

N° d'ordre : 40333

THÈSE

Présentée à

L'UNIVERSITÉ DE LILLE 1 SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE

Mention « Chimie Organique et Macromoléculaire »

Par

Jérémy TERNEL

**Nouveaux systèmes catalytiques bifonctionnels pour la
silylcyanation asymétrique**

Thèse dirigée par : Dr Francine Agbossou-Niedercorn et Dr Régis Gauvin

Soutenue le 20 Septembre 2010 à Villeneuve d'Ascq devant la commission d'examen :

Rapporteurs :

Pr. A. C. Gaumont, Professeur, ENSICAEN, Université de Caen

Pr. O. Baudoin, Professeur, ICBMS, Université de Lyon

Examineurs :

Pr. C. Thomas, Professeur, Chimie-Paris Tech

Dr. A. Couture, Directeur de Recherche CNRS, Lille

Dr. F. Agbossou-Niedercorn, Directeur de Recherche CNRS, Lille

Dr. R. M. Gauvin, Chargé de Recherches, Lille

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	i
ABRÉVIATIONS	ix
INTRODUCTION GÉNÉRALE	- 3 -
Chapitre I. Partie bibliographique	- 9 -
A. Introduction	- 9 -
1. Historiques.....	- 9 -
2. Synthèse asymétrique de cyanhydrines catalysée par des enzymes	- 11 -
3. Synthèse asymétrique de cyanhydrine organocatalysée	- 12 -
4. Applications synthétiques des cyanhydrines chirales.....	- 14 -
B. La cyanation asymétrique catalysée par des complexes métalliques	- 15 -
1. Les systèmes catalytiques monofonctionnels pour la cyanation asymétrique.....	- 15 -
1.1. Le titane.....	- 15 -
1.1.1. Complexes portant des ligands type diols chiraux.....	- 16 -
1.1.2. Complexes portant des ligands type base de Schiff de symétrie C_1	- 17 -
1.1.3. Complexes portant des ligands type base de Schiff de symétrie C_2	- 20 -
1.1.4. Complexes portant des ligands de type BINOL.....	- 23 -
1.1.5. Complexes portant des ligands de type aminoacides et β -aminoalcools	- 24 -
1.2. L'aluminium.....	- 25 -
1.2.1. Complexes portant des ligands type base de Schiff de symétrie C_1	- 25 -
1.2.2. Complexes portant des ligands type base de Schiff de symétrie C_2	- 25 -
1.3. Les autres métaux.....	- 26 -
1.3.1. Le vanadium.....	- 26 -
1.3.2. L'étain	- 27 -
1.3.3. Les terres rares	- 28 -
1.4. Conclusion.....	- 31 -

Table des matières

2.	Les systèmes catalytiques bifonctionnels pour la cyanation asymétrique.....	- 31 -
2.1.	Le titane.....	- 32 -
2.1.1.	Complexes portant des ligands type diols chiraux.....	- 33 -
2.1.2.	Complexes portant des ligands type base de Schiff de symétrie C_1	- 34 -
2.1.3.	Complexes portant des ligands type base de Schiff de symétrie C_2	- 35 -
2.1.4.	Complexes portant des ligands de type BINOL.....	- 37 -
2.1.5.	Complexes portant des ligands de type <i>N</i> -oxyde	- 41 -
2.2.	L'aluminium.....	- 42 -
2.2.1.	Complexes portant des ligands de type diols chiraux.....	- 42 -
2.2.2.	Complexes portant des ligands type base de Schiff de symétrie C_2	- 43 -
2.2.3.	Complexes portant des ligands de type BINOL.....	- 45 -
2.3.	Les terres rares	- 49 -
2.4.	Conclusion.....	- 51 -
C.	La cyanation asymétrique catalysée par des complexes supportés	- 51 -
Chapitre II. Partie synthèse		- 57 -
A.	Synthèses et caractérisations des ligands.....	- 57 -
1.	Choix des ligands.....	- 57 -
2.	Nomenclature des ligands.....	- 58 -
3.	Synthèse générale des ligands chiraux	- 59 -
4.	Caractérisation des ligands	- 60 -
B.	Synthèse de complexes d'aluminium moléculaires.....	- 62 -
1.	Introduction	- 62 -
2.	Complexes Al[(<i>R,R</i>)-PISA (X,Y,Z)](Et)(Cl)	- 64 -
3.	Complexes Al[(<i>R,R</i>)-PISA (X,Y,Z)](Et).....	- 69 -
4.	Complexes Al[(<i>R,R</i>)-PISA (X,Y,Z)] ₂ (Cl)	- 73 -
5.	Conclusion	- 76 -
C.	Synthèse des systèmes catalytiques supportés.....	- 77 -

Table des matières

1. Complexe Al[(<i>R,R</i>)-PISA (1,1,1)](Cl)/SiO ₂	- 78 -
2. Méthode de synthèse avec modification post greffage.....	- 80 -
2.1. Complexe Yb[N(SiMe) ₃]/SiO ₂	- 81 -
2.2. Complexe Yb(OTf) ₃ /SiO ₂	- 82 -
2.3. Complexe Yb[(<i>R,R</i>)-Salen(cyclohexyl)]Et)(Cl).....	- 83 -
3. Complexe Zn[(<i>S,S</i>)- <i>i</i> Pr-pybox](Et)/SiO ₂	- 84 -
D. Conclusion	- 87 -
Chapitre III. Partie catalyse	- 92 -
A. Mise en œuvre de la réaction de silylcyanation.....	- 92 -
B. Application des systèmes catalytiques moléculaires	- 93 -
1. Complexes de type Al[(<i>R,R</i>)-PISA (X,Y,Z)](Et)(Cl).....	- 93 -
1.1. Optimisation des conditions expérimentales.....	- 93 -
1.1.1. Effet de l'additif	- 94 -
1.1.2. Effet de la température.....	- 97 -
1.1.3. Effet du solvant	- 98 -
1.1.4. Effet de la quantité de TMSiCN.....	- 99 -
1.1.5. Effet de la concentration en substrat.....	- 100 -
1.1.6. Les tests catalytiques blancs	- 100 -
1.1.7. Tests <i>in-situ/ex-situ</i>	- 101 -
1.2. Conclusion.....	- 101 -
1.3. Etude des substrats	- 102 -
1.3.1. Les aldéhydes	- 102 -
1.3.2. Les cétones	- 104 -
1.4. Variation de l'agent de cyanation.....	- 105 -
1.5. Variation du ligand spectateur anionique.....	- 108 -
1.6. Variation du ligand.....	- 109 -
1.6.1. Ligands à motif 1,2-diaminocyclohexane	- 109 -

Table des matières

1.6.2. Ligands à motif 1,2-diphényléthylènediamine	115 -
1.6.3. Conclusion	118 -
1.7. Utilisation du système catalytique optimisé.....	119 -
1.7.1. Les aldéhydes	120 -
1.7.2. Les cétones	121 -
2. Complexes de type Al[(R,R)-PISA (X,Y,Z)](Et)	123 -
2.1. Optimisation des conditions expérimentales.....	123 -
2.2. Etude des substrats	124 -
2.3. Optimisation du système catalytique.....	126 -
2.3.1. Variation des groupements sulfonamides	126 -
2.3.2. Meilleure combinaison R^1 , R^2 et R^3	127 -
2.3.3. Effet de la diamine chirale	127 -
2.4. Complexe Al[(R,R)-PISA (1,1,1)](Cl)	128 -
3. Complexe Al[(R,R)-PISA (1,1,1)] ₂ (Cl)	129 -
3.1. Optimisation des conditions expérimentales.....	129 -
3.2. Variation des substrats	129 -
3.3. Optimisation du système catalytique.....	130 -
4. Conclusion sur l'utilisation des complexes moléculaires.....	131 -
C. Utilisation des systèmes catalytiques supportés	132 -
1. Système Al[(R,R)-PISA (1,1,1)](Cl)/SiO ₂	132 -
2. Complexe supporté par modification post greffage.....	133 -
2.1. Complexe achiral de terres rares supportés.....	134 -
2.1.1. Complexe Ln(OTf) ₃ moléculaire	134 -
2.1.2. Complexe Yb(OTf)/SiO ₂	136 -
Complexe Yb[(R,R)-Salen(cyclohexyl)]Et)(Cl).....	140 -
2.1.3. Optimisation des conditions expérimentales.....	141 -
2.1.4. Variation du substrat	142 -

Table des matières

3. Complexe Zn[(<i>S,S</i>)- <i>i</i> Pr-pybox](Et)/SiO ₂	143 -
4. Conclusion	144 -
Chapitre IV. Partie mécanistique	148 -
A. Introduction	148 -
B. Etude mécanistique sur le complexe [I]	150 -
1. Etude RMN des adduits formés avec le complexe	150 -
1.1. Combinaison Al[(<i>R,R</i>)-PISA (X,Y,Z)](Et)(Cl)/substrat	150 -
1.2. Combinaison Al[(<i>R,R</i>)-PISA (X,Y,Z)](Et)(Cl)/benzaldéhyde/DMNO	151 -
1.3. Combinaison Al[(<i>R,R</i>)-PISA (X,Y,Z)](Et)(Cl)/TMSCN.....	153 -
1.4. Conclusion sur l'étude RMN.....	154 -
2. Etude du mélange [I]/benzaldéhyde/DMNO	154 -
3. Recherche d'effets non linéaires.....	155 -
4. Etude de la concentration en catalyseur	158 -
5. Etude du mélange issu du chauffage du complexe [I].....	159 -
6. Proposition de cycle catalytique	160 -
C. Etude mécanistique sur le complexe [V].....	163 -
1. Etude RMN des adduits formés avec le complexe	163 -
1.1. Combinaison Al[(<i>R,R</i>)-PISA (X,Y,Z)](Et)(Cl)/substrat	163 -
1.2. Combinaison Al[(<i>R,R</i>)-PISA (X,Y,Z)](Et)(Cl)/substrat/additif.....	164 -
2. Etude du mélange [V]/substrat/TMSCN	165 -
3. Proposition de cycle catalytique	167 -
D. Conclusion	167 -
CONCLUSION GÉNÉRALE	170 -
Chapitre V. Partie expérimentale	174 -
A. Matériel et analyses	174 -
1. Rampe.....	174 -
2. Solvants	174 -

Table des matières

3. Gaz.....	- 174 -
4. Produits.....	- 174 -
5. Analyses.....	- 175 -
B. Synthèses des différents ligands	- 175 -
1. Synthèses d'Amino-SulfonAmides (ASA).....	- 176 -
1.1. Amino-SulfonAmides dérivés du cyclohexanéthylènediamine.....	- 176 -
1.2. Amino-SulfonAmides dérivés du diphenyléthylènediamine	- 180 -
2. Synthèses de salicylaldehydes encombrés.....	- 182 -
2.1. Le 3- <i>tert</i> -butyl-5-nitro-2-hydroxybenzaldehyde	- 182 -
2.2. Le 3-morpholine-butyl-5- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxybenzaldehyde	- 183 -
2.3. Le 3-adamantyl-5- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxybenzaldehyde	- 183 -
2.4. Le 3-dimethylphenyl-5- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxybenzaldehyde	- 184 -
2.5. Synthèse du 3-trityl-5- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxybenzaldehyde.....	- 186 -
3. Synthèses organiques des Phénoxy-Imine-SulfonAmides (PISA).....	- 187 -
3.1. Synthèse des (<i>R,R</i>)-PISA (1,X,Y) dérivés du cyclohexanediamine.....	- 187 -
3.1.1. Variations des groupements sulfonamides	- 187 -
3.1.2. Variations des substituants de la phénoxy-imine	- 191 -
3.1.3. Variations des deux	- 196 -
3.2. Synthèse des (<i>R,R</i>)-PISA (2,X,Y) dérivés du diphenyléthylènediamine	- 196 -
3.2.1. Variations des groupements sulfonamides	- 196 -
3.2.2. Variations des substituants de la phénoxy-imine	- 199 -
3.2.3. Variations des deux	- 201 -
C. Synthèses organométalliques.....	- 202 -
1. Formation des complexes Al[(<i>R,R</i>)-PISA (X,Y,Z)](Et)(Cl)	- 202 -
2. Formation des complexes Al[(<i>R,R</i>)-PISA (X,Y,Z)](Et).....	- 205 -
3. Formation de complexe Al[(<i>R,R</i>)-PISA (X,Y,Z)] ₂ (Cl)	- 206 -
D. Application à la silylcyanation asymétrique des substrats	- 207 -

Table des matières

1. Silycyanation avec catalyseur isolé	- 207 -
2. Silycyanation avec catalyseurs générés in situ	- 207 -
E. Méthode de détermination des excès énantiomériques	- 208 -
1. Les aldéhydes	- 208 -
2. Les cétones	- 209 -
F. Catalyse supportée.....	- 209 -
1. Préparation des catalyseurs supportés	- 209 -
1.1. Préparation avec modification post greffage.....	- 209 -
1.1.1. Préparation du précatalyseur greffé.....	- 209 -
1.1.2. Préparation du catalyseur greffé associé à un triflate d'ytterbium	- 210 -
1.1.3. Préparation du catalyseur greffé associé à un ligand Salen cyclohexyl ...	- 210 -
1.1.4. Préparation du catalyseur greffé associé à un ligand Salen diphenyl.....	- 210 -
1.2. Préparation avec greffage direct du complexe sur la silice	- 211 -
2. Utilisation en catalyse.....	- 211 -

ABRÉVIATIONS

Abréviations

Ac

Ar

***t*-Bu**

DMAP

DMNO

DMSO

Et

Me

Ph

***i*Pr**

Tf

THF

TMS

***p*-Tos**

Groupements chimiques et solvants

Acétyle

Aryle

Tertio-butyle

4-Diméthylaminopyridine

Diméthylaniline *N*-oxyde

Diméthylsulfoxyde

Ethyle

Méthyle

Phényle

Isopropyle

Triflate (trifluorométhylsulfonate)

Tétrahydrofurane

Triméthylsilyle

Tosyle (*p*-toluènesulfonyle)

Abréviations

°C

g

h

L

Min

Mol % ou []

Mol

Unités et constantes physiques

Degré Celsius

Grammes

Heures

Litre

Minute

Concentration molaire

Mole

Abréviations

e.e.

éq

RT

Autres

Excès énantiomérique

Equivalent molaire

Température ambiante

Abréviations

Abréviations

br

CCM

CPG/GC

d

dd

dt

F

Hz

J

IR

M

m

nd

ppm

q

Rdt

R_f

RMN

s

t

Tr

Chromatographie et spectroscopie

large

Chromatographie sur Couche Mince

Chromatographie Phase Gaz

Doublet

Doublet de doublets

Doublet de triplets

Point de fusion en °C

Hertz

Constante de couplage

InfraRouge

Masse molaire

Multiplet

Non déterminé

Partie par million

Quadruplet

Rendement

Rapport frontal d'éluion

Résonance Magnétique Nucléaire

Singulet

Triplet

Temps de rétention

INTRODUCTION GÉNÉRALE

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Lorsque l'on se place sur le plan des défis actuels en chimie préparative, la synthèse asymétrique est un domaine qui ajoute un degré de complexité à la synthèse organique. En effet, par delà la maîtrise de la chimio- et régiosélectivité, il reste à contrôler la stéréosélectivité, à savoir l'agencement dans l'espace des molécules-cibles. C'est maintenant devenu un poncif que de mentionner l'importance de la chiralité des molécules en termes d'effet thérapeutique, de propriétés, etc. Parmi les solutions disponibles à l'heure actuelle, la catalyse asymétrique se taille une place de choix. C'est une approche élégante et versatile pour la synthèse de molécules chirales, dont les principes ont été établis, il y a déjà presque 40 ans, par Henri Kagan.¹ Malgré l'énorme quantité de travaux publiés depuis, le nombre d'applications à grande échelle reste relativement modeste comparé aux procédés utilisant soit des molécules issues du réservoir chiral, soit des techniques de dédoublement. C'est pourquoi la mise au point de nouvelles réactions et/ou des nouveaux systèmes catalytiques fait l'objet d'intenses efforts de recherche, tant dans le monde universitaire qu'industriel, afin non seulement d'enrichir la bibliothèque de réactions asymétriques catalysées, mais aussi d'améliorer les performances des systèmes existants en termes d'activité et de sélectivité.

Le panel de types de réactions asymétriques catalysées est très vaste. L'une des classes les plus importantes concerne la formation de liaison carbone-carbone. Ainsi, l'addition d'une source cyanure sur un dérivé carbonyle dans le but de former une cyanhydrine est l'une des principales méthodes de formation de liaison carbone-carbone en chimie organique.² En présence, par exemple, d'acides de Lewis optiquement purs sous forme de complexes de coordination chiraux, elle peut être utilisée dans sa version asymétrique³ afin d'accéder à des dérivés de cyanohydrines optiquement enrichis. Celles-ci peuvent être valorisées comme synthons chiraux dans une étape ultérieure.⁴ Les systèmes organométalliques les plus efficaces décrits à ce jour sont de type bifonctionnel, qui associent un acide de Lewis chiral à une base de Lewis, en configuration intra- ou intermoléculaire.⁵

¹ Kagan, H.; Dang, T.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429.

² North, M. Introduction of the Cyanide group by addition to C=O. In *Science of Synthesis Volume 19, Compounds with Four and Three Carbon-Heteroatom Bonds*; Murahashi, S.-I., Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **2004**; 235-284.

³ M. North, D. L. Usanov, C. Young, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5146.

⁴ S. Masumoto, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10497.

⁵ M. Shibasaki, M. Kanai, Sh. Matsunaga, N. Kumagai *Acc. Chem. Res.*, **2009**, *42*, 1117.

Introduction générale

Toutefois, la catalyse asymétrique homogène souffre à la fois de la faible activité des catalyseurs mis au point et des charges catalytiques élevées nécessaires. Compte tenu du coût des ligands chiraux, la maîtrise de la séparation et le recyclage sont apparus comme cruciaux très tôt après la découverte de la catalyse énantiosélective. Il est devenu primordial de conjuguer énantiosélectivité, efficacité et recyclabilité. Jusqu'à une période très récente, il s'est avéré très difficile de satisfaire ces trois propriétés simultanément. Cet échec relatif a longtemps limité le développement de la catalyse asymétrique dans l'industrie chimique, pharmaceutique et agrochimique. Depuis quelques années, les recherches dans ce domaine se sont intensifiées et de nouveaux matériaux hybrides comportant des acides de Lewis chiraux en surface et efficaces en silylcyanation asymétrique ont été développés et réutilisés sur plusieurs cycles de catalyse sans perte d'efficacité.

Dans ce contexte, les travaux effectués lors de cette thèse comportaient des objectifs multiples. D'une part, il s'agissait de développer un éventail de nouveaux complexes alkyle d'aluminium, comportant des ligands chiraux potentiellement tridentates hautement modulables de type phénolato-imino-sulfonamide (PISA) et de les immobiliser sur une surface afin d'obtenir une nouvelle gamme de catalyseurs organométalliques chiraux supportés.

D'autre part, les différents complexes moléculaires et supportés ont été testés en silylcyanation asymétrique catalysée, ce qui a impliqué une optimisation des conditions expérimentales, qui ont été appliquées à une large gamme de substrats carbonylés. Enfin, la compréhension du mécanisme et de la nature des dérivés d'aluminium impliqués dans les processus catalytiques a également constitué un fil conducteur à notre travail.

Ce travail sera structuré de la manière suivante : au chapitre 1, nous passerons en revue, de façon volontairement exhaustive, les différentes familles de ligands et les métaux les plus efficaces utilisés en silylcyanation asymétrique de substrats carbonylés pour l'obtention de cyanhydrines optiquement enrichies.

Le chapitre 2 sera consacré à la synthèse et à la caractérisation de nouveaux ligands ainsi que de nouveaux acides de Lewis chiraux moléculaires et supportés portant ces mêmes ligands.

Au chapitre 3 seront présentés les résultats obtenus lors de l'addition asymétrique d'une source de cyanure sur des dérivés carbonylés en utilisant les différents systèmes

Introduction générale

catalytiques moléculaires. Nous aborderons également les prémices des essais réalisés avec les matériaux hybrides comportant des acides de Lewis chiraux en surface.

Enfin, le chapitre 4 traitera des aspects mécanistiques des systèmes bifonctionnels moléculaires lors de la silylcyanation asymétrique, systèmes complexes du fait de la diversité des espèces formées en solution, qui peuvent être impliquées en catalyse ou jouer un simple rôle de spectateur.

CHAPITRE I : PARTIE BIBLIOGRAPHIE
SYNTHÈSE DE CYANHYDRINES
ASYMÉTRIQUES CATALYSÉE PAR DES ACIDES
DE LEWIS

Chapitre I. Partie bibliographie

A. Introduction

1. Historiques

L'addition d'une source cyanure sur un dérivé carbonyle dans le but de former une cyanhydrine est l'une des méthodes fondamentales de formation de liaison carbone-carbone en chimie organique⁶ et est souvent utilisée dans le cas de transformations chimiques. La synthèse de cyanhydrines a été reportée pour la première fois par Winkler en 1832 en utilisant le cyanure d'hydrogène comme source de cyanure.⁷ Cinq ans plus tard, Wohler a identifié l'enzyme oxynitrilase qui a pour rôle de décomposer le mandélonitrile (2-hydroxyphénylacétonitrile) en benzaldéhyde et cyanure d'hydrogène ; la synthèse inverse est bien plus souvent utilisée. En 1908, Rosenthaler a décrit la première addition asymétrique de HCN sur le benzaldéhyde catalysée par une enzyme.⁸ En 1903, Lapworth avait effectué des études mécanistiques sur la synthèse de cyanhydrine et avait démontré que la réaction était catalysée en présence de base (Schéma I-1).⁹

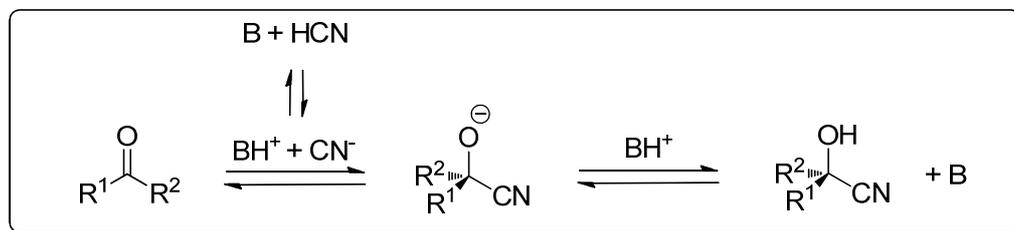


Schéma I-1. Synthèse de cyanhydrine avec HCN

Les premières synthèses de cyanhydrines étaient toutes effectuées avec le cyanure d'hydrogène qui est un composé toxique et volatile, ce qui a poussé les chercheurs à développer des sources de cyanure alternatives. Ainsi les cyanures d'acyle et les cyanoformates ont été utilisés comme agent de cyanation et ont l'avantage de produire des cyanhydrines protégées stables. Néanmoins, l'addition de ces réactifs nécessite un catalyseur nucléophile ou un solvant pour générer l'ion cyanure qui pourra s'additionner au dérivé

⁶ North, M. Introduction of the Cyanide group by Addition to C=O. In *Science of Synthesis Volume 19, Compounds with Four and Three Carbon-Heteroatom Bonds*; Murahashi, S.-I., Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **2004**; 235-284.

⁷ Winkler, F. W. *Liebigs Ann. Chem.* **1832**, *4*, 242.

⁸ Rosenthaler, L. *Biochem. Z.* **1908**, *14*, 238.

⁹ Ching, W.-M.; Kallen, G. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6119.

ces insaturations, les plus représentées sont sans doute les liaisons C=O, mais on peut également citer la silylcyanation de liaisons C=N et de liaisons C=C. Nous nous limiterons dans la suite du manuscrit à la silylcyanation asymétrique de liaisons C=O.

2. Synthèse asymétrique de cyanhydrines catalysée par des enzymes

Depuis la première synthèse de cyanhydrine asymétrique catalysée par l'enzyme oxynitrilase⁴ en 1908 (**Schéma I-3**), de nombreuses oxynitrilases ont été isolées et utilisées pour catalyser l'addition asymétrique du cyanure d'hydrogène sur l'une des faces ré-ou-si d'un composé carbonylé. Cette enzyme transforme aussi bien les aldéhydes que les cétones.^{12,13}

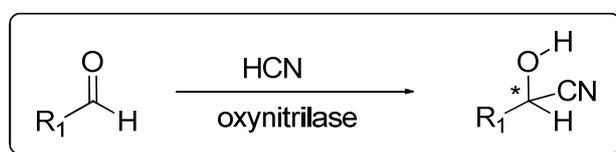


Schéma I-3. Hydrocyanation biocatalysée

Les enzymes les plus polyvalentes ont été clonées et leurs structures cristallines ont été déterminées par radiocristallographie. Ainsi, l'espèce active présente dans le cycle catalytique a pu être déterminée. De plus, il a été montré que les oxynitrilases peuvent contrôler la diastéréosélectivité aussi bien lors de l'addition énantiosélective de cyanure d'hydrogène sur des substrats carbonylés appropriés¹⁴ que lors de la transformation directe d'alcools en cyanhydrines en présence de TEMPO/PhI(OAc)₂.¹⁵

Les principaux problèmes de ces systèmes, qui font intervenir un biocatalyseur de type enzyme, sont liés à une spécificité de substrats très étroite mettant un frein à l'utilisation plus générale en catalyse au laboratoire. De plus, ils nécessitent l'utilisation de HCN, un réactif toxique et volatile.

¹² Gregory, R. J. H. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3649.

¹³ Effenberger, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1555

¹⁴ Effenberger, F.; Roos, J.; Kobler, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 1876.

¹⁵ Vugts, D. J.; Veum, L.; al-Mafraji, K.; Lemmens, R.; Schmitz, R. F.; de Kanter, F. J. J.; Groen, M. B.; Hanefeld, U.; Orru, R. V. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1672.

3. Synthèse asymétrique de cyanhydrine organocatalysée

Le développement de la synthèse asymétrique organocatalysée est plus récent que celle de la catalyse enzymatique.¹⁶ Néanmoins, en 1912, Bredig et Fiske reportent déjà l'utilisation d'alcaloïdes pour catalyser l'addition asymétrique de cyanure d'hydrogène sur des aldéhydes.^{17,18}

Les réelles avancées dans ce domaine sont reportées en 1979, quand Inoue a découvert que le dipeptide cyclique **(1)** dérivé de la phénylalanine et de l'histidine pouvait catalyser l'addition asymétrique de cyanure d'hydrogène sur le benzaldéhyde pour former le (*R*)-mandélonitrile avec 97% de rendement et une énantiosélectivité de 97%.¹⁹ Le catalyseur **(1)** a ensuite été utilisé avec succès en addition asymétrique de cyanure d'hydrogène sur les aldéhydes aromatiques²⁰. Toutefois, appliqué à la transformation d'aldéhydes aliphatiques les énantiosélectivités chutent drastiquement. Grâce à une légère modification structurale de **(1)**, Inoue a reporté l'utilisation du dipeptide cyclique **(2)** catalysant la formation de (*S*)-cyanhydrines et conduisant à de très bonnes énantiosélectivités aussi bien avec les aldéhydes aliphatiques qu'avec les aldéhydes aromatiques²¹ (**Schéma I-4**). La découverte du catalyseur **(1)** a été remarquable car il a fallu attendre 20 ans supplémentaires pour qu'un catalyseur métallique puisse avoir des activités et des sélectivités semblables.

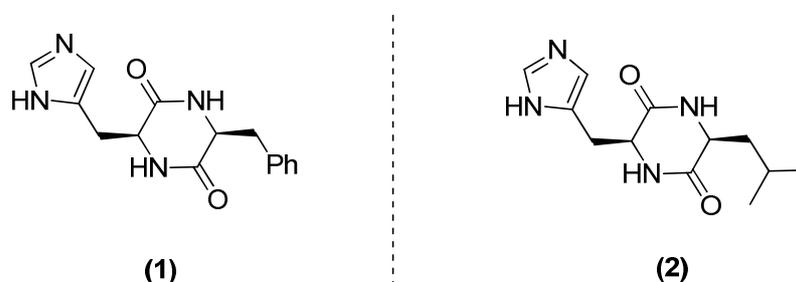


Schéma I-4. Dipeptides cycliques

Avec l'intérêt porté à l'organocatalyse asymétrique, un certain nombre de systèmes catalytiques a été développé pour la silylcyanation asymétrique. Ainsi, en 2001 Deng a reporté que les alcaloïdes **(3)** et **(4)** étaient d'excellents catalyseurs pour l'addition

¹⁶ (a) Jarvo, E.R.; Miller, S.J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2481. (b) Colby Davies, E. A.; Mennen, S. M.; Xu, Y.; Miller, S. J. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5759.

¹⁷ Bredig, G.; Fiske, P. S. *Biochem. Z.* **1912**, 46, 7.

¹⁸ (a) Prelog, V.; Wilhelm, M. *Helv. Chem. Acta* **1954**, 37, 1634. (b) Choi, M. C. K.; Chan, S.-S.; Chan, M.-K.; Kim, J. C.; Matsumoto, K.; *Heterocycles* **2002**, 58,645.

¹⁹ (a) Oku, J.; Inoue, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 229. (b) Oku, J.; Ito, N.; Inoue, S. *Makromol. Chem.* **1982**, 183, 579.

²⁰ Tanaka, K.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 181.

²¹ Mori, A.; Ikeda, Y.; Kinoshita, K.; Inoue, S. *Chem. Lett.* **1989**, 2119.

asymétrique de cyanofomate d'éthyle sur les cétones aliphatiques²² avec des énantiosélectivités et des rendements de plus de 97% (**Schéma I-5**). Cependant, leur spectre d'application a été peu exploré et ils ont surtout été appliqués à la silylcyanation d'aldéhydes ou de cétones très spécifiques comme les cétones acétyliques. Ces catalyseurs sont particulièrement intéressants pour la silylcyanation puisqu'ils constituent un précédent en catalyse asymétrique de silylcyanation par les bases de Lewis.

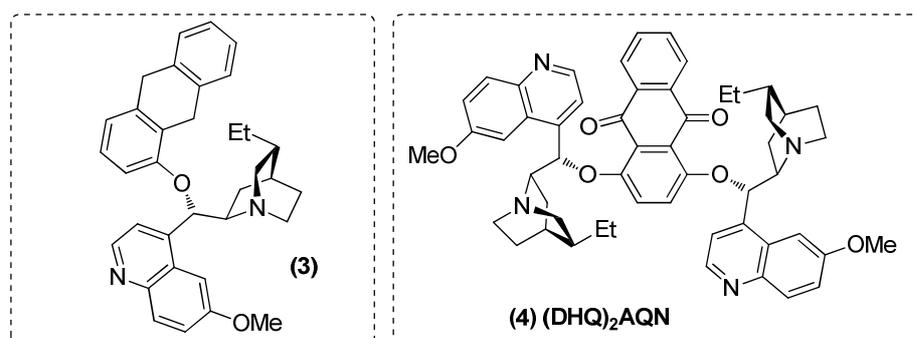


Schéma I-5. Les bases de Lewis donnant les meilleurs résultats

Récemment, Feng a reporté l'utilisation de *N*-oxyde chiral comme catalyseur de la réaction de silylcyanation asymétrique. Ainsi, le bis *N*-oxyde (**5**) a été utilisé comme organocatalyseur pour l'addition asymétrique de TMSCN sur les aldéhydes²³ conduisant à des excès énantiomériques de 85-93% (**Schéma I-6**).

Enfin, Jacobsen a développé le catalyseur thiourée (**6**) pour l'addition asymétrique de TMSCN sur les cétones²⁴ donnant lieu à des inductions asymétriques de 86-97% et des rendements supérieurs à 80% pour toute une gamme de cétones aromatiques et α,β -insaturées.

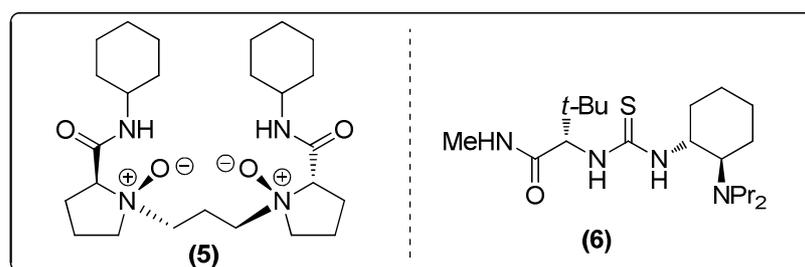


Schéma I-6. Organocatalyseurs efficaces en silylcyanation asymétrique

La principale caractéristique des organocatalyseurs les plus efficaces en silylcyanation asymétrique est leur aptitude à être des catalyseurs multifonctionnels. Ainsi, les alcaloïdes dimériques sont plus efficaces que les équivalents monomériques et les catalyseurs basés sur

²² Tian, S.-K.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6195.

²³ Wen, Y.; Huang, X.; Huang, J.; Xiong, Y.; Qin, B.; Feng, X. *Synlett* **2005**, 2445.

²⁴ Fuerst, D. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8964.

le *N*-oxyde et la thiourée contiennent les deux groupements fonctionnels requis actifs en catalyse. Ceci amène à conclure que les catalyseurs qui pourront activer à la fois la source de cyanure et le dérivé carbonylé seront plus efficaces que ceux qui n'activeront qu'un seul des deux réactifs de la réaction. Ceci sera largement illustré dans la suite du chapitre.

4. Applications synthétiques des cyanhydrines chirales

Les cyanhydrines contiennent deux groupes fonctionnels : un nitrile et un alcool (qui peut être préparé sous sa forme protégée). Ces deux groupes fonctionnels peuvent facilement être transformés dans le but d'obtenir une large gamme de composés difonctionnalisés en 1,2 qui sont souvent utilisés, en tant que synthons, dans l'industrie pharmaceutique.²⁵ Une méthodologie a été développée permettant des synthèses stéréosélectives à partir de cyanhydrines optiquement pures en évitant toute épimérisation.

Commercialement, la plus importante transformation des cyanhydrines concerne la conversion de celles-ci en α -hydroxy acide. Cette réaction peut être réalisée sans racémisation simplement en traitant une cyanhydrine avec une solution acide à température ambiante.²⁶ Ce procédé a été utilisé par de nombreuses industries pour la synthèse de l'acide 2-chloromandélique qui est le composé clé pour la synthèse de Clopidogrel (**7**)²⁷ qui est le quatrième composé pharmaceutique le plus vendu au monde et est utilisé comme antidépresseur et antiagrégant plaquettaire chez l'adulte dans la prévention des événements liés à l'athérombose (**Schéma I-7**). Une autre réaction ayant un potentiel commercial concerne la réduction du nitrile pour aboutir à un β -aminoalcool. Un exemple avec l'agent β -bloquant (**8**) qui possède des propriétés vasodilatatrices et qui est synthétisé en trois étapes à partir du 2-naphtaldéhyde qui est obtenu avec un excès énantiomérique de 66%.

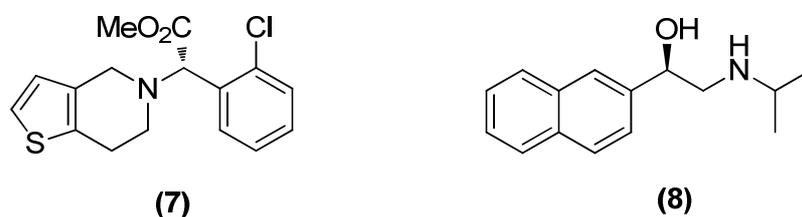


Schéma I-7. Médicaments basés sur la transformation de cyanhydrines

²⁵ Breuer, M.; Ditrich, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Kebler, M.; Sturmer, R.; Zelinski, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *4*, 788.

²⁶ Effenberger, F.; Hörsch, B.; Förster, S.; Ziegler, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1249.

²⁷ Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **2001**, *79*, 35.

B. La cyanation asymétrique catalysée par des complexes métalliques

Il est possible de trouver, dans la littérature, différents types de catalyseurs pour cette réaction qui peuvent être regroupés en deux catégories en fonction de leur mode d'action. La première rassemble les systèmes catalytiques monofonctionnels qui ne font intervenir que leur propriété acide de Lewis pour activer le substrat carbonylé. Cette classe est assez répandue. La deuxième classe rassemble les systèmes catalytiques bifonctionnels comportant à la fois un centre acide de Lewis et un centre base de Lewis et capables d'activer à la fois le substrat carbonylé (propriété acide de Lewis) et le réactif (propriétés base de Lewis). Nous avons choisi de reporter les travaux dans ces deux domaines de façon assez détaillée en mettant surtout l'accent sur le système catalytique. Il est à mentionner que ce sont les aldéhydes et en particulier le modèle benzaldéhyde qui ont été le plus étudiés. Il est aussi à souligner que la cyanation de cétones a été beaucoup moins développée et c'est pour ces substrats que le challenge existe encore.

1. Les systèmes catalytiques monofonctionnels pour la cyanation asymétrique

Il s'agit du cas « le plus simple » et représente, sans doute, celui qui est apparu très rapidement dans la littérature. Les premiers complexes métalliques qui permettaient d'assister la réaction de silylcyanation apparaissent très tôt dans la littérature avec les travaux de Reetz²⁸ qui décrit le premier exemple d'acide de Lewis chiral basé sur le Bore pour l'addition asymétrique de cyanure de triméthylsilyle sur les aldéhydes. Un métal est particulièrement étudié dès le départ, il s'agit du titane.

1.1. Le titane

Les systèmes catalytiques basés sur un complexe de titane ont été les plus étudiés dans ce domaine.²⁹ La plupart de ces complexes sont préparés *in-situ* par réaction d'un ligand chiral avec le tétraisopropoxyde de titane, sans isoler, ni caractériser le précatalyseur. Ceci a des conséquences sur la définition de l'agent réel de cyanation car le TMSiCN peut réagir avec l'isopropanol libéré pour former du HCN.

²⁸ Reetz, M. T.; Kunisch, F.; Heitmann, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4721.

²⁹ Ramón, D. J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2126.

1.1.1. Complexes portant des ligands type diols chiraux

Le premier exemple de l'utilisation du titane (IV) a été rapporté à la fin des années 80 par Narasaka³⁰ (**Schéma I-8**) en utilisant le ligand Taddol (**9b**).

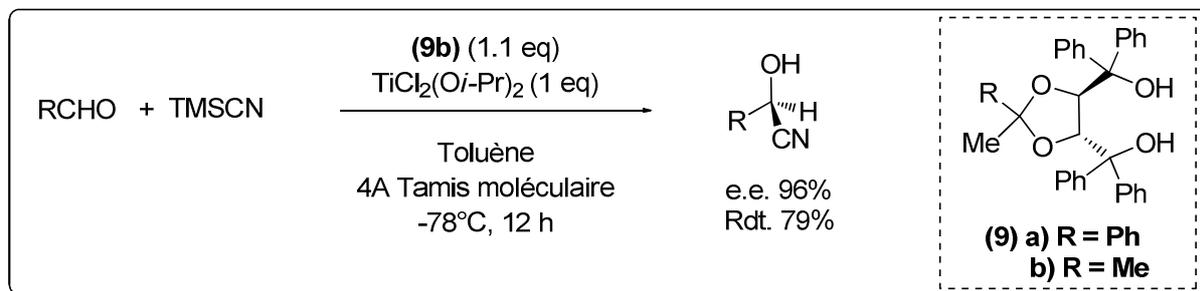


Schéma I-8. Silylcyanation assistée par le Titane

Ce système Ti/Taddol a été appliqué à la transformation d'aldéhydes aromatiques, cycliques et linéaires. Les cyanhydrines ont été obtenues avec des rendements de 66-89% et des énantiosélectivités de 73-96%. La meilleure induction asymétrique a été obtenue pour le benzaldéhyde.³¹ L'utilisation d'une quantité stœchiométrique de complexe est nécessaire et les essais visant à la réduction de cette charge montrent une réduction du rendement dans des proportions équivalentes. Il a aussi été montré que les inductions asymétriques dépendaient de la température et qu'à température ambiante, seulement 10% d'excès énantiomérique a été observé. A l'image de la réaction, une étape d'hydrolyse est requise pour former la cyanhydrine attendue.

Plus récemment, Kim a repris ce système et a montré qu'en présence d'oxyde de triphénylphosphine comme co-catalyseur, il était possible de catalyser l'addition asymétrique de TMSCN sur les aldéhydes, et ce en utilisant 10 mol % du complexe de titane du ligand (**9b**) et 10 mol % d'oxyde de triphénylphosphine à -10°C en 20h dans le chloroforme pour obtenir des rendements de 65-95% et des énantiosélectivités de 40-60% à partir d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques.

