, OPr), 3.10 (AX system, 2H, *J* = 17.7 and 13.2 Hz, ArCH_2Ar), 2.98 (A0X0 system, 2H, *J* = 17.9 and 13.0 Hz, ArCH_2Ar), 1.97 (m, 4H, C$H_2$$CH_3$), 1.89 (m, 4H, C$H_2$$CH_3$), 1.67 (d, 3H, *J* = 2.8 Hz), 1.22 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, CH_3CH), 0.99 (t, 6H, *J* = 7.4 Hz, CH_3), 0.94 (q, 6H, *J* = 7.5 Hz, CH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, δ (ppm) 155.6 (d, *J* = 5.2 Hz, C_{arom}), 155.1 (d, *J* = 28.1 Hz, C_{arom}), 141.3 (d, *J* = 9.8 Hz, C_{arom}), 141.1 (d, *J* = 10.5 Hz, C_{arom}), 140.2 (d, *J* = 1.8 Hz, C_{arom}), 137.7 (d, *J* = 13.4 Hz, C_{arom}), 136.7 (s, C_{arom}), 134.5 (br s,C_{arom}), 133.3 (d, *J* = 9.3 Hz, C_{arom}), 132.7 (d, *J* = 6.2 Hz,C_{arom}), 132.6 (d, *J* = 5.4 Hz, C_{arom}), 131.2 (d, *J* = 20.1 Hz, C_{arom}), 131.2 (d, *J* = 22.5 Hz, C_{arom}), 130.9 (s, C_{arom}), 129.9 (d, *J* = 22.7 Hz, C_{arom}), 129.3 (d, *J* = 21.8 Hz, C_{arom}), 128.1 (d, *J* = 17.6 Hz, C_{arom}), 127.6 (d, *J* = 12.0 Hz, C_{arom}), 127.1 (br s, C_{arom}), 126.8 (d, *J* = 2.3 Hz, C_{arom}), 126.7 (d, *J* = 3.1 Hz, C_{arom}), 126.4 (br s, C_{arom}), 124.3 (s, C_{arom}), 121.3 (s, C_{arom}), 121.1 (d, *J* = 9.3 Hz, C_{arom}), 85.4 (dd, *J* = 18.1 and 10.3 Hz, *C*HO), 76.0 (s, *C*H_2O), 75.6 (s, *C*H_2O), 75.5 (s, *C*H_2O), 64.6 (dd, *J* = 37.6 and 7.3 Hz, *C*HCH_3), 30.4 (d, *J* = 9.8 Hz, *C*H_3N), 29.8 (br s, Ar*C*H_2Ar), 29.7 (s, Ar*C*H_2Ar), 22.4 (s, *C*$H_2$$CH_3$), 22.3 (s, *C*$H_2$$CH_3$), 22.1 (s, *C*$H_2$$CH_3$), 22.0 (s, *C*$H_2$$CH_3$), 15.8 (d, *J* = 4.64 Hz, *C*H_3CH), 9.5 (s, *C*H_3), 9.1 (s, *C*H_3); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 110.3 (P-O), 65.0 (P-N).

Preparation of (*Sp*)-{[(1*S*,2*R*)-2-(diphenylphosphinito)-1-methyl-2-phenylethyl](methyl) amino} {[3,5-dimethyl]phenyl} phosphane **156b**.

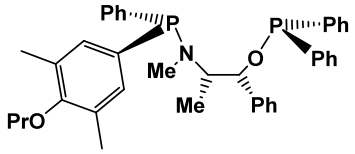


Prepared with the same procedure to that described for **156a**

Yield: 73%; white solid; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) δ 7.45 (m, 2H, H_{arom}), 7.25 (br s, 5H, H_{arom}), 7.20-6.98 (m, 11H, H_{arom}),6.82 (br s, 1H, H_{arom}), 6.71-6.62 (m, 4H, H_{arom}), 4.75 (t, 1H, *J* = 8.7 Hz, C*H*O), 3.85 (m, 1H, C*H*CH_3), 2.13 (br s, 9H, CH_3Ar and CH_3N), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, CH_3CH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 142.2 (d, *J* = 12.07 Hz, C_{arom}), 142.0 (d, *J* = 12.8 Hz, C_{arom}), 141.0 (d, *J* = 1.5 Hz, C_{arom}), 139.7 (d, *J* = 11.3 Hz, C_{arom}),138.8 (d, *J* = 15.8 Hz, C_{arom}), 137.2 (d, *J* = 6.8 Hz, C_{arom}), 131.8 (d, *J* = 18.8 Hz, C_{arom}), 131.3 (d, *J* = 22.6 Hz, C_{arom}), 130.3 (d, *J* = 15.8 Hz, C_{arom}), 130.2 (s, C_{arom}), 130.0 (d, *J* = 12.1 Hz, C_{arom}), 129.3 (s, C_{arom}), 128.7 (s, C_{arom}), 128.3 (br s, C_{arom}), 128.3 (br s, C_{arom}), 128.2 (s, C_{arom}), 127.9 (d, *J* =