Ensuite, un complexe de titane en proportions substœchiométriques appliqué à la préparation de cyanhydrines énantiorenrichies a été développé à partir d'un catalyseur déjà utilisé dans une réaction d'époxydation de Sharpless.³² Ainsi, Oguni *et col.* ont fait réagir des aldéhydes en présence de TMSCN et d'un complexe à base de *L*-(+)-tartrate de diisopropyle³³. Dans ce cas, la présence de deux équivalents d'isopropanol par rapport au métal

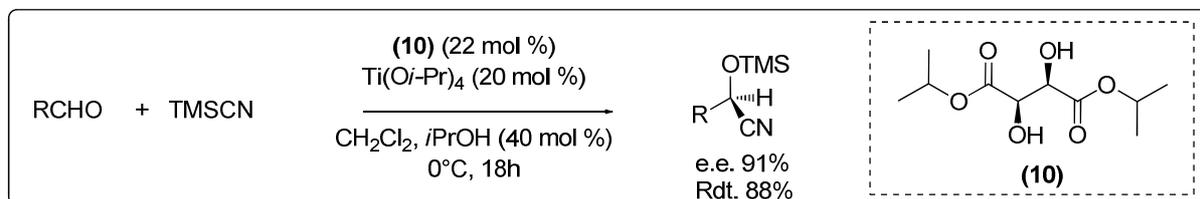
³⁰ Narasaka, K.; Yamada, T.; Minamikawa, H. *Chem. Lett.* **1987**, 2073.

³¹ Minamikawa, H.; Hayakawa, S.; Yamada, T.; Iwasawa, N.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61,4379.

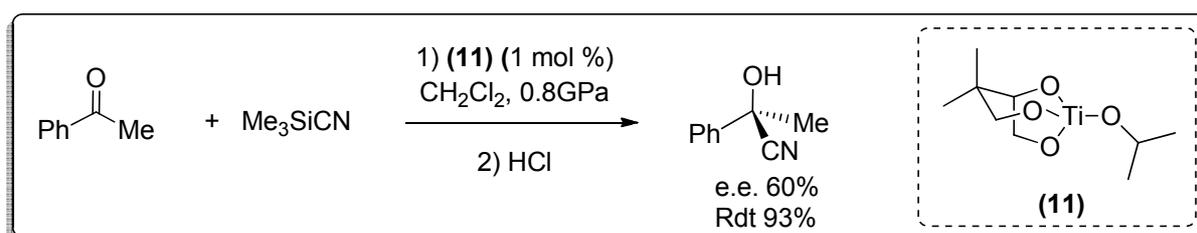
³² Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974.

³³ Hayashi, M.; Matsuda, T.; Oguni, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1364.

est nécessaire pour opérer dans des conditions optimales³⁴ (**Schéma I-9**). En présence de cet additif, un rendement de 88% et un excès énantiomérique (e.e.) de 91% sont observés pour le benzaldéhyde. On constate en outre que les produits de la réaction sont des cyanosilyléthers. Ces conditions de catalyse ne sont pas transposables à une grande variété de substrats.



Dans le but de développer un système applicable industriellement, De Vries *et col.* ont ciblé un système capable de transférer le cyanure d'hydrogène.³⁵ Ils ont testé le complexe (**11**) formé *in-situ* pour l'addition asymétrique de HCN sur les aldéhydes mais aucune réaction n'a été observée. En utilisant le TMSCN, les auteurs ont obtenu un excès énantiomérique de 92% pour le benzaldéhyde en utilisant le complexe (**11**) en quantité stœchiométrique dans le dichlorométhane à -20°C. Bien que ce système ne soit pas aussi favorable que les catalyseurs au titane portant des ligands issus d'acide tartrique, il a été repris par Choi et a connu une application très fructueuse en silylcyanation de cétones (**Schéma I-10**).³⁶ La réaction sur l'acétophénone a donné la cyanhydrine correspondante avec un rendement de 93% et une induction asymétrique de 60% en utilisant une charge catalytique de 1 mol % de catalyseur isolé. Ce dernier a pu être réutilisé. Cependant la réaction nécessite une pression de 0.8 GPa et est peu sélective sous pression atmosphérique.



1.1.2. Complexes portant des ligands type base de Schiff de symétrie C_1

La silylcyanation des aldéhydes catalysée par des complexes de titane portant des ligands base de Schiff a été très étudiée. Les premiers résultats relatifs à l'utilisation de tels

³⁴ Hayashi, M.; Matsuda, T.; Oguni, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1992**, 3135.

³⁵ Callant, D.; Stanssens, D.; de Vries, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 185.

³⁶ Choi, M. C. K.; Chan, S.-S.; Matsumoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6669.

complexes ont été publiés par l'équipe d'Inoue³⁷ qui a développé des ligands aminoacides et peptides dans le but de tester leurs complexes de titane en synthèse asymétrique de cyanhydrines.

Cela a permis d'établir quelques règles quant à la structure la plus appropriée de ces ligands chiraux : les dipeptides sont bien plus adaptés que les mono-peptides ; la nature du résidu *N*-terminal influence la configuration absolue du produit synthétisé et la partie *C*-terminale affecte le degré d'énantiosélectivité. La présence d'une liaison de type amide est essentielle pour l'obtention d'un catalyseur sélectif. Il a également été découvert que diminuer l'encombrement stérique de la partie *C*-terminale et augmenter cet encombrement sur la partie autour de la base de Schiff provoque une inversion de configuration du produit de silylcyanation³⁸ (**Schéma I-11**).

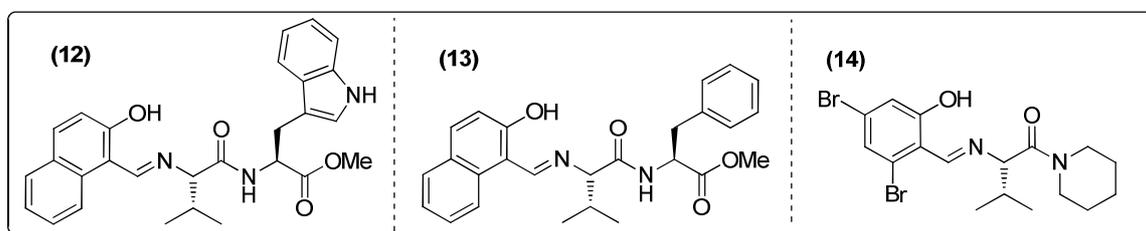


Schéma I-11. Structures peptidiques utilisées en hydrocyanation d'aldéhydes

Les catalyseurs de titane incluant ces ligands donnent des e.e. de 90% pour la transformation du benzaldéhyde. L'étape énantiodiscriminante est, dans ce cas, l'attaque du nucléophile CN^- sur le composé carbonyle dans la sphère de coordination du titane (**Schéma I-12**).

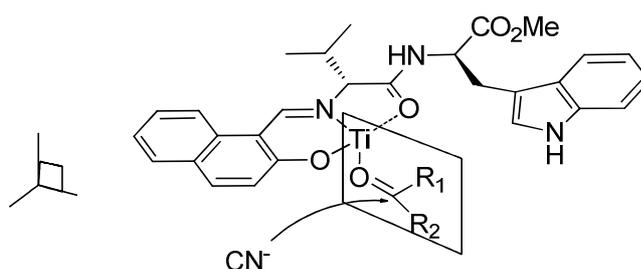


Schéma I-12. Vue tridimensionnelle de l'étape énantiodiscriminante de la réaction

Oguni *et col* ont ensuite développé d'autres complexes de titane portant des ligands de type base de Schiff de symétrie C_1 .³⁹ De nombreux β -iminoalcools ont été préparés et étudiés comme ligands pour la synthèse de complexes de titane appliqués à la transformation d'aldéhydes. Le meilleur résultat a été obtenu avec le ligand (**15**) qui a permis d'atteindre un

³⁷ Mori, A.; Nitta, H.; Kudo, M.; Inoue, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4333.

³⁸ Nitta, H.; Yu, D.; Kudo, M.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7969.

³⁹ Hayashi, M.; Miyamoto, Y.; Inoue, T.; Oguni, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1752.

e.e. de 85% avec le benzaldéhyde en utilisant une charge catalytique de 20 mol % (**Schéma I-13**).

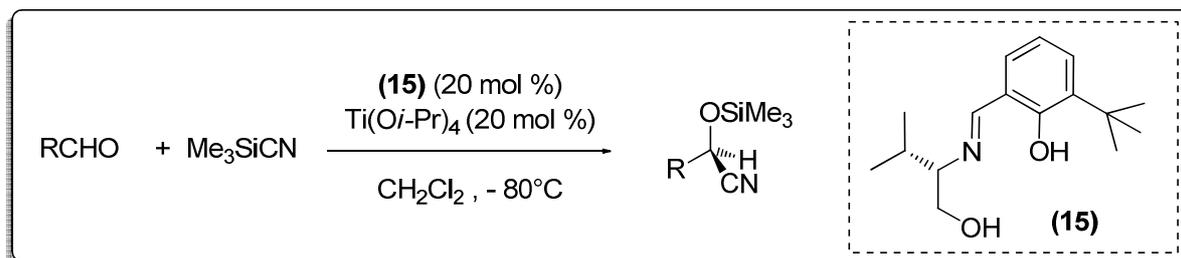


Schéma I-13. Utilisation d'autres ligands base de Schiff de symétrie C_1

Walsh et Somanathan ont décrit une bibliothèque de ligands dérivés du *cis*-1-amino-2-indanol et une autre gamme d'aminoalcools (**Schéma I-14**).⁴⁰ Ils ont montré qu'en utilisant 20 mol % de complexe de titane portant ces ligands, ils parvenaient à silyler le benzaldéhyde avec un rendement de 64% et une induction asymétrique de 85%. Somanathan a étudié les ligands de Oguni⁴¹ et a montré que l'énantiosélectivité était surtout dépendante des facteurs stériques au niveau du salicylaldéhyde et que de plus un groupement encombrant en R^3 permettait de privilégier l'attaque de la face-*Si* de l'aldéhyde coordonné.

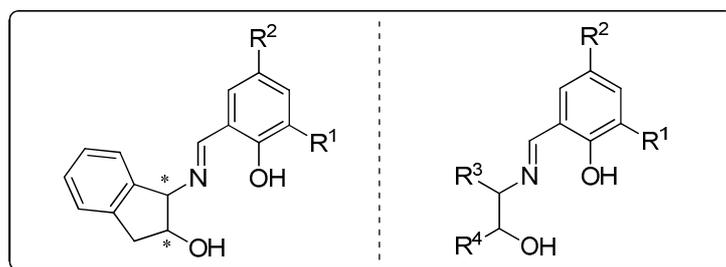


Schéma I-14. Structure des ligands de Walsh et Somanathan

L'application de ce type de ligand a largement été explorée et a été décrite dans de nombreuses publications durant les quinze dernières années. Les développements les plus récents concernent les ligands de type Salen. Concernant les ligands de symétrie C_1 , des Salens non symétriques ont été développés par Belokon, North⁴² et Kim⁴³ mais les plus étudiés sont les Salens de symétrie C_2 .

⁴⁰ (a) Flores-Lope'z, L. Z.; Parra-Hake, M.; Somanathan, R.; Walsh, P. J. *Organometallics* **2000**, *19*, 2153. (b) Gama, A.; Flores-Lope'z, L. Z.; Aguirre, G.; Parra-Hake, M.; Somanathan, R.; Walsh, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 149.

⁴¹ Gama, A.; Flores-Lope'z, L. Z.; Aguirre, G.; Parra-Hake, M.; Somanathan, R.; Cole, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *15*, 1167.

⁴² Belokon, Y.; Chesnokov, A. A.; Ikonnikov, N.; Kublitsky, V. S.; Moscalenko, M.; North, M.; Orlova, S.; Tararov, V.; Yashkina, L. V. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, *46*, 1936.

⁴³ Kim, G.-J.; Shin, J.-H. *Catal. Lett.* **1999**, *63*, 83.

En conclusion, les catalyseurs au titane portant des ligands de symétrie C_1 élaborés par Choi et Feng sont particulièrement efficaces. Ces systèmes sont modulables et permettent facilement d'inverser la configuration du produit par un changement de la structure du ligand. De plus, ils permettent d'utiliser HCN au lieu du TMS-CN et sont applicables à une diversité de substrats. Toutefois, ils requièrent des basses températures, des temps réactionnels longs et des rapports substrats/catalyseurs faibles.

1.1.3. Complexes portant des ligands type base de Schiff de symétrie C_2

En raison de l'axe de symétrie C_2 du ligand, le nombre d'état de transition possible est diminué par rapport à l'utilisation de ligands de symétrie C_1 , ce qui peut être bénéfique.

En 1996, Jiang *et col.* ont étudié de nombreux complexes basés sur des bases de Schiff de symétrie C_2 en silylcyanation asymétrique. Ils ont synthétisé une série de ligands dérivés du 1,2-diphényléthylènediamine et des salicylaldehydes.⁴⁴ Le catalyseur le plus efficace est le complexe de titane portant le ligand **(16)** qui permet d'aboutir à un rendement de 82% et un e.e. de 84% dans le cas du benzaldéhyde (**Schéma I-15**). Il a été montré que plus l'encombrement stérique du groupe R^1 était important plus la sélectivité était faible.

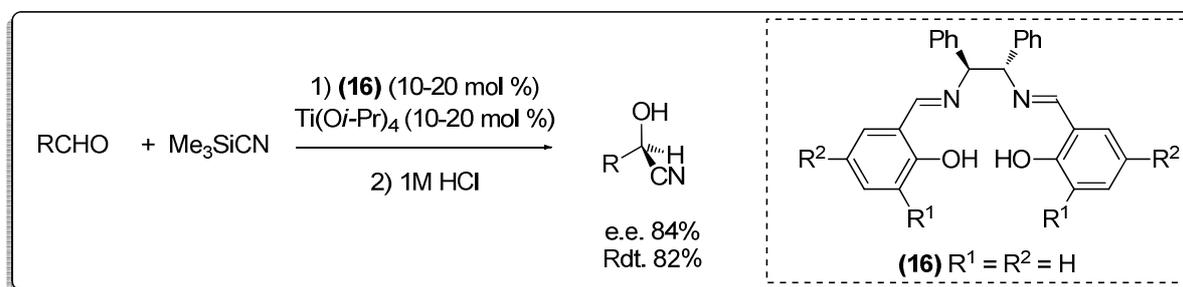


Schéma I-15. Utilisation d'autres ligands base de Schiff de symétrie C_2

Au même moment, Belokon et North ont étudié les complexes de titane des ligands Salen basés sur la 1,2-cyclohexanediamine. Contrairement aux travaux de Jiang, ce système a montré un effet positif sur l'énantiosélectivité de la silylcyanation en fonction de l'encombrement des substituants du salicylaldehyde (**Schéma I-16**).⁴⁵ Ainsi le complexe **(18)** s'est avéré être le plus adapté pour l'addition asymétrique de TMS-CN sur les aldéhydes avec des rendements de 55-70% et des e.e. de 62-77%. A la suite de ces travaux, Belokon et North ont étudié la variation des substituants des salicylaldehydes et ont montré que le complexe de titane **(19)** permettait d'atteindre une sélectivité de 94% avec un groupement donneur en R^2 .

⁴⁴ Jiang, Y.; Gong, L.; Feng, X.; Hu, W.; Pan, W.; Li, Z.; Mi, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14327.

⁴⁵ Belokon, Y.; Ikonnikov, N.; Moscalenko, M.; North, M.; Orlova, S.; Tararov, V.; Yashkina, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 851.

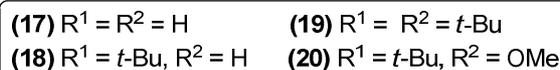
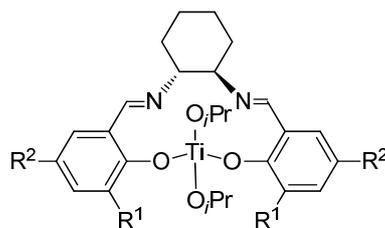


Schéma I-16. Complexes de titanes basés sur des ligands de symétrie C₂

Tous ces complexes formés *in-situ* présentent un désavantage car ils ne permettent pas d'être caractérisés et la RMN montre souvent la co-existence de plusieurs espèces en solution. Partant de ces observations, Belokon et North ont isolé et caractérisé des complexes de titane dichlorés portant des ligands Salen pour la silylcyanation du benzaldéhyde⁴⁶. Les sélectivités obtenues étaient de l'ordre de 18-86%. Il est à remarquer la faible charge catalytique nécessaire (0.1 mol %) et la possibilité de travailler à température ambiante (Schéma I-17). Le complexe (24) s'est avéré être le plus efficace pour la synthèse de mandélonitrile silylé avec un excès énantiomérique de 86%.

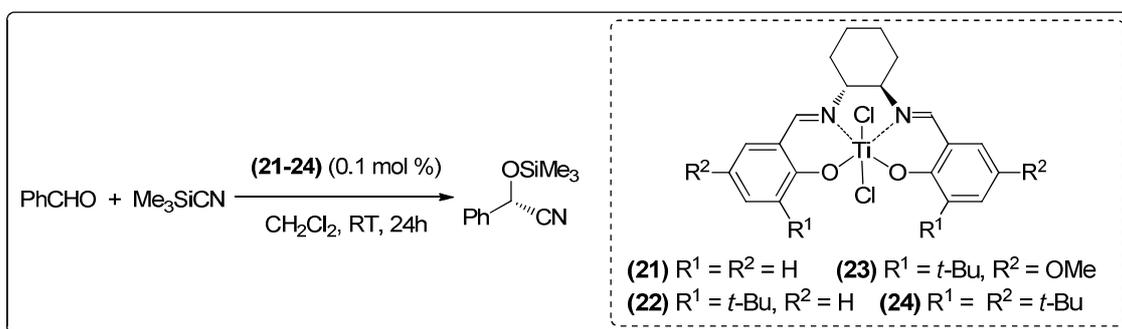


Schéma I-17. Utilisation d'autres ligands base de Schiff de symétrie C₂

Il a été observé que c'était la présence d'un additif comme l'eau résiduelle des solvants qui permettait d'atteindre ces sélectivités et que dans des conditions anhydres, les complexes de titane (17-24) n'étaient pas actifs. Ainsi, après plusieurs tests, Belokon et North ont déduit que les complexes de titane étaient des précatalyseurs et que l'espèce active provenait de la réaction d'hydrolyse provoquée par l'eau résiduelle. Ils ont donc fait réagir les

⁴⁶ Tararov, V. I.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Ikonnikov, N. S.; Malik, K. M. A.; North, M.; Orizu, C.; Belokon, Y. N. *Chem. Commun.* **1998**, 387.

complexes de titane avec un équivalent d'eau et ont isolés les complexes bimétalliques (**25-27**)⁴⁷ (Schéma I-18).

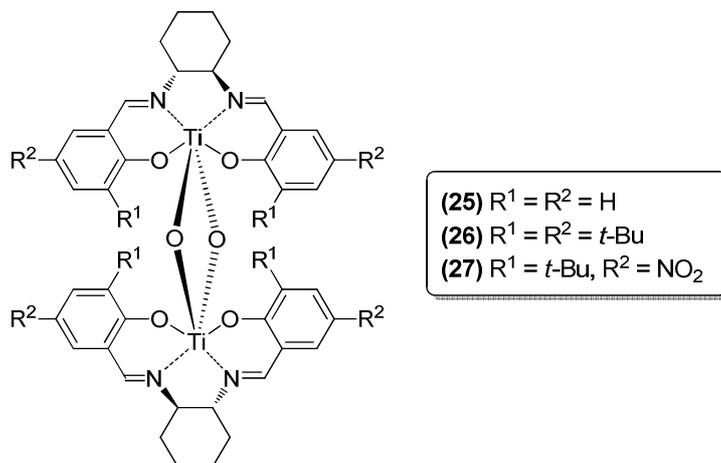


Schéma I-18. Utilisation de complexes bimétalliques de symétrie C₂

Le complexe (**26**) est très actif en silylcyanation asymétrique des aldéhydes donnant lieu à des conversions totales en 1 h (5 min pour le benzaldéhyde) en utilisant 0.1 mol % de catalyseur. Suite à ces travaux, Belokon et North, ont étendu ce système aux cétones et ont décrit le premier système permettant la cyanation des cétones sous pression atmosphérique.⁴⁸ Ils ont montré que l'utilisation du 0.5 mol % de complexe (**26**) permettait d'obtenir les cyanhydrines de différentes cétones aromatiques avec des rendements de 64-100% et des e.e. de 32-72% mais avec des temps de réaction beaucoup plus long (48-96h).

A partir des résultats basés sur les aldéhydes, Belokon, North et *col.* ont réalisé de nombreuses études pour améliorer l'applicabilité industrielle de ce système catalytique notamment en faisant varier les sources de cyanures incluant les cyanures de métaux mais aussi en introduisant de l'anhydride acétique pour obtenir des cyanhydrines acétylées.⁴⁹ Dès lors, de nombreux groupes ont travaillé sur l'utilisation de ce complexe notamment le groupe de Moberg qui s'est penché sur l'addition asymétrique de TMSCN, d'éthylcyanoformate et de pyruvonitrile sur les aldéhydes en utilisant soit une méthode enzymatique⁵⁰ soit des bases de Lewis⁵¹.

⁴⁷ Belokon, Y. N.; Caveda-Cepas, S.; Green, B.; Ikonnikov, N. S.; Khrustalev, V. N.; Larichev, V. S.; Moscalenko, M. A.; North, M.; Orizu, C.; Tararov, V. I.; Tasinazzo, M.; Timofeeva, G. I.; Yashkina, L. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3968.

⁴⁸ Belokon, Y. N.; Green, B.; Ikonnikov, N. S.; North, M.; Tararov, V. I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8147.

⁴⁹ Belokon, Y. N.; Gutnov, A. V.; Moscalenko, M. A.; Yashkina, L. V.; Lesovoy, D. E.; Ikonnikov, N. S.; Larichev, V. S.; North, M. *Chem. Commun.* **2002**, 244.

⁵⁰ Hamberg, A.; Lundgren, S.; Penhoat, M.; Moberg, C.; Hult, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2234.

⁵¹ Lundgren, S.; Wingstrand, E.; Penhoat, M.; Moberg, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11592.

De nombreuses alternatives aux systèmes basés sur des ligands type base de Schiff pour la silylcyanation asymétrique ont été décrites ces dernières années. Ces études ont principalement été basées sur la variation des substituants de la diamine chirale. Ainsi, North a développé tout une série de ligands Salen de symétrie C_2 en utilisant différentes diamines chirales acycliques⁵², Che *et col.* ont développé des ligands basés sur le BINAM⁵³ et Zhou *et col.* ont élaboré un ligand basé sur l'anthracène.⁵⁴

1.1.4. Complexes portant des ligands de type BINOL

Les premiers travaux sur les complexes de titane portant sur des ligands BINOL appliqués en silylcyanation asymétrique ont été développés par Reetz en 1986.⁵⁵ Il a montré qu'en présence de 20 mol % de complexe **(28)** (**Schéma I-19**), l'isobutanal pouvait être converti en cyanhydrine silylée correspondante avec un rendement de 85% et un e.e. de 82%. Ce catalyseur sera repris par Nakai *et col.* qui ont développé le complexe **(29)** pour la silylcyanation du nonanal et obtenu jusque 78% d'induction asymétrique en utilisant une quantité stœchiométrique de complexe dans le toluène à -78°C . Ce système est plus efficace pour les aldéhydes aliphatiques que pour les aldéhydes aromatiques.

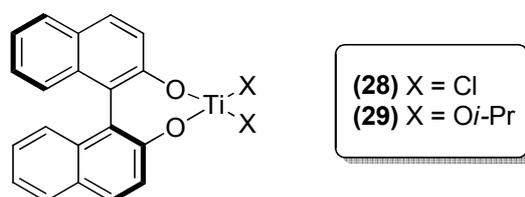


Schéma I-19. Complexes de titanes basés sur les BINAPHTOL

Récemment, Belokon *et col.* ont développé le ligand **(30)** contenant un groupement (*S*)-valinol et formé à partir du (*R*)-BINOL (**Schéma I-20**). Le complexe formé par traitement de ce ligand avec deux équivalents d'isopropoxyde de titane a été testé pour l'addition asymétrique de TMSCN sur le benzaldéhyde et a permis d'aboutir à la cyanhydrine silylée avec un e.e. de 86% en utilisant 20 mol % de catalyseur dans le dichlorométhane à 6°C .⁵⁶ Le diastéréoisomère dérivé du (*S*)-BINOL et du (*S*)-valinol donne de moins bons résultats. Il existe donc une synergie entre les deux briques chirales qui forment le ligand. De plus le complexe convertit préférentiellement les aldéhydes aromatiques.

⁵² Belokon, Y. N.; Hunt, J.; North, M. *Synlett* **2008**, 2150.

⁵³ Zhou, X.-G.; Huang, J.-S.; Ko, P.-H.; Cheung, K.-K.; Che, C.-M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 3303.

⁵⁴ Zeng, Z.; Zhao, G.; Gao, P.; Tang, H.; Chen, B.; Zhou, Z.; Tang, C. *Catal. Commun.* **2007**, 8, 1443.

⁵⁵ Reetz, M. T.; Kyung, S.-H.; Bolm, C.; Zierke, T. *Chem. Ind.* **1986**, 824.

⁵⁶ Belokon, Y. N.; Chusov, D.; Borkin, D. A.; Yashkina, L. V.; Dmitriev, A. V.; Katayev, D.; North, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2328.

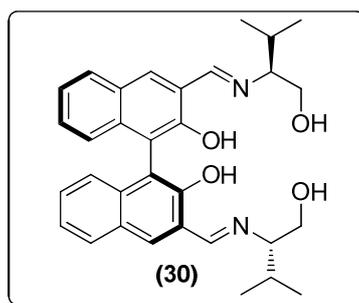


Schéma I-20. Nouveaux ligand BINOL basé sur le (*S*)-valinol

1.1.5. Complexes portant des ligands de type aminoacides et β -aminoalcools

Kim *et col.* ont reporté l'utilisation de ligands dérivés de la (*S*)-proline (**31,32**).⁵⁷ Le complexe formé avec l'isopropoxyde de titane a été utilisé pour l'addition asymétrique de TMSCN sur le benzaldéhyde. Le meilleur résultat a été obtenu avec le ligand (**32**) (80% de rendement et 84% d'e.e.). Les ligands (**33-35**) donnent de moins bons résultats en raison de leur plus faible rigidité conformationnelle (Schéma I-21).

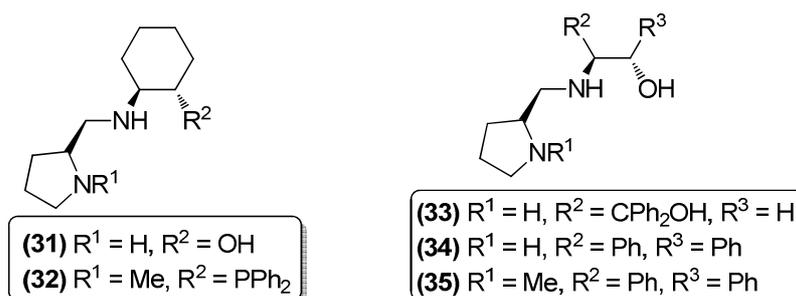


Schéma I-21. Ligands dérivés de la (*S*)-proline

Choi *et col.* ont développé des ligands *N*-sulfonylés dérivés des β -aminoalcools qui ont été utilisés avec succès en silylcyanation asymétrique d'aldéhydes⁵⁸ (Schéma I-22). Le complexe de titane généré à partir du (*R,S*)-(36) et de tétraisopropoxyde de titane a permis d'obtenir une gamme de cyanhydrines silylées avec des rendements de 90-100% et des e.e. de 77-96% aussi bien pour les aldéhydes aromatiques que les aldéhydes aliphatiques.

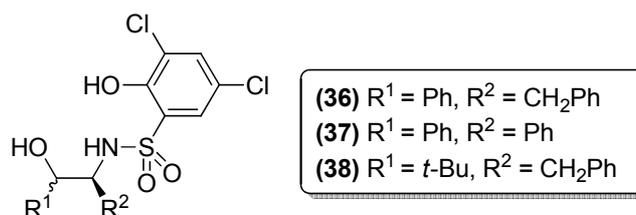


Schéma I-22. Ligands *N*-sulfonylés dérivés des β -aminoalcools

⁵⁷ Kim, Y. B.; Kim, M. K.; Kang, S. H.; Kim, Y. H. *Synlett* **2005**, 1995.

⁵⁸ You, J.-S.; Gau, H.-M.; Choi, M. C. K. *Chem. Commun.* **2000**, 1963.

1.2. L'aluminium

Les complexes à base d'aluminium constituent une classe importante de catalyseurs pour la réaction de silylcyanation de substrats carbonylés. En effet, et comme nous le décrirons plus tard, ils peuvent être appliqués aux aldéhydes mais aussi aux cétones.

1.2.1. Complexes portant des ligands type base de Schiff de symétrie C_1

En dépit de l'absence d'activité catalytique du complexe de titane basé sur les peptides et développé par Inoue pour l'addition asymétrique de TMSCN sur les aldéhydes, ce procédé a été catalysé par le complexe analogue d'aluminium.⁵⁹ Ainsi, l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de complexe formé avec le ligand base de Schiff (**13**) et le triéthylaluminium a donné des cyanhydrines silylés aromatiques et aliphatiques avec des rendements de 66-92% et des e.e. de 37-71%. Le meilleur résultat a été obtenu avec le ligand (**39**) pour l'addition de TMSCN sur le benzaldéhyde (**Schéma I-23**).

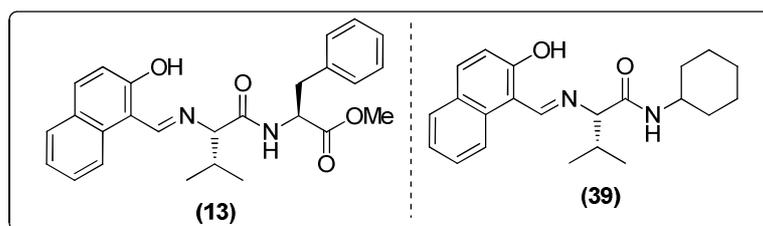


Schéma I-23. Structures peptidiques utilisées en silylcyanation d'aldéhydes

1.2.2. Complexes portant des ligands type base de Schiff de symétrie C_2

La charge catalytique du complexe précédent étant trop élevée, de nouveaux systèmes ont été testés. Ainsi, Iovel *et col.* ont découvert un catalyseur formé *in-situ* par réaction entre le trichlorure d'aluminium et un ligand de type PyBOX (**40**) pour la silylcyanation d'aldéhydes aromatiques.⁶⁰ En particulier, le mandélonitrile a été obtenu avec un rendement de 92% et un e.e. de 90% en utilisant 20 mol % de catalyseur (**Schéma I-24**).

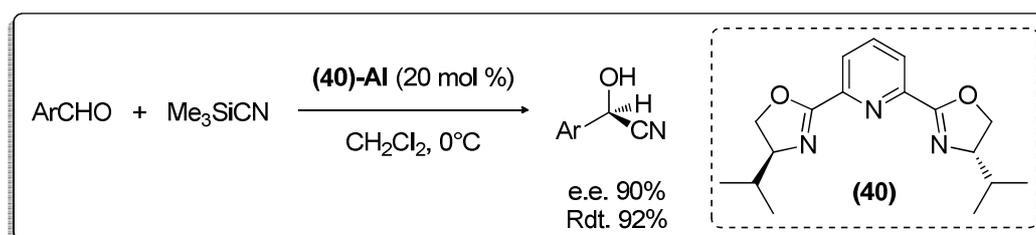


Schéma I-24. Utilisation de ligand type PyBOX pour la silylcyanation

⁵⁹ Ohno, H.; Nitta, H.; Tanaka, K.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6778.

⁶⁰ Iovel, I.; Popelis, Y.; Fleisher, M.; Lukevics, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1279.

Trost a développé le ligand **(41)** et l'a appliqué avec succès en silylcyanation des aldéhydes⁶¹ (**Schéma I-25**). Le zinc, le magnésium, le titane et l'aluminium ont été utilisés et le meilleur résultat a été obtenu avec le complexe d'aluminium du ligand **(41)** sur le benzaldéhyde avec un rendement de 60% et une induction asymétrique de 80%.

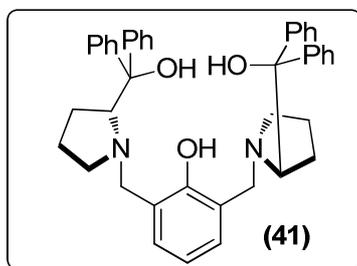


Schéma I-25. Ligand de symétrie C₂ développé par Trost

Une partie des complexes décrits dans la littérature et portant des ligands type base de Schiff de symétrie C₂ a été utilisé en présence d'additifs et agissent comme des systèmes bifonctionnels qui seront décrits plus tard dans ce chapitre. Ainsi, Kim et Song ont utilisé le complexe **(42)** associé à l'oxyde de triphénylphosphine pour la silylcyanation des aldéhydes⁶² et le groupe de Zhou a développé le complexe **(43)** pour la silylcyanation asymétrique des aldéhydes⁶³ associé à l'oxyde de trioctylphosphine comme co-catalyseur (**Schéma I-26**).

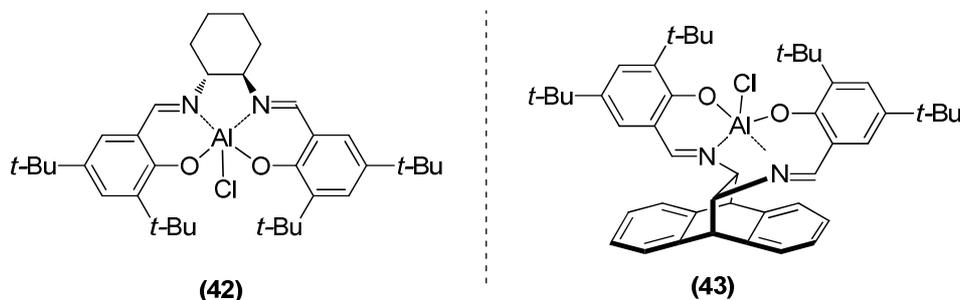


Schéma I-26. Complexes d'aluminium basés sur des ligands type Salen

1.3. Les autres métaux

1.3.1. Le vanadium

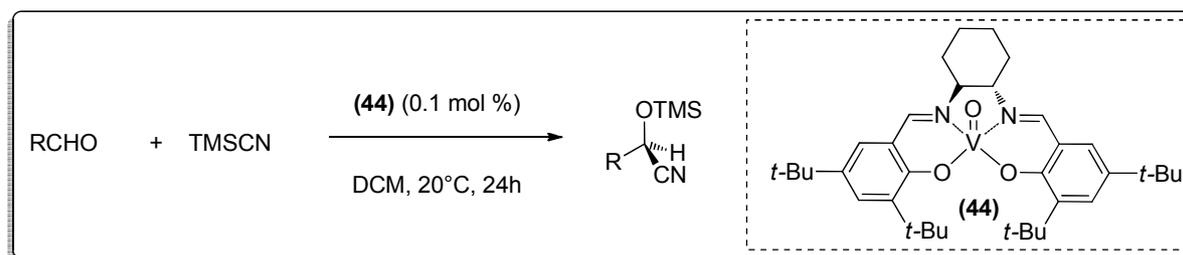
L'observation de l'activité du catalyseur à base de titane donne lieu à penser que le vanadium peut catalyser la même réaction. Un état d'oxydation de (IV) est présent dans les

⁶¹ Trost, B. M.; Martinez-Sánchez, S. *Synlett* **2005**, 627.

⁶² Kim, S. S.; Song, D. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1777.

⁶³ Zeng, Z.; Zhao, G.; Zhou, Z.; Tang, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1615.

complexes oxo du vanadium et Belokon et North ont ainsi développé un système catalytique **(44)** de type (Salen)V=O⁶⁴ (**Schéma I-27**).



Il a été observé qu'une charge catalytique de 0,1 mol % est suffisante pour convertir des aldéhydes aromatiques et aliphatiques et obtenir les cyanhydrines correspondantes avec des e.e. de 90-95% et des conversions totales en 24 h à température ambiante. Bien que les résultats en termes de sélectivité soient meilleurs avec ces catalyseurs au vanadium, les temps de réaction sont beaucoup plus longs qu'en présence de catalyseurs au titane. Enfin, toutes les tentatives de réactions avec des cétones se sont révélées infructueuses.

D'autres études ont révélé que c'était le complexe de vanadium (V) qui était le réel précatalyseur formé par oxydation du complexe de vanadium (IV) par l'air.⁶⁵ Dès lors de nombreux contre ion ont été utilisés notamment le mono sulfate d'éthyle formé par réaction avec l'éthanol utilisé comme solvant dans la synthèse du complexe. Ce système a été utilisé avec succès pour la préparation de cyanhydrines *O*-acétylées et a donné des e.e. de 90% dans le cas des aldéhydes.

Ces dernières années de nombreux systèmes basés sur le vanadium ont été développés et publiés dans la littérature. En outre une version supportée a aussi été décrite.⁶⁶

1.3.2. L'étain

En 1991, Kobayashi a décrit l'utilisation d'un acide de Lewis chiral stanneux Sn(II) **(45)** pour l'addition asymétrique du TMS-CN sur le cyclohexanecarbaldéhyde (**Schéma I-28**).⁶⁷

⁶⁴ Belokon, Y. N.; North, M.; Parsons, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1617.

⁶⁵ Belokon, Y. N.; Carta, P.; Gutnov, A. V.; Maleev, V. I.; Moskalenko, M. A.; Yashkina, L. V.; Ikonnikov, N. S.; Voskoboev, N. V.; Khrustalev, V. N.; North, M. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3301.

⁶⁶ Baleizaño, C.; Gigante, B.; Garcia, H.; Corma, A. *J. Catal.* **2003**, *215*, 199.

⁶⁷ Kobayashi, S.; Tsuchiya, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1991**, 541.

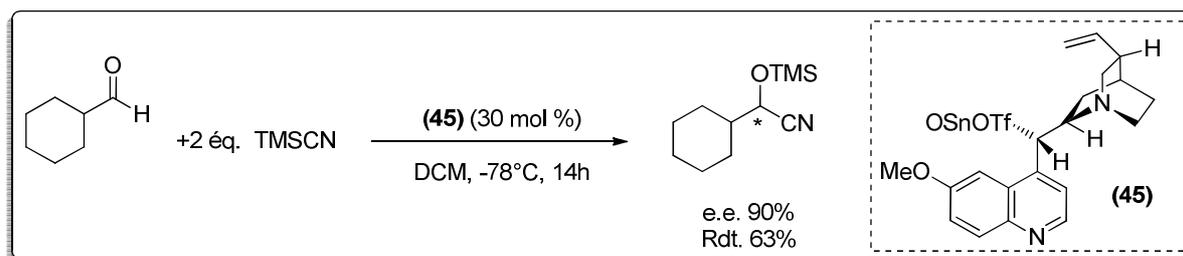


Schéma I-28. Système catalytique à base d'étain

Bien que le catalyseur (45), ne permette pas la réaction entre le benzaldéhyde et le TMSCN, d'autres aldéhydes aliphatiques et aromatiques ont été testés avec succès et ont donné de bons résultats en termes de rendements et d'excès énantiomériques. Cette réaction, qui nécessite deux équivalents de TMSCN, de très basses températures (-78°C) ainsi qu'une charge catalytique élevée (30 mol %), est cependant intéressante par son originalité de sélectivité de substrats. Aucune application de ce système catalytique en silylcyanation de cétones n'a été reportée à ce jour.

Il existe aussi quelques exemples avec d'autres métaux qui ont été testés pour la silylcyanation d'aldéhydes et de cétones notamment avec le magnésium⁶⁸, le manganèse⁶⁹, le bismuth⁷⁰, le cobalt⁷¹ et le zirconium⁷².

1.3.3. Les terres rares

i. L'yttrium

Le premier exemple d'utilisation de complexe d'yttrium pour la synthèse de cyanhydrines a été décrit par Abiko et Wang qui ont découvert que les complexes à base d'isopropoxyde d'yttrium incluant des motifs ferrocényle (46) sont efficaces pour la silylcyanation d'aldéhydes. Dans ce cas, les aldéhydes aromatiques, exceptés ceux incluant un groupement attracteur d'électrons, donnent de bons résultats en terme d'énantiosélectivité (jusqu'à 90% pour le benzaldéhyde)⁷³. Le mécanisme proposé est déduit d'observations expérimentales et montre l'importance du caractère acide de Lewis de l'yttrium qui active l'espèce carbonylée avant le transfert direct du groupe TMS (Schéma I-29).

⁶⁸ Corey, E. J.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4001.

⁶⁹ Kim, S. S.; Lee, S. H. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 751.