1.5 Hz, C_{arom}), 127.7 (d, J = 8.3 Hz, C_{arom}), 127.6 (d, J = 1.5 Hz, C_{arom}), 86.5 (dd, J = 18.1 and 10.6 Hz, *C*HO), 65.3 (dd, J = 37.7 and 7.5 Hz, *C*HCH$_3$), 32.2 (d, J = 9.8 Hz, *C*H$_3$N), 21.3 (s,*C*H$_3$Ar), 17.1 (d, J = 4.5 Hz, *C*H$_3$CH); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 110.5 (P-O), 63.6 (P-N).

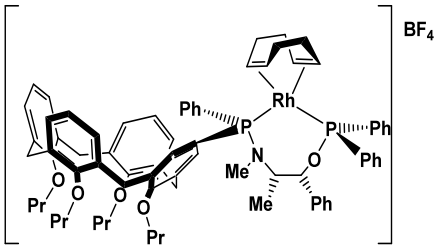
Preparation of (*S*p) -{[(1*S*,2*R*)-2-(Diphenylphosphinito)-1-methyl-2-phenylethyl](methyl) amino}{[3,5-dimethyl-4-propoxy]phenyl} phosphane **150c**



Prepared with the same procedure to that described for **156a**

Yield: 97%; white solid; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.45 (m, 2H, H_{arom}), 7.24 (br s, 5H, H_{arom}), 7.15-7.00 (m, 11H, H_{arom}), 6.75 (d, 2H, J = 7.5 Hz, H_{arom}), 6.61 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H_{arom}), 4.73 (t, 1H, J = 9 Hz, C*H*O), 3.85 (m, 1H, C*H*CH$_3$), 3.63 (t, 2H, J = 6.6 Hz, C*H*$_2$O, OPr), 2.10 (br s, 9H, C*H*$_3$Ar), 1.72 (m, 2H, C*H*$_2$CH$_3$, OPr), 1.25 (d, 3H, J = 6.6 Hz, C*H*$_3$CH), 0.99 (t, 3H, J = 7.5 Hz, C*H*$_3$, OPr); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) δ 156.6 (s, C_{arom}), 142.3 (d, J = 12.1 Hz, C_{arom}), 142.1(d, J = 13.2 Hz, C_{arom}), 141.1 (d, J = 1.8 Hz, C_{arom}), 139.4 (d, J = 10.5 Hz, C_{arom}), 133.3 (d, J = 21.8 Hz, C_{arom}), 133.3 (s, C_{arom}), 131.6 (d, J = 18.1 Hz, C_{arom}), 131.1 (d, J = 22.6 Hz, C_{arom}), 130.4 (s, C_{arom}), 130.3 (d, J = 21.8 Hz, C_{arom}), 129.4 (s, C_{arom}), 128.7 (s, C_{arom}), 128.3 (br s, C_{arom}), 127.9 (s, C_{arom}), 127.7 (d, J = 9.8 Hz, C_{arom}), 127.6 (d, J = 9.0 Hz, C_{arom}), 86.6 (dd, J = 18.1 and 11.3 Hz, *C*HO), 73.7 (s, *C*H$_2$O), 65.4 (dd, J = 37.0 and 7.5 Hz, *C*HCH$_3$), 32.0 (d, J = 9 Hz, *C*H$_3$N), 23.7 (s, *C*H$_2$CH$_3$), 17.0 (d, J = 7.5 Hz, CH$_3$CH), 16.4 (s, CH$_3$Ar), 10.7 (s, CH$_3$); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 110.4 (P-O), 63.5 (P-N).

Preparation of (Cycloocta-1,5-diene)[(Sp)-{[(1S,2R)-2-(diphenylphosphinito)-1-methyl-2-phenylethyl] (methyl)amino}{25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arene}phosphane] rhodium tetrafluoroborate, **173a**



Schlenk tube was charged with AMP*P **156a** (0.29 g, 0.28 mmol) in freshly distilled dichloromethane (3 mL), and this solution was added at room temperature by cannula to a solution of $[Rh(COD)_2]BF_4$ (0.07 g, 0.17 mmol) in the dichloromethane (3 mL).The mixture was stirred at room temperature for 2 h, and the solvent was removed under reduced pressure to give an orange powder, which was crystallized from a CH_2Cl_2/diethyl ether mixture to afford the corresponding complex as orange crystals.

Yield: 92%; mp = 228-230 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.83 (m, 2H, H_{arom}), 7.64 (m, 3H, H_{arom}), 7.55 (m, 3H, H_{arom}), 7.43-7.39 (m, 5H, H_{arom}), 7.28-7.20 (m, 7H, H_{arom}), 7.13 (m, 3H, H_{arom}), 6.91 (d, 1H, *J* = 7 Hz, H_{arom}), 6.84 (m, 1H, H_{arom}), 6.62 (m, 5H, H_{arom}), 6.50 (m, 1H, H_{arom}), 5.86 (br s, 2H, C*H*O and C*H*CH_3), 5.01 (br s, 2H, COD), 4.8 (br s, 1H, COD), 4.72 (br s, 1H, COD), 4.41 (m, 4H, ArC*H*$_2$Ar), 4.01 (m, 4H,CH_2O), 3.62 (m, 4H,CH_2O), 3.43 (d, 1H, *J* = 12.9 Hz, ArCH_2Ar), 3.17 (d, 1H, *J* = 12.9 Hz, ArCH_2Ar), 3.03 (d, 1H, *J* = 12.9 Hz, ArCH_2Ar), 2.94 (d, 1H, *J* = 12.9 Hz, ArCH_2Ar), 2.88 (m, 1H, COD), 2.62 (m, 1H, COD), 2.31 (m, 6H, COD), 2.03 (m, 4H, C*H*$_2$$CH_3$), 1.87 (m, 7H, C*H*$_2$$CH_3$ and C*H*$_3$N), 1.06 (m, 9H, C*H*$_3$CH and CH_3), 0.91 (m, 6H, CH_3). ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 119.1 (d, *J* = 179.3 Hz, P-O), 91.4 (d, *J* = 154.3 Hz, P-N); ESI-MS: m/z (%) = 1258.48 (100) $[M\text{-}BF_4]^+$.

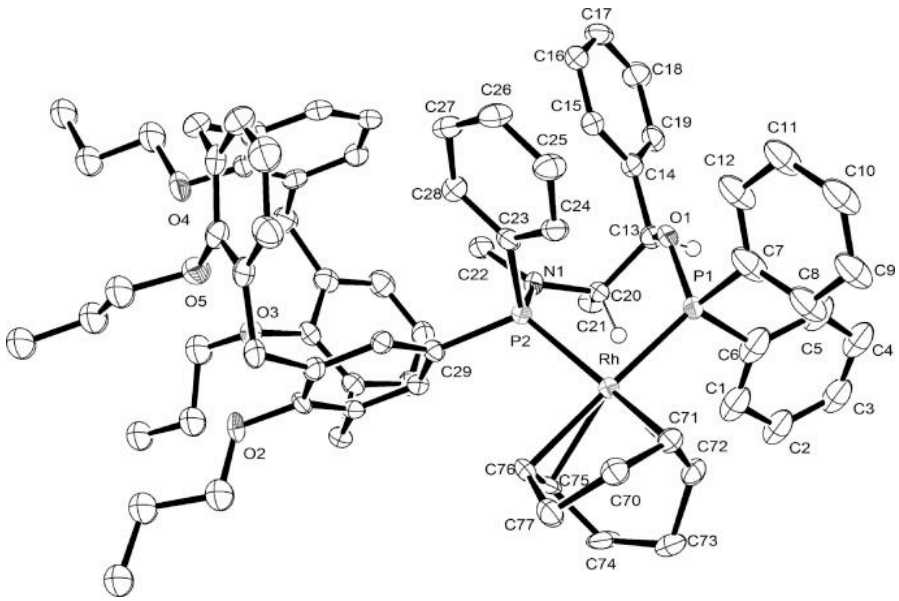
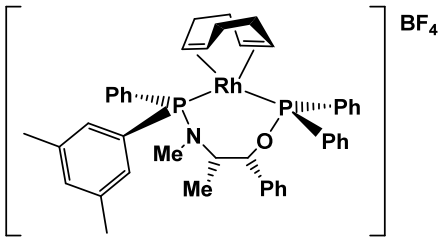


Table 9. Crystal data and structure refinement for **173a**.