⁷⁰ Wada, M.; Takahashi, T.; Domae, T.; Fukuma, T.; Miyoshi, N.; Smith, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3939.

⁷¹ Ooi, T.; Takaya, K.; Miura, T.; Ichikawa, H.; Maruoka, K. *Synlett* **2000**, 1133.

⁷² Belokon, Y. N.; Maleev, V. I.; Kataev, D. A.; Mal'fanov, I. L.; Bulychev, A. G.; Moskalenko, M. A.; Saveleva, T. F.; Skrupskaya, T. V.; Lyssenko, K. A.; Godovikov, I. A.; North, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 822.

⁷³ Abiko, A.; Wang, G. Q. *J. Org. Chem* **1996**, *61*, 2264.

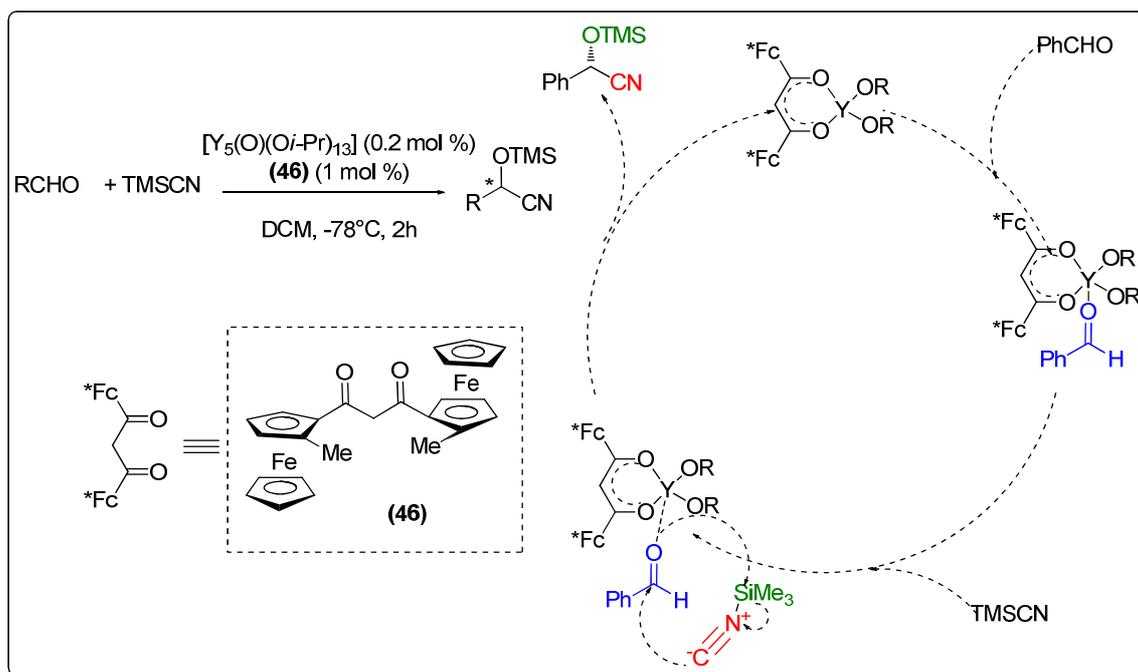


Schéma I-29. Réaction et mécanisme proposé pour la réaction catalysée à l'yttrium

Shibasaki *et col.*⁷⁴ ont étudié l'utilisation d'un catalyseur bimétallique (47) de type $[YLi_3\{\text{tris}(\text{binaphtoxyde})\}]$ (Schéma I-30) pour la triméthylsilylcyanation d'une grande variété d'aldéhydes. Les charges catalytiques sont, en général, inférieures à 10% et les temps de réaction semblent acceptables (de 2 à 5 heures suivant les substrats). Ils soulignent l'emploi, dans le milieu réactionnel, d'additifs de type oxyde de phosphine qui joueraient un rôle dans l'activation de TMSCN. Cette hypothèse a été exploitée lors de la conception de catalyseurs bifonctionnels.

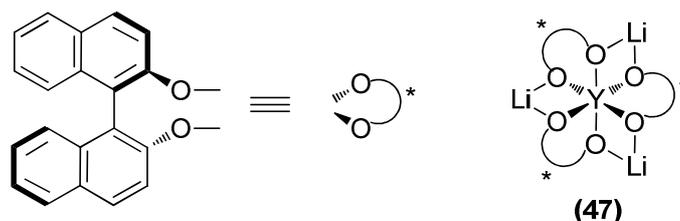


Schéma I-30. Ligand utilisé dans les complexes bimétalliques de Shibasaki

De bons résultats ont été obtenus pour les aldéhydes, avec des rendements de 79-100% et des e.e. de 87-98%. Ces observations donnent lieu à penser que les complexes de terres rares et notamment les lanthanides peuvent constituer une famille intéressante de catalyseurs de silylcyanation.

⁷⁴ Yamagiwa, N.; Tian, J.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *27*, 3413.

ii. Les lanthanides

Parmi le nombre de lanthanides utilisés, certains se distinguent encore par le nombre de ligands qui leur ont été associés et par le panel de substrats testés. L'un des premiers systèmes basés sur les lanthanides a été décrit par Qian *et col.* qui ont développé un système basé sur des ligands BINOL et le $\text{La}(\text{O}t\text{-Bu})_3$ pour l'addition asymétrique de TMS-CN sur les aldéhydes⁷⁵ et a donné un e.e. de 71% pour le benzaldéhyde.

Ensuite, Aspinall, Greeves *et col.* ont décrit un complexe de lanthanide portant le ligand PyBOX (**40**) et (**48-50**), en particulier avec le lanthane, l'ytterbium et l'euporium pour les réactions de silylcyanation asymétrique⁷⁶ (**Schéma I-31**). Les complexes ont été formés *in-situ* en utilisant 20 mol % de ligand et 10 mol % de trichlorure de métal correspondant. Le meilleur résultat a été obtenu en utilisant l'ytterbium et le ligand (**40**) dans l'acétonitrile à température ambiante produisant un excès énantiomérique de 91% pour le produit issu du benzaldéhyde.

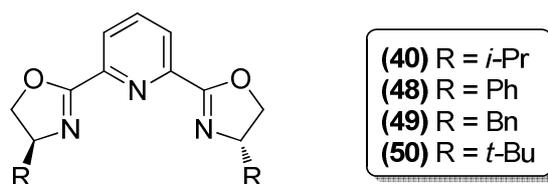


Schéma I-31. Ligands de type PyBOX

Le mécanisme proposé est différent de celui mentionné précédemment puisque les auteurs suggèrent une attaque directe du TMS-CN sur le complexe suivie de l'activation du substrat carbonyle par une orbitale vacante et enfin une réaction avec un deuxième équivalent de TMS-CN avant la libération du silyléther de la cyanhydrine (**Schéma I-32**). Un tel mécanisme permettrait d'expliquer la nécessité d'utiliser une quantité de TMS-CN supérieure à ce qui serait nécessaire pour générer la cyanhydrine seule et justifierait également le temps d'activation requis pour la formation du catalyseur. Cette réaction prend en effet en moyenne 24h pour une conversion totale avec des charges catalytiques d'environ 10% molaire.

⁷⁵ Qian, C.; Zhu, C.; Huang, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2131.

⁷⁶ (a) Aspinall, H. C.; Greeves, N.; Smith, P. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1763. (b) Aspinall, H.C.; Greeves, N. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *647*, 151. (c) Aspinall, H. C.; Bickley, J. F.; Greeves, N.; Kelly, R. V.; Smith, P. M. *Organometallics* **2005**, *24*, 3458.

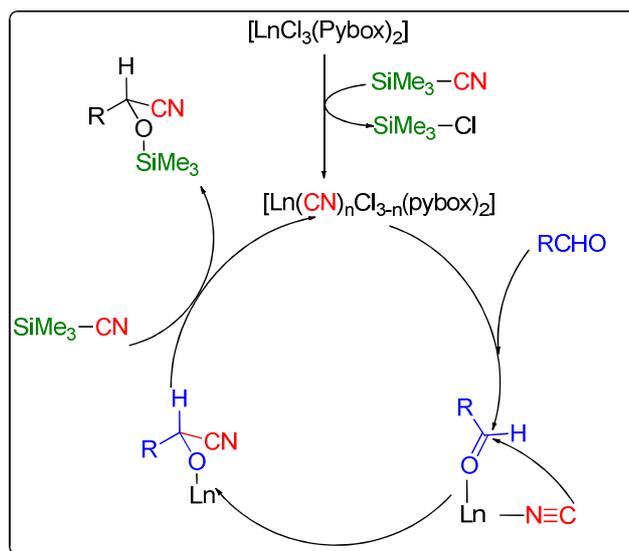


Schéma I-32. Mécanisme proposé pour la silylcyanation catalysée par un lanthanide

Comme nous l'avons souligné, les exemples d'utilisation de lanthanides sont variés et ils possèdent des atouts qui seront utilisés pour la mise au point de complexes bifonctionnels.

1.4. Conclusion

Les systèmes catalytiques monofonctionnels reportés, de façon volontairement exhaustive, dans cette première partie, pour assister la réaction de silylcyanation asymétrique de divers substrats carbonyles sont principalement issus de l'association des métaux de la gauche (Ti, Al, ...) avec des ligands chiraux oxygénés et/ou azotés tels que les diols, les bases de Schiff de symétrie C_1 ou C_2 , les binols et les aminoalcools. Ils sont souvent utilisés avec succès en silylcyanation asymétrique d'une large gamme d'aldéhydes et plus spécifiquement sur le modèle benzaldéhyde (96% e.e.). Les cétones sont beaucoup moins réactives et plus difficiles à transformer. Néanmoins, des systèmes catalytiques ont été développés, comme celui de Belokon et North et permettent de transformer les cétones avec des excès énantiomériques allant jusque 72%. Toutefois, la plupart des systèmes décrits dans cette partie souffrent de la charge catalytique élevée et des temps de réaction longs et l'un des moyens utilisés, pour palier ce problème, résulte dans l'utilisation d'additifs qui permettent d'aboutir à des catalyseurs bifonctionnels.

2. Les systèmes catalytiques bifonctionnels pour la cyanation asymétrique

La conception de ce type de catalyseurs résulte de l'observation de l'influence de l'introduction de certains additifs dans le milieu réactionnel. En effet, comme nous l'avons souligné précédemment, l'ajout d'un additif permet, dans certains cas, d'augmenter la

réactivité du système catalytique et sa sélectivité. En effet, la base de Lewis, qu'elle soit associée de manière inter-moléculaire ou intra-moléculaire permet d'activer le réactif et d'assister son addition sur un dérivé carbonylé en passant par une étape énantiodiscriminante dont l'intermédiaire catalytique doit être très organisé avec la contribution de tous les partenaires (dérivé carbonylé, TMSCN, catalyseur, additif) (**Schéma I-33**).

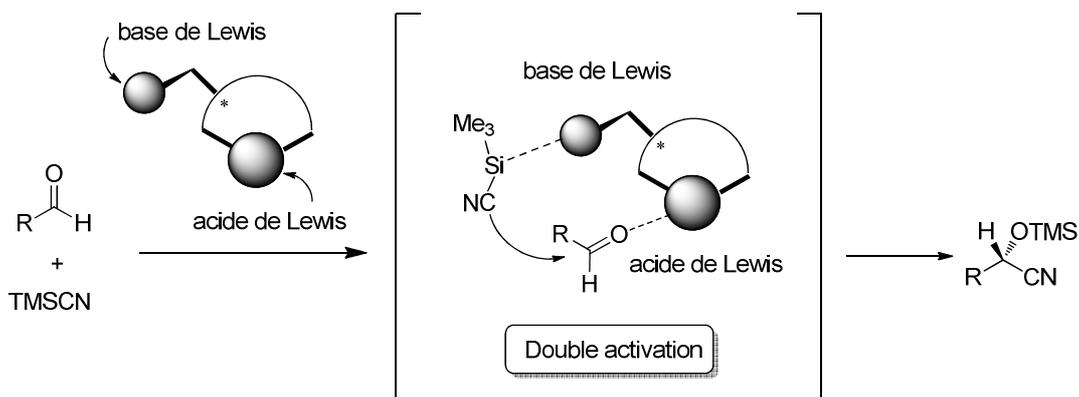


Schéma I-33. Méthode de double activation

Suite à l'activation du TMSCN par la base de Lewis, il se forme une espèce hypervalente du silicium⁷⁷ plus encombrée stériquement (**Schéma I-34**) qui attaquera préférentiellement la face la moins encombrée stériquement de l'aldéhyde coordonné au métal.

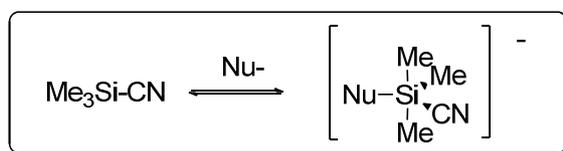


Schéma I-34. Formation d'une espèce hypervalente du silicium

Ces résultats ont incité les chercheurs à inclure cette fonctionnalité, base de Lewis, à proximité du métal afin de contrôler encore mieux la sélectivité du centre métallique. Ceci a conduit à la préparation d'une série de catalyseurs intéressants du fait de la diversité de substrats qu'il est possible de transformer.

2.1. Le titane

Les catalyseurs à base de titane ont été très étudiés et leur application a très rapidement pu être étendue à d'autres substrats carbonylés que les aldéhydes. En effet, une coactivation des deux réactifs (TMSCN et substrat carbonylé) permet de transformer aussi des cétones.

⁷⁷ Holmes, R.R. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 17

2.1.1. Complexes portant des ligands type diols chiraux

Shibasaki et ses collaborateurs ont développé le premier système « universel » pour l'addition asymétrique de TMSCN sur les cétones basé sur les précédents travaux concernant la cyanation des aldéhydes (**Schéma I-35**).⁷⁸ Ils ont découvert que le complexe de titane portant le ligand (**51a**) était capable de catalyser la réaction entre les cétones et le TMSCN avec des rendements de 72-92% et des inductions asymétriques de 69-92% aussi bien pour des cétones aromatiques qu'aliphatiques et cycliques.⁷⁹

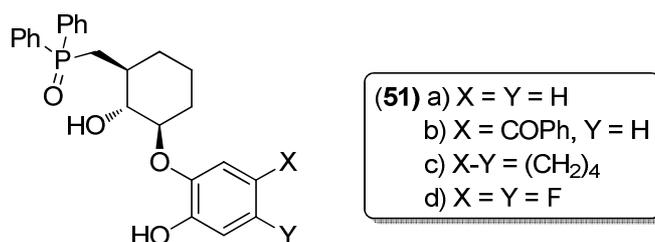


Schéma I-35. Ligands dérivés du D-glucose

Dans une autre étude, la structure du ligand a aussi été modifiée (**51b**) permettant d'améliorer la sélectivité (e.e. de 97% dans le cas de l'acétophénone) tout en utilisant une charge catalytique plus faible passant de 10 mol % à 1 mol %. Un état de transition a été proposé dans lequel le TMSCN était coordonné par le silicium sur l'oxyde de phosphine et le cyanure était transféré, de façon intramoléculaire sur la cétone coordonnée au métal (**Schéma I-36**). Ce travail a permis une avancée considérable dans ce domaine grâce au large choix de substrats mais aussi grâce à la possibilité de faire réagir des cétones cycliques et encombrées ce qui représente encore un challenge.

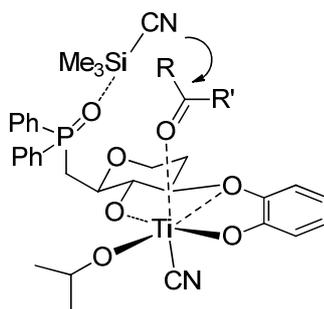
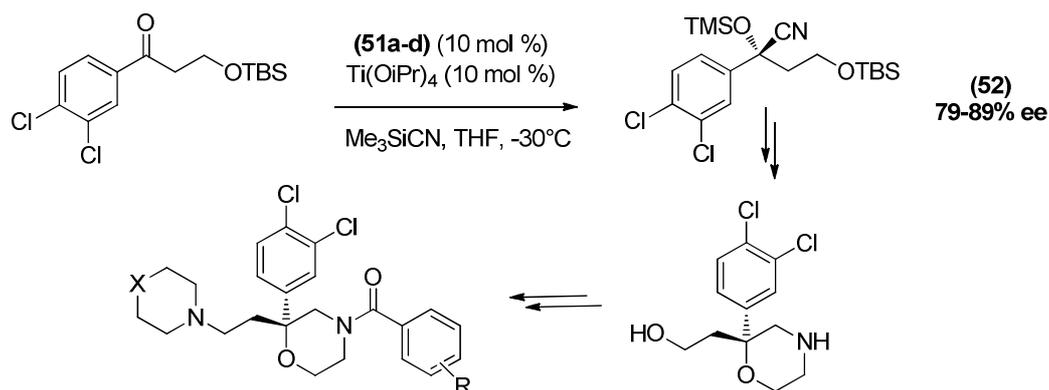


Schéma I-36. Modèle de l'étape énantiodiscriminante proposé par Shibasaki

⁷⁸ (a) Hamashima, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7412. (b) Hamashima, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 691.

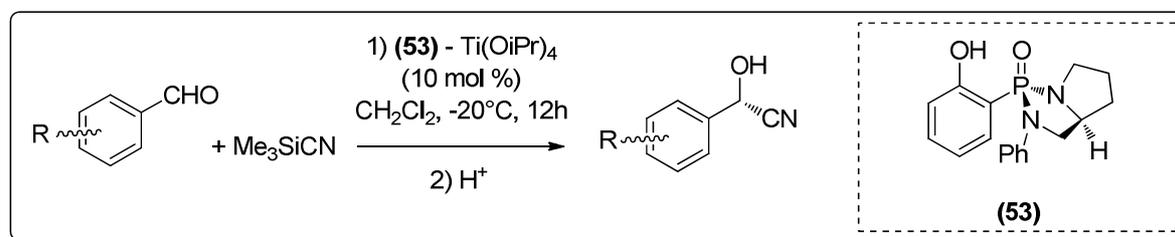
⁷⁹ (a) Masumoto, S.; Yabu, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2919. (b) Kato, N.; Tomita, D.; Maki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6128.

Shibasaki a utilisé les complexes de titane des ligands (**51a-d**) pour l'addition asymétrique de TMSCN sur les cétones dans le but de préparer des intermédiaires chiraux pour la synthèse de récepteurs antagonistes de la neurokinine, médicament utilisé pour le traitement des maladies pulmonaires (**Schéma I-37**).⁸⁰ La transformation a été effectuée avec des rendements de 67-100% et des inductions asymétriques de 75-89%. Dans cette étude, le complexe de titane portant le ligand (**51d**) donne le meilleur résultat et a permis de former l'intermédiaire (**52**) avec 100% de rendement et 89% d'induction asymétrique.



2.1.2. Complexes portant des ligands type base de Schiff de symétrie C_1

Les premiers exemples de systèmes bifonctionnels ont été reportés par Shibasaki et Buono en 1999. Buono et ses collaborateurs ont synthétisé le ligand (**53**). Le complexe de titane portant ce ligand catalyse l'addition de TMSCN sur une large gamme d'aldéhydes aromatiques avec des rendements de 70-95% et des e.e. de 3-98% (**Schéma I-38**). Il a été montré que les meilleures sélectivités ont été obtenues avec un catalyseur formé à partir d'un équivalent de titane et quatre équivalents de ligands en présence de deux équivalents d'isopropanol.⁸¹



⁸⁰ Takamura, M.; Yabu, K.; Nishi, T.; Yanagisawa, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Synlett* **2003**, 353.

⁸¹ Brunel, J.-M.; Legrand, O.; Buono, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1979.

Tang et ses collaborateurs ont étudiés l'utilisation d'un ligand de cette famille (**54**) pour la silylcyanation asymétrique d'aldéhydes aromatiques⁸² (**Schéma I-39**). Les cyanhydrines sont obtenues avec de bons rendements de 80-98% et des e.e. de 8-90%. La sélectivité est affectée par les effets électroniques et la localisation des substituants sur le substrat. Ainsi l'*o*-anisaldéhyde est transformé avec une sélectivité de 90% alors que le *p*-anisaldéhyde conduit à un e.e. plus modéré de 50%. Un aldéhyde déficient en électrons comme l'*o*-nitrobenzaldéhyde est transformé avec une faible sélectivité de 8% mais avec un bon rendement de 96%.

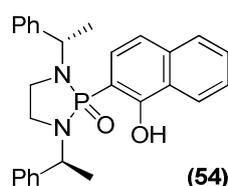


Schéma I-39. Ligand de symétrie C_1 utilisé par Tang

Rowlands a préparé des ligands (**55a-e**) contenant des groupements oxazoline et sulfoxyde (**Schéma I-40**) et les a fait réagir avec le tétraisopropoxyde de titane pour former des catalyseurs de cyanosilylation des aldéhydes.⁸³ Les meilleurs résultats (95% de rendement et un e.e. de 60% pour le benzaldéhyde) ont été obtenus en utilisant le complexe du ligand (**55b**) avec la configuration (*S*) du sulfoxyde. En utilisant 9 mol % de ce complexe, une large gamme de cyanhydrines silylées a été préparée avec des rendements de 26-85% et des sélectivités de 10-61%. En général, les substrats riches en électrons conduisent aux meilleures sélectivités.

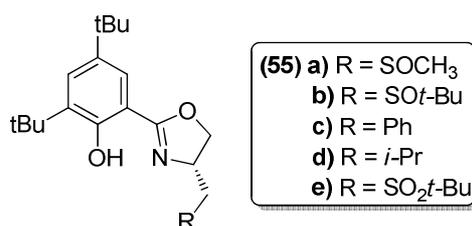


Schéma I-40. Ligands de symétrie C_1 utilisés par Rowlands

2.1.3. Complexes portant des ligands type base de Schiff de symétrie C_2

Feng et ses collaborateurs ont développé un système bifonctionnel pour la silylcyanation de cétones en combinant un acide de Lewis et un additif ayant des propriétés

⁸² Yang, Z.; He, K.; Zhou, Z.; Wang, L.; Li, K.; Zhao, G.; Zhou, Q.; Tang, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3937.

⁸³ Rowlands, G. J. *Synlett* **2003**, 236.

base de Lewis.⁸⁴ De nombreux complexes de titane portant des ligands Salen ont été évalués et le ligand (**56a**) conduit à la meilleure induction asymétrique. L'utilisation simultanée du complexe de titane du ligand (**56a**) (2 mol %) et du *N*-oxyde (**57**) (1 mol %) ont permis de synthétiser des cyanhydrines silyléthers avec des rendements de 37-85% et des énantiosélectivités de 64-84% (**Schéma I-41**).

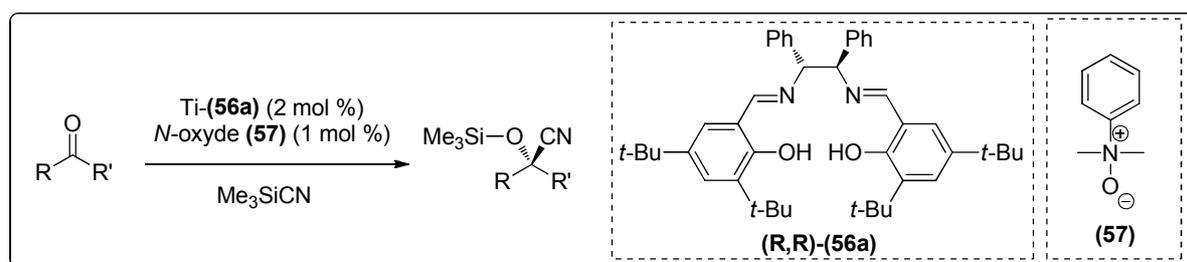


Schéma I-41. Silylcyanation asymétrique avec un complexe d'aluminium et un additif

Le groupe de Feng a ensuite étudié différents *N*-oxyde phénoliques achiraux⁸⁵ en silylcyanation de cétones et les résultats obtenus sont tous similaires avec des e.e. de 66-70%. Le complexe de titane portant le ligand (**56a**) associé à l'utilisation du *N*-oxyde (**58**) s'est avéré être la meilleure combinaison pour la silylcyanation d'une large gamme de cétones aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques avec des rendements de 58-95% et des e.e. de 56-82%. Sur la base de ces résultats, un mécanisme a été proposé dans lequel la cétone est coordonnée au titane par l'oxygène du carbonyle et où la molécule de *N*-oxyde est aussi associée au métal par l'oxygène du phénol et permet ainsi d'activer le TMS-CN via le *N*-oxyde pour assister le transfert intramoléculaire du cyanure sur la cétone (**Schéma I-42**).

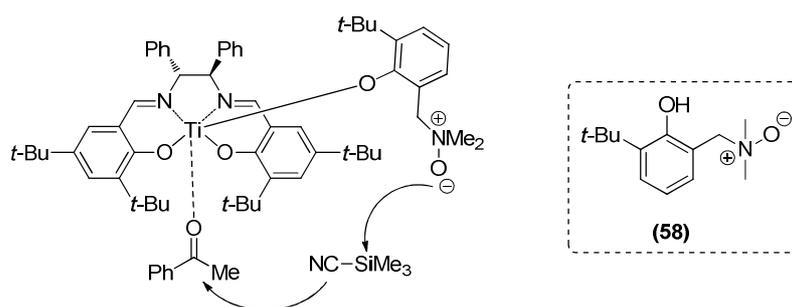


Schéma I-42. Etape énantiodiscriminante proposée par Feng

Après les avoir utilisés avec succès sur les aldéhydes⁸⁶, Feng a étudié l'utilisation de complexes de titane portant des ligands *N*-oxyde (**59**) en silylcyanation de cétones.⁸⁷ Ce

⁸⁴ (a) Chen, F.; Feng, X.; Qin, B.; Zhang, G.; Jiang, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 949. (b) Chen, F.-X.; Qin, B.; Feng, X.; Zhang, G.; Jiang, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10449.

⁸⁵ He, B.; Chen, F.-X.; Li, Y.; Feng, X.; Zhang, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4657.

⁸⁶ Li, Q.; Chang, L.; Liu, X.; Feng, X. *Synlett* **2006**, *11*, 1675.

système catalytique s'est avéré très efficace pour transformer une série de cétones avec des rendements de 78-96% et des énantiosélectivités de 62-96% lorsqu'associé au *N*-oxyde phénolique (**60**). Les meilleurs résultats sont obtenus pour les cétones aromatiques (**Schéma I-43**).

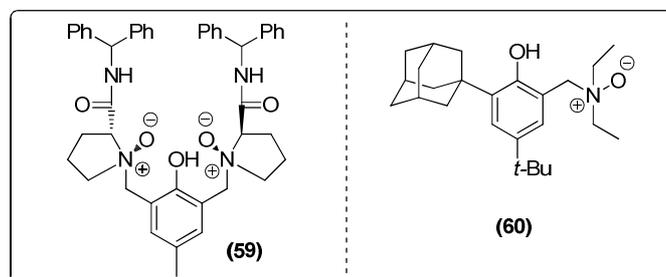


Schéma I-43. Ligands de type N-oxyde utilisés pour la silylcyanation de cétones

En conclusion, les systèmes catalytiques les plus sélectifs exigent des températures de réaction très basses (-20 à -50°C). Le système de Shibasaki est très intéressant car il offre une large tolérance en termes de substrats mais requiert une charge catalytique importante (10 mol %).

2.1.4. Complexes portant des ligands de type BINOL

Gau a développé des complexes de titane associés à des ligands dérivés de BINOL et contenant un groupement base de Lewis hétérocyclique (**61-65**) (**Schéma I-44**). Ces complexes ont été utilisés avec succès en silylcyanation asymétrique d'aldéhydes.⁸⁸ Il a été montré que le complexe de titane portant le ligand (**61**) donne les meilleurs résultats jusqu'à 97% de rendement et 98% d'excès énantiomérique aussi bien avec les aldéhydes aromatiques qu'avec les aldéhydes aliphatiques.

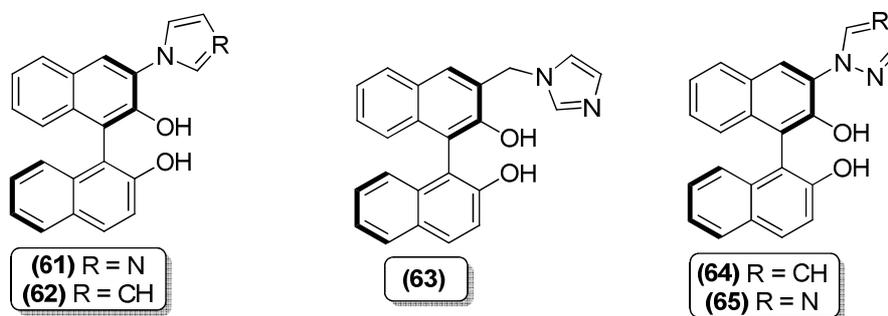


Schéma I-44. Ligands de type BINOL contenant une base de Lewis

⁸⁷ (a) Li, Q.; Liu, X.; Wang, J.; Shen, K.; Feng, X. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4011. (b) Shen, K.; Liu, X.; Li, Q.; Feng, X. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 147.

⁸⁸ Yang, F.; Wei, S.; Chen, C.-A.; Xi, P.; Yang, L.; Lan, J.; Gau, H.- M.; You, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2223.

Les auteurs ont proposé un cycle catalytique comportant un état de transition dans lequel le complexe peut activer l'aldéhyde et le cyanure d'hydrogène (généralisé *in situ* par le TMSCN et l'isopropanol libéré) dans un environnement chiral (**Schéma I-45**).

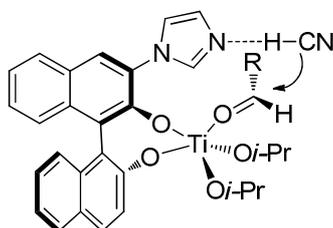


Schéma I-45. Etat de transition du complexe de Gau

Le groupe de Feng a élaboré un système catalytique multifonctionnel à trois composants basé sur le titane dans lequel il inclut un dérivé binaphtol (**66a-e**), une cinchonine (**67a-d**) et une *N*-méthyléphédrine (**68a-c**)⁸⁹ (**Schéma I-46**). L'utilisation de 10 mol % de chaque composé a permis d'effectuer l'addition de cyanofomate d'éthyle sur les aldéhydes. Les différents composants ont été étudiés individuellement et dans tous les cas soit le système était inactif ou alors actif (> 99%) mais avec de très faibles énantiosélectivités (< 12% e.e.). L'étude de deux composants simultanés, les BINOL (**66a-e**) associé avec un autre composant, permet d'obtenir de bons rendements et d'augmenter l'énantiosélectivité de 12 à 69% dans le meilleur cas. Néanmoins, seule la combinaison des trois permet d'obtenir un e.e. de 75% en utilisant (**66e**), (**67a**) et (**68b**).

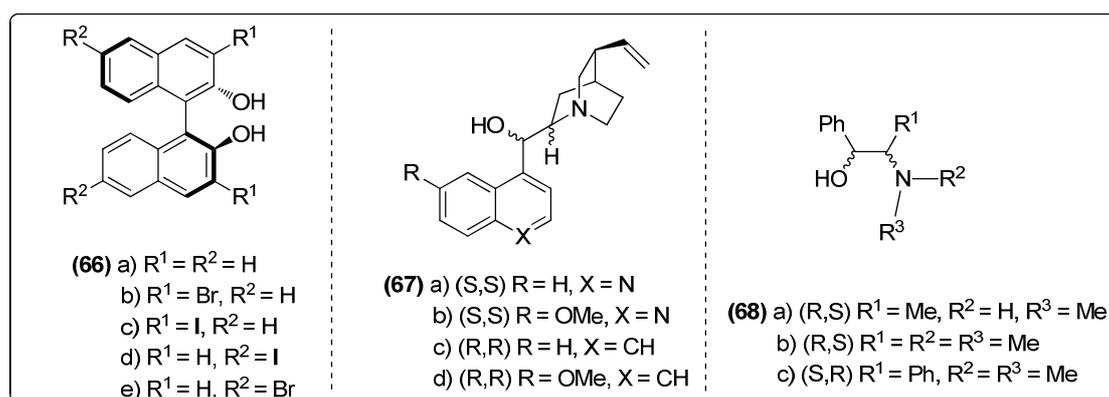


Schéma I-46. Système catalytique bifonctionnel multicomposants de Feng

Avec cette combinaison et en optimisant les conditions, Feng a obtenu des rendements de 95% et des e.e. de 90 % en utilisant 10 mol % de chaque composant, 10 mol % de Ti(Oi-Pr)₄, le benzaldéhyde avec une concentration de 0.5 M dans le dichlorométhane à -45°C. Il a montré que l'omission du β-aminoalcool dans le système catalytique réduisait

⁸⁹ Gou, S.; Chen, X.; Xiong, Y.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5732.

considérablement la sélectivité et a proposé que le complexe de titane agit comme un activateur acide de Lewis et que la cinchonine et le β -amino alcool agissent en tant que base de Lewis pour activer le cyanofomate d'éthyle. Ce système permet d'obtenir de bonnes sélectivités particulièrement avec les aldéhydes aromatiques (jusque 94% e.e.).

Plus récemment, Feng a présenté une étude plus étendue concernant ces systèmes basés sur les BINOL et les éphédrines⁹⁰ pour la même réaction (**Schéma I-47**). Il a montré que les complexes de Ti-BINOL (**66f-1**) utilisés seuls étaient inactifs alors que le complexe Ti-(**66o**) donne une sélectivité de 87% quand il est utilisé avec une charge de 5 mol % à -15°C et jusque 91% avec un activateur chiral (**68d**). Une gamme de substrats aldéhydes aromatiques et aliphatiques a été étudiée en présence de cyanofomate d'éthyle catalysée par la combinaison de composants (**66o**) et (**68d**) et de Ti(Oi-Pr)₄. Les meilleurs résultats sont observés pour les aromatiques aldéhydes (jusque 92% e.e.).

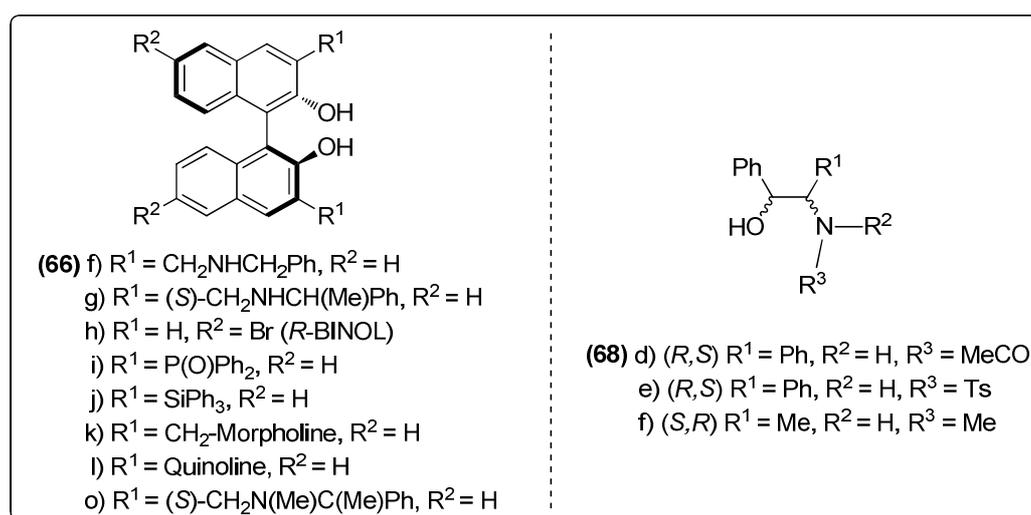
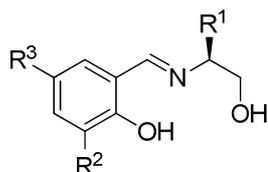


Schéma I-47. Extension du système catalytique bifonctionnel multicomposé de Feng

A partir des résultats encourageants obtenus avec deux composants, Feng a développé ensuite un système basé sur les bases de Schiff de symétrie-*C*₁ (**69a-i**) en lieu et place des BINOLS et en utilisant les alcaloïdes comme second partenaire (**67a-b**)⁹¹ (**Schéma I-48**). Le meilleur résultat a été obtenu en utilisant 5 mol % du complexe de titane portant le ligand (**69c**) associé à (**S,R**)-(**67a**) (e.e. de 90%). Ce système a été utilisé pour l'addition de cyanofomate d'éthyle sur différents substrats aldéhydes aromatiques et aliphatiques et des rendements de 70-99% et des e.e. de 66-94% ont été obtenus.

⁹⁰ Gou, S.; Liu, X.; Zhao, X.; Feng, X. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7935.

⁹¹ Wang, W.; Gou, S.; Lui, X.; Feng, X. *Synlett* **2007**, *18*, 2875.



- | | |
|--|---|
| (69) a) $R^1 = \text{Ph}, R^2 = R^3 = t\text{-Bu}$ | f) $R^1 = i\text{-Pr}, R^2 = R^3 = \text{H}$ |
| b) $R^1 = \text{Me}, R^2 = R^3 = t\text{-Bu}$ | g) $R^1 = i\text{-Pr}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{NO}_2$ |
| c) $R^1 = i\text{-Pr}, R^2 = R^3 = t\text{-Bu}$ | h) $R^1 = i\text{-Pr}, R^2 = \text{H}, R^3 = t\text{-Bu}$ |
| d) $R^1 = \text{Bn}, R^2 = R^3 = t\text{-Bu}$ | i) $R^1 = i\text{-Pr}, R^2 = \text{Adamantyl}, R^3 = t\text{-Bu}$ |
| e) $R^1 = \text{H}, R^2 = R^3 = t\text{-Bu}$ | |

Schéma I-48. Bases de Schiff de symétrie- C_1

Zhou *et col.* ont développé un complexe de titane bifonctionnel comportant un ligand de type camphor (**70-71**) pour la silylcyanation d'aldéhydes aromatiques⁹² (Schéma I-49) en présence d'isopropanol. Plusieurs aldéhydes aromatiques ont été testés et le meilleur résultat a été obtenu avec le 2-méthoxybenzaldéhyde en présence de 40 mol % de ligand (**70**), 10 mol % de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ et 20 mol % d'isopropanol ce qui a permis d'aboutir à une cyanhydrine avec un e.e. de 98%. En raison de la nécessité de charge catalytique importante, les auteurs ont développé une procédure de recyclage du catalyseur. Le ligand (**71**) a aussi été testé et recyclé mais a donné de moins bons résultats.

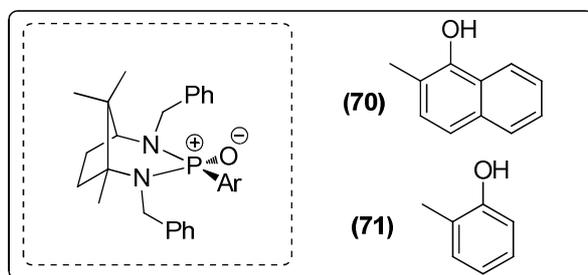


Schéma I-49. Ligand de symétrie- C_1 de type camphor

Malgré des atouts intéressants tels que des énantiosélectivités élevées lors de la transformation d'aldéhydes et des temps de réaction raisonnables, les systèmes bifonctionnels décrits dans cette partie présentent des inconvénients avec notamment une charge de ligand considérable (40 mol %) pour les systèmes de Buono, Tang et Zhou comparés à la majorité des systèmes reportés. De plus, ces systèmes ne sont souvent applicables qu'à la transformation d'aldéhydes aromatiques. Le travail de Feng est intéressant d'un point de vue mécanistique, mais exige l'optimisation complexe d'un système catalytique multicomposant.

⁹² He, K.; Zhou, Z.; Wang, L.; Li, K.; Zhao, G.; Zhou, Q.; Tang, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10505.

2.1.5. Complexes portant des ligands de type *N*-oxyde

Feng et Jiang ont utilisé des ligands bifonctionnels pour la cyanation asymétrique de cétones.⁹³ Ils ont préparé et testé des complexes de titane portant sur une gamme de ligands contenant des groupements *N*-oxyde agissant comme base de Lewis. L'utilisation du catalyseur formé par la réaction du ligand (**72**) avec le tétraisopropoxyde de titane dans un ratio 1 :1.2 a permis la silylcyanation d'une série de cétones avec des rendements de 61-87% et des e.e. de 25-69% (**Schéma I-50**). Le cycle catalytique proposé est « classique » avec une activation du TMS-CN par le *N*-oxyde et transfert du groupement cyano de façon intramoléculaire.

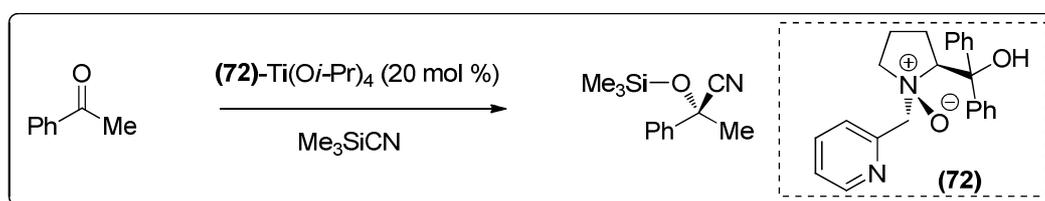


Schéma I-50. Utilisation de ligand de type *N*-oxyde en silylcyanation asymétrique

Feng a aussi utilisé des ligands bifonctionnels contenant un groupement *N*-oxyde (**73a-i**) pour former *in-situ* des complexes issus de l'isopropoxyde de titane dans le but de catalyser l'addition asymétrique de TMS-CN sur les aldéhydes⁹⁴ (**Schéma I-51**). La meilleure sélectivité (66%) a été obtenue en présence du ligand (**73d**) mais avec un rendement modéré de 40%. En contraste, le ligand (**73h**) conduit à une sélectivité équivalente mais avec un meilleur rendement de 83%. Enfin, les résultats issus de l'application de la série de ligands (**74-76**) montrent l'importance du groupe pyridyle et pyrrolidine *N*-oxyde.

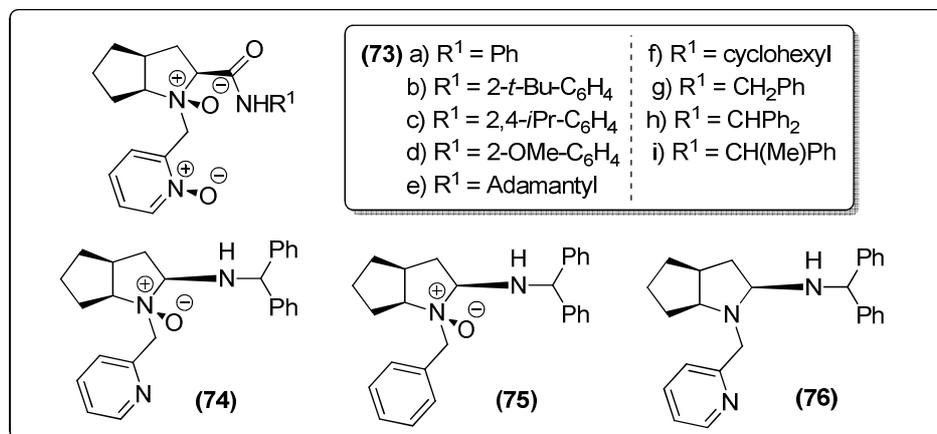


Schéma I-51. Utilisation de ligand de type *N*-oxyde en silylcyanation asymétrique

⁹³ Shen, Y.; Feng, X.; Li, Y.; Zhang, G.; Jiang, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 129.

⁹⁴ Wang, W.; Zhou, S.; Liu, X.; Feng, X. *Tetrahedron* **2007**, 63, 5129.

Il a été montré que l'ajout d'un additif sur les différents systèmes permettait d'améliorer les rendements et les sélectivités. Après étude de nombreux additifs dérivés de l'acide benzoïque, l'acide 4-methoxybenzoïque combiné au complexe de titane portant le ligand **(73h)** permettait d'améliorer l'énantiosélectivité pour le produit de cyanation du benzaldéhyde de 65% à 80% en utilisant 20 mol % de cet additif. Dans ces conditions, les aldéhydes aromatiques donnent de meilleurs résultats que les aldéhydes aliphatiques avec 70-80% d'induction asymétrique et 90-99% de rendement. Un cycle catalytique a été proposé dans lequel l'aldéhyde se lie au centre métallique dans une conformation de moindre congestion stérique pour réagir par le TMS-CN activé par le *N*-oxyde (**Schéma I-52**).

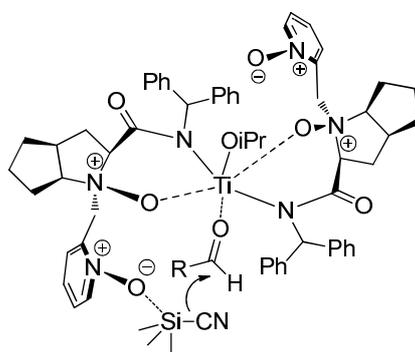


Schéma I-52. Etat de transition du complexe de Feng

2.2. L'aluminium

De la même façon que pour le titane, le caractère acide de Lewis de l'aluminium a pu être exploité dans la réaction de silylcyanation.

2.2.1. Complexes portant des ligands de type diols chiraux

Le groupe de Shibasaki a développé un ligand bifonctionnel basé sur le *D*-glucose et contenant à la fois un centre acide de Lewis et un centre base de Lewis (**Schéma I-53**). Le complexe d'aluminium (**77**) portant ce ligand a été préparé pour catalyser la synthèse asymétrique de cyanhydrines à partir d'aldéhydes.⁹⁵

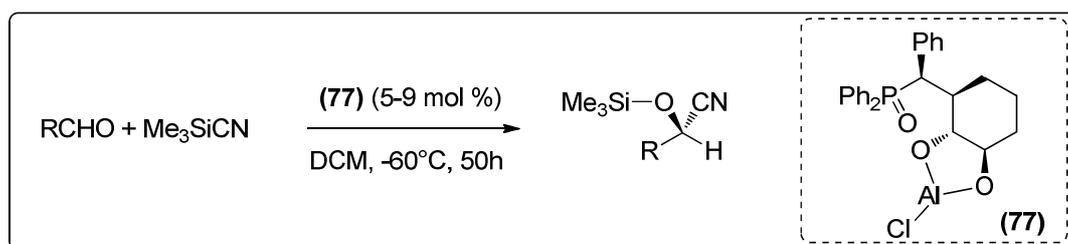


Schéma I-53. Silylcyanation par un complexe d'aluminium

⁹⁵ Kanai, M.; Hamashima, Y.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2405.

Le complexe (77) a été utilisé pour l'addition de TMSCN sur le benzaldéhyde et quelques aldéhydes aliphatiques. La longueur de la chaîne latérale incluant le motif oxyde de phosphine a été optimisée afin que le catalyseur présente la meilleure activité. Une sélectivité de 80% a été obtenue avec le benzaldéhyde et aussi avec le *n*-heptanal, donc le catalyseur ne montre pas de sélectivité particulière pour les substrats aldéhydes aromatiques ou aliphatiques. Malgré des sélectivités modestes obtenues avec divers substrats en comparaison avec le système dérivé du BINOL, l'utilisation du complexe (77) ne requiert aucun additif et ne nécessite pas d'addition lente du TMSCN. Il est même possible d'utiliser des charges catalytiques inférieures (5 mol %) dans le cas de certains substrats.

2.2.2. Complexes portant des ligands type base de Schiff de symétrie C_2

Kim et Song ont utilisé le complexe (42) associé à l'oxyde de triphénylphosphine pour la silylcyanation d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques⁶² (Schéma I-54). En utilisant 1 mol % du catalyseur (42) avec 10 mol % d'oxyde de triphénylphosphine sur le benzaldéhyde, le mandélonitrile silylé a été obtenu avec un rendement de 94% et un e.e. de 86%. Le groupe de Kim a ensuite étendu ce système aux cétones en utilisant cette fois 1 mol % de catalyseur et 30 mol % d'oxyde de triphénylphosphine. Il a obtenu de bons rendements 75-98% et des e.e. de 62-92% pour une série de cétones aromatiques, aliphatiques et α,β insaturées.

Zhou *et col.* ont développé le complexe (43) pour la silylcyanation asymétrique d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques⁶³ (Schéma I-54). En utilisant l'oxyde de trioctylphosphine comme co-catalyseur, un e.e. de 86% a été atteinte avec le benzaldéhyde.

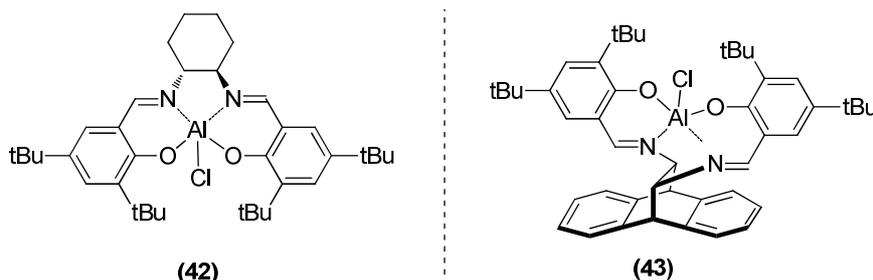


Schéma I-54. Complexes d'aluminium portant des ligands type Salen

Le groupe de Feng a développé un complexe d'aluminium portant le ligand (56a) et le triéthylaluminium en présence de *N*-oxyde (57) qui s'est avéré être un catalyseur de choix pour la silylcyanation des cétones.⁹⁶ De bons rendements 80-99% et des e.e. de 79-94% ont

⁹⁶ Chen, F.-X.; Zhou, F.; Liu, X.; Qin, B.; Feng, X.; Zhang, G.; Jiang, Y. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4790.

été obtenus aussi bien avec des cétones aromatiques qu'aliphatiques. Les auteurs ont proposé un mécanisme de réaction dans lequel le complexe d'aluminium agissait comme un acide de Lewis en activant la cétone alors que le *N*-oxyde agissait comme une base de Lewis en activant le TMSCN (Schéma I-55).

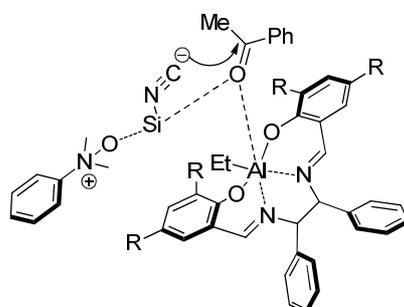


Schéma I-55. Etape énantiodyscriminante du complexe de Feng

Carpentier et ses collaborateurs ont examiné les complexes d'aluminium des ligands (78) et (56a) pour l'addition asymétrique de TMSCN sur des cétones.⁹⁷ Ils se sont particulièrement focalisés sur la différence entre les catalyseurs formés *in-situ* et les complexes isolés. Ils ont montré que selon l'ordre d'addition des réactifs et de la quantité utilisée, ils pouvaient se former différents complexes (79a-b) et (80a-b) (Schéma I-56). La préparation du catalyseur à haute température conduit à la formation préférentielle de (79a-b) (91 :9) surtout quand les réactifs sont chauffés avant le mélange.

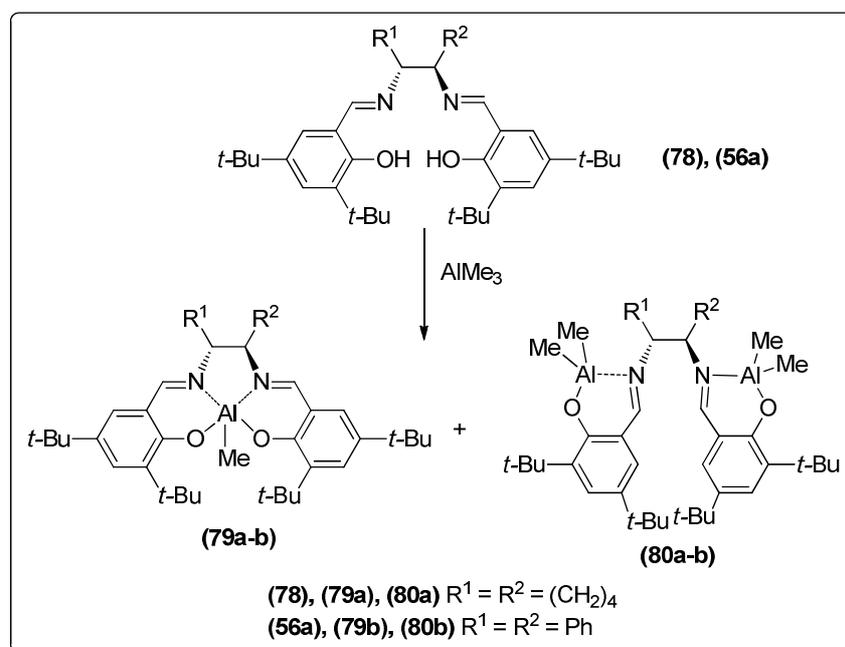


Schéma I-56. Possibilité de former différents complexes

⁹⁷ Alaaeddine, A.; Roisnel, T.; Thomas, C. M.; Carpentier, J.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 731.

Les complexes alcoxy (**79a-b**) ont été préparés en faisant réagir les complexes d'aluminium avec les alcools appropriés. Ainsi des e.e. de 66-83% ont été obtenus lors de l'addition de TMSCN sur l'acétophénone, le meilleur résultat étant obtenu avec le catalyseur Salen-aluminium isopropoxyde. Le *N*-oxyde (**57**) (1 mol %) a été utilisé comme cocatalyseur dans la réaction. La réaction la plus rapide a été observée en utilisant le complexe alcoxy issu de la réaction entre le complexe d'aluminium portant le ligand Salen (**78**) et le hexafluoro-2-propanol. Ainsi, après 3 h de réaction, l'acétophénone est transformée avec 90% de conversion et un e.e. de 73% alors que pour d'autres catalyseurs, une durée de réaction de 48 h est requise.

2.2.3. Complexes portant des ligands de type BINOL

Un secteur important de la catalyse par des complexes d'aluminium a été découvert par Shibasaki qui a développé des ligands bifonctionnels basés sur les BINOL, et qui, complexés à un métal, donnent accès à la fois à des propriétés acide de Lewis et base de Lewis. Le complexe formé entre le ligand (**81**) et le trichlorure d'aluminium donne d'excellents résultats pour la silylcyanation des aldéhydes.⁹⁸ L'utilisation de ce catalyseur dans les conditions optimales (**Schéma I-57**), en présence d'un additif (MeP(O)Ph₂ ou Bu₃PO) permet d'aboutir à des cyanhydrines silyléthers avec des rendements de 86-100% et des e.e. de 90-98%. Dans ce cas aussi, le rendement et la sélectivité sont bons en utilisant des substrats aldéhydes aromatiques et aldéhydes aliphatiques.

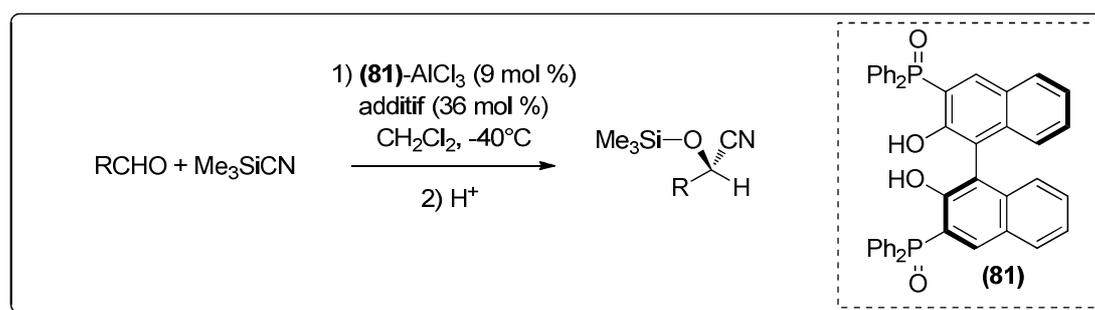


Schéma I-57. Silylcyanation par un complexe BINOL-AlCl₃

Depuis le développement de ce système catalytique basé sur le ligand (**81**), Shibasaki a préparé plusieurs analogues (**82a-e**) où le groupement oxyde de phosphine a été remplacé (**82a-d**) et où la longueur de chaîne entre le groupement oxyde de phosphine et le binol a été modifiée (**82^e**)¹⁵ (**Schéma I-58**). Ces ligands modifiés ont été complexés sur l'aluminium, le

⁹⁸ (a) Hamashima, Y.; Sawada, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2641. (b) Hamashima, Y.; Sawada, D.; Nogami, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 805.

titane, le gallium et le zirconium, et dans tout les cas, de faibles sélectivités (<35%) ont été observées. Une étude cinétique a montré que le complexe d'aluminium portant le ligand **(82d)** était plus actif et plus sélectif qu'avec le ligand **(81)**. Ces résultats montrent le rôle critique de la base de Lewis dans l'obtention de sélectivités élevées et l'importance de la juxtaposition des centres acide de Lewis et base de Lewis.

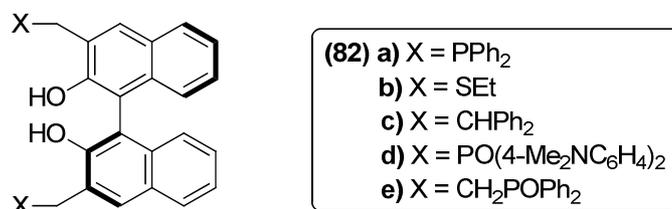


Schéma I-58. Développement de plusieurs ligands type BINOL

Il a été montré que l'utilisation d'un additif avait des effets positifs sur l'énantiosélectivité de la réaction de cyanation. Ceci s'explique par la formation d'un complexe d'aluminium pentacoordiné dans lequel le TMSCN ne peut attaquer qu'une seule face de l'aldéhyde coordonné à l'aluminium (**Schéma I-59**). En l'absence d'additif, les deux unités oxyde de phosphine du ligand **(81)** peuvent activer le TMSCN et les deux faces de l'aldéhyde coordonné pourront être attaquées.

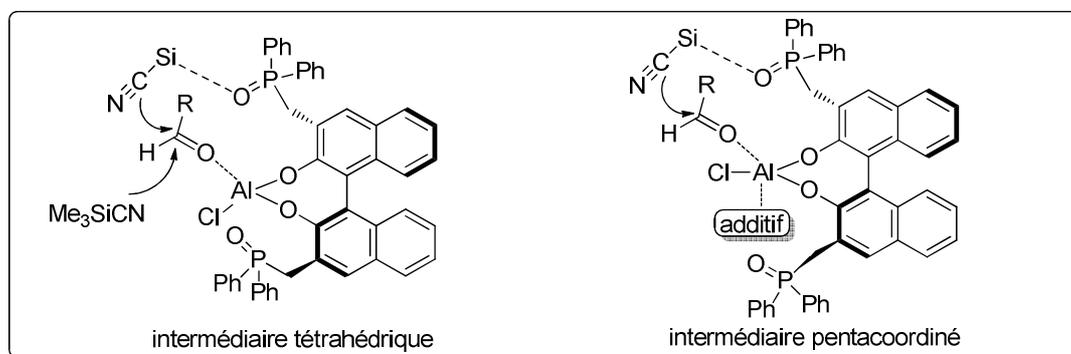


Schéma I-59. Formation d'intermédiaires catalytiques

Sur la base de cette cinétique et des études de structure, Shibasaki a proposé le cycle catalytique (**Schéma I-60**) pour représenter la synthèse de cyanhydrines asymétriques catalysées par cette classe de catalyseurs.

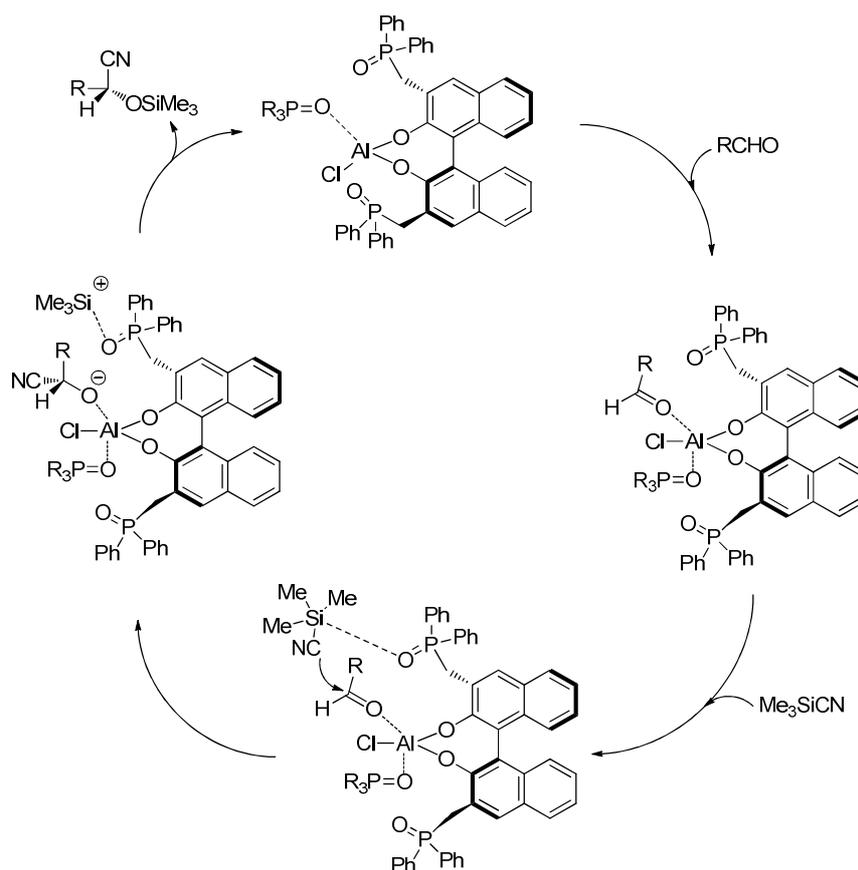


Schéma I-60. Cycle catalytique proposé par Shibasaki

Le complexe d'aluminium du ligand **(81)** a été appliqué par Shibasaki dans de nombreuses synthèses totales. Par exemple, Shibasaki et Takamura ont préparé la cyanhydrine **(83)** avec 85% de rendement et 96% d'excès énantiomérique, qui a été utilisée comme intermédiaire chiral pour la synthèse du composé antihyperglycémique **(84)**⁹⁹ (Schéma I-61).

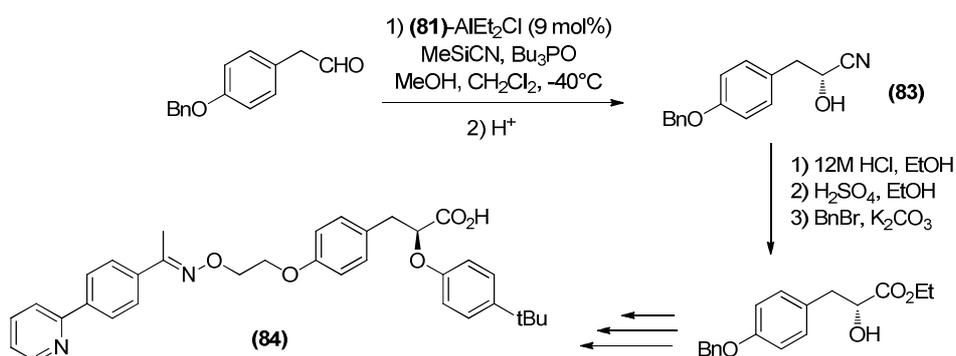


Schéma I-61. Synthèse d'un antihyperglycémique

En s'inspirant du travail de Shibasaki, Nájera a synthétisé un complexe d'aluminium **(85)** portant le ligand BINOLAM dans le but d'obtenir des catalyseurs recyclables pour la

⁹⁹ Takamura, M.; Yanagisawa, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1118.

silylcyanation d'aldéhydes (**Schéma I-62**).^{100,101} L'utilisation de 10 mol % de complexe (**85**) formé in situ et de 40 mol% d'oxyde de triphénylphosphine permet de préparer une série de cyanhydrines avec des rendements de 45-99% et des e.e. de 66-98%.

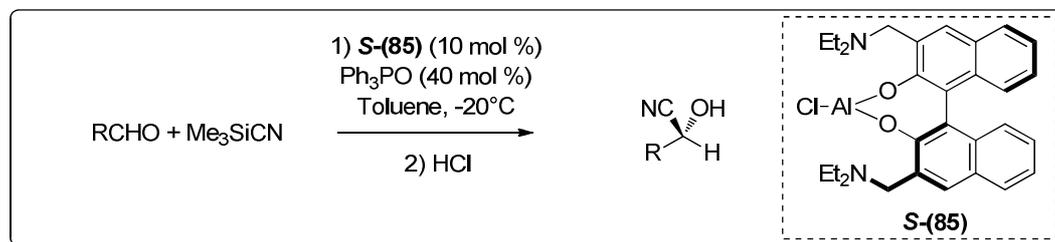


Schéma I-62. Silylcyanation par un complexe BINOLAM-AlCl

Nájera et Saá ont aussi étudié l'utilisation du complexe (**85**) pour l'addition de cyanofomate de méthyle sur les aldéhydes.¹⁰² L'utilisation de 10 mol % de ce complexe, sans additif, permet de transformer les aldéhydes aromatiques et aliphatiques avec des rendements de 95-98% et des e.e. de 54-82%. Cette modification requiert 3-4 équivalents d'agent de cyanation. Les auteurs proposent que le catalyseur est bifonctionnel et que le groupement diéthylamino agit comme une base pour coordiner HCN généré in situ (**Schéma I-63**).

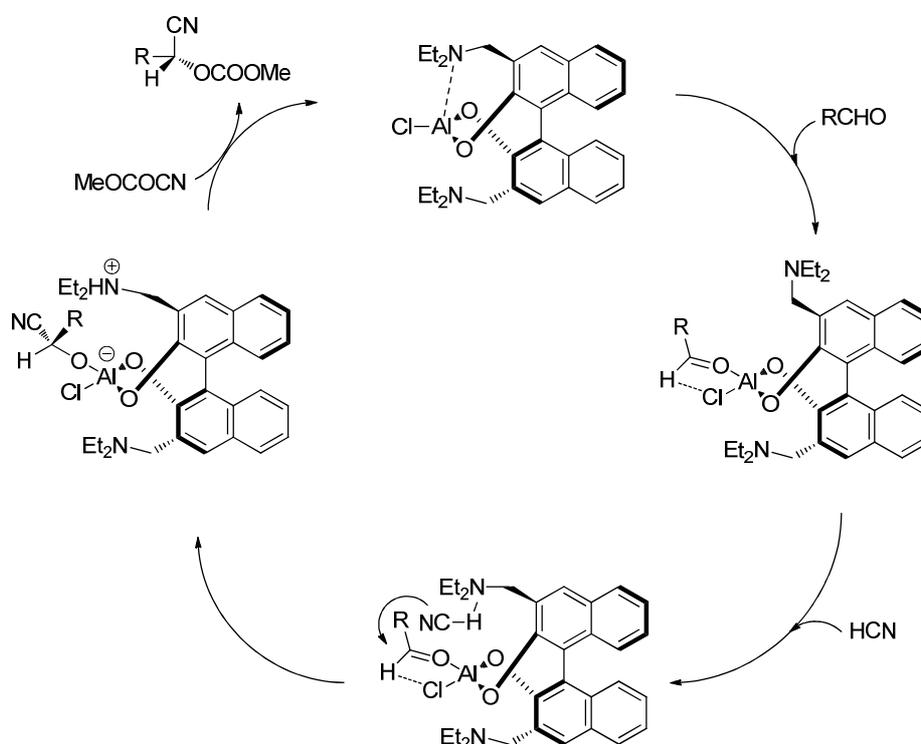


Schéma I-63. Cycle catalytique proposé par Nájera

¹⁰⁰ Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2589.

¹⁰¹ Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10487.

¹⁰² (a) Casas, J.; Baeza, A.; Sansano, J. M.; Nájera, C.; Saá, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 197. (b) Baeza, A.; Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1949.

Shibasaki a développé un complexe bimétallique (**86**) comme catalyseur asymétrique pour l'addition de Michael¹⁰³ (Schéma I-64). Le groupe de Feng a ensuite reporté que l'utilisation de celui-ci en présence d'un cocatalyseur tel que la cinchonine permet de catalyser l'addition asymétrique de cyanofomate d'éthyle sur les aldéhydes.¹⁰⁴ Il a ainsi été montré que l'utilisation de 10% du complexe (**86**) dérivé du BINOL, d'aluminium triisopropoxyde et *n*-butyl lithium avec 10 mol % de cinchonine (**67a**) donne un e.e. de 75% lors de la cyanation du benzaldéhyde. Plusieurs additifs ont été testés mais aucun ne permet d'atteindre la sélectivité du système reporté avec la cinchonine (**67a**).

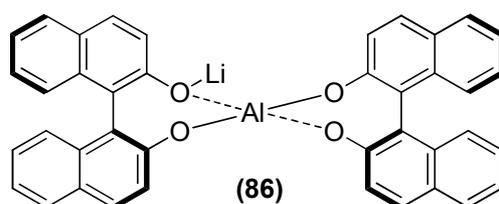


Schéma I-64. Complexe bimétallique Lithium-Aluminium basé sur les ligands BINOL

Enfin, Pu et ses collaborateurs ont développé une synthèse en une étape du ligand (**87**) à partir du BINOL énantiomériquement pur.¹⁰⁵ La réaction du ligand (**87**) avec le chlorure de diméthylaluminium conduit à un catalyseur qui permet d'atteindre des e.e. de 74-98% pour la silylcyanation d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques avec un rendement de 65-94% (Schéma I-65).

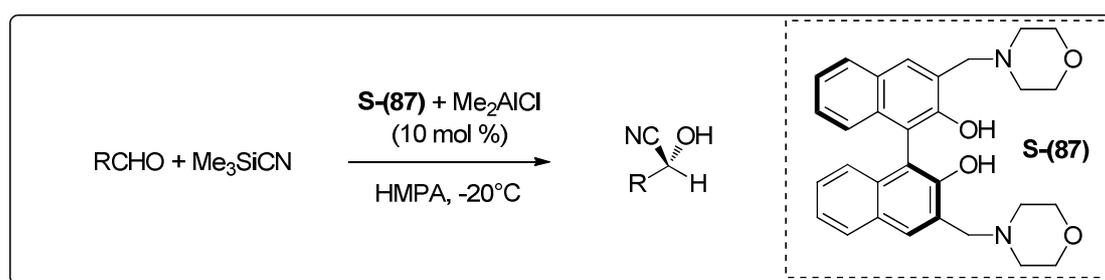


Schéma I-65. Silylcyanation par le complexe de Pu

2.3. Les terres rares

Les équipes de recherche se sont aussi orientées vers la mise au point de catalyseurs plus réactifs et sélectifs applicables sur une large gamme de substrats carbonylés. Dans cette optique, l'apport des terres rares a été essentiel.

¹⁰³ Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T.; Iida, T. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1027.

¹⁰⁴ Gou, S.; Wang, J.; Liu, X.; Wang, W.; Chen, F.-X.; Feng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 343.

¹⁰⁵ (a) Qin, Y.-C.; Liu, L.; Pu, L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2381. (b) Qin, Y.-C.; Liu, L.; Pu, L.; Sabat, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9335.

Ce sont les auxiliaires chiraux dérivés du *D*-glucose qui ont été le plus fréquemment utilisés et associés aux lanthanides pour catalyser la silylcyanation de fonctions C=O. Ainsi, Shibasaki a transformé de nombreuses cétones en présence de catalyseurs à base de gadolinium et de samarium avec des énantiosélectivités souvent élevées^{106,107} (**Schéma I-66**).

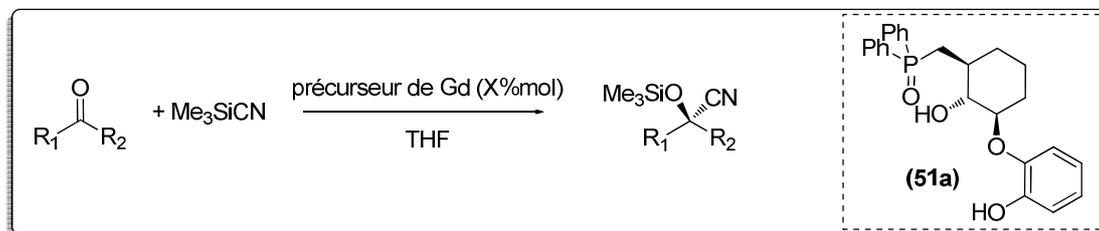


Schéma I-66. Réaction de silylcyanation sur différents substrats cétoniques

Dans le cas du Gadolinium, Shibasaki a testé plusieurs cétones et obtenu des cyanhydrines silylés avec des rendements de 85-97% et des e.e. de 62-97% (**Schéma I-67**). Shibasaki a ensuite utilisé le complexe de samarium analogue pour la synthèse d'un intermédiaire chiral d'intérêt et a obtenu une induction asymétrique de 84%.

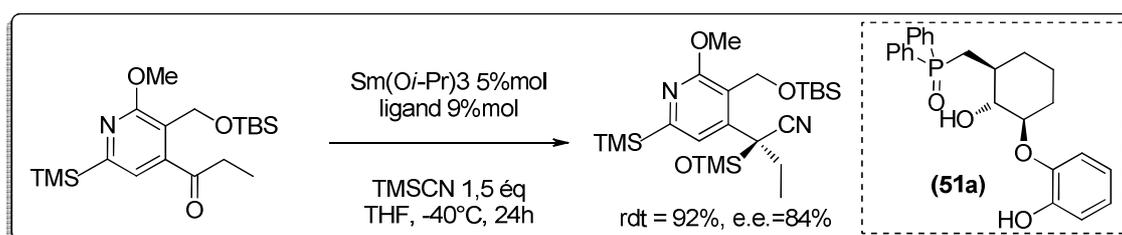


Schéma I-67. Ligand dérivé du *D*-glucose appliqué dans le silylcyanation asymétrique

Au cours de ces travaux, il a en particulier été montré que le rapport métal/ligand était essentiel pour des performances optimales des catalyseurs. En effet, il a été montré qu'une quantité insuffisante de ligand conduisait à une mauvaise sélectivité et à de plus faibles vitesses de réaction. Grâce à la spectroscopie de masse, des entités de masse assez élevée ont été détectées. Elles ont été attribuées à des complexes bimétalliques (**Schéma I-68**). Sur ce schéma, l'activation du composé carbonylé par le métal acide de Lewis est représentée tout comme celle du TMSCN par une base de Lewis présente sur les chaînes latérales du ligand. L'ion cyanure complexé sur le deuxième centre métallique s'additionnera sur le composé carbonylé.

¹⁰⁶ Kato, N.; Tomita, D.; Maki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6128.

¹⁰⁷ Yabu, K.; Masumoto, S.; Yamasaki, S.; Hamashima, Y.; Kanai, M.; Du, W.; Curran, D. P.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9908.

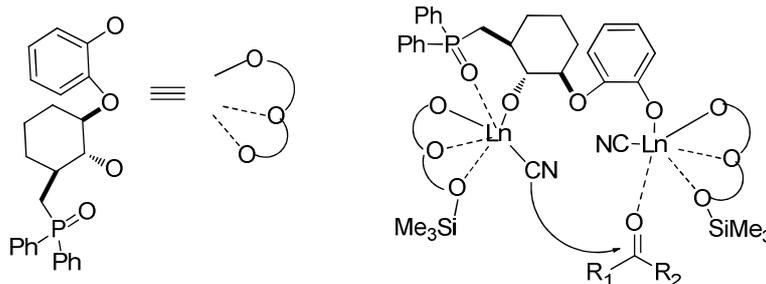


Schéma I-68. Complexe bimétallique pendant l'étape énantiodyscriminante

D'autres exemples ont été décrits et ils illustrent tout le potentiel de généralisation de la procédure de silylcyanation énantiodyscriminante.

2.4. Conclusion

A l'image des systèmes catalytiques monofonctionnels, les catalyseurs bifonctionnels utilisés dans cette seconde partie pour assister la réaction de silylcyanation asymétrique de divers substrats sont principalement issus de l'association des métaux de la gauche avec des ligands chiraux oxygénés et/ou azotés tels que les diols, les bases de Schiff de symétrie C_1 ou C_2 , les binols et les *N*-oxydes. Ces systèmes se distinguent par la présence à la fois d'un acide de Lewis qui permet d'activer le substrat et d'une base de Lewis intra ou intermoléculaire qui permet d'activer le réactif. Bien que les temps de réaction soient moins longs, ces systèmes requièrent souvent des charges catalytiques trop importantes ou des charges d'additif parfois excessives. Toutefois, ces systèmes catalytiques bifonctionnels s'avèrent beaucoup plus réactifs et sélectifs pour la transformation de cétones.

C. La cyanation asymétrique catalysée par des complexes supportés

A ce jour, peu de publications font références à des systèmes catalytiques supportés pour l'addition asymétrique de TMS-CN sur les aldéhydes et les cétones. Les rares systèmes décrits sont basés sur l'utilisation de ligands base de Schiff de type Salen et de type PyBOX.

Afin d'augmenter les activités catalytiques des catalyseurs homogènes basés sur les ligands de type Salen et leur recyclabilité, les complexes ont été immobilisés sur une surface. Ainsi, le groupe de Kim a tenté d'immobiliser des catalyseurs basés sur les complexes (24) et (26) et a synthétisé des complexes de titane lié de façon covalente avec une surface de silice

mésoporeuse de type MCM-41 ou avec un gel de silice standard.¹⁰⁸ Les catalyseurs ont d'abord été supportés sur MCM-41 de deux façons différentes. La première a consisté à former une liaison covalente entre la position 5 du salicyaldéhyde et la surface pour donner les complexes **(90a)** et **(89a)** (Schéma I-69).

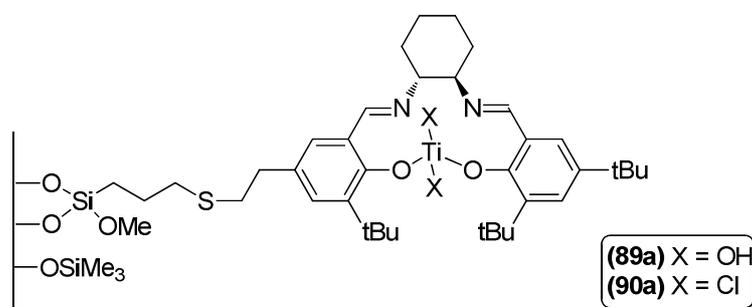


Schéma I-69. Complexes supportés sur MCM-41

La deuxième série de complexes a consisté à lier le titane à l'oxygène de la surface pour aboutir aux complexes **(88b)**, **(89b)**, **(90b)** ou au complexe **(91b)** par liaisons hydrogènes (Schéma I-70). Ces complexes ont été utilisés en silylcyanation asymétrique du benzaldéhyde pour aboutir au mandélonitrile silylé avec des conversions de 23-40% et des e.e. de 43-89%. Le gel de silice a aussi été utilisé mais n'a pas permis d'améliorer la sélectivité et le rendement.

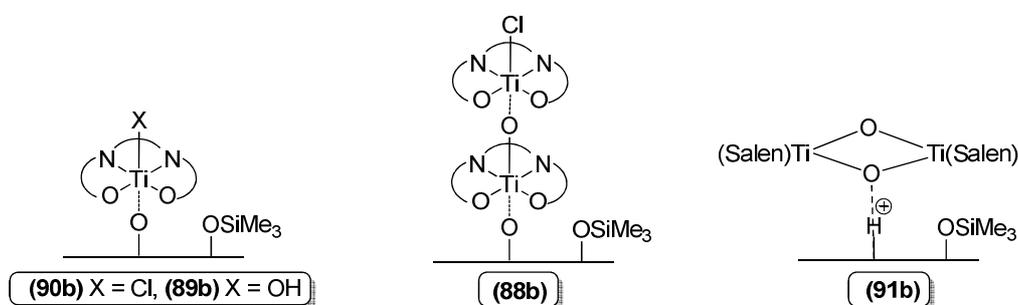


Schéma I-70. Complexes supportés sur MCM-41

La première voie de synthèse énoncée auparavant a aussi été utilisée par Gigante et Corma pour supporter le complexe de vanadium (**44**) sur la silice.¹⁰⁹ Il a été montré que ces complexes permettaient l'addition asymétrique de TMSCN sur le benzaldéhyde avec un e.e. de 63% et que la silice était un meilleur support que le MCM-41.

Concernant les ligands de type PyBOX, Moberg a développé des complexes d'ytterbium de polymères supportés basés sur ces ligands (**92**) pour la silylcyanation

¹⁰⁸ Kim, J. H.; Kim, G. J. *Catal. Lett.* **2004**, 92, 123.

¹⁰⁹ Baleizao, C.; Gigante, B.; Garcia, H.; Corma, A. *J. Catal.* **2003**, 215, 199.

asymétrique de benzaldéhyde (**Schéma I-71**).¹¹⁰ Elle a montré qu'en utilisant 10 mol % de YbCl_3 et 20 mol % de ligand, le mandélonitrile silylé était obtenu avec un rendement de 89% et un e.e. de 81% après 30 minutes. La recyclabilité du système a aussi été testée et l'énantiosélectivité reste constante après quatre cycles consécutifs.