Empirical formula	$C_{159}H_{189}B_2Cl_2F_8N_2O_{10}P_4Rh_2$
Formula weight	2862.34
Temperature	115(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Trigonal
Space group	P 31 2 1
Unit cell dimensions	a = 21.6304(3) Å α= 90°.

	b = 21.6304(3) Å β= 90°.
	c = 26.8298(5) Å γ = 120°.
Volume	10871.2(3) $Å^3$
Z	3
Density (calculated)	1.312 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.378 mm^{-1}
F(000)	4509
Crystal size	0.50 x 0.09 x 0.03 mm^3
Theta range for data collection	2.88 to 27.50°.
Index ranges	-27<=h<=28, -23<=k<=23, -34<=l<=27
Reflections collected	24783
Independent reflections	15842 [R(int) = 0.0667]
Completeness to theta = 27.50°	99.3 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F2
Data / restraints / parameters	15842 / 2 / 729
Goodness-of-fit on F2	1.018
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0695, ωR2 = 0.1685
R indices (all data)	R1 = 0.0898, ωR2 = 0.1850
Absolute structure parameter	0.00(3)
Largest diff. peak and hole	2.760 and -1.085 $e.Å^{-3}$

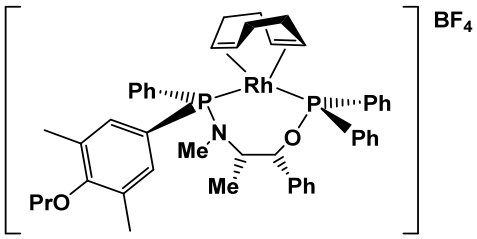
Preparation of (Cycloocta-1,5-diene) [(*S*p)-{[(1*S*,2*R*)-2-(diphenylphosphinito)-1-methyl-2-phenylethyl](methyl)amino}-{[3,5-dimethylphenyl]phenyl}phosphane] rhodium Tetrafluoroborate **173b**



This complex was prepared by a similar procedure to that described for **173a**.

Yield = 66%; orange crystals; mp = 226-228°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.89 (m, 2H, H_{arom}), 7.53 (m, 4H, H_{arom}), 7.40 (m, 3H, H_{arom}), 7.28-7.20 (m, 6H, H_{arom}), 7.08 (m, 4H, H_{arom}), 6.96 (br s, 1H, H_{arom}), 6.84 (m, 1H, H_{arom}), 5.35 (m, 2H, C*H*O and C*H*CH_3), 4.58 (br s, 2H, COD), 4.47 (br s, 1H, COD), 4.34 (br s, 1H, COD), 2.85 (m, 1H,COD), 2.52 (m, 1H, COD), 2.23 (s, 6H, CH_3Ar), 2.14 (m, 6H, COD), 1.90 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, CH_3N), 1.35 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH_3CH); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 120.0 (d, *J* = 170.0 Hz, P-O), 93.5 (d, *J* = 162.8 Hz, P-N); ESI-MS: m/z (%) = 772.23 (100) $[M-BF4]^+$.

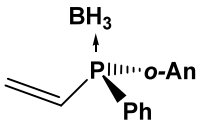
Preparation of (Cycloocta-1,5-diene)[(*S*p)-{[(1*S*,2*R*)-2-(diphenylphosphinito)-1-methyl-2-phenylethyl] (methyl)amino}{[3,5-dimethyl-4-propoxy}phosphane]rhodiumTetrafluoroborate **173c**.



This complex was prepared by a similar procedure to that described for **173a**.