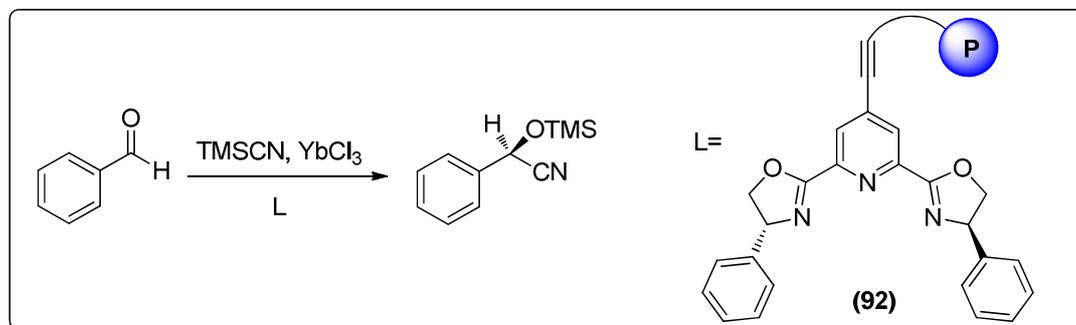


Schéma I-71. Complexes supportés basés sur les ligands type PyBOX

En conclusion, les catalyseurs supportés ont été très peu développés pour la silylcyanation de dérivés carbonylés. L'ancrage de complexe via un espaceur silice et le greffage direct par réaction avec des silanols de surface ont donné accès à des catalyseurs sélectifs avec des e.e. en produit de silylcyanation pouvant atteindre 89%.

¹¹⁰ Lundgren, S.; Lutsenko, S.; Jonsson, C.; Moberg, C. *Org. Lett.* **2003**, 20, 3663.

CHAPITRE II : PARTIE SYNTHÈSE
SYNTHÈSES DE COMPLEXES MOLÉCULAIRES
ET SUPPORTÉS

Chapitre II. Partie synthèse

A. Synthèses et caractérisations des ligands

1. Choix des ligands

De nombreux systèmes catalytiques, comportant différentes familles de ligands chiraux, ont été décrits dans la littérature et utilisés avec succès en silylcyanation asymétrique. C'est notamment le cas des ligands, d'une part, de type base de Schiff de symétrie C_1 ^{39,40} et C_2 ^{44,45} et d'autre part, des diamines *N*-sulfonyles.⁵⁸ Au vu de l'aptitude de ces familles de ligands à induire l'asymétrie en silylcyanation, il nous a semblé intéressant de chercher à combiner une base de Schiff et un groupement *N*-sulfonyle pour former un panel de nouveaux ligands afin d'explorer leur potentiel en silylcyanation asymétrique.

A partir de l'examen de la littérature, nous avons identifié un squelette de ligand constitué de trois parties qui peuvent être aisément modulées et conduire à une large gamme de ligands chiraux (**Schéma II-1**).

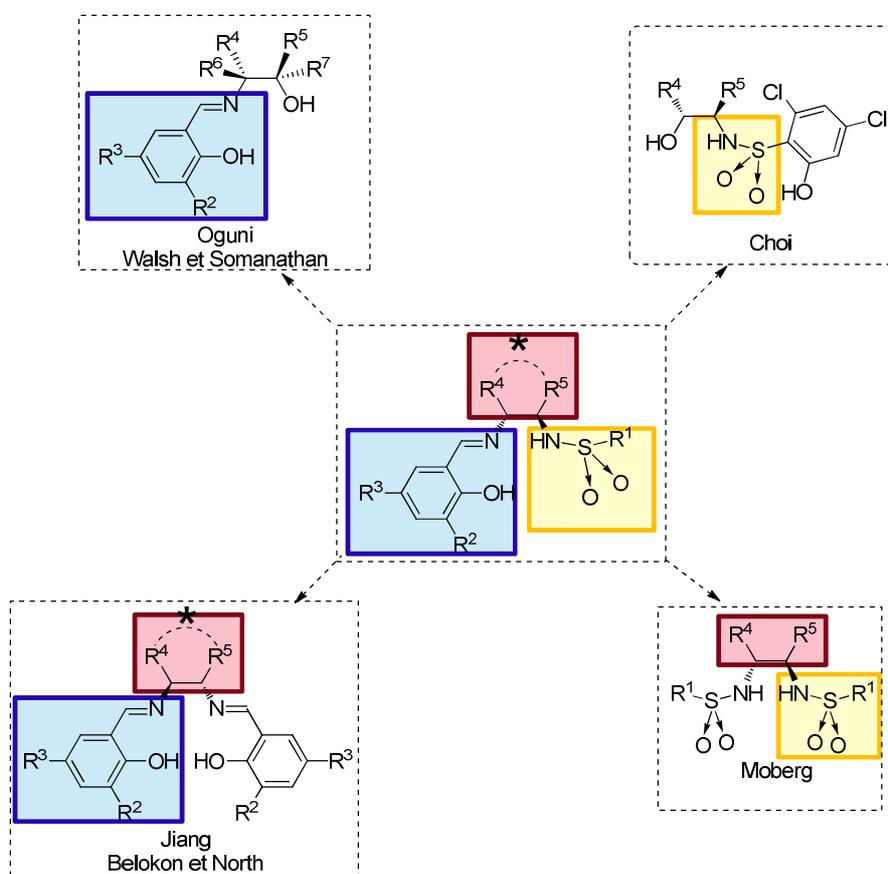


Schéma II-1. Ligands ciblés par combinaison de trois unités clés

Ce type de ligands, combinant une diamine chirale, un salicylaldéhyde et un sulfonamide a déjà été décrit par Walsh¹¹¹ en 1998. Toutefois, il a été très peu utilisé en catalyse asymétrique et son potentiel n'a pas été étudié en silylcyanation asymétrique. Ainsi, nous avons choisi de synthétiser un panel de tels ligands en faisant varier les substituants R^1 , R^2 , R^3 , R^4 et R^5 (Schéma II-2) dans le but d'optimiser un système catalytique de silylcyanation de dérivés carbonylés.

2. Nomenclature des ligands

Les ligands que nous souhaitons développer porteront la dénomination de PISA pour « Phénolato-Imino-SulfoAmide ». Nous adopterons la terminologie suivante : **(S,S)-PISA (X,Y,Z)** ou **(R,R)-PISA (X,Y,Z)** dans laquelle (S,S) ou (R,R) représenteront la chiralité de la diamine, et les lettres X, Y et Z feront référence aux trois parties du ligand à savoir X pour la diamine chirale, Y pour le résidu sulfonamide et Z pour le groupement salicylaldimine (Schéma II-2).

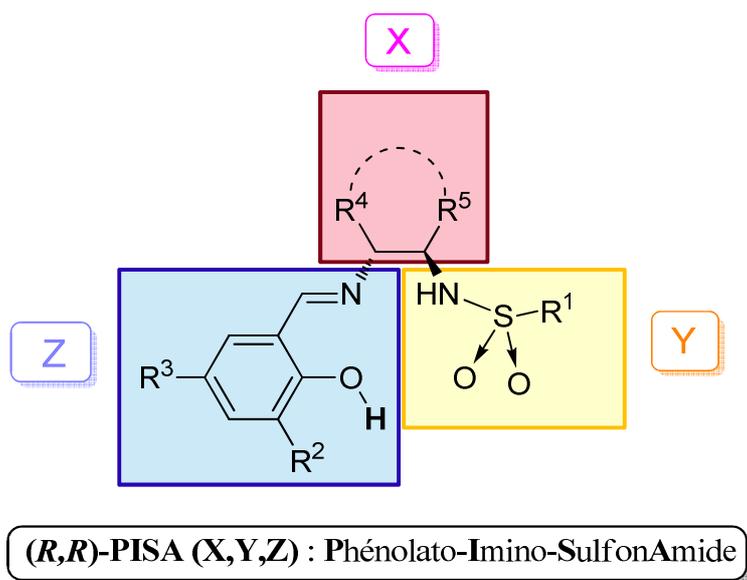


Schéma II-2. Structure des ligands PISA

Dans le **tableau II-1** sont réunies toutes les possibilités de variation de ligands qui ont été réalisées dans ce travail. Deux diamines chirales, dix sulfonamides et quatorze salicylaldimines ont été utilisés pour la synthèse. Ces modifications ont conduit à plus de 40 ligands qui ont été évalués dans la réaction de silylcyanation asymétrique de dérivés carbonylés.

¹¹¹ Balsells, J.; Majored, L.; Phillips, M.; Ortega, F.; Aguirre, G.; Somanathan, R.; Walsh, P.J. *Tetrahedron Asymmetry*. **1998**, 9, 4135.

Diamine (X)		Sulfonamide (Y)		Salicylaldimine (Z)		
N°	Diamine	N°	R ¹	N°	R ²	R ³
1	Diaminocyclohexane	1	<i>p</i> -tolyle	1	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu
2	Diphényléthylènediamine	2	1-naphtyle	2	H	H
		3	2-naphtyle	3	OMe	H
		4	<i>p</i> -nitrophényle	4	H	OMe
		5	<i>m</i> -nitrophényle	5	H	Br
		6	<i>o</i> -nitrophényle	6	<i>t</i> -Bu	H
		7	2,4,6-triisopropylphényle	7	H	<i>t</i> -Bu
		8	(<i>R</i>)-camphre	8	<i>N</i> -CH ₂ -morpholine	<i>t</i> -Bu
		9	(<i>S</i>)-camphre	9	<i>t</i> -Bu	NO ₂
		10	CF ₃	10	1-adamantyle	<i>t</i> -Bu
				11	Me ₂ CPh	<i>t</i> -Bu
				12	CPh ₃	<i>t</i> -Bu
				13	H	NO ₂
				14	SiPh ₃	Me

Tableau II-1. Les différents fragments utilisés en synthèse des ligands

3. Synthèse générale des ligands chiraux

La synthèse de ces ligands a été effectuée en deux étapes selon la méthode décrite par Walsh en 1998 et consiste à effectuer une monosulfonation sélective sur une diamine chirale suivie d'une condensation avec un salicylaldéhyde (**Schéma II-3**). Cette méthodologie permet de former tout un panel de ligands PISA dans lesquels des groupes imine, phénol et sulfonamide pourront être combinés pour rechercher la sélectivité la plus élevée en silylcyanation.

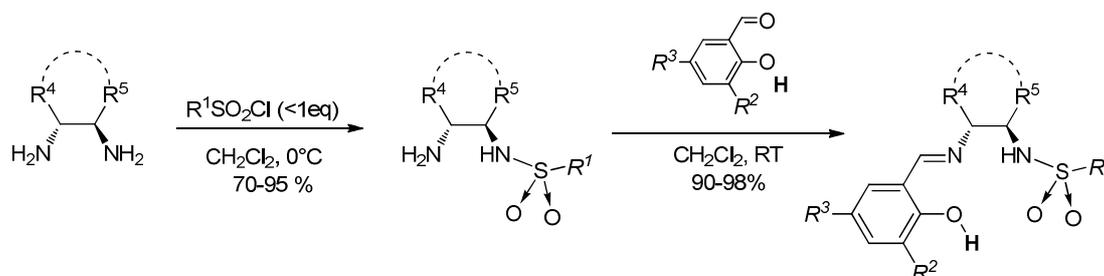


Schéma II-3. Synthèse générale des ligands

Afin de réaliser une monosulfonation sélective, il est nécessaire de contrôler l'addition du chlorure de sulfonyle sur la diamine chirale en maintenant la température à 0°C, et en utilisant un large excès de diamine. Dans ces conditions et après purification, les amino-sulfonamides sont obtenus avec de bons rendements (70 à 95%). Lorsque la diamine est utilisée en quantité stœchiométrique, une quantité non négligeable de bis(sulfonamide) se forme (10%). En raison du coût des diamines chirales, l'excès d'amine pourrait être recyclé sous forme de sel mais nous n'avons pas réalisé un tel recyclage. Ensuite, la condensation d'un équivalent d'amino-sulfonamide et d'un équivalent de salicylaldéhyde en présence de

sulfate de magnésium à température ambiante dans le dichlorométhane permet de former les ligands qui sont isolés après purification et recristallisation dans l'éthanol avec de très bons rendements (90-98%).

4. Caractérisation des ligands

Tous les ligands synthétisés ont été caractérisés par RMN¹H, ¹³C, par Infra-Rouge et analysé par analyse centésimale. Le ligand (*R,R*)-PISA (**1,1,1**), qui est notre ligand de référence, a été obtenu par condensation du 3,5-ditertbutyl-2-hydroxybenzaldéhyde et de l'aminosulfonamide issu de la réaction du (*R,R*)-diaminocyclohexane et du chlorure de *p*-toluène-sulfonyle (**Schéma II-4**). Le rendement de cette étape est très bon (98%).

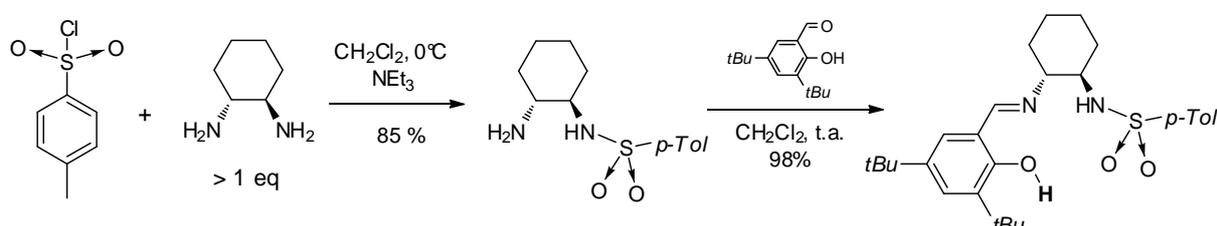


Schéma II-4. Synthèse du ligand (*R,R*)-PISA (1,1,1**)**

En RMN, nous avons identifié les signaux caractéristiques qui nous serviront de référence lors des études ultérieures de la complexation du ligand et notamment par RMN¹H (**Figure II-1**).

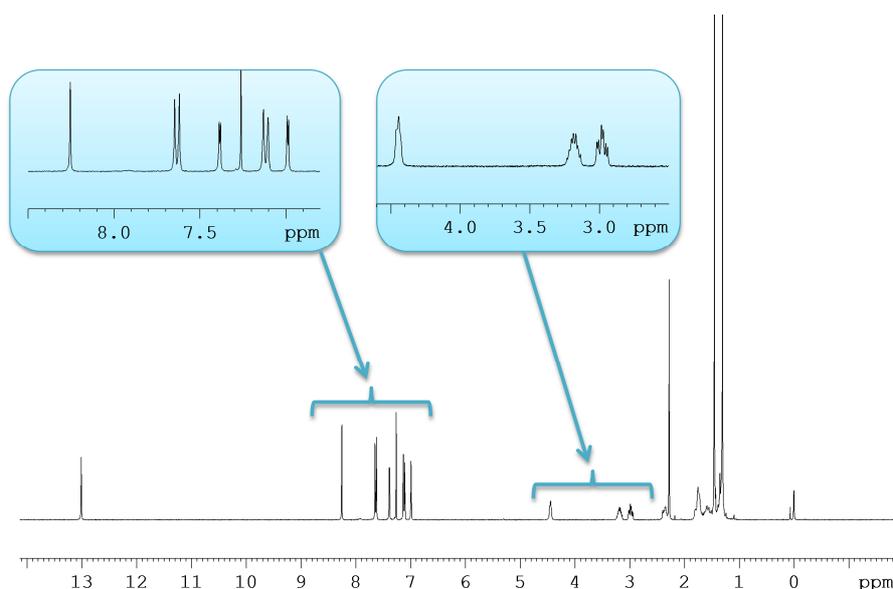


Figure II-1. Spectre RMN¹H du ligand (*R,R*)-PISA (1,1,1**) (CDCl₃, 300MHz, 297K)**

Les signaux correspondants au ligand ont été attribués, notamment à 2.95 ppm (CH-NHSO₂), 3.15 ppm (CH-N=C), 4.45 ppm (NH), 8.25 ppm (CH=N) et 13 ppm (OH). Tous les

ligands synthétisés donnent ces signaux caractéristiques en RMN. Nous avons aussi été en mesure d'identifier les signaux du groupement tosylo (7.15 et 7.65 ppm), les signaux de la salicylaldimine (6.95 et 7.40 ppm), les deux signaux correspondants aux groupes *t*-Bu (1.28 et 1.49 ppm) et ceux du résidu cyclohexyle (2.40-2.30 et 161-1.20).

Par RMN¹³C (**Figure II-2**), tous les signaux caractéristiques du ligand (*R,R*)-PISA (**1,1,1**) ont été attribués et correspondent au produit désiré. En particulier, les signaux à 168.8 ppm (CH=N), 158.0 ppm (C-OH), 71.9 ppm (CH-N) et 57.5 ppm (CH-NH). Concernant les autres signaux, les signaux des carbones des groupes *t*-Bu sont présents dans la zone 20-40 ppm et les signaux aromatiques du tosylo et du salicylaldéhyde dans la zone 115-145 ppm.

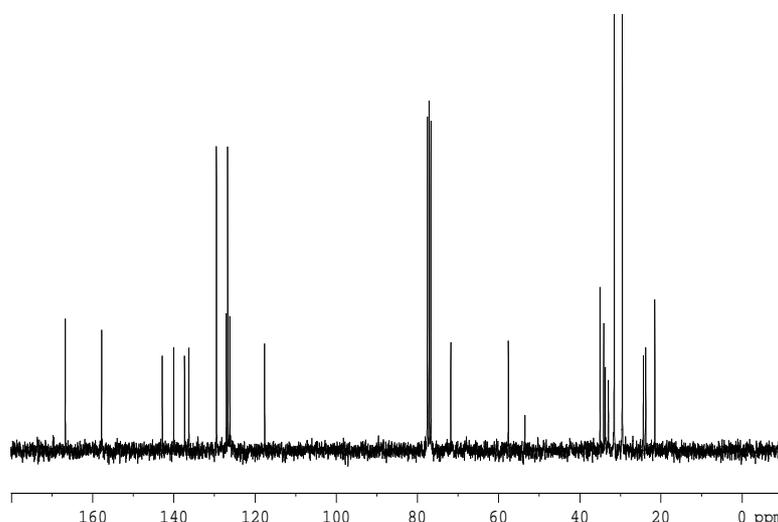


Figure II-2. Spectre RMN¹³C du ligand (*R,R*)-PISA (1,1,1**) (CDCl₃, 75MHz, 297K)**

Enfin, nous nous sommes intéressés à la caractérisation du ligand (*R,R*)-PISA (**1,1,1**) par spectroscopie Infra-Rouge (**Figure II-3**).

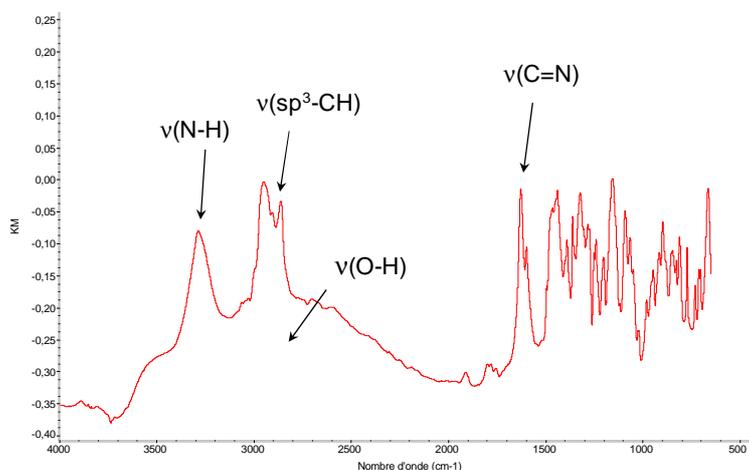


Figure II-3. Spectre IR du ligand (*R,R*)-PISA (1,1,1**) (KBr)**

Nous avons identifié les principaux signaux et notamment le signal du phénoxy avec la bande large vers 3000 cm^{-1} , la présence du NH avec la bande de vibration à 3300 cm^{-1} et la présence de l'imine avec la bande de vibration à 1626 cm^{-1} .

B. Synthèse de complexes d'aluminium moléculaires

1. Introduction

Les complexes à base d'aluminium constituent une classe importante de catalyseurs appliquée en silylcyanation de substrats carbonylés. Ainsi, dans la littérature, de nombreux systèmes catalytiques à base d'aluminium coordonné par un ligand chiral de type $\text{Al}(\text{L}^*)\text{X}$ (**Schéma II-5**) ont été utilisés avec succès en silylcyanation asymétrique d'aldéhydes et de cétones.

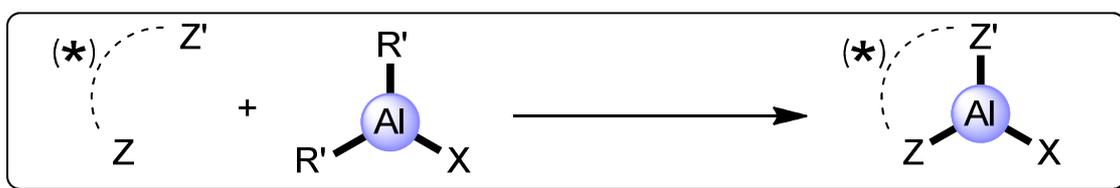


Schéma II-5. Schéma général d'accès aux complexes $\text{Al}(\text{L}^*)\text{X}$

Parmi les complexes $\text{Al}(\text{L}^*)\text{X}$, décrits dans la partie bibliographie, les catalyseurs bifonctionnels de Sibasaki portant des ligands issus de diols chiraux⁹⁵ (*D*-glucose **(1)**) sont particulièrement performants. Shibasaki a aussi décrit des systèmes bifonctionnels basés sur des ligands de type BINOL.⁹⁸ Le complexe **(2)** est un exemple. Une autre famille importante de catalyseurs à l'aluminium est basée sur des ligands du type base de Schiff de symétrie C_2 et notamment les ligands Salen⁶² comme le complexe **(3)** (**Schéma II-6**).

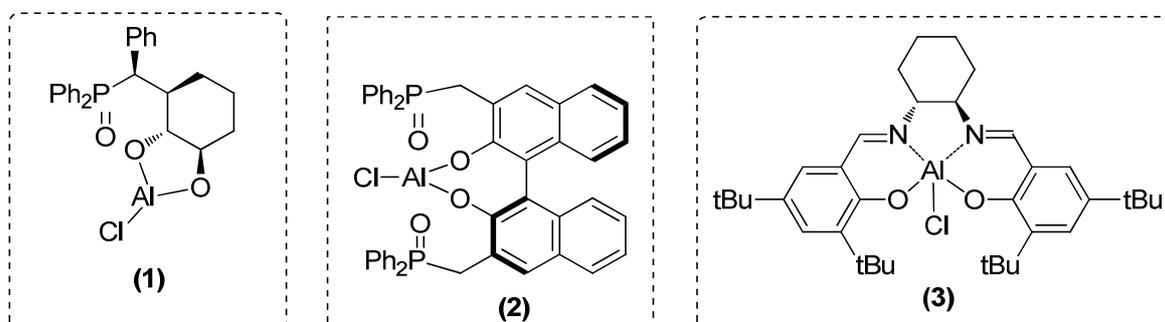


Schéma II-6. Exemples de catalyseurs $\text{Al}(\text{L}^*)\text{X}$

Dans ce contexte, nous avons cherché à préparer les complexes $\text{Al}[(R,R)\text{-PISA}(\text{X},\text{Y},\text{Z})](\text{X}')$ issus de la réaction des ligands $(R,R)\text{-PISA}(\text{X},\text{Y},\text{Z})$ avec un précurseur métallique $\text{AlX}_2\text{X}'$ (**Schéma II-7**).

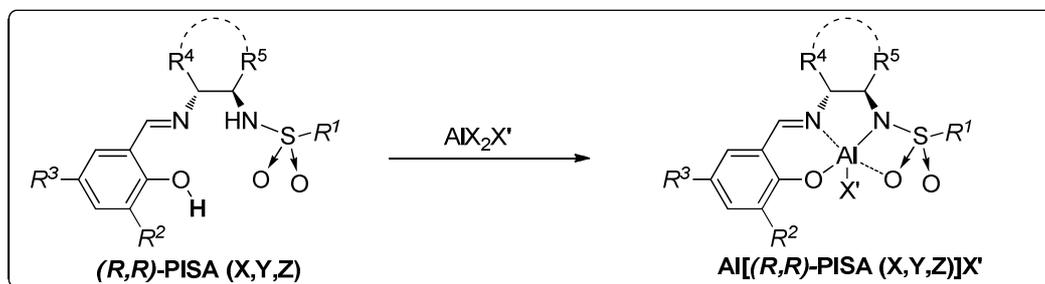


Schéma II-7. Synthèse de complexes $\text{Al}[(R,R)\text{-PISA}(\text{X},\text{Y},\text{Z})](\text{X}')$

Un catalyseur de ce type a déjà été décrit par le groupe de Wu¹¹² qui a reporté la synthèse d'un complexe par réaction du triméthylaluminium (AlMe_3) avec le ligand racémique **PISA (1,1,1)** à 100°C pendant 36 h dans le toluène (**Schéma II-8**). Ce complexe a été appliqué à la polymérisation du L-lactide par ouverture de cycle.

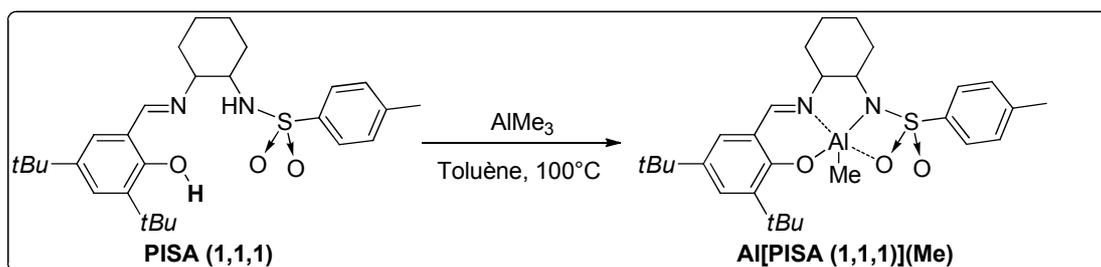


Schéma II-8. Synthèse de $\text{Al}[\text{PISA}(\text{1,1,1})](\text{Me})$ de Wu

Wu a montré que la température réactionnelle a une importance considérable dans la formation du complexe désiré. En effet, si la température est inférieure à 50°C , seul un groupement méthyle d' AlMe_3 réagit pour aboutir au complexe diméthylaluminium qui est le produit majoritaire. Wu a pu déterminer la structure du complexe $\text{Al}[\text{PISA}(\text{1,1,1})](\text{Me})$ par radiocristallographie. La structure est une pyramide base carrée déformée avec le groupe méthyle en position apicale et deux atomes d'oxygène et deux atomes d'azote constituent la base de la pyramide. Ceci illustre la contribution du groupement sulfonamide en coordination.

Pour la synthèse des différents complexes moléculaires, nous avons choisi d'utiliser deux organoaluminiques : le chlorure de diéthylaluminium (AlEt_2Cl) et le triéthylaluminium (AlEt_3) qui ont tous deux l'avantage d'être commerciaux, ce qui rend la synthèse plus aisée.

¹¹² Wu, J.; Pan, X.; Tang, N.; Lin, C. C. *European Polymer Journal*.**2007**, 43, 5040.

2. Complexes Al[(*R,R*)-PISA (X,Y,Z)](Et)(Cl)

Pour la première famille de complexes, nous avons fait réagir les ligands (*R,R*)-PISA (X,Y,Z) et le chlorure de diéthylaluminium (Schéma II-9).

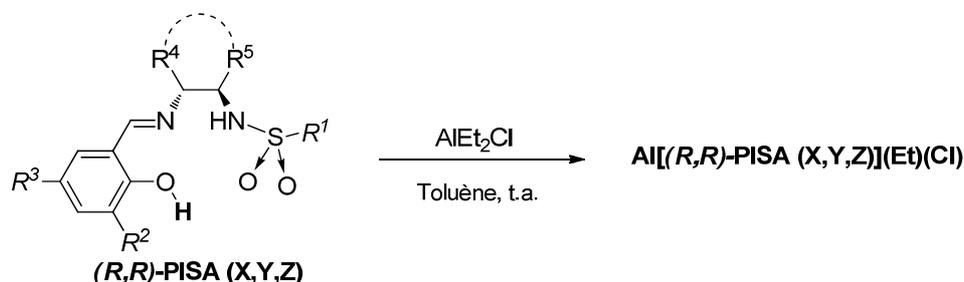


Schéma II-9. Synthèse des complexes Al[(*R,R*)-PISA (X,Y,Z)](Et)(Cl)

Dans le cas du ligand (*R,R*)-PISA (1,1,1), la synthèse du complexe d'aluminium a été suivie par RMN¹H et nous avons observé l'apparition de deux séries de signaux. La réaction a été réalisée par combinaison d'un équivalent de ligand et un équivalent de chlorure de diéthylaluminium à température ambiante dans le toluène (Schéma II-10).

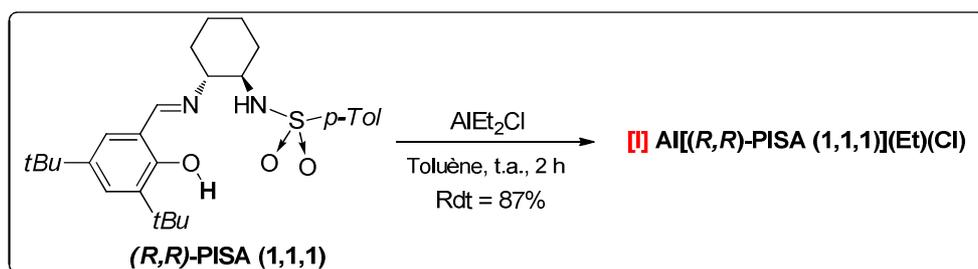


Schéma II-10. Synthèse du complexe Al[(*R,R*)-PISA (1,1,1)](Et)(Cl)

Le produit formé est isolé par précipitation au pentane (Rdt = 87%) et caractérisé par RMN. Le spectre RMN¹H du complexe (Figure II-4) confirme bien la présence de deux séries de signaux en rapport 1:1 dans le benzène (C₆D₆). En effet, nous avons observé un dédoublement des signaux représentatifs du ligand. Nous avons pu attribuer les signaux à 7.7 et 8.1 ppm à deux fonctions imines (CH=N), les deux signaux sous forme de doublets à 4.6 et 4.7 ppm à deux groupes NH, les signaux à 3.5 et 3.7 ppm (CH-N=C), les signaux à 2.8 et 3.2 ppm (CH-NHSO₂), les signaux à 1.8 et 1.9 ppm (CH₃ des tosyles) et les signaux à 1.26, 1.28, 1.61 et 1.67 ppm (*t*-Bu). Nous avons aussi constaté la disparition du signal du proton phénolique à 13 ppm montrant ainsi la formation de « ArO-Al ».

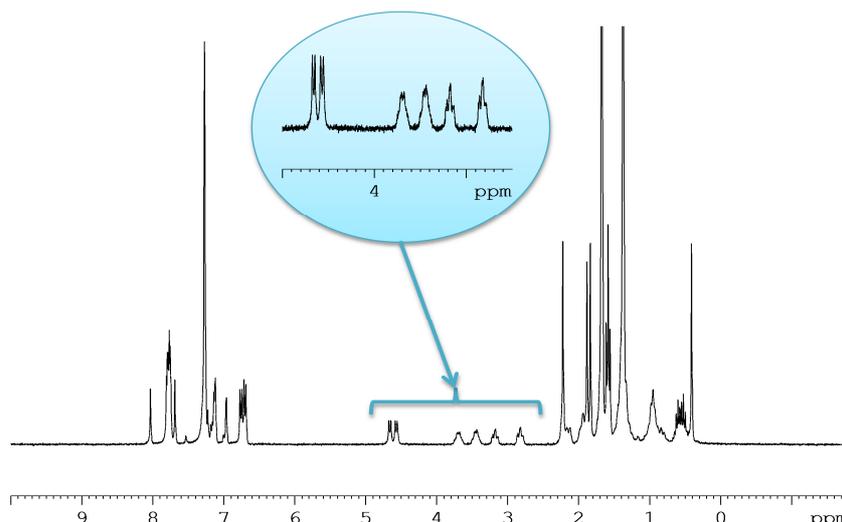


Figure II-4. RMN¹H du complexe Al[(*R,R*)-PISA (1,1,1)](Et)(Cl) (C₆D₆, 300MHz, 297K)

Nous avons aussi observé que dans le dichlorométhane, le rapport des deux composés est différent avec un rapport 0.6 : 1. (**Figure II-5**). Nous avons pu attribuer les signaux à 8.0 et 8.2 ppm aux fonctions imines (CH=N), les deux signaux sous forme de doublets à 4.7 et 5.0 ppm à deux groupes NH, les signaux à 3.4 et 3.6 ppm (CH-N=C et CH-NHSO₂), les signaux à 2.2 et 2.3 ppm (CH₃ des tosyloxy) et les signaux à 1.0, 1.0 et 0.2 ppm aux protons du fragment éthyle de l'aluminium. Par ailleurs, le spectre est moins bien résolu ce qui peut être indicatif de la coexistence d'espèces en équilibre dans le CD₂Cl₂.

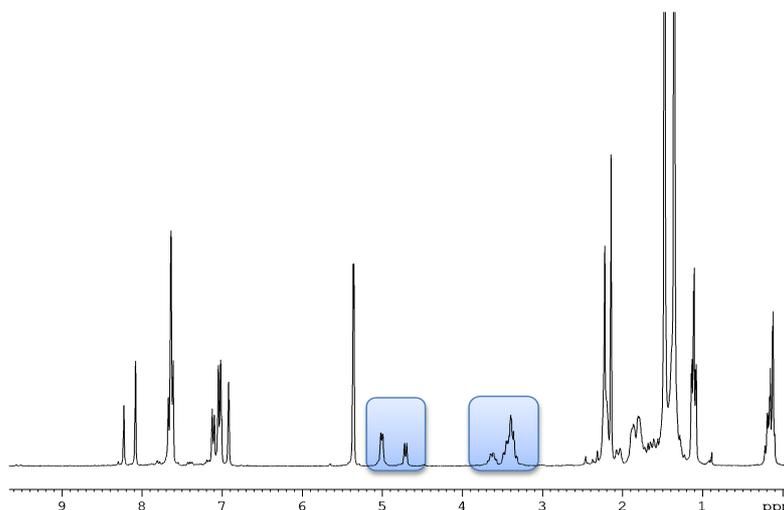


Figure II-5. RMN¹H du complexe Al[(*R,R*)-PISA (1,1,1)](Et)(Cl) (CD₂Cl₂, 300MHz, 297K)

Le spectre RMN¹³C du complexe (**Figure II-6**) confirme la présence de deux complexes avec deux séries de signaux à 173.6 et 174.6 ppm (CH=N), 160.9 et 161.0 ppm (C-O-Al), 68.7 et 70.3 ppm (CH-N=C), 56.2 et 57.5 ppm (CH-NHSO₂) et les signaux à 6 et 8 ppm correspondants aux protons du groupe éthyle de l'aluminium.

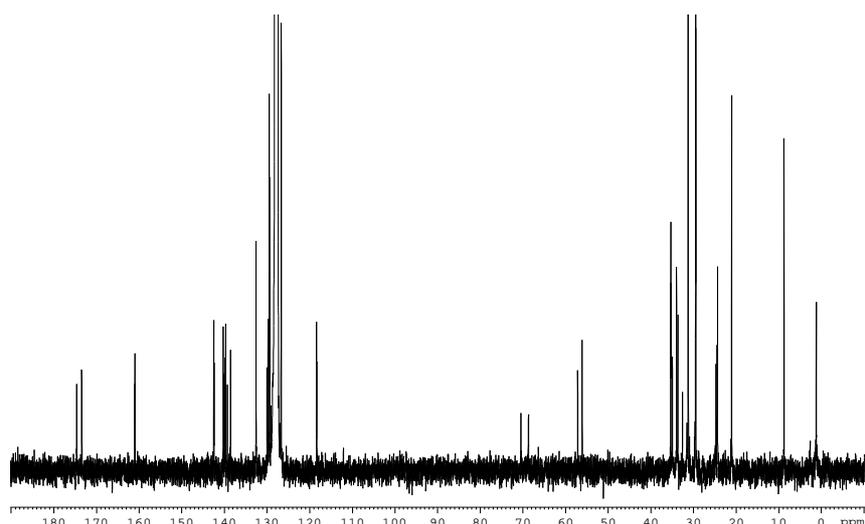


Figure II-6. RMN¹³C du complexe Al[(*R,R*)-PISA (1,1,1)](Et)(Cl) (C₆D₆, 75MHz, 297K)

Le spectre COSY de ce complexe (Figure II-7) montre la présence des corrélations ¹H-¹H attendues, d'une part, entre un NH (4.7 ppm) et deux CH (CH-NHSO₂ à 2.9 ppm et CH-N=C à 3.5 ppm) et d'autre part entre un second NH (4.7 ppm) et deux autres CH (CH-NHSO₂ à 2.6 ppm et CH-N=C à 3.3 ppm).

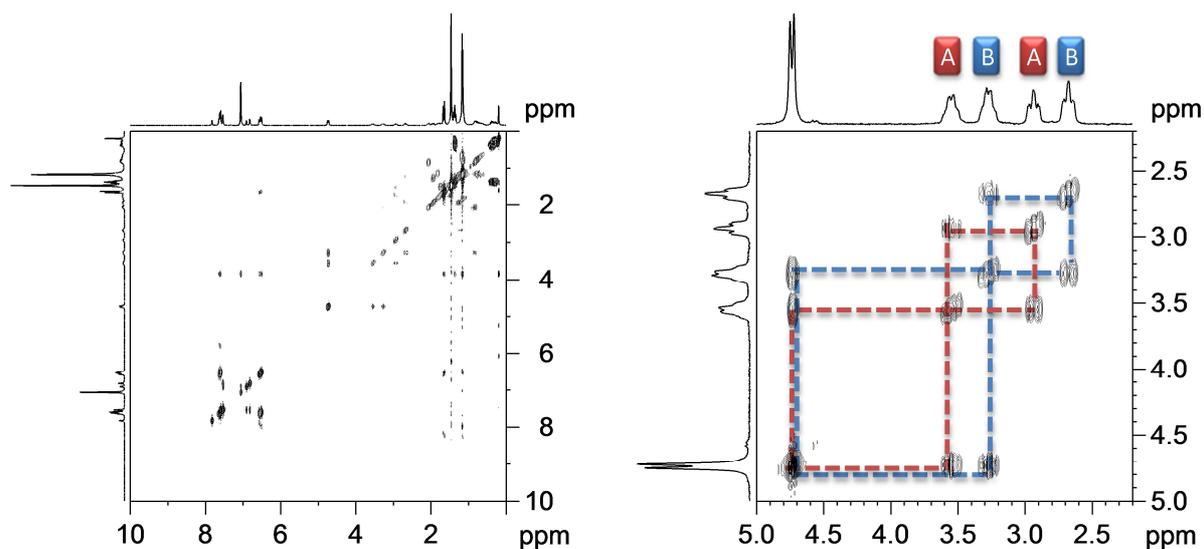


Figure II-7. RMN ¹H-¹H du complexe Al[(*R,R*)-PISA (1,1,1)](Et)(Cl) (C₆D₆, 300MHz, 297K)

L'enregistrement du spectre Infra-Rouge (Figure II-8), montre la présence de la fonction NH dans les conditions de synthèse et la bande de vibration du NH à 3300 cm⁻¹ est toujours présente et indique qu'il n'y a pas de formation d'amidure d'aluminium. Par contre il y a bien réaction de la fonction phénoxy (disparition de la bande large centrée à 3000 cm⁻¹) et formation de « Ar-O-Al ». De plus, de nouveaux signaux indiquant la présence du ligand

(R,R)-PISA (1,1,1) sont observés, plus spécifiquement à 3000-2800 ($\nu(\text{sp}^3\text{-CH})$) et 1626 ($\nu(\text{C=N})$ de l'imine).

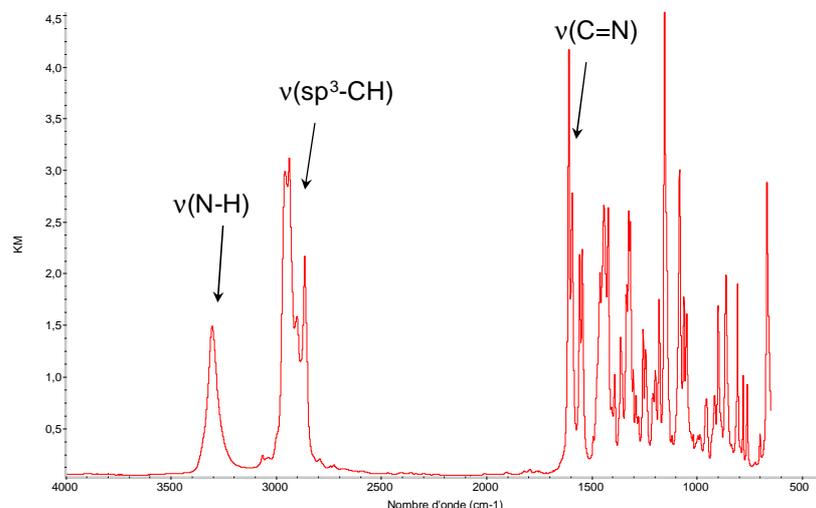


Figure II-8. Spectre Infra-Rouge du complexe $\text{Al}[(R,R)\text{-PISA (1,1,1)}](\text{Et})(\text{Cl})$

Nous avons cherché à faire des monocristaux par différentes méthodes de cristallisation à froid dans le toluène ou par diffusion lente de pentane, mais ils se sont avérés infructueux. L'ensemble des données spectroscopiques obtenu pour le complexe **[I]** et l'examen de la littérature nous permettent de proposer une structure pour les composés formés (**Schéma II-11**). La formation du phénolate d'aluminium, la complexation de l'imine et la présence de la fonction NH nous permettent de proposer la complexation du sulfonate et la présence du groupe éthyle et d'un chlorure sur l'aluminium. L'existence d'un mélange correspond à l'existence de deux isomères provenant de la position de Et et Cl en position apicale.

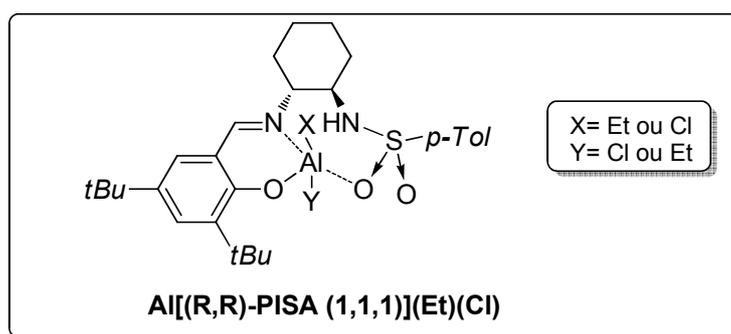


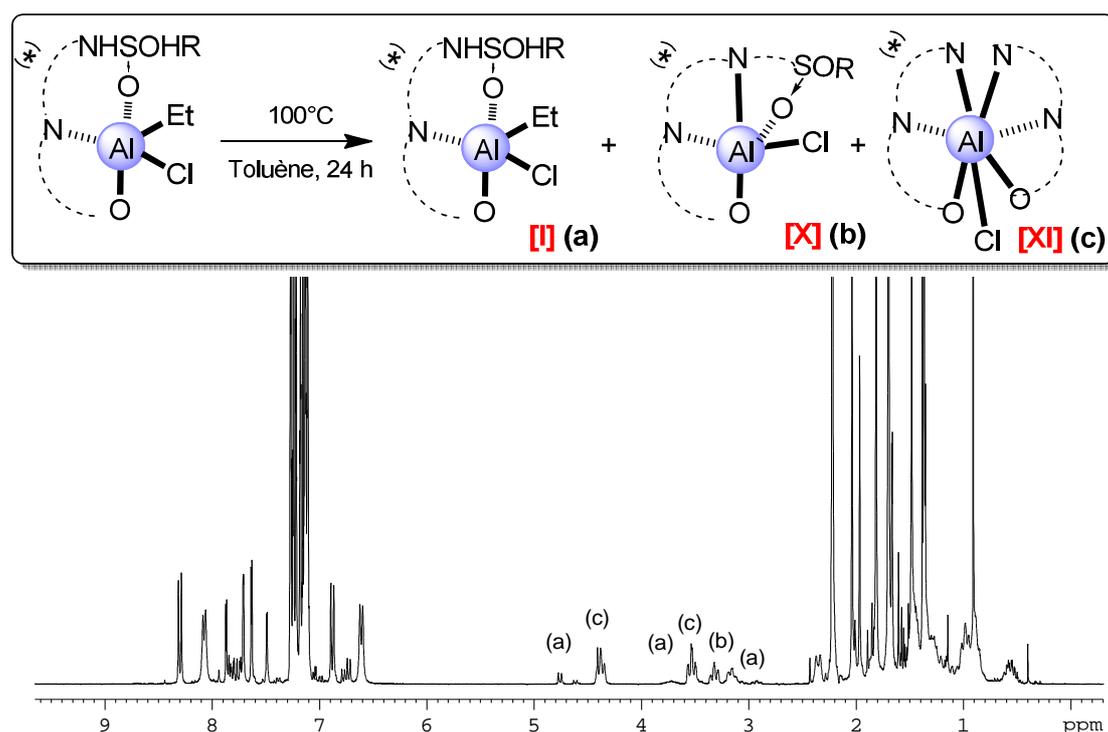
Schéma II-11. Structure des complexes $\text{Al}[(R,R)\text{-PISA (1,1,1)}](\text{Et})(\text{Cl})$

Ensuite, cette étude à été étendue en réalisant les synthèses dans les mêmes conditions à partir d'autres ligands. Tous les complexes $\text{Al}[(R,R)\text{-PISA (X,Y,Z)}](\text{Et})(\text{Cl})$ formés apparaissent sous forme d'un mélange de deux isomères en rapport 1 : 1 dans le benzène. Les données principales RMN¹H et ¹³C sont rassemblées dans le **tableau II-2**.

Complexes	Signaux RMN ¹ H (ppm)				Signaux RMN ¹³ C (ppm)		
	CH-NHSO ₂	CH-N=C	NH	N=CH	CH-NHSO ₂	CH-N=C	N=CH
Al[(<i>R,R</i>)-PISA (1,1,1)](Et)(Cl)	2,8 / 3,2	3,5 / 3,7	4,6 / 4,7	7,7 / 8,1	56,2 / 57,5	68,7 / 70,3	173,6 / 174,6
Al[(<i>R,R</i>)-PISA (1,2,1)](Et)(Cl)	1,9 / 2,8	3,6 / 3,8	4,8 / 4,9	7,5 / 8,1	56,5 / 59,6	69,7 / 71,4	173,8 / 174,7
Al[(<i>R,R</i>)-PISA (1,4,1)](Et)(Cl)	2,9 / 3,3	3,9 / 4,1	5,0 / 5,1	7,8 / 8,0	56,8 / 59,1	69,9 / 71,5	174,2 / 175,1
Al[(<i>R,R</i>)-PISA (1,1,2)](Et)(Cl)	2,7 / 3,1	3,4 / 3,6	4,6 / 4,7	7,5 / 8,1	56,1 / 58,2	68,1 / 69,5	172,1 / 173,2
Al[(<i>R,R</i>)-PISA (1,1,7)](Et)(Cl)	2,8 / 3,0	3,2 / 3,7	4,8 / 4,9	7,4 / 8,1	56,3 / 57,8	68,5 / 70,5	173,6 / 174,2

Tableau II-2. Caractéristiques des signaux des complexes synthétisés en tube RMN (C₆D₆, 297K)

Après avoir émis l'hypothèse qu'il n'y avait pas formation de l'amidure d'aluminium, nous avons étudié la réactivité du complexe **[I]** en ciblant la formation de la fonction N-Al. En nous basant sur les travaux de Wu, nous avons chauffé le mélange de complexes dans le toluène afin de former la liaison amidure par élimination d'éthane. Après chauffage du mélange de complexe **[I]** à 100°C dans le toluène pendant 24 heures, un mélange complexe a été identifié par RMN¹H (**Figure II-9**).

Figure II-9. RMN¹H du complexe **[I]** après chauffage (C₆D₆, 300MHz, 297K)

En effet, le spectre RMN montre la présence de plusieurs complexes. Les signaux **(a)** confirme la présence de complexe **[I]** n'ayant pas réagi. Sur la base des résultats obtenus avec le complexe **[V]** décrits par la suite (II.B.3), les signaux **(b)** sont révélateurs de la présence du complexe **[X]**. Enfin sur la base des résultats décrits plus loin dans le manuscrit (II.B.4), les signaux **(c)** sont caractéristiques du complexe **[XI]** portant deux ligands PISA. Ainsi, le fait de

chauffer le complexe **[I]** à une telle température provoque l'obtention d'un mélange de plusieurs complexes.

Devant la difficulté d'accéder aux complexes désirés, nous nous sommes orientés vers une autre méthode de synthèse en utilisant AlEt_3 .

3. Complexes $\text{Al}[(R,R)\text{-PISA (X,Y,Z)}](\text{Et})$

La deuxième famille de complexes synthétisée est obtenue en faisant réagir un équivalent de triéthylaluminium et un équivalent de ligand **(R,R)-PISA (X,Y,Z)** dans le toluène à température ambiante pour effectuer la réaction d'aminolyse. L'analyse du spectre RMN^1H du produit isolé est difficile car de très nombreux signaux sont présents (**Schéma II-12**).

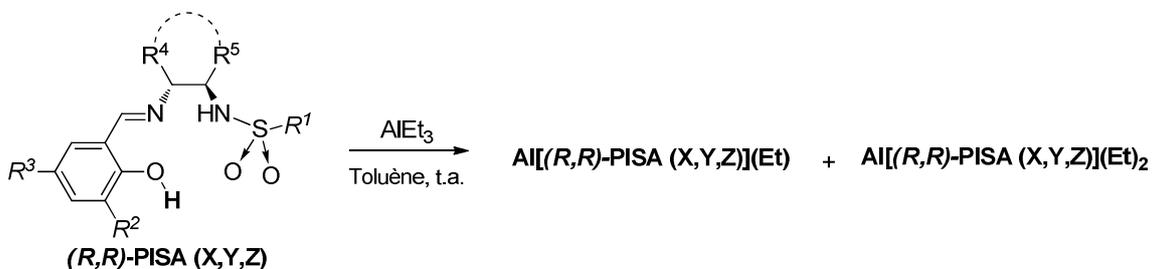


Schéma II-12. Synthèse de $\text{Al}[(R,R)\text{-PISA (X,Y,Z)}](\text{Et})$ et $\text{Al}[(R,R)\text{-PISA (X,Y,Z)}](\text{Et})_2$

Toutefois, nous pouvons émettre l'hypothèse d'une réaction rapide de la fonction phénolique avec le triéthylaluminium avec formation de « Ar-O-Al » et libération d'un équivalent d'éthane. La réaction du NH avec « Ar-O-AlEt₂ » conduisant à la formation de l'amidure « Ar-O-Al(Et)N- » est plus lente (**Schéma II-13**).

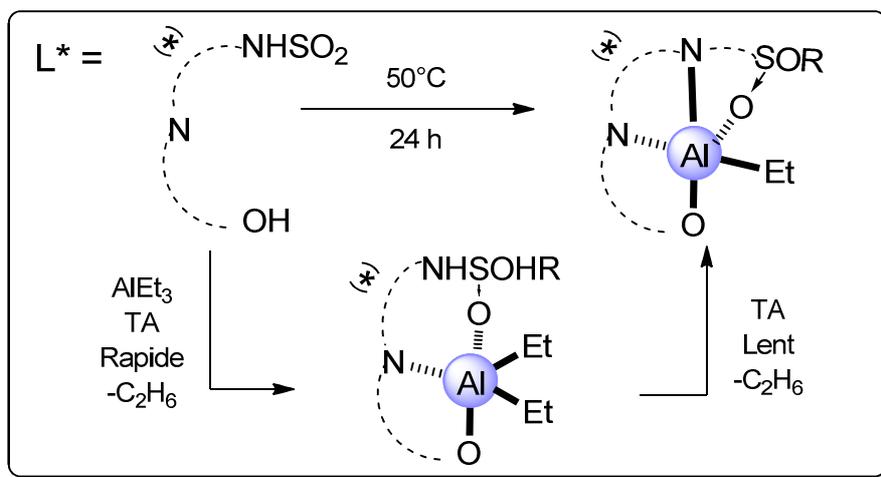


Schéma II-13. Voie d'accès au complexe $\text{Al}[(R,R)\text{-PISA (X,Y,Z)}](\text{Et})$

Le spectre RMN¹H du mélange réactionnel est donné **figure II-10**. Nous pouvons attribuer les signaux (a) caractéristiques au complexe **[IX]** à 4.6 ppm correspondant à la fonction **NH**, à 3.5 et 2.8 ppm correspondant aux **CH-N** et les signaux (b) caractéristiques du complexe **[V]** à 3.1 et 3.2 ppm correspondant aux **CH-N**.

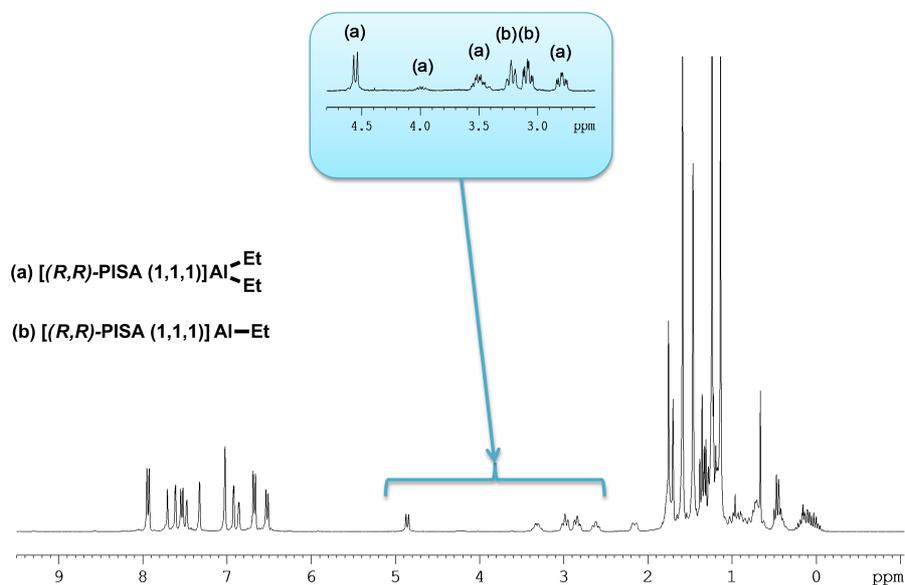


Figure II-10. RMN¹H du mélange de complexes [V] et [IX] (C₆D₆, 300MHz, 297K)

Nous avons ensuite entrepris de chauffer le mélange de complexes à 40°C durant 24 h. A l'issue du chauffage, le spectre RMN¹H se simplifie et semble indiquer la formation d'un complexe unique (**Figure II-11**). La figure II-11 permet de comparer le spectre enregistré avant et après chauffage. Dans le spectre (**B**), nous avons disparition du signal du proton NH à 4.8 ainsi que celui des protons du groupe éthyle de l'aluminium à 0.2 ppm.

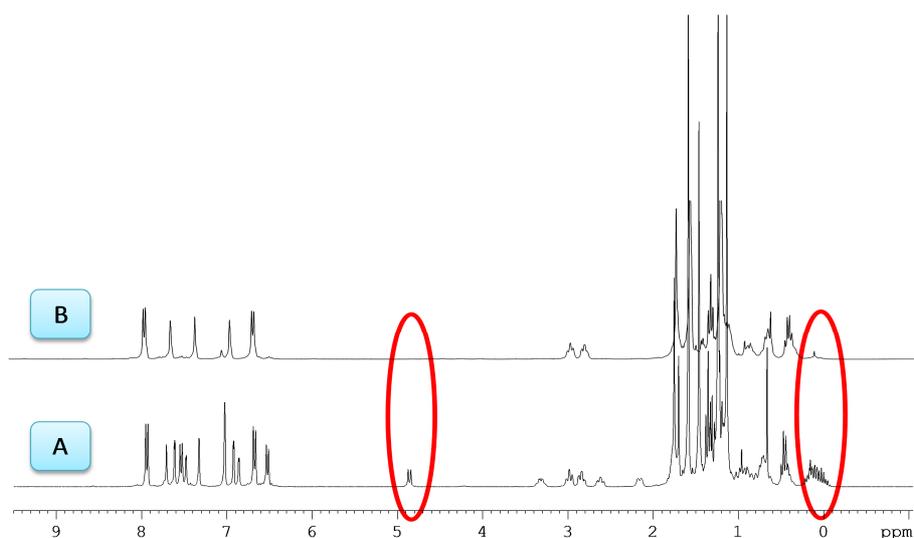


Figure II-11. RMN¹H : évolution du mélange réactionnel à 40°C (C₆D₆, 300MHz, 297K)
(A) avant chauffage et (B) après 24 h de chauffage à 40°C

Dans ces conditions, nous avons fait réagir un équivalent de ligand avec un équivalent de triéthylaluminium dans le dichlorométhane ou dans le toluène à 40°C durant 24 h. Après purification, un complexe unique est isolé et correspond au composé mono éthyle amidure d'aluminium [V] (**Schéma II-14**).

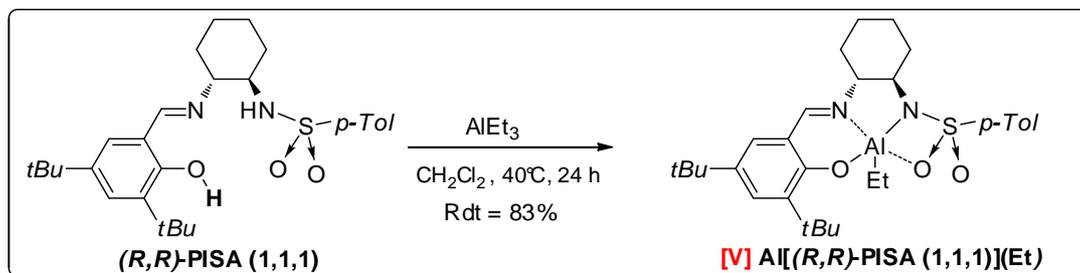


Schéma II-14. Complexe Al[(R,R)-PISA (1,1,1)](Et)

Le complexe a été caractérisé par RMN^1H , ^{13}C et par Infra-Rouge. Le spectre RMN^1H du complexe (**Figure II-12**) confirme bien la présence d'une seule entité (C_6D_6).

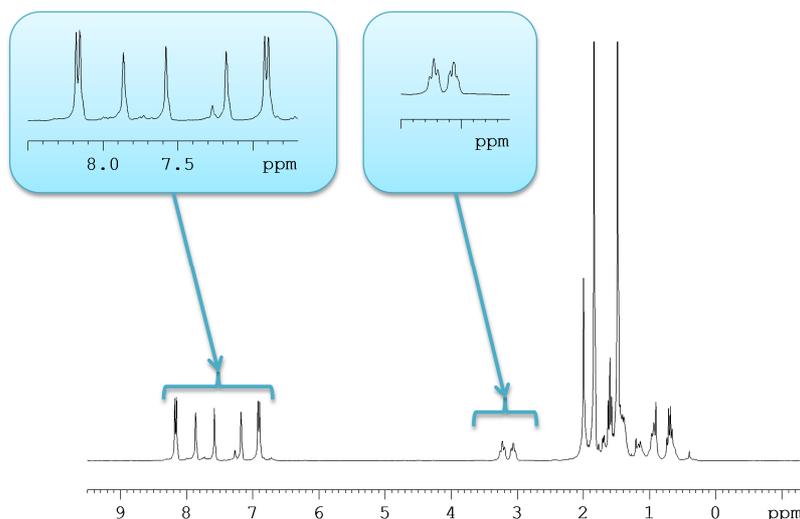


Figure II-12. RMN^1H du complexe Al[(R,R)-PISA (1,1,1)](Et) (C_6D_6 , 300MHz, 297K)

Nous avons constaté l'absence du signal correspondant au proton de NH indiquant la formation d'un amidure d'aluminium. Nous avons ainsi pu attribuer les signaux caractéristiques des protons que l'on retrouvera sur tous les spectres RMN des complexes $\text{Al}[(R,R)\text{-PISA (X,Y,Z)](Et)$ à savoir les signaux à 7.9 ppm correspondant au proton aldimine (CH=N), à 3.1 et 3.2 ppm (CH-N) et à 1.6 ppm et 0.7 ppm correspondant aux protons du groupe éthyle aluminium ($\text{Al-CH}_2\text{CH}_3$ et $\text{Al-CH}_2\text{CH}_3$). Pour ce complexe, d'autres signaux caractéristiques ont été attribués. Il s'agit des protons à 8.2 et 7.4 ppm correspondant au résidu tosyloxy dont l'un d'entre eux est très déblindé par rapport au ligand libre, à 7.6 et 7.9 ppm

correspondant aux protons aromatiques du salicylaldimine, à 2.05 ppm (CH_3 du groupe Tosyle) et à 1.5 et 1.8 ppm (*t*-Bu).

Le spectre RMN¹³C du complexe (**Figure II-13**) confirme la présence d'un seul composé. En effet, nous avons identifié les signaux caractéristiques comme le signal à 164.0 ppm correspondant au carbone de l'imine ($\text{CH}=\text{N}$), le signal à 161.2 ppm ($\text{C}-\text{O}-\text{Al}$) et les deux signaux à 60.2 et 66.0 ppm ($\text{CH}-\text{N}$). Nous avons pu aussi identifier les signaux à 6.9 et 10.2 ppm correspondant au carbones du fragment éthyle porté par l'aluminium.

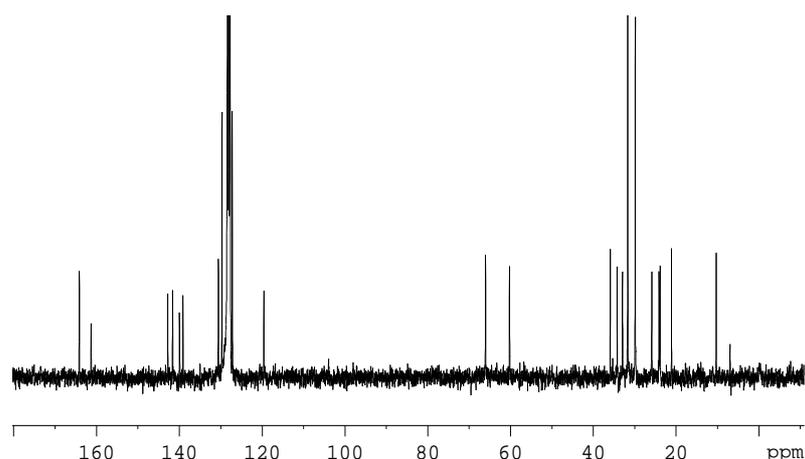


Figure II-13. RMN¹³C du complexe Al[(*R,R*)-PISA (1,1,1)](Et) (C_6D_6 , 75MHz, 297K)

Enfin la spectroscopie Infra-Rouge nous a permis de compléter la caractérisation du complexe (**Figure II-14**). La formation de l'amidure d'aluminium se traduit par l'absence de bande de vibration du NH à 3300 cm^{-1} . De même, il y a bien coordination de la fonction phénoxy qui se traduit par la disparition de la bande large centrée à 3000 cm^{-1} . Enfin, de nouveaux signaux indiquant la présence du ligand (*R,R*)-PISA (1,1,1) sont observés, plus spécifiquement à 2960-2820 ($\nu(\text{sp}^3-\text{CH})$) et 1628 ($\nu(\text{C}=\text{N})$ de l'imine).

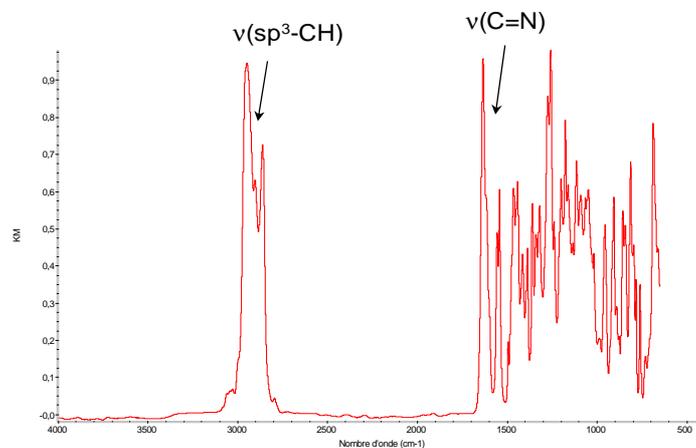


Figure II-14. Spectre Infra-Rouge du complexe Al[(*R,R*)-PISA (1,1,1)](Et)

Les tentatives d'obtention de monocristaux par diffusion lente de pentane ou cristallisation à froid dans le toluène ont échoué. Vraisemblablement, le complexe adopte une structure semblable à celle de Wu, avec une géométrie pyramidale autour de l'aluminium dans laquelle le groupe éthyle est en position axiale et les deux atomes d'oxygène et les deux atomes d'azote forment la base.

Nous avons appliqués cette synthèse à d'autres ligands. Tous réagissent de la même façon dans ces mêmes conditions. Un équivalent de ligand PISA réagit avec un équivalent de triéthylaluminium le dichlorométhane à 40°C pendant 24 h. Le tableau II-3 rassemble les données RMN de certains complexes.

Complexes	Signaux RMN ¹ H (ppm)				Signaux RMN ¹³ C (ppm)		
	CH-N	CH-N	NH	N=CH	CH-N	CH-N	N=CH
Al[(<i>R,R</i>)-PISA (1,1,1)](Et)	3,1	3,2	-	7,9	60,2	66,0	164,0
Al[(<i>R,R</i>)-PISA (1,2,1)](Et)	3,0	3,1	-	8,1	60,8	67,1	163,8
Al[(<i>R,R</i>)-PISA (1,4,1)](Et)	3,0	3,1	-	7,7	61,2	67,5	165,1
Al[(<i>R,R</i>)-PISA (1,1,2)](Et)	3,1	3,2	-	7,8	60,2	66,3	164,9
Al[(<i>R,R</i>)-PISA (1,1,6)](Et)	3,0	3,2	-	8,0	60,7	66,1	163,7

Tableau II-3. Caractéristiques RMN des complexes synthétisés (C₆D₆, 297K)

Pour résumé, nous avons donc synthétisé deux types de complexes à partir de précurseurs AlEt₂Cl, AlEt₃ et de ligands PISA. A partir du premier précurseur, nous avons synthétisés des complexes ne comportant pas de fonction amidure d'aluminium. Le second précurseur donne lui accès à des complexes présentant cette fonction. Ensuite, nous avons ciblé la synthèse de complexes d'aluminium comportant deux ligands PISA.

4. Complexes Al[(*R,R*)-PISA (X,Y,Z)]₂(Cl)

Dans la littérature, il existe plusieurs exemples de systèmes catalytiques bimétalliques utilisés avec succès en silylcyanation asymétrique, mais très peu de systèmes monométalliques comportant plusieurs ligands ont été décrits. L'un des rares exemples est celui de Feng qui a développé un complexe de titane portant deux ligands *N*-oxyde.⁸⁹

La troisième famille de complexe que nous avons souhaité préparer comprend deux ligands PISA par centre métallique. De tels complexes sont obtenus par réaction de deux équivalents des ligands (*R,R*)-PISA (X,Y,Z) avec un équivalent de chlorure de diéthylaluminium (Schéma II-15).

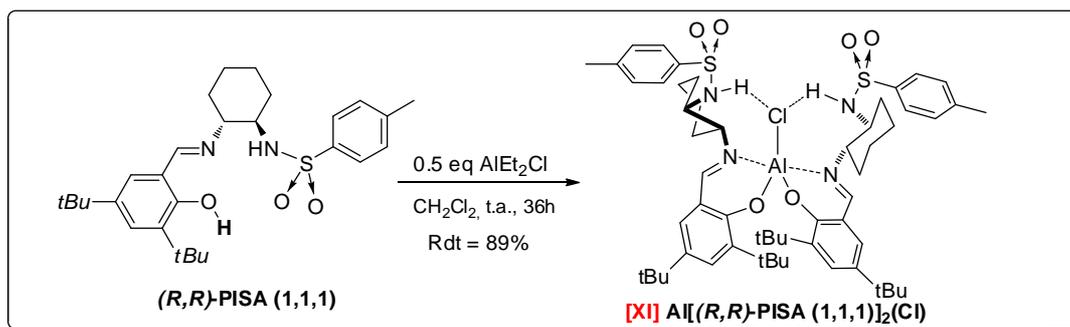


Schéma II-15. Synthèse de complexe $\text{Al}[(R,R)\text{-PISA (1,1,1)}]_2(\text{Cl})$

La réaction de deux équivalents de ligand **(R,R)-PISA (1,1,1)** avec un équivalent de chlorure de diéthylaluminium (1M, 25% dans le toluène), à température ambiante, dans le dichlorométhane permet d'isoler un nouveau complexe après 36 h de réaction. Ce dernier a été caractérisé par RMN^1H , ^{13}C et par Infra-Rouge.

Le spectre RMN^1H du complexe (**Figure II-15**) confirme bien la présence d'un seul complexe (C_6D_6). L'accès à un complexe unique est déduit du spectre car on observe clairement une seule série de signaux.

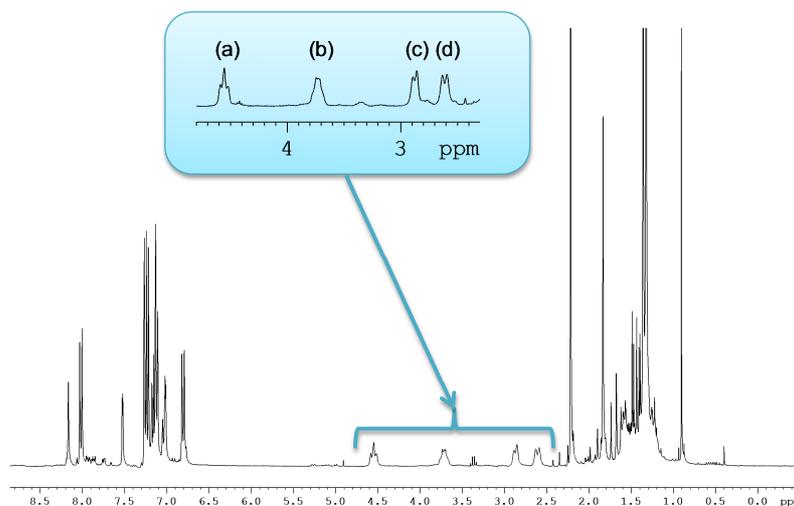


Figure II-15. RMN^1H du complexe $\text{Al}[(R,R)\text{-PISA (1,1,1)}]_2(\text{Cl})$ (C_6D_6 , 300MHz, 297K)

Dans un premier temps, nous avons observé l'absence de signal à 13 ppm correspondant au proton phénolique et indiquant la formation de la liaison « Ar-O-Al ». D'autre part, nous avons aussi attribué les signaux caractéristiques à 8.2 ppm au proton de l'imine, à 8.0 et 6.8 ppm aux protons du résidu tosylo, les signaux (a) à 4.5 ppm aux protons « CH-NHSO_2 » très déblindés car le proton de NH interagit par liaison hydrogène avec le chlorure de Al-Cl, les signaux (b) à 3.7 ppm aux deux massifs « CH-N=C », les signaux (c) à 2.9 ppm aux protons du fragment cyclohexyle ($\text{CH}_2\text{-CH-N=C}$) et les signaux (d) à 2.6 ppm

aux protons du fragment cyclohexyle ($\text{CH}_2\text{-CH-NHSO}_2$). De fait le complexe présente bien une symétrie C_2 . On observe aussi l'absence de signaux du fragment éthyle de l'aluminium et l'absence de signaux correspondant aux protons des NH ce qui confirme la présence de liaisons hydrogène entre le NH et le Cl.

Le spectre RMN ^{13}C du complexe (**Figure II-16**) confirme la présence d'un seul complexe. En effet, nous avons attribués les signaux caractéristiques comme le signal à 169.0 ppm au carbone de l'imine (CH=N), le signal à 159.8 ppm (C-O-Al) et les deux signaux à 63.1 ppm (CH-N=C) et à 57.9 ppm (CH-NHSO_2).

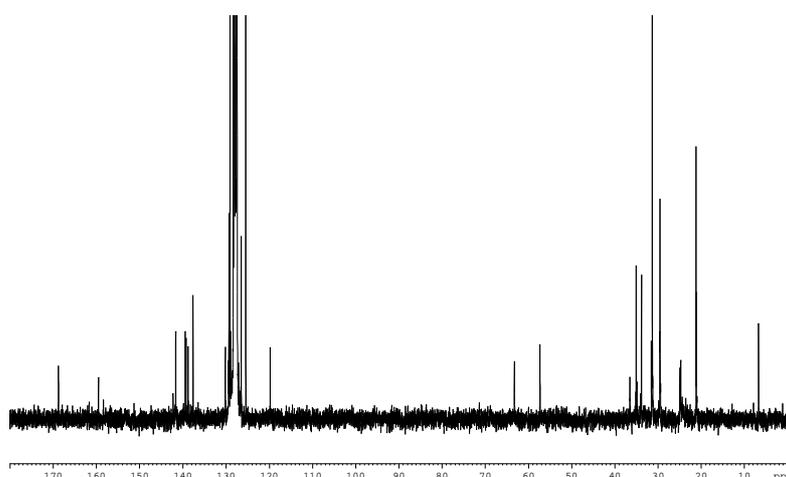


Figure II-16. RMN ^{13}C du complexe $\text{Al}[(R,R)\text{-PISA (1,1,1)}]_2(\text{Cl})$ (C_6D_6 , 75MHz, 297K)

La spectroscopie Infra-Rouge (**Figure II-17**) nous a permis d'observer la vibration de la fonction NH à 3300 cm^{-1} . De plus, il y a eu disparition de la vibration OH des ligands après complexation. Des signaux caractéristiques du ligand $(R,R)\text{-PISA (1,1,1)}$ sont observés à $3020\text{-}2820$ ($\nu(\text{sp}^3\text{-CH})$) et 1629 ($\nu(\text{C=N})$ de l'imine).

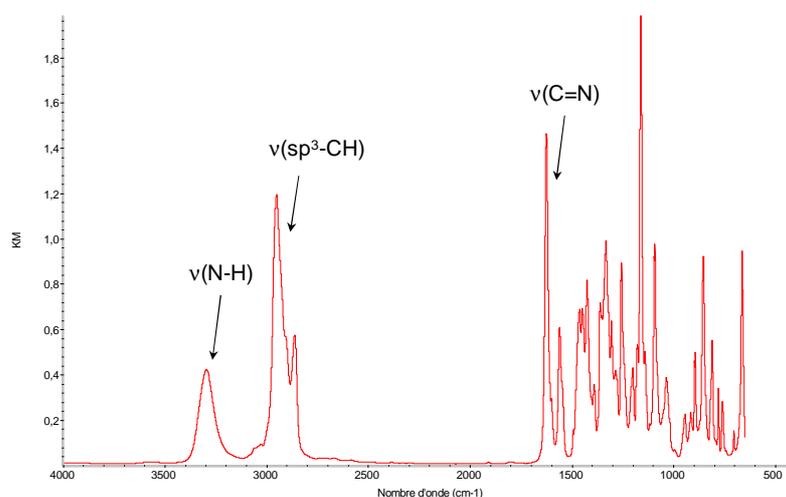


Figure II-17. Infra-Rouge du complexe $\text{Al}[(R,R)\text{-PISA (1,1,1)}]_2(\text{Cl})$

Toutefois, le spectre ne montre aucune particularité concernant les liaisons hydrogènes que forment les fonctions NH avec le Cl alors qu'en proton aucun signal n'est détecté. Ceci peut être expliqué par la différence de vitesse des techniques IR et RMN qui fait qu'en IR, qui est une technique plus rapide, nous n'observons aucun changement alors qu'en RMN, qui est une technique plus lente, le NH n'est pas observé.

Des monocristaux ont été obtenus en tube RMN par mise en solution du complexe dans le benzène. Une structure du complexe a pu être obtenue par diffraction des rayons X sur un monocristal (**Figure II-18**). Deux ligands (*R,R*)-PISA (1,1,1) sont coordonnés à l'aluminium. L'atome d'aluminium possède une géométrie bipyramide trigonale. Nous avons aussi constaté deux liaisons hydrogènes entre les N-H et le Cl-Al (distance 2,55 Å). De plus les valeurs des distances de 3,43 Å semblent indiquer qu'il y aurait stabilisation du complexe par l'intermédiaire d'interactions « π -stacking » entre le cycle aromatique du tosylo et celui du salicylaldimine.

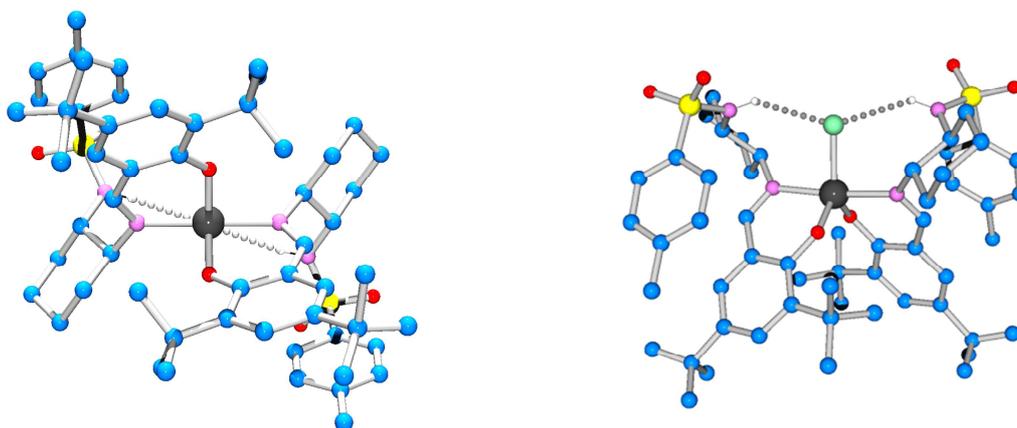


Figure II-18. Représentation de la structure du complexe $\text{Al}[(R,R)\text{-PISA (1,1,1)}]_2(\text{Cl})$

Concernant ce type de complexe, nous avons étendu l'étude à l'utilisation du ligand (*R,R*)-PISA (1,5,9). Malheureusement, avec ce ligand, comportant plusieurs groupements nitro, nous n'avons pas pu obtenir un spectre RMN exploitable et nous ne sommes pas en mesure d'assurer que le complexe se soit bien formé.

5. Conclusion

L'étude sur la synthèse de complexes nous a permis de préparer trois nouvelles familles de complexes chiraux d'aluminium à partir d'un seul type de ligands (*R,R*)-PISA (*X,Y,Z*) et de précurseurs AlEt_2Cl et AlEt_3 . A partir du précurseur AlEt_2Cl nous avons préparés des complexes qui ne comportent pas de fonction amidure d'aluminium alors

qu'avec le second précurseur AlEt_3 , cette fonction est bien présente. Pour ces deux familles, il y a certainement coordination du groupement SO_2 du tosylate en accord avec les travaux de Wu. Le premier précurseur nous a permis de préparer un complexe d'aluminium comportant deux ligands PISA qui présenteront une symétrie C_2 et qui ne devraient pas comporter de coordination du SO_2 du groupe tosylate. Ces trois familles de complexes seront testées en silylcyanation asymétrique de dérivés carbonylés.

C. Synthèse des systèmes catalytiques supportés

Pour des raisons d'économie d'atomes, des considérations environnementales et de recyclage, la tendance vers l'élaboration de composés supportés optiquement purs augmente. Il y a une nécessité de développer des méthodes d'immobilisation pour des catalyseurs chiraux homogènes.¹¹³ En effet, les catalyseurs greffés devraient idéalement combiner les avantages de catalyseurs homogènes (activité élevée et une bonne sélectivité) avec ceux de leurs homologues hétérogènes (recyclage, séparation facile de produits de réaction). Peu de publications font références à l'utilisation de complexes supportés pour la silylcyanation asymétrique et les systèmes décrits sont principalement issus de l'immobilisation de ligands base de Schiff de type Salen développé par Kim¹⁰⁸ et de type PyBOX développé par Moberg¹¹⁰ (Schéma II-16).