Yield = 52%; orange crystals; mp = 128-130 °C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.71 (m, 2H, H_{arom}), 7.52 (m, 2H, H_{arom}), 7.38 (m, 4H, H_{arom}), 7.24 (m, 3H, H_{arom}), 7.26-7.18 (m, 6H, H_{arom}), 7.12-7.04 (m, 5H, H_{arom}), 5.31 (m, 2H, C*H*O and C*H*CH_3), 4.57 (br s, 2H, COD), 4.46 (br s, 1H, COD), 4.34 (br s, 1H, COD), 3.66 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, CH_2O,OPr), 2.85 (m, 1H, COD), 2.52 (m, 1H, COD), 2.2 (m, 12H, CH_3Ar and COD), 1.89 (d, 3H, *J* = 6.9Hz, CH_3N), 1.72 (m, 2H, CH_2CH_3, OPr), 1.34 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH_3CH), 0.97 (t, 3H, *J* = 4.5Hz, CH_3, OPr); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 120.0 (d, *J* = 170.1 Hz, P-O), 92.7 (d, *J* = 164.0Hz, P-N); ESI-MS: m/z (%)=830.28 (100)) $[M-BF4]^+$.

Preparation of (*S*)-o-anisylphenylvinylphosphine borane **166**



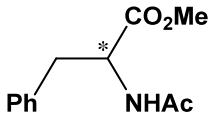
In a schlenk tube filled with argon, equipped with magnetic stirrer with exclusion of light, 0.76 mL of a solution of magnesium vinylchloride in THF (0.76 mmol, 1M) was introduced with 2 mL. After cooling at -78°C, a solution containing 0.51 mmol de (*R*)-o-anisylphénylchlorophosphine borane **82a** in toluene is added. The reaction mixture was stirred for 2h and let to warm room temperature. Completion of the reaction was monitored by TLC. After hydrolysis, the residue was purified by flash chromatography over silica gel using a mixture EP/ ACOEt 8:2 as eluent.

Yield : 75%; white crystals;Rf = 0.53 (EP/ ACOEt 8:2); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.84 (ddd, 1H, *J* = 1.6, 7.5 and 12.0 Hz, H_{arom}), 7.39 (m, 3H, H_{arom}), 7.23 (m, 3H, H_{arom}), 6.94 (tdd, 1H, *J* = 0.9, 2.2 and 4.5 Hz, H_{arom}), 6.76 (m, 2H, H_{vinyl} + H_{arom}), 6.27 (m, 2H, H_{vinyl}); RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ (ppm) 12.19 (d, *J*= 73.6Hz); HRESI-MS (CH_2Cl_2) calcd. forr $C_{15}H_{18}B_1Na_1O_1P_1$ [M+Na^+] : 279.1083, found : 279.1074.

Typical procedure for the asymmetric hydrogenation.

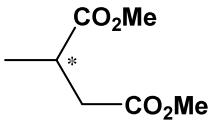
Solution of [Rh(COD)(AMP*P)]BF_4 **173a-c** (0.02 mmol, 3 mol%) and substrate **174a** (0.59 mmol) in dry solvent (8 mL) was introduced in a stainless steel autoclave and stirred for 10 min. The autoclave was closed, purged with hydrogen, and then pressurized with hydrogen. After 16 h of stirring at room temperature, the pressure was released to atmospheric pressure and the solution was transferred to a round-bottom flask. The solvent was removed on a rotary evaporator to give a residue, which was purified by column chromatography on silica gel to afford the hydrogenated product **175**. The enantiomeric excess was determined by HPLC on a chiral column.

Methyl 2-acetamido-3-phenylpropionate **175a**.



The enantiomeric excess of **175a** was determined by HPLC on Chiralcel OD-H (25 cm): hexane/i-PrOH=95:5, 1 mL/min, t_R(*R*)=21.4 min, t_R(*S*)=34.7 min; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.20 (m, 5H, H_{arom}), 6.11 (br s, 1H, N*H*$COCH_3$3), 4.87 (m, 1H, C*H*CO_2CH_3), 3.64 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.07 (m, 2H, CH_2Ph), 1.97 (s, 3H, $COCH_3$).

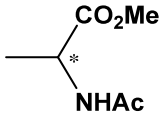
Dimethyl 3-methylsuccinate **175b**



The enantiomeric excess of **175b** was determined by HPLC on Chiralcel OD (25 cm): hexane/*i*-PrOH = 95:5, 1 mL/min, t_R(*R*)=6.4 min, t_R(*S*)=11 min; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 3.62 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.60 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.85 (m, 1H, $CH_2CO_2CH_3$), 2.66 (dd, 1H, *J* =

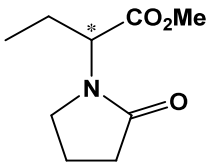
16.5 and 8.1 Hz, C$H_2CO_2CH_3$), 2.31 (dd, 1H, *J* = 16.5 and 3 Hz, $CH_2CO_2CH_3$), 1.14 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, CHCH_3).