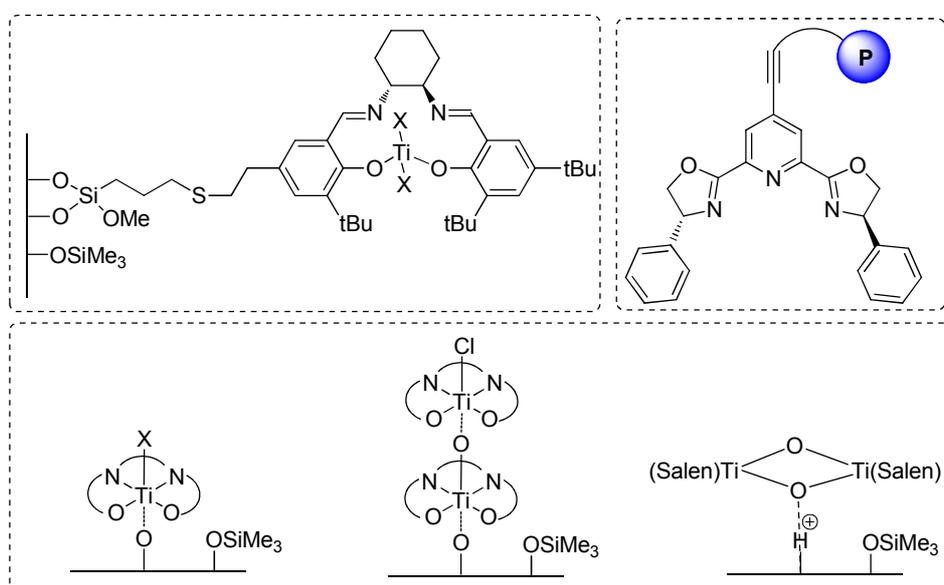


Schéma II-16. Systèmes supportés utilisés en silylcyanation asymétrique

¹¹³ Song, C.E.; Lee, S. *Chem.Rev.* **2002**, *102*, 3495.

Les complexes de Kim ont été utilisés en silylcyanation asymétrique du benzaldéhyde pour aboutir au mandélonitrile silylé avec des conversions de 23-40% et des e.e. de 43-89%. Toutefois, les résultats sont inférieurs à ceux issus des complexes moléculaires. Moberg a montré que le complexe d'ytterbium supporté portant le ligand de type PyBOX permet d'obtenir le mandélonitrile silylé avec un rendement de 89% et un e.e. de 81% après 30 minutes. La recyclabilité du système a aussi été testée et l'énantiosélectivité reste constante sur quatre cycles consécutifs.

Partant de ce constat, nous avons envisagé de greffer les complexes moléculaires préparés sur une surface telle que la silice et de les utiliser en silylcyanation asymétrique pour évaluer l'apport de l'immobilisation en termes d'énantiosélectivité et d'activité. Deux méthodes de greffage sont particulièrement visées (**Schéma II-17**), une méthode qui concerne l'immobilisation directe d'un complexe sur la silice (voie a)¹¹⁴ et une autre qui consiste à préparer un précatalyseur et d'ajouter un ligand chiral par protonolyse (voie b).

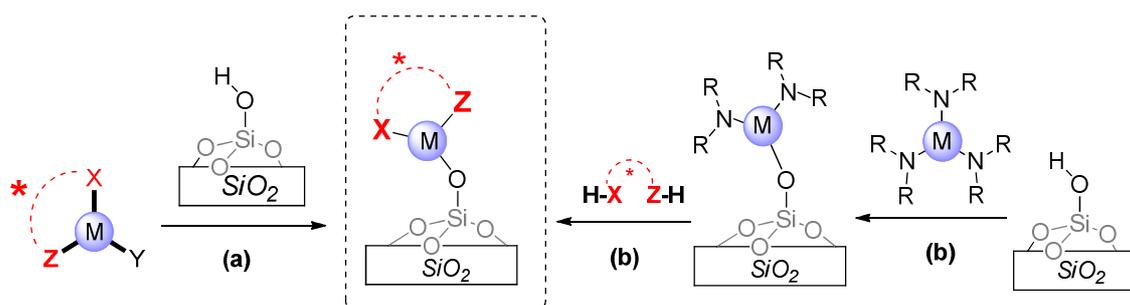


Schéma II-17. Méthodes de greffage utilisées au laboratoire

1. Complexe Al[(R,R)-PISA (1,1,1)](Cl)/SiO₂

Cette approche consiste à immobiliser des complexes sur une surface telle que la silice déshydroxylée à 800°C qui ne comporte que des silanols isolés (0.8 nm⁻²) et de contrôler la structure des sites (**Schéma II-18**).

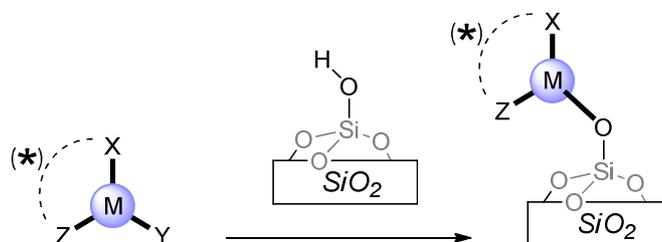


Schéma II-18. Synthèse de complexes supportés par greffage direct

¹¹⁴ Gauvin, R. M. ; Delevoye, L.; Hassan, R. A.; Keldenich, J.; Mortreux, A. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1062.

Nous avons donc utilisé ce principe pour le greffage direct du complexe **[I]** sur une surface SiO_2 -800 (**Schéma II-19**) par réaction de protonolyse de la liaison Al-C sur une fonction silanol (SiOH).

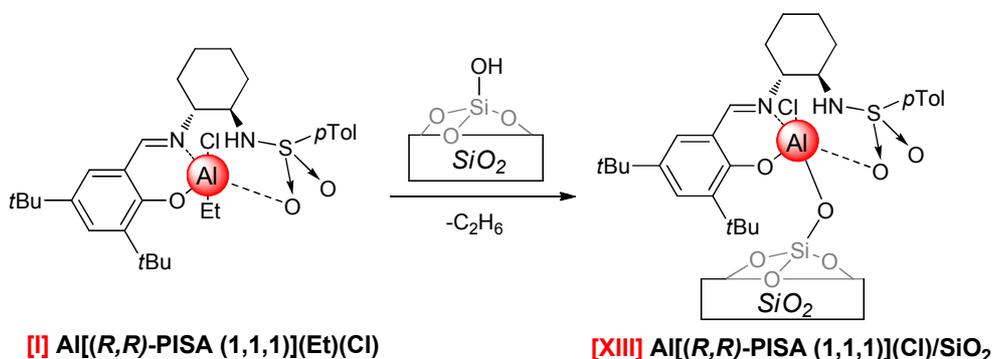


Schéma II-19. Synthèse d'un complexe de type $\text{Al}[(R,R)\text{-PISA (1,1,1)}](\text{Cl})/\text{SiO}_2$

Le précurseur moléculaire **[I]** dissout dans du dichlorométhane est additionné sur une silice partiellement déshydroxylée (SiO_2 -800, $350 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$) ayant des sites silanols isolés et le mélange est agité pendant 15 heures à température ambiante. Le surnageant est alors séparé par filtration et le complexe greffé est purifié afin d'éliminer les résidus de catalyseur non greffé et obtenir le matériau **[XIII]** qui contient des sites chiraux $(\equiv\text{SiO})\text{Al}[(R,R)\text{-PISA (1,1,1)}](\text{Cl})$. L'immobilisation de **[I]** sur une silice SiO_2 -800 dans le dichlorométhane, permet d'obtenir le matériau hybride **[XIII]** qui se présente sous forme d'une poudre jaune qui a été séchée sous vide secondaire (10^{-6} mmHg).

Ce matériau hybride a été caractérisé par RMN du solide ^1H , ^{13}C , ^{27}Al (**Figure II-19**), par Infra-Rouge (**Figure II-20**).

L'enregistrement des spectres RMN du complexe **[XIII]** a été effectué sur un spectromètre RMN (400 MHz) (**Figure II-19**). La RMN MAS ^1H est peu informative et une caractérisation à plus haut champ aurait été nécessaire. Toutefois, la RMN MAS ^1H semble en accord avec la structure attendue et correspond à celle du précurseur moléculaire **[I]**. En effet, le ligand $(R,R)\text{-PISA (1,1,1)}$ provoque des signaux aromatiques (7.5 ppm), des signaux NH (4-6 ppm) et des protons aliphatiques (1.0 ppm).

Le spectre RMN ^{13}C CPMAS de **[XIII]** confirme aussi la formation du complexe supporté chiral d'aluminium $(\equiv\text{SiO})\text{Al}[(R,R)\text{-PISA (1,1,1)}](\text{Cl})$. Il est intéressant de noter que les carbones des aromatiques, des CH-N et des groupes *t*-Bu résonnent respectivement à 110-150 ppm, 50-60 ppm et 25-35 ppm, en accord avec les valeurs correspondantes pour **[I]**, respectivement de 110-150 ppm, 55-70 ppm et 29-34 ppm.

Concernant le spectre de l'aluminium RMN ^{27}Al MAS, nous avons constatés plusieurs sites avec une constante quadripolaire très grande, ce qui est attendu du fait de la dissymétrie autour des atomes aluminiums.

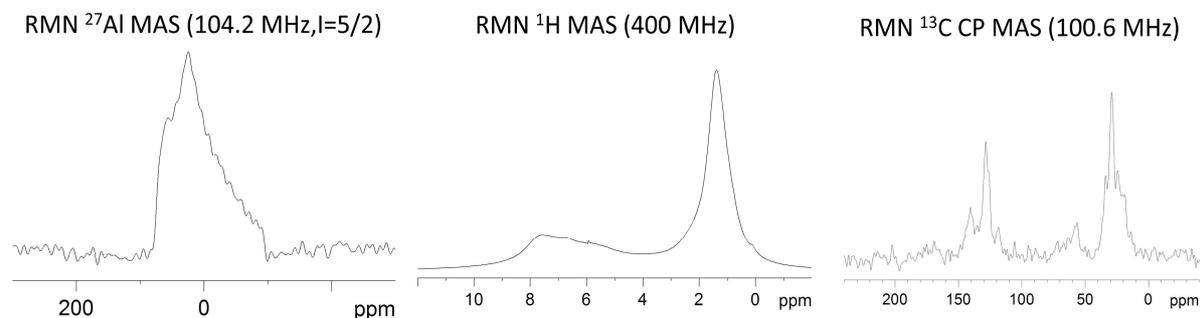


Figure II-19. Spectre RMN ^1H , ^{13}C et ^{27}Al MAS

Le spectre Infra-Rouge (**Figure II-20**) du complexe supporté **[XIII]** montre la consommation totale des groupes silanols, comme le prouve la disparition du signal de SiO-H à 3747 cm^{-1} . De plus de nouveaux signaux indiquant la présence d'espèces greffées sur la surface sont observés, plus spécifiquement à $2964\text{-}2810$ ($\nu(\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H})$), 1631 ($\nu(\text{C}=\text{N})$ de l'imine). Le signal de NH est élargi, ce qui indique sans doute une interaction avec la surface.

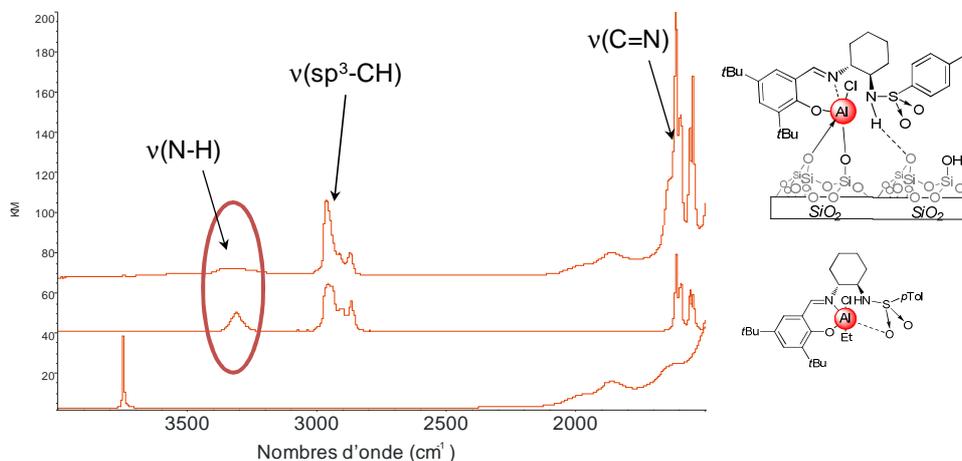


Figure II-20. Spectre Infra-Rouge du matériau greffé

2. Méthode de synthèse avec modification post greffage

Cette méthode de greffage n'a pas été appliquée qu'aux complexes d'aluminium moléculaires préparés mais comme étude préliminaire à une autre série de catalyseurs acide de Lewis à base de lanthanides. La méthodologie consiste à greffer un amidure de terre rare sur une surface de façon à obtenir un précatalyseur amidure de terres rares supporté bien

défini. Ces dernières années, les catalyseurs homogènes basés sur des terres rares ont fait l'objet d'intenses efforts de recherche. Les lanthanides sont de très bons acides de Lewis ce qui en fait des candidats de choix pour l'élaboration de catalyseurs efficaces voire chiraux. Comme le rappelle Terada, les propriétés des lanthanides évoluent au long de la série des terres rares alors que leur chimie reste semblable.¹¹⁵ Comme indiqué dans la **Figure II-21**, les rayons atomiques et ioniques diminuent quasi-linéairement avec l'augmentation de l'acidité de Lewis.

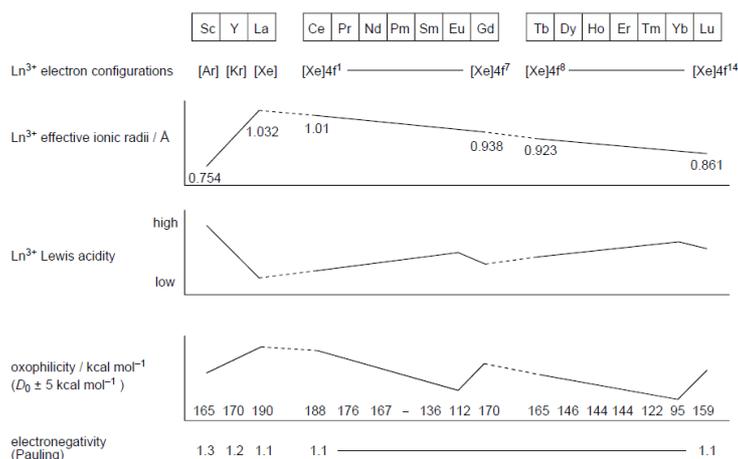


Figure II-21. Caractéristiques des lanthanides

Les lanthanides sont des métaux de taille conséquente qui sont capables d'accepter, au sein de leur sphère de coordination, un nombre impressionnant de ligands (jusque 12). Enfin, il est également important de noter qu'il existe des échanges rapides de ligands par coordination-décoordination successives. Le choix de l'ytterbium vient du fait que l'ion Yb³⁺ est le deuxième cation lanthanide le plus petit après Lu³⁺ et est le terre rare le plus acide de Lewis après le Sc³⁺ tout en étant moins onéreux. De plus il a été testé avec succès en synthèse organique¹¹⁶ et en synthèse asymétrique¹¹⁷.

2.1. Complexe Yb[N(SiMe)₃]/SiO₂

Le greffage de Yb[N(SiMe)₃] a été effectué en suivant les procédures décrites au laboratoire⁶ (**Schéma II-20**). Le traitement thermique préalable de la silice exerce une influence majeure sur la nature et la proportion des espèces de surface, ce qui se répercute sur l'activité et la sélectivité de ces matériaux.¹¹⁸ En sélectionnant une silice fortement

¹¹⁵ Mikami, K.; Terada, M.; Matsuzawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3554.

¹¹⁶ Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W.W.L. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227.

¹¹⁷ Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 2187.

¹¹⁸ Gauvin, R.; Mortreux, A. *Chem. Comm.* **2005**, 1146.

deshydroxylée (SiO_2 700), il se forme sélectivement le matériau comportant des espèces mono-liées à la surface.

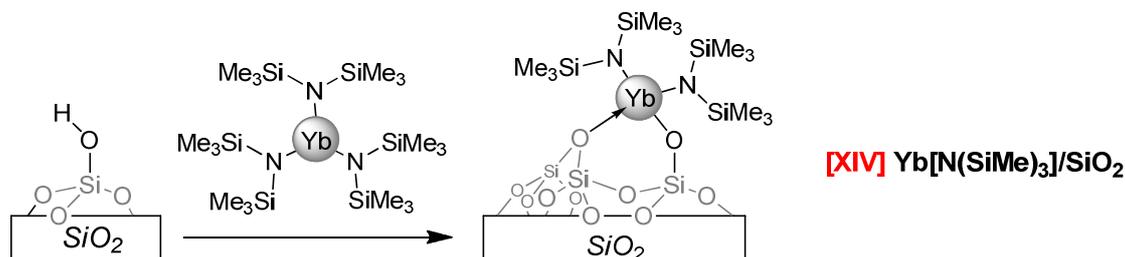


Schéma II-20. Synthèse des précurseurs pour la modification post greffage

La synthèse consiste à additionner le précurseur catalytique $\text{Yb}[\text{N}(\text{TMS})_2]_3$ à la silice dans le toluène et le mélange est agité pendant 15 heures à température ambiante. Le surnageant est alors séparé par filtration et lavé plusieurs fois afin d'éliminer les résidus de catalyseur non-greffé. La poudre légèrement jaune ainsi obtenue est ensuite séchée sous vide secondaire (10^{-6} mmHg) pendant 6 heures à 80°C .

2.2. Complexe $\text{Yb}(\text{OTf})_3/\text{SiO}_2$

Le matériau **[XIV]** réagit avec deux équivalents d'acide trifluorométhanesulfonique pour aboutir au complexe de triflate d'ytterbium supporté **[XIX]** (**Schéma II-21**). Les liaisons Yb-N sont protonolysées par l'acide triflique pour former le dérivé triflate d'ytterbium supporté. La réaction est visualisée par la décoloration rapide du solide.

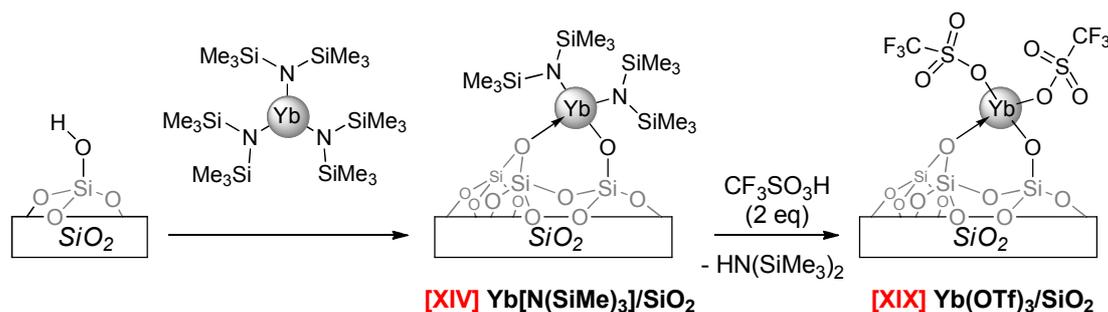


Schéma II-21. Synthèse du triflate d'ytterbium supporté par modification post greffage

Pour ce complexe, l'analyse par spectroscopie infrarouge a été réalisée (**Figure II-22**). Nous avons constaté qu'il y a consommation totale des groupes silanol, comme le prouve la disparition du signal de SiO-H à 3745 cm^{-1} .

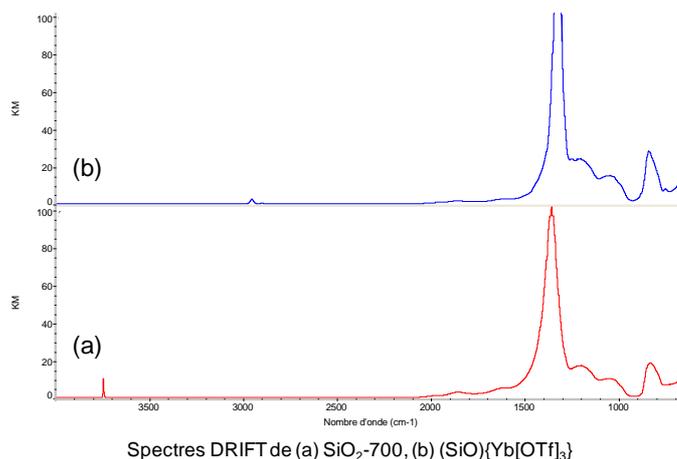
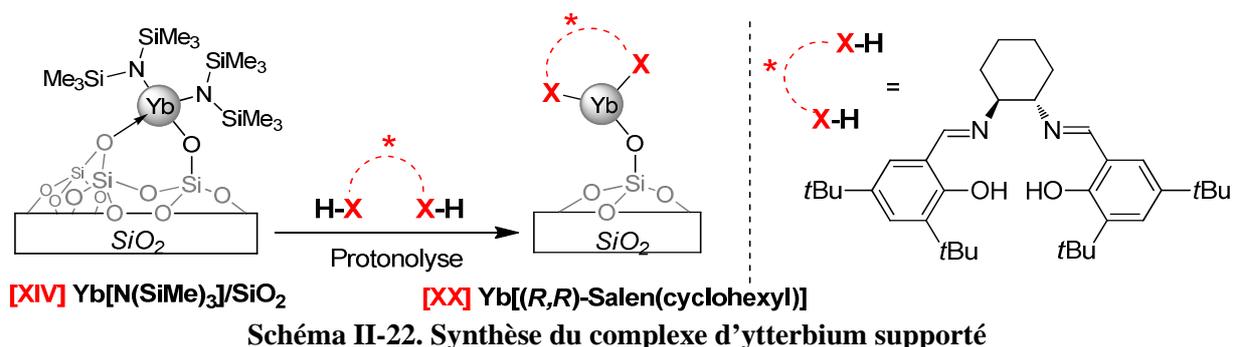


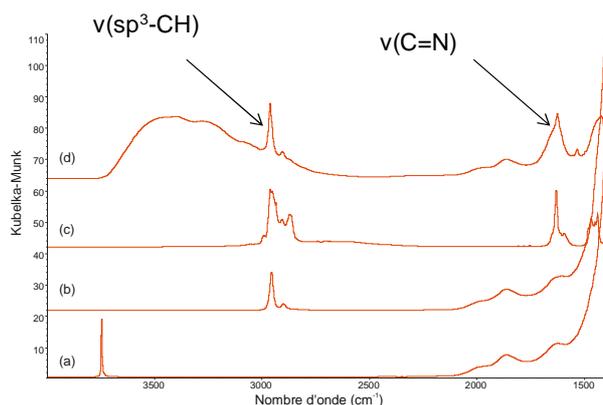
Figure II-22. Spectre Infra-Rouge du complexe d'ytterbium supporté

2.3. Complexe Yb[(*R,R*)-Salen(cyclohexyl)]Et)(Cl)

De même, l'addition d'un équivalent de ligand de type base de Schiff de symétrie C_2 tel que le (*R,R*)-Salencyclohexyle permet l'obtention de sites acides de Lewis chiraux supportés (Schéma II-22).



Le précurseur [XIV] est mis en suspension dans 2 ml de toluène puis agité. On ajoute alors le ligand (*R,R*)-Salencyclohexyle et la suspension se colore au fil de l'agitation et devient jaune après une nuit. Après filtration et lavage, on obtient une fine poudre jaune correspondant au matériau [XX] qui est analysée en Infra-Rouge (Figure II-23). D'une part, il y a consommation totale des groupes silanol, comme le prouve la disparition du signal de SiO-H à 3745 cm^{-1} . D'autre part, la présence de nouveaux signaux indiquant la présence de l'espèce greffée sur la surface sont observés, plus spécifiquement à 2960-2800 ($\nu(\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H})$) et l'imine à 1635 cm^{-1} . Il est intéressant de constater la présence d'une bande large vers les 3500 cm^{-1} , ce qui indique soit la présence de phénol, soit la présence d'amine. Enfin, aucune étude RMN n'a pu être effectuée car Yb(III) est paramagnétique.



Spectres DRIFT de (a) SiO_2 -700, (b) $(\text{SiO})\{\text{Yb}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]\}$, (c) du ligand cyclohexyle-Salen et (d) du matériau issu de la réaction entre le ligand Salen et l'amidure d'ytterbium supporté

Figure II-23. Spectre Infra-Rouge du complexe d'ytterbium supporté

3. Complexe $\text{Zn}[(S,S)\text{-}i\text{Pr-pybox}](\text{Et})/\text{SiO}_2$

Le Zinc n'a jamais été utilisé en silylcyanation asymétrique d'aldéhydes et de cétones. Ce métal est souvent utilisé en catalyse asymétrique par exemple pour l'addition de diéthylzinc sur un alcyne¹¹⁹ ou pour la réaction de Mukayama aldol.¹²⁰

Dans le cadre d'une collaboration avec le Pr. Christophe Thomas (Chimie Paris Tech), nous avons étudié l'apport d'un complexe chiral de Zinc $\text{Zn}[(S,S)\text{-}i\text{Pr-pybox}](\text{Et})_2$ (Schéma II-23) en silylcyanation asymétrique à la fois en version homogène et en version hétérogène.¹²¹ Le complexe sélectionné, de type biséthyle se prête tout à fait au greffage car il comporte des liaisons Zn-C réactives vis-à-vis de la protonolyse par une fonction silanol.

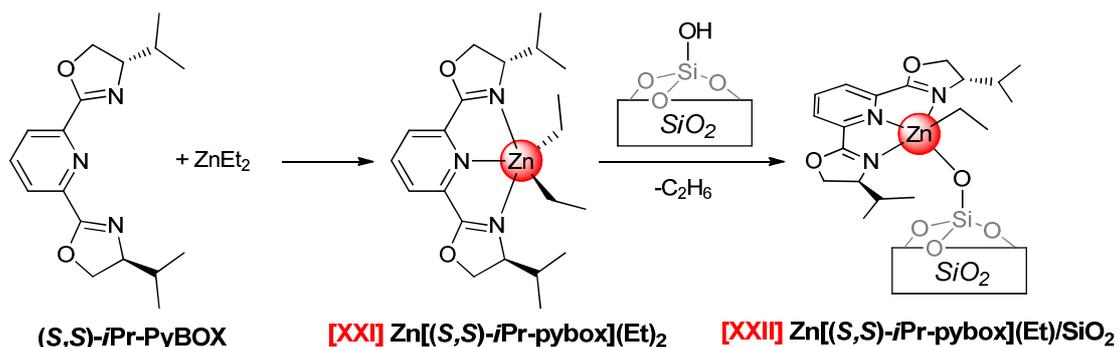


Schéma II-23. Synthèse d'un complexe de type $\text{Zn}[(S,S)\text{-}i\text{Pr-pybox}](\text{Et})$ supporté

¹¹⁹ (a) García, C.; LaRoche, L. K.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10970. (b) Jeon, S. J.; Li, H. M.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16416.

¹²⁰ Jankowska, J.; Paradowska, J.; Rakiel, B.; Mlynarski, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2228.

¹²¹ Ternel, J.; Delevoe, L.; Agbossou-Niedercorn, F.; Roisnel, T.; Gauvin, R.M., Thomas, C.M. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 3802.

Le nouveau composé **[XXI]** a été entièrement caractérisé par le professeur Thomas, incluant une étude par diffraction de rayon X. Notre travail a consisté en une immobilisation du complexe **[XXI]** sur une silice partiellement déshydroxylée (**SiO₂-800**, 350 m².g⁻¹) ayant des sites silanols isolés afin d'obtenir le matériau hybride supporté **[XXII]** qui contient des sites chiraux ($\equiv\text{SiO}$)Zn[(*S,S*)-*i*Pr-pybox](Et) bien définis. L'immobilisation de **[XXI]** sur une silice **SiO₂-800** dans le toluène, permet d'obtenir le matériau **[XXII]** qui se présente sous forme d'une poudre orange pâle.

Ce matériau **[XXII]** a été caractérisé par RMN du solide ¹H, ¹³C (**Figure II-24**), par corrélation ¹H-¹³C (**Figure II-25**) et par Infra-Rouge (**Figure II-26**). La RMN du solide pour le complexe **[XXII]** a été effectuée sur un spectromètre RMN à haut champ (18.8 T) pour augmenter la résolution (**Figure 24**). La RMN MAS ¹H est en accord avec la structure attendue et correspond à celle du précurseur moléculaire **[XXI]**. En effet, on retrouve les signaux du ligand pybox avec les signaux aromatiques (8.1 ppm), du cycle oxazolinique (4.2 ppm) et des protons aliphatiques (1.0 ppm). En outre, le sommet intense comprend des épaulements à 1.8 et 0.2 ppm caractéristiques des protons des groupes *i*-Pr et ZnCH₂ respectivement. Les groupes correspondants résonnent à 1.70 et 0.67 ppm respectivement avec le complexe **[XXI]** en solution dans C₆D₆.

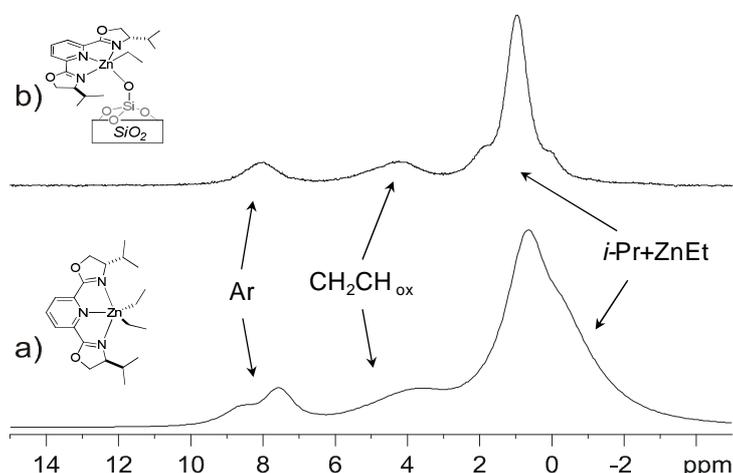


Figure II-24. Spectre RMN MAS ¹H (800.13 MHz, vitesse rotation 20 KHz, d₁ = 5s, 297K)

Le spectre RMN ¹³C CPMAS (**Figure II-25**) de **[XXII]** confirme aussi la formation du complexe supporté chiral de zinc ($\equiv\text{SiO}$)Zn[(*S,S*)-*i*Pr-pybox](Et). Il est intéressant de noter que les carbones α et β du groupe éthyle du zinc résonnent à -1.8 et 9.8 ppm, respectivement, en accord avec les valeurs correspondantes pour (**1**), de 3.29 et 14.72 ppm. Le ligand pybox donne lieu aux signaux attendus : plus particulièrement, le carbone sp² (O-C=N)

oxazoline résonne à 160.6 ppm (161.4 ppm dans **[XXI]**), les groupes CH₂CH à 72.5 ppm (73.14 et 71.68 ppm dans **[XXI]**) et les carbones *ortho*-pyridyle à 143.2 ppm (145.85 ppm dans **[XXI]**).

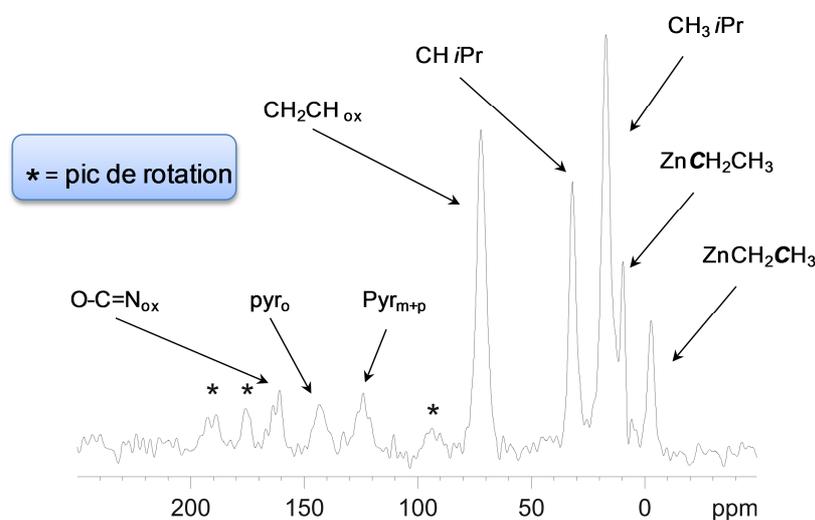


Figure II-25. Spectre RMN MAS ¹³C (201.21 MHz, vitesse rotation 10 KHz, d₁ = 5s, 297K)

Le spectre de corrélation ¹³C-¹H (Figure 26) présente des corrélations détectées à 0.2/-1.8 ppm et 1.0/9.9 ppm, représentant les groupes CH₂ et les groupes CH₃ du fragment éthyle zinc. En outre, une corrélation ¹H-¹³C longue distance apparaît à 1.0/-1.8. Le spectre présente aussi des corrélations ¹H-¹³C attendues entre les paires de H/C du ligand : 4.2/72.5 ppm pour les fragments CH₂-CH des groupes oxazolinyne et 1.3/31.7 ppm et 0.9/17.0 ppm pour les CH et CH₃ des groupes isopropyle. Des paires de H/C aromatiques sont clairement observées sur le spectre de corrélation à 8.4/143.2 ppm et 7.7/123.8 ppm représentent respectivement le CH en position *meta*-pyridyle et en *para*-pyridyle.

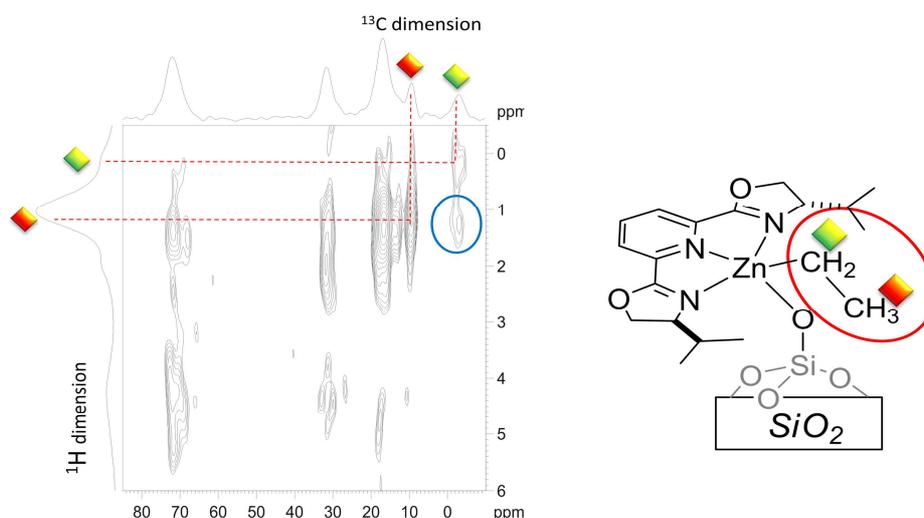


Figure II-26. Spectre corrélation ¹H et ¹³C (¹H: 400.16 MHz, ¹³C: 102.70MHz)

Nous avons aussi étudié ce matériau par spectroscopie Infra-Rouge. Le spectre (**Figure 27**) de **[XXII]** montre la consommation totale des groupes silanol, comme le prouve la disparition du signal de SiO-H à 3747 cm^{-1} . De plus de nouveaux signaux indiquant la présence de l'espèce greffée sur la surface sont observés, plus spécifiquement à 2964-2810 ($\nu(\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H})$), 1662 ($\nu(\text{C}=\text{N})$ du groupe oxazoline), 1591 et 1469-1446 cm^{-1} (vibrations de cycles aromatiques). Le changement léger de position de cette bande comparée à celle de **[XXI]** est indicatif des modifications électroniques et structurales du fragment chiral Zn-Pybox après le greffage.

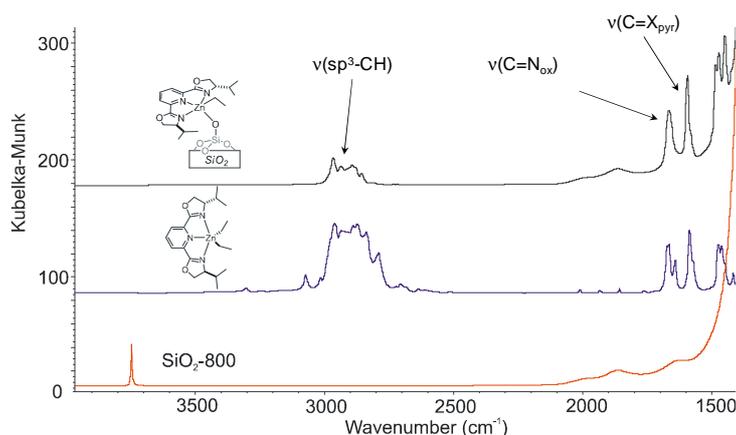


Figure II-27. Spectre Infra-Rouge (DRIFTS)

L'analyse élémentaire montre une charge en Zinc de 2.18% c qui est en accord avec la structure proposée ($\text{N}/\text{Zn} = 2.94$; $\text{C}/\text{Zn} = 19.45$, pour des valeurs théoriques de 3 et 19).

D. Conclusion

Nous avons préparé en deux étapes et caractérisé 39 ligands PISA, dont 27 sont nouveaux, en combinant 2 unités diamines chirales, 10 groupements sulfonamides et 14 salicyaldéhydes différents.

Puis, afin de pouvoir évaluer ultérieurement leurs propriétés comme catalyseurs acides de Lewis en silylcyanation de dérivés carbonylés, nous avons cherché à maîtriser la synthèse de complexes d'aluminium moléculaires et supportés correspondants.

Les expériences réalisées pour la synthèse et la caractérisation de complexes moléculaires d'aluminium ont permis de montrer la nécessité du chauffage pour former l'amidure d'aluminium et aussi de proposer la coordination du sulfonamide. Nous avons aussi préparé un complexe portant deux ligands PISA qui présente une symétrie C_2 et deux liaisons hydrogènes intramoléculaires.

Partie synthèse

Enfin, des complexes greffés sur silice chiraux ou non ont été préparé selon deux voies : par greffage direct et par modification post-greffage. Ces matériaux ont été caractérisés par RMN MAS et par infrarouge.

Tous ces complexes moléculaires et supportés ont été appliqués en silylcyanation de dérivés carbonylés. Les résultats de ces études constituent le chapitre suivant.

CHAPITRE III : PARTIE CATALYSE
MISE EN JEU DES COMPLEXES EN
SILYLCYANATION ASYMÉTRIQUE

Chapitre III. Partie catalyse

A. Mise en œuvre de la réaction de silylcyanation

Cette réaction ayant été très peu étudiée au laboratoire, il nous a fallu d'abord mettre au point les conditions opératoires de manipulation du cyanure de triméthylsilyle (TMSCN). En effet, même si le TMSCN peut être considéré comme un réactif moins toxique que son analogue HCN, il faut éviter tout contact avec une source de proton pour ne pas générer l'acide cyanhydrique gazeux ou dissout. En outre, tous les déchets générés doivent être isolés des déchets traditionnels produits au laboratoire. Nous nous sommes équipés d'un détecteur à HCN gazeux (détecteur microPac Plus HCN Dräger). Toutes les solutions de rinçage et de traitement des réactions de silylcyanation sont réunies dans une seule et même bouteille contenant de la potasse en pastilles afin de piéger tous les ions CN^- sous forme de KCN.

Ces différentes précautions de manipulation de TMSCN étant acquises, nous avons entrepris la mise au point des conditions opératoires de la réaction de silylcyanation.

Nous nous sommes en premier bien attachés à déterminer la pureté requise des composants du milieu catalytique. En utilisant diverses puretés du substrat, solvant, et de l'additif, nous avons déduit qu'il était impératif de travailler avec des solvants anhydres (dans notre cas, les solvants sont séchés sur colonne dans un purificateur à solvants MBraun) et les substrats et additifs sont distillés et séchés sous peine de racémiser partiellement le produit optiquement enrichi (**Tableau III-1**).

Tableau III-1. Silylcyanation asymétrique du benzaldéhyde dans différentes conditions^[a]

Entrée	Cata [I] (mol %)	Ph_3PO (mol %)	Substrat	Solvant	Conv. 2h (%) ^b	e.e. (%) ^c
1	2	1,5	PhCHO Distillé	CH_2Cl_2 anhydre	55	30
2	2	1,5	PhCHO Distillé	CH_2Cl_2 non anhydre	45	14
3	2	1,5	PhCHO Non distillé	CH_2Cl_2 anhydre	50	10

[a] CH_2Cl_2 , -20°C , $[\text{S1}] = 0,66 \text{ M}$, TMSCN (1,5 eq) [b] Déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

Pour ce qui est de la mise en œuvre de la réaction, plusieurs tests ont montré que deux conditions opératoires étaient importantes : l'ordre d'addition des réactifs et le temps de « maturation ». En effet, il s'est avéré important, pour éviter une chute de sélectivité, de mettre d'abord le catalyseur en contact avec le substrat dans le solvant durant 30 min. L'ajout de la base de Lewis est ensuite suivi d'un temps de maturation nécessaire de 30 min, en deçà l'excès énantiomérique chute. Ceci peut être attribué à la formation incomplète de l'espèce

active en catalyse. Enfin le milieu réactionnel est porté à la température désirée, puis l'agent de cyanation est additionné.