Methyl 2-acetamidopropionate, **175c**



The enantiometic excess of **175c** was determined by HPLC on Chiralcel OD-H (25 cm):hexane/i-PrOH = 95:5, 1 mL/min, tR(*R*) = 19.9 min, tR(*S*) = 23.1 min; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 6.11 (br s, 1H, N*H*COCH$_3$), 4.57 (m, 1H, C*H*CO_2CH_3), 3.72 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.99 (s, 3H, NHCOCH_3), 1.36 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CHC*H*3).

Methyl 2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)butanoate, **175d**



The enantiometic excess of the **175d** was determined by HPLC on Chiralcel OD (25 cm): hexane/i-PrOH = 95:5, 1 mL/min, tR(*S*) = 18.5 min, tR(*R*)=22.4 min; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 4.52 (dd, 1H, *J*=10.5 and 5.4 Hz, C*H*CO_2Me), 3.55 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.35 (AB system, 1H, CH_2N), 3.20 (AB system, 1H, CH_2N), 2.28 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz, CH_2CON), 1.88 (m, 3H, CH_2CH_3 and CH_2CH_2N), 1.52 (m, 1H, CH_2CH_3), 0.76 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH_2CH_3).

Typical procedure for the allylic alkylation.

A degassed solution of [PdCl(η^3-C_3H_5)]$_2$ (0.003 g, 0.008 mmol) and the ligand (0.018 g, 0.016 mmol) in dichloromethane (2 mL) was stired for 30 min. Subsequently, a solution of 1,3-dephenyl-2-propyl acetate **183** (0.202 g, 0.8 mmol) in dichloromethane (2 mL), dimethyl malonate (0.2 mL, 1.6 mmol), N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide (0.4 mL, 1.6 mmol) and a pinch of KOAc were added. The reaction mixture was stirred at the desired temperature.

After the desired reaction time, the reaction mixture was diluted with Et_2O and saturated aqueous NH_4Cl solution was added. The mixture was extracted with Et_2O and the extract dried over $MgSO_4$. The solvent was removed and the conversion was measured by ^{1}H-NMR. The enantiomeric excess of **184** was determined by HPLC on chiral column.

Chiralcel AD, 25 cm, hexane/i-PrOH = 90/10, 0.5 mL/min, $t_R(R)$ = 21.5 min, $t_R(S)$ = 30.3 min; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.33-7.18 (m, 10H), 6.48 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 6.33 (dd, 1H, *J* = 8.2 Hz and 16.0 Hz), 4.27 (dd, 1H, *J* = 8.2 and 11.2 Hz), 3.96 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz), 3.70 (s, 3H), 3.52 (s, 3H).

Typical procedure for the allylic amination.

A degassed solution of $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ (0.002 mg, 0.005 mmol) and ligand (0.010 mg, 0.012 mmol) in dichloromethane (2 mL) was stirred for 30 min. Subsequently, a solution of 1,3-dephenyl-2-propyl acetate **183** (0.125 mg, 0.5 mmol) in dichloromethane (2 mL) and benzylamine (0.158 mL, 1.45 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at the desired temperature. After the desired reaction time, the mixture was diluted with Et_2O and saturated aqueous NH_4Cl solution was added. The mixture was extracted with Et_2O and the extract dried over $MgSO_4$. The solvent was removed and the conversion was measured by ^{1}H-NMR. To determine the ee of **185** by HPLC on chiral column, the obtained residue was purified by flash column chromatography on silica gel using n-hexane/ethyl acetate = 8/2 as eluant.

Chiralcel OD-H, 25 cm, hexane/i-PrOH = 99/1, 0.5 mL/min, $t_R(R)$ = 40.2 min, $t_R(S)$ = 44.3 min; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.52-7.13 (m, 15H), 6.58 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz), 6.32 (dd, 1H, *J* = 7.6 Hz and 15.8 Hz), 4.40 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 3.79 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz), 3.77 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz), 1.70 (s, 1H).

ABSTRACT

We were interested in synthesis of *P*-stereogenic ligands derived from calix[4]arene and in their application in asymmetric catalysis. Mono et diphosphines were prepared on the upper rim of the macrocyle starting from the mono or dianion of the calix[4]arene and chlorophosphines borane or the oxazaphospholidine borane complex. The best selectivity was obtained by reaction of the dianion with the oxazaphospholidine borane complex leading to a bisaminophosphine borane. After acidolysis with HCl giving the corresponding bischlorophosphine and reaction with organolithium reagents, diphosphines diborane were obtained with good yields (40 à 60 %). X-ray structures of the prepared ligands confirmed the stereospecificity of the ephedrine method. Preparation of *P*-stereogeniques diphosphines elevated above the upper rim of the calix[4]arène was carried out by reaction of phosphides borane with the corresponding bisiodomethyl derivative. Ligands aminophosphinephosphinite (AMP*P) were also prepared from the opened product of the oxazaphospholidine borane complex by the calixarene anion.

Ligands were synthetised in borane complex serie. Decomplexation with DABCO affords quantitatively the free phosphanes which were used in the preparation of transition metal catalysts. AMP*P bearing calix[4]arene on the aminophosphine moeity gave very high asymetric induction in hydrogenation catalysis of methyl α-acetamidocinnamate with rhodium complexes (98% e.e.). Compared study with isoelectronic or sterically similar ligands obviously prove the positive influence of the calix[4]arene substituent. *P*-stereogenic mono and diphosphines on the upper rim of the macrocycle were used in asymetric allylic subtitution catalyzed with palladium complexes. High yields and enantioselectivities were obtained with carboned and nitrogened nucleophiles. The best inductions were carried out with a diphosphine bearing methyl and phenyl on the phosphorous centers, affording enantiomeric excesses of 82 % and 79 % in alkylation and in amination, respectively.

Key words :
- *P*-stereogeniques Phosphines
- Stereoselective synthesis
- Chiral ligands
- Macrocycle
- Calix[4]arene
- Asymetric Catalysis

RÉSUMÉ

Cette thèse porte sur la synthèse de ligands *P*-stéréogéniques dérivés du calix[4]arène et leur utilisation en catalyse asymétrique dans des complexes de métaux de transition. Des mono et diphosphines ont été préparées sur la cavité supérieure du macrocycle par réaction du mono ou dianion du calix[4]arène avec des chlorophosphines borane ou le complexe d'oxazaphospholidine borane préparés à partir d'éphédrine. La meilleure sélectivité est observée par réaction du dianion avec le complexe d'oxazaphospholidine borane qui conduit à une bisaminophosphine borane. Après acidolyse par HCl pour donner la bischlorophosphine correspondante puis réaction avec organolithien, les diphosphines diborane sont obtenus avec 40 à 60 % de rendement. Les structures cristallographiques des ligands préparés confirment la stéréospécificité de la méthode éphédrine. La préparation de diphosphines *P*-stéréogéniques surélevées au dessus de la cavité supérieure du calix[4]arène a été effectuée par réaction de phosphures borane avec le dérivé bisiodométhyl correspondant. Des ligands de type aminophosphinephosphinite (AMP*P) ont également été préparés à partir du produit d'ouverture du complexe d'oxazaphospholidine borane par l'anion du calixarène.

Les différents ligands ont été synthétisés en série complexée au borane. La décomplexation est ensuite réalisée par réaction avec le DABCO et les phosphanes libres obtenus quantitativement ont été utilisés pour la préparation de catalyseurs chiraux de métaux de transition. Les AMP*P porteurs d'un substituant calix[4]arène sur le fragment aminophosphine ont permis d'obtenir de très bonnes inductions asymétriques en catalyse d'hydrogénation de l'α-acétamidocinnamate de méthyle par des complexes de rhodium (98% e.e.). L'étude comparée avec des ligands homologues d'un point de vue stérique et/ou électronique montre clairement l'influence bénéfique du substituant calix[4]arène. Les mono et diphosphines *P*-stéréogéniques fonctionnalisées sur la partie supérieure du calix[4]arène ont été utilisés en substitution allylique catalysée par des complexes de palladium. La réaction donne d'excellents rendements et stéréosélectivités avec des nucléophiles carbonés et azotés. Les meilleures inductions ont été obtenues avec une diphosphine porteuse de substituants méthyl et phényl au niveau des atomes de phosphore, qui entraîne des excès énantiomériques de 82% et 79 % en alkylation et en amination, respectivement.

Mots clés :

- Phosphines *P*-stéréogéniques
- Synthèses stéréosélectives
- Ligands chiraux
- Macrocycle
- Calix[4]arène
- Catalyse asymétrique