De façon à pouvoir comparer tous les tests, un prélèvement est réalisé sous flux d'Argon après 2 h de réaction. Puis des prélèvements sont effectués toutes les 2 h jusqu'à conversion totale du substrat. Pour chaque prélèvement, il est nécessaire de neutraliser l'échantillon de façon à piéger le TMSCN restant avant de réaliser l'analyse CPG.

Cette étude montre la sensibilité de la réaction de silylcyanation aux conditions opératoires et la rigueur à avoir pour mener cette étude.

B. Application des systèmes catalytiques moléculaires

1. Complexes de type Al[(R,R)-PISA (X,Y,Z)](Et)(Cl)

Les premiers complexes d'aluminium étudiés ont été de type **Al[(R,R)-PISA (X,Y,Z)](Et)(Cl)**. En présence de ces derniers, nous avons effectué l'optimisation du système catalytique en faisant varier les différents paramètres expérimentaux, l'additif base de Lewis, les substrats, les agents de cyanation et le ligand (**Schéma III-1**). La réaction de silylcyanation de dérivés carbonylés est réalisée en présence d'un catalyseur d'aluminium acide de Lewis préparé dans le contexte de cette thèse et d'un additif base de Lewis.

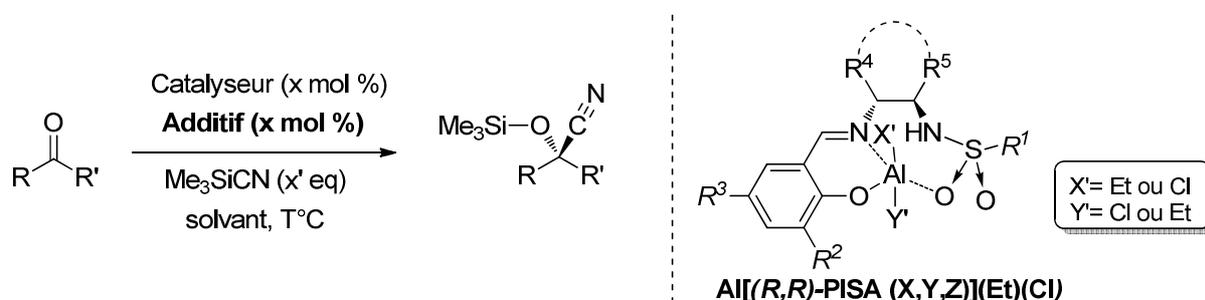


Schéma III-1. Réaction d'Al[(R,R)-PISA (X,Y,Z)](Et)(Cl) en silylcyanation de dérivés carbonylés

1.1. Optimisation des conditions expérimentales

Notre première préoccupation a consisté à optimiser les conditions expérimentales du système afin de pouvoir l'utiliser lors de l'addition asymétrique du TMSCN sur le benzaldéhyde (**Schéma III-2**).

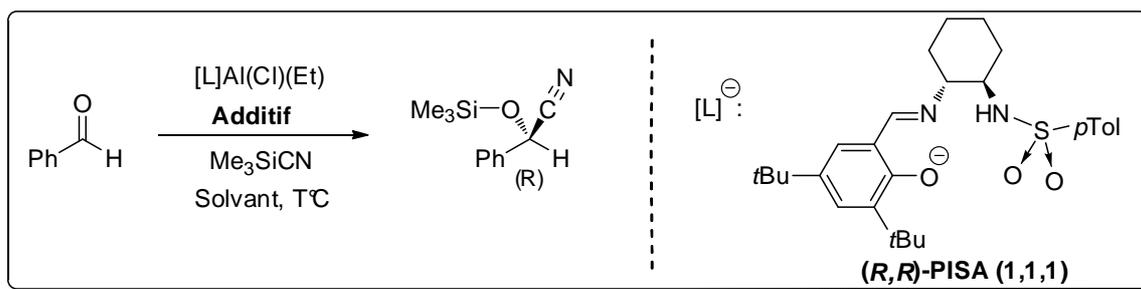
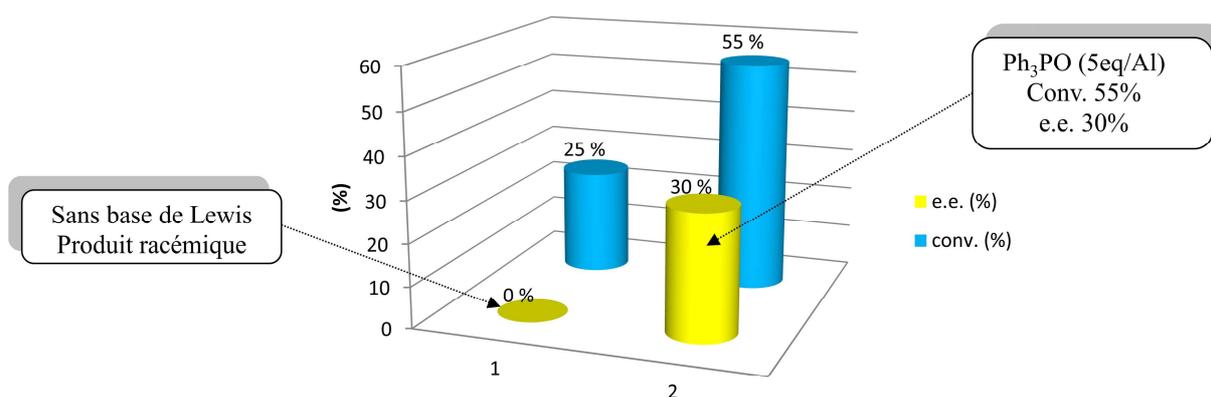


Schéma III-2. Silylcyanation asymétrique du benzaldéhyde

1.1.1. Effet de l'additif

Nous avons en premier bien vérifié que la base de Lewis était indispensable pour obtenir une sélectivité notable lors de l'addition de TMSCN sur le benzaldéhyde en utilisant 2 mol % du complexe isolé par réaction du ligand **(R,R)-PISA (1,1,1)** avec le chlorure de diéthylaluminium dans le dichlorométhane à température ambiante. Dans ces conditions, le produit est obtenu avec 25% de conversion mais il est racémique. Ensuite, un test a été réalisé en présence de 10% de l'additif oxyde de triphénylphosphine. A présent, le mandélonitrile silylé est obtenu avec une conversion de 55% en 2 h et un excès énantiomériques de 30% (la conversion est totale en 4 h) (**Figure III-1**). De fait, l'addition d'une base de Lewis est nécessaire pour que la transformation soit énantiosélective. Un système catalytique bifonctionnel qui permet une activation du substrat (propriété acide de Lewis du complexe d'aluminium) et du réactif TMSCN (propriété base de Lewis de l'additif) est donc requis.

Figure III-1. Effet de la présence de Ph_3PO

Ensuite, nous avons fait varier la base de Lewis et appliqué deux sulfoxydes, deux oxydes de phosphine et deux *N*-oxydes (**Tableau III-2** et **Figure III-2**). Ce sont en général les bases de Lewis les plus utilisées dans la littérature.

Tableau III-2. Effet de la variation de la base de Lewis^[a]

Entrée	Cata (mol%)	Additif	Additif (mol %)	conv. (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	2	-	-	25	0	-
2	2	Méthyl phenyl sulfoxyde	1	5	10	R
3	2	Méthyl phenyl sulfoxyde	2	7	13	R
4	2	Méthyl phenyl sulfoxyde	5	10	23	R
5	2	Diphényl sulfoxyde	1	10	15	R
6	2	Diphényl sulfoxyde	5	7	35	R
7	2	Oxyde de diphénylphosphine	10	75	25	R
8	1	Oxyde de diphénylphosphine	10	60	17	R
9	2	Oxyde de triphénylphosphine	10	55	30	R
10	1	Oxyde de triphénylphosphine	10	50	20	R
11	0,5	Oxyde de triphénylphosphine	10	40	7	R
12	1	Oxyde de triphénylphosphine	5	30	15	R
13	1	Oxyde de triphénylphosphine	20	60	19	R
14	2	Diméthylaniline <i>N</i> -oxyde	1	65	63	R
15	2	Diméthylaniline <i>N</i> -oxyde	5	70	26	R
16	2	Méthylmorpholine <i>N</i> -oxyde	1	50	25	R
17	2	Méthylmorpholine <i>N</i> -oxyde	5	75	11	R

[a] x mol % de catalyseur **[I]**, 1,5 ml de CH₂Cl₂, à température ambiante, [Benzaldéhyde] = 0,66M, TMSCN (1,5 éq)

[b] Conversion après 2h déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

En présence de catalyseur **[I]**, l'utilisation de bases de Lewis de type sulfoxyde (**Entrées 2-6**) permet la silylcyanation du benzaldéhyde à température ambiante avec formation de la cyanhydrine silylée avec de faibles conversions en 2 h (jusque 10%) et des excès énantiomériques très modestes (10-35%). L'utilisation d'oxydes de phosphines (**Entrées 7-13**) tels que l'oxyde de triphénylphosphine (Ph₃PO) et l'oxyde de diphénylphosphine (Ph₂HPO) conduisent à des conversions plus importantes (30-75%) mais les inductions asymétriques restent faibles (7-30%). Seules les bases de Lewis de type *N*-oxyde (**Entrées 14-17**) permettent d'atteindre de bonnes conversions (50-75%) et des énantiosélectivités encourageantes (11-63%). Plus particulièrement, la diméthylaniline *N*-oxyde (DMNO, **Entrée 14**) lorsqu'utilisée à 1% molaire en présence du catalyseur **[I]** à 2% molaire, à température ambiante, permet la formation du mandélonitrile silylé avec un excès énantiomérique de 63% et une conversion de 65% en 2 h (la conversion est totale après 4h). Il est important de mentionner que, contrairement aux oxydes de phosphine et aux sulfoxydes, l'utilisation d'un excès de l'additif de type *N*-oxyde par rapport au complexe d'aluminium entraîne une diminution de la sélectivité du système catalytique (**Entrée 15 vs 14**). Cette tendance est souvent reportée dans la littérature mais elle n'a pas été rationalisée. Les additifs *N*-oxyde sont souvent utilisés avec un rapport base/catalyseur de 0.5 alors que les oxydes de phosphines sont utilisés avec des rapports base/catalyseur de 5, 10 voir plus.

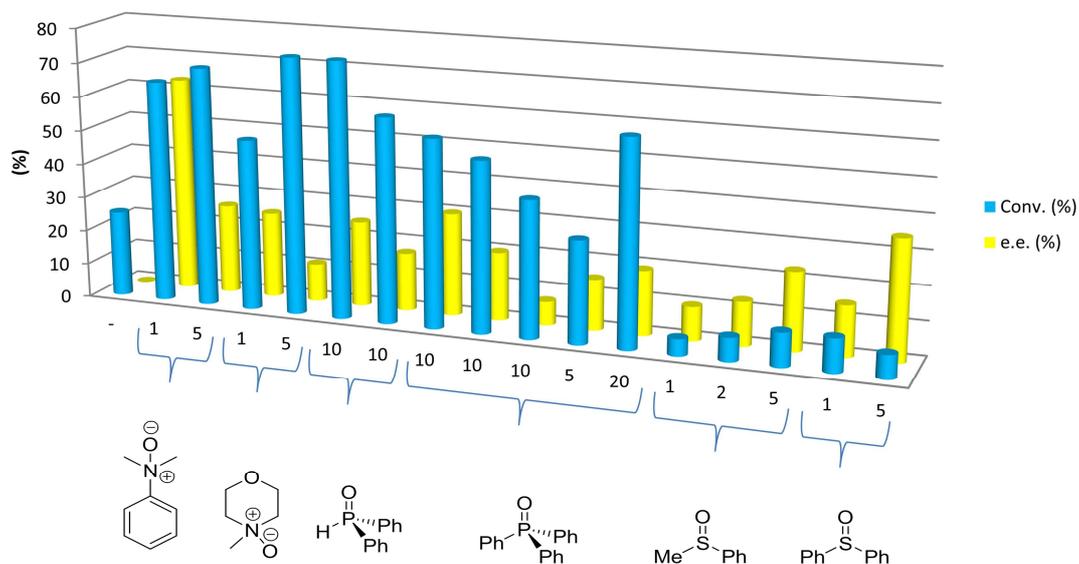


Figure III-2. Effet d'un additif sur la silylcyanation du benzaldéhyde

Afin d'optimiser la quantité de dérivé *N*-oxyde (DMNO) à ajouter dans le milieu réactionnel, nous avons fait varier sa proportion dans la gamme de 1 à 5% molaire soit 0.5 à 10 équivalents par rapport à [I]. Les résultats sont données **tableau III-3** et illustré **figure III-3**. Il est à noter que le DMNO seul catalyse la réaction et permet la transformation du benzaldéhyde de façon racémique avec toutefois une conversion de 40% en 2 h. Il est donc nécessaire de contrôler la quantité de DMNO afin d'éviter que sa contribution comme catalyseur achiral ne soit prépondérante. Le rapport optimal additif/complexe est celui qui nous permet d'obtenir le meilleur excès énantiomérique combiné à une bonne activité du système catalytique. Dans ce sens, le meilleur résultat a été obtenu en utilisant 2 mol % du catalyseur [I] et 1.5 mol % de DMNO à température ambiante, soit un ratio base/catalyseur de 0.75. Dans ces conditions, le mandélonitrile silylé est obtenu avec une conversion de 75% et un excès énantiomérique de 68%. Au-delà de ce ratio, la sélectivité chute, en raison de la contribution croissante de la réaction achirale catalysée par le DMNO seul.

Tableau III-3. Effet de la variation de la quantité de DMNO^[a]

Entrée	Cata [I] (mol%)	DMNO (mol%)	Base/Cata	conv. 2h (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	0	1	-	40	-	-
2	2	0	-	25	-	-
3	2	1	0,5	65	63	R
4	2	1,25	0,625	70	65	R
5	2	1,5	0,75	75	68	R
6	2	1,75	0,875	78	66	R
7	2	2	1	80	64	R
8	2	3	1,5	80	59	R
9	2	4	2	75	42	R
10	2	5	2,5	70	26	R

[a] x mol % de catalyseur [I], 1,5 ml de CH₂Cl₂, t.a., [Benzaldéhyde] = 0,66M, TMSCN (1,5 éq)

[b] Conversion déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

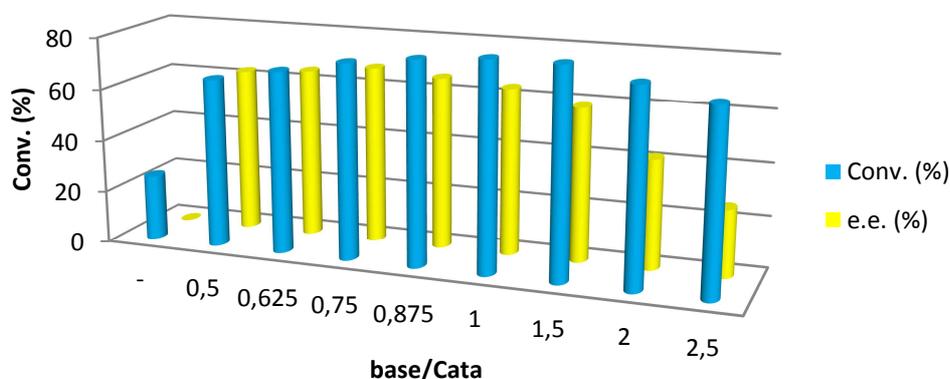


Figure III-3. Effet de la variation de la quantité de DMNO

Cette étude permet d'entrevoir la complexité du système catalytique qui requiert la présence d'une base de Lewis associée à un acide de Lewis dans un contexte où la base de Lewis seule est en mesure de catalyser la transformation achirale alors que l'acide de Lewis chiral seul n'est pas en mesure d'assister une réaction énantiosélective.

1.1.2. Effet de la température

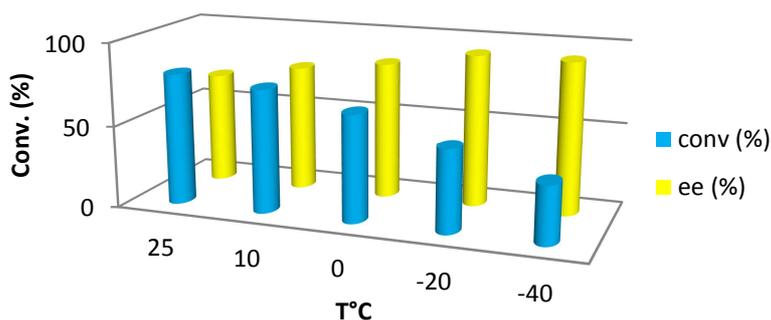
Nous avons ensuite fait varier la température. Cette dernière affecte notablement l'énantiosélectivité du système catalytique comme cela est déductible des données rassemblées dans le **tableau III-4** et la **figure III-4**. L'énantiosélectivité croît en réduisant progressivement la température de 25°C à -20°C, ce qui permet une augmentation de l'induction asymétrique de 68% à 94%. En dessous de cette température, l'énantiosélectivité ne varie plus mais l'activité du système catalytique diminue fortement.

Tableau III-4. Effet de la température^[a]

Entrée	T (°C)	conv. (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	25	75	68	R
2	10	70	77	R
3	0	65	83	R
4	-20	45	94	R
5	-40	35	94	R

[a] 2 mol % de catalyseur **[I]**, 1.5 mol % de DMNO, 1,5 ml de CH₂Cl₂, TMSCN (1,5 éq)

[b] Conversion après 2h déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

**Figure III-4. Effet de la température**

1.1.3. Effet du solvant

Puis, l'effet du solvant a été étudié et les résultats sont présentés dans le **tableau III-5 et la figure III-5**. Le dichlorométhane semble être le solvant le plus adapté pour l'addition asymétrique de TMSCN sur le benzaldéhyde et permet d'atteindre un excès énantiomérique de 94% pour une conversion de 45% en 2 h (**Entrée 3**). C'est aussi le moins polaire des solvants aprotiques appliqués. Il est intéressant de constater que les solvants de type base de Lewis comme le THF et l'acétonitrile, diminue l'activité du système catalytique (**Entrées 2 et 4**) ce qui peut s'expliquer par la coordination du solvant sur l'acide de Lewis. Cette dernière entraîne certainement une contribution plus importante de la réaction achirale catalysée par le DMNO.

Tableau III-5. Effet du solvant^[a]

Entrée	Solvant	conv. 2h (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	Toluene	25	71	R
2	THF	15	55	R
3	CH ₂ Cl ₂	45	94	R
4	CH ₃ CN	20	83	R

[a] 2 mol % de catalyseur **[I]**, 1.5 mol % de DMNO, à -20°C, TMSCN (1,5 éq)

[b] Conversion déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

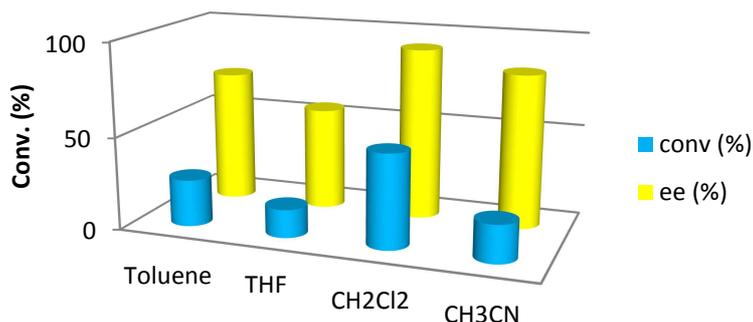


Figure III-5. Effet du solvant

1.1.4. Effet de la quantité de TMSCN

Le paramètre suivant ayant été varié est la quantité de TMSCN. Les résultats rassemblés dans le **tableau III-6** et la **figure III-6** montrent que la quantité optimale de TMSCN à utiliser pour cette réaction est de 1.5 équivalent par rapport au substrat (**Entrée 2**) ce qui permet d'atteindre une énantiosélectivité de 94% et une conversion de 47% en 2 h. Lorsque l'on augmente le rapport TMSCN/substrat, on observe une diminution de la sélectivité et un accroissement de la conversion car la vitesse de réaction est fonction de la concentration en TMSCN utilisé.

Tableau III-6. Effet de la quantité de TMSCN^[a]

Entrée	TMSCN (eq/substrat)	conv. (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	1,2	42	82	R
2	1,5	45	94	R
3	1,8	50	93	R
4	2	52	87	R
5	2,5	55	85	R

[a] 2 mol % de catalyseur **[I]**, 1.5 mol % de DMNO, 1,5 ml CH₂Cl₂, -20°C

[b] Conversion déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

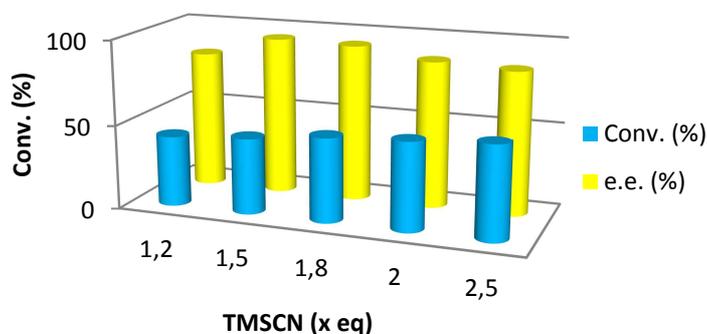


Figure III-6. Effet de la quantité de TMSCN

1.1.5. Effet de la concentration en substrat

Le système catalytique appliqué est peu influencé par la concentration en substrat comme le montre le **tableau III-7**. Une diminution de la concentration conduit à une diminution de l'énantiosélectivité du produit formé et de la conversion du substrat. Nous avons choisi d'utiliser une concentration de 0.66 M pour la suite de notre étude (**Entrée 2**), qui permet l'obtention du mandélonitrile silylé avec un excès énantiomérique de 94% et une conversion de 45% en 2 h. Nous avons obtenu une meilleure conversion avec une concentration en substrat de 1 molaire mais pour atteindre cette concentration tout en évitant de devoir multiplier les quantités de matière utilisées, une trop faible quantité de solvant est utilisé ce qui est problématique pour les prises d'échantillon.

Tableau III-7. Effet de la concentration en substrat^[a]

Entrée	[S1] [mol.l ⁻¹]	conv. (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	1	50	94	R
2	0,66	45	94	R
3	0,33	30	90	R

[a] 2 mol % de **II**, 1.5 mol % de DMNO, 1,5 ml CH₂Cl₂, -20°C, TMSCN (1,5 éq)

[b] Conversion après 2h déterminé sur GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

1.1.6. Les tests catalytiques blancs

Enfin, nous avons effectué différents tests blancs consistant à utiliser le précurseur d'aluminium, la base de Lewis et le ligand seuls (**Tableau III-8**). L'acide de Lewis chlorure de diéthylaluminium (**Entrée 1**) s'est avéré très actif et a permis de transformer le benzaldéhyde à 96% en 2 h. Le ligand (**R,R**)-PISA (**1,1,1**) est en mesure d'assister la transformation avec une faible conversion de 5% en 2 h (**Entrée 2**). Pour finir, nous avons déjà mentionné précédemment que le DMNO seul permettait d'assister la formation de la cyanhydrine silylée du benzaldéhyde avec une conversion de 54% en 2 h. Ainsi, lorsque des systèmes catalytiques sont générés *in-situ*, si les ratios entre les différents composants ne sont pas appliqués avec rigueur, la contribution de transformation parallèle assistée par AlEt₂Cl et DMNO peut conduire une sélectivité moindre.

Tableau III-8. Tests catalytiques blancs^[a]

Entrée	AlEt ₂ Cl (%)	(R,R)-PISA 1,1,1 (%)	DMNO (%)	conv. 2h (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	2	-	-	96	0	-
2	-	2	-	5	0	-
3	-	-	1,5	54	0	-

[a] 1,5 ml CH₂Cl₂, température ambiante, [S1] = 0,66M, TMSCN (1,5 éq)

[b] Conversion déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

1.1.7. Tests *in-situ/ex-situ*

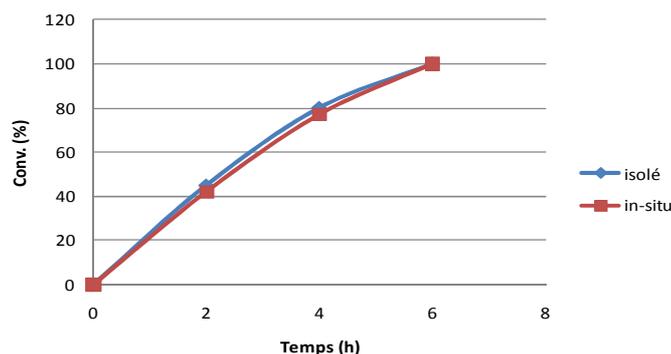
En dernier lieu, nous avons voulu comparer les aptitudes d'un catalyseur préparé *in-situ* de celui isolé *ex-situ*. Les résultats sont rassemblés **tableau III-9 et figure III-7**. Nous avons mentionné précédemment l'aptitude d' AlEt_2Cl à assister, seul, très efficacement la silylcyanation du benzaldéhyde. Nous avons donc comparé la propriété d'un catalyseur préparé *ex-situ* et celui préparé *in-situ*. Il s'est avéré que les deux modes de préparation de catalyseur conduisent aux mêmes résultats sous réserve de respecter scrupuleusement le ratio précurseur aluminium/ligand lors de la mise en œuvre *in-situ*.

Tableau III-9. Comparaison entre catalyseur isolé et *in-situ* ^[a]

Entrée	Catalyseur	Temps conv totale (h) ^b	conv. 2h (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	Isolé	6	45	94	R
2	In Situ	6	42	94	R

[a] 2 mol % de cata [I], 1.5 mol % de DMNO, CH_2Cl_2 , -20°C , $[\text{S1}] = 0,66 \text{ M}$, TMSCN (1,5 eq)

[b] Conversion déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

**Figure III-7. Comparaison entre catalyseur isolé et *in-situ* pour la silylcyanation asymétrique**

1.2. Conclusion

En conclusion, nous avons étudié et optimisé les conditions expérimentales de la mise en œuvre du système catalytique [I]/DMNO pour l'addition asymétrique du TMSCN sur le benzaldéhyde (**Schéma III-3**). Le système s'avère être très dépendant des conditions expérimentales et la moindre modification de ces conditions entraîne une variation de l'énantiosélectivité et potentiellement de la conversion. Les conditions déterminées optimales sont la mise en contact de l'acide de Lewis préparé *ex-situ* ou *in-situ* (par réaction de 1 eq d' AlEt_2Cl avec 1 eq de ligand PISA durant 30 minutes) avec le benzaldéhyde, puis addition de DMNO (1,5 eq) et agitation durant 30 minutes et enfin addition de TMSCN.

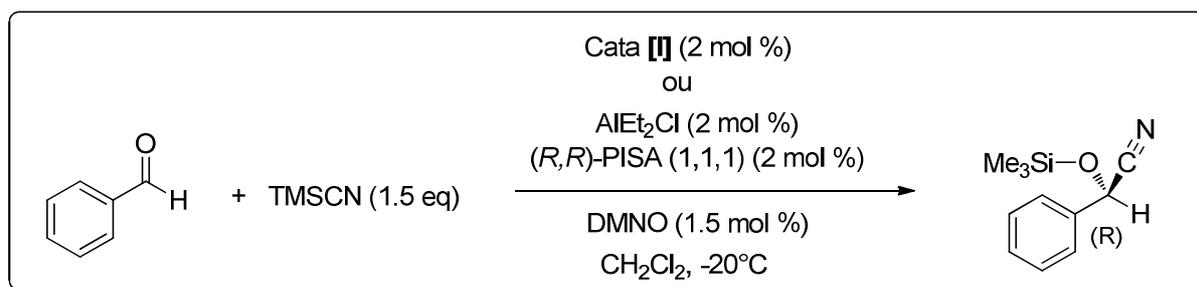


Schéma III-3. Silylcyanation du benzaldéhyde

1.3. Etude des substrats

1.3.1. Les aldéhydes

En appliquant les conditions expérimentales optimisées, le système catalytique **[I]/DMNO** a été appliqué à l'addition asymétrique du TMSCN sur une série d'aldéhydes aromatiques, aliphatiques et hétéroaromatiques (**Schéma III-4**).

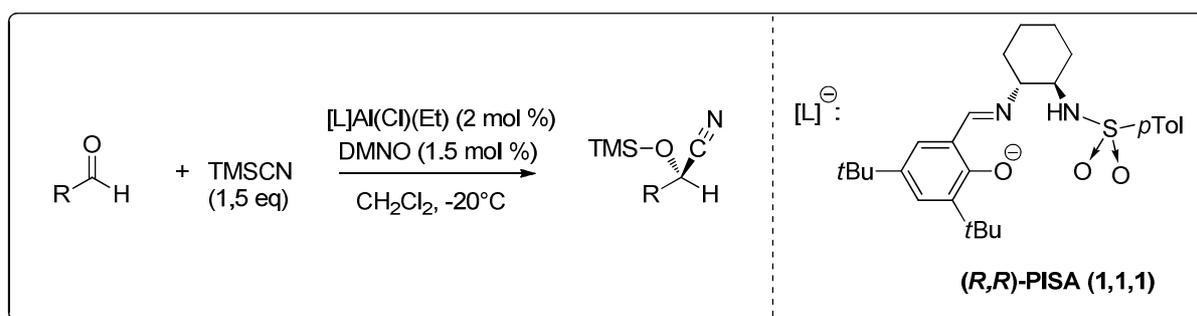
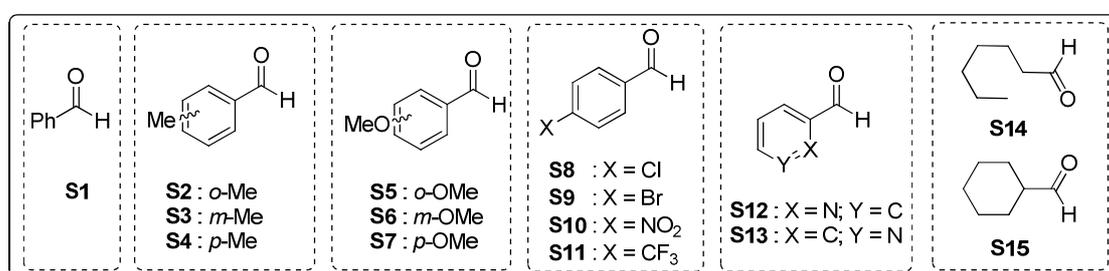


Schéma III-4. Silylcyanation asymétrique d'aldéhydes

Ce système catalytique s'est avéré très efficace et sélectif pour une grande variété de substrats aldéhydes aromatiques, aliphatiques et hétéroaromatiques (**Tableau III-10**). A l'exception du 2-pyridinecarboxaldéhyde (**Entrée 12**), les aldéhydes ont été convertis en cyanhydrines silylées correspondantes avec des conversions de 18 à 99% en 2 h et avec des énantiosélectivités de 45 à 94%. Le meilleur résultat est obtenu pour le benzaldéhyde (45% conv. en 2h, 94% e.e.) (**Entrée 1**). Les substrats aldéhydes aromatiques riches en électrons (**S2-S7**) sont convertis en leurs cyanhydrines silylées avec des inductions asymétriques de 60 à 90% et des conversions de 18 à 36% en 2 h (**Entrées 2-7**). L'*o*-tolualdéhyde et le *p*-tolualdéhyde sont convertis avec une meilleure sélectivité que le *m*-tolualdéhyde. Dans le cas du benzaldéhyde portant un méthoxy, c'est le substrat substitué en para qui est converti avec la meilleure sélectivité (93% e.e. vs 73% (ortho) et 70% (para) **entrées 5-7**). De la même manière, les substrats aldéhydes aromatiques déficients en électrons sont aussi convertis en leurs cyanhydrines silylées avec de bonnes conversions (30-43%) et plus les substrats sont

déficients en électrons, plus les excès énantiomériques sont élevés (76-89% e.e.) (**Entrées 8-11**). Il est aussi intéressant de noter que, pour les hétérocycles de type pyridylcarboxaldéhydes (**Entrées 12-13**), la position du substituant a un impact très fort sur la triméthylsilylcyanation. Pour le 2-pyridinecarboxaldéhyde (**Entrée 12**), la transformation est très lente et le produit formé est racémique alors que pour le 3-pyridinecarboxaldéhyde (**Entrée 13**), en 2 h une conversion de 30% est mesurée et une sélectivité de 84%. Ceci peut être expliqué par une chélation du substrat **S12** aboutissant à une inhibition du catalyseur. Enfin, les aldéhydes aliphatiques (**Entrées 14-15**) sont totalement convertis en 2 h avec des sélectivités de 45 à 88%.

Tableau III-10. Variations des substrats aldéhydes aromatiques et aliphatiques^[a]

Entrée	Substrat [S]	Temps conv. totale (h) ^b	conv. en 2h (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	S1	6	45	94	R
2	S2	10	30	90	R
3	S3	8	36	60	R
4	S4	10	28	83	R
5	S5	12	21	73	R
6	S6	8	35	93	R
7	S7	16	18	70	R
8	S8	8	43	80	S
9	S9	8	41	76	S
10	S10	8	40	87	S
11	S11	10	30	89	S
12	S12	> 24	5	0	nd
13	S13	10	30	84	nd
14	S14	2	99	88	S
15	S15	2	99	45	S

[a] 2 mol % de catalyseur **[I]**, 1.5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

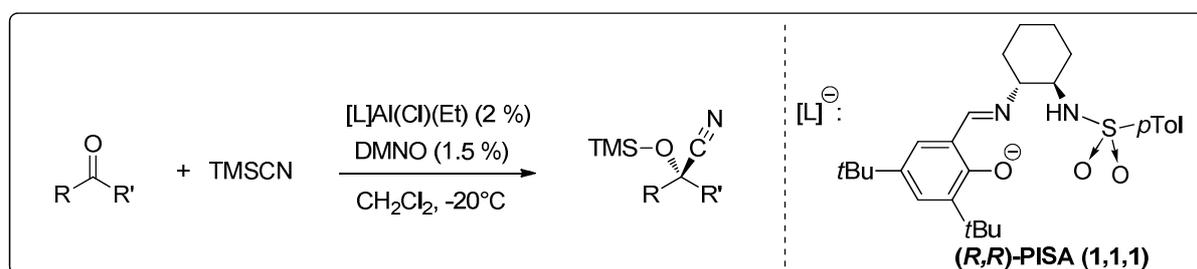
[b] Conversion déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

En conclusion sur cette étude de substrats aldéhyde, le système catalytique bifonctionnel **[I]/DMNO** conduit à des sélectivités intéressantes dans les conditions expérimentales optimisées. Il est très efficace sur une large gamme de substrats aromatiques,

aliphatiques et hétéroaromatiques. De plus, ce système catalytique permet d'atteindre une conversion totale en 2 à 12 h avec une charge catalytique de 2 mol % et des sélectivités jusque 94% d'e.e.. De nombreux systèmes bifonctionnels ont été développés et utilisés avec succès en silylcyanation asymétrique d'aldéhydes mais des désavantages peuvent être identifiés. Ainsi les complexes d'aluminium de Shibasaki comportant un ligand BINOL⁹⁵ ou du *D*-glucose⁹⁰ ne sont pas d'un accès aisé car la synthèse est ardue en comparaison avec la simplicité de préparation des ligands PISA. Le système catalytique de Najera comportant un ligand BINOLAM^{99, 100} et de Pu¹⁰⁶ requièrent des charges catalytiques trop importantes (9-11 mol %) et des charges d'additifs élevées (10-40 mol %). Le système de Kim⁹¹ formé à partir d'un ligand de type Salen et de chlorure de diéthylaluminium ne requiert que 1 mol % de charge catalytique mais 10 mol % d'additif sont nécessaire et la température doit être abaissée à -50°C. Enfin, seul le système de Zhou⁹² qui utilise 1 mol % de complexe d'aluminium portant un ligand type Salen mais 10 mol % d'additif permet de travailler à 10°C et de convertir une série d'aldéhydes en cyanhydrines silylées avec des temps de réactions assez courts (12-16 h) et de bons excès énantiomériques (jusque 92%). Le système catalytique [I]/DMNO développé dans le contexte de cette thèse présentent des atouts intéressants pour la silylcyanation d'aldéhydes (charge catalytique, température de réaction, facilité d'accès des ligands, charge d'additif).

1.3.2. Les cétones

Après avoir été utilisé avec succès en addition asymétrique du TMSCN sur une série d'aldéhydes aromatiques, aliphatiques et hétéroaromatiques, nous avons évalué notre système en silylcyanation de cétones aromatiques et aliphatiques (**Schéma III-5**).



Ce système catalytique s'est malheureusement avéré être peu efficace vis-à-vis d'une grande variété de substrats cétones aromatiques et aliphatiques (**Tableau III-11**). Quelque soit le type de substrat aromatique riche ou déficient en électrons, ou aliphatiques, les activités sont très faibles (<5% de conversion en 72 h) et les énantiosélectivités sont modestes (12-

34%). Toutefois, la trifluoroacétophenone (**Entrée 4**) est convertie totalement en 2 h mais un produit racémique est obtenu. En présence de **[I]/DMNO**, la cétone doit certainement être très activée pour que sa transformation se fasse à une vitesse raisonnable et comme elle est moins désymétrisée qu'un aldéhyde la sélectivité est plus faible.

Tableau III-11. Variations des substrats cétones aromatiques et aliphatiques^[a]

Entrée	Substrat [S]	conv. (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	S16	< 5	34	S
2	S17	< 5	20	S
3	S18	< 5	17	S
4	S19	70 (2h)	0	S
5	S20	< 5	15	S
6	S21	< 5	11	S
7	S22	< 5	16	nd
8	S23	< 5	14	nd
9	S24	< 5	12	S
10	S25	< 5	12	nd

[a] 2 mol % de catalyseur **[I]**, 1.5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

[b] Conversion après 72h déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

En conclusion sur cette étude de transformation des cétones, notre système catalytique bifonctionnel ne semble pas adapté. Les temps de réactions sont très longs et les inductions asymétriques obtenues sont bien inférieures à celles des systèmes à l'aluminium de Shibasaki⁷⁴ basé sur le *D*-glucose et ceux de Feng⁹³ et Carpentier⁹⁴ basé sur des ligands type Salen.

1.4. Variation de l'agent de cyanation

Le cyanotriméthylsilane **1** est l'agent de cyanation le plus utilisé et donne directement accès à des cyanhydrines *O*-silylées de façon irréversible, mais en raison de sa toxicité et de son prix élevé, des sources de cyanure alternatives ont été développées et utilisées. Cela concerne plus particulièrement des agents qui permettent de former aussi des dérivés *O*-fonctionnalisés comme l'éthylcyanoformate **2** qui fournit des cyanhydrines *O*-

alcoyrcarbonylées ou le pyruvonnitrile **3** (cyanure d'acyle) qui permet l'obtention de cyanhydrines *O*-acétylées (**Schéma III-6**). Toutefois le mode d'activation de ces agents de cyanation, qui réagissent avec la base pour générer un ion cyanure¹²², est différent de celui du TMS-CN qui passe par la formation d'un silicium hypervalent.⁸²

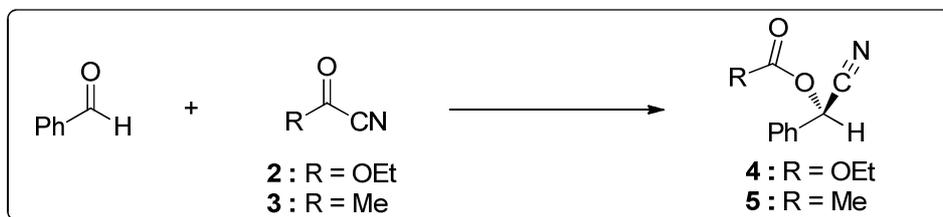


Schéma III-6. Différents agents de cyanation

Nous avons donc entrepris l'étude de l'addition asymétrique de différents agents de cyanation sur le benzaldéhyde en utilisant notre système catalytique de référence dans les conditions optimisées (**Tableau III-12**) mais aussi en faisant ensuite varier les conditions réactionnelles.

Tableau III-12. Variations de l'agent de cyanation^[a]

Entrée	Cata (mol %)	Additif (mol %)	Réactif (1,5 eq)	Tps conv. totale (h) ^b	conv. 2h (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	2%	N-Oxide (1,5%)	1	6	45	94	R
2	2%	NEt ₃ (2%)	1	8	35	75	R
3	-	NEt ₃ (10%)	2	4	65	0	-
4	2%	-	2	> 24	10	28	S
5	2%	NEt ₃ (2%)	2	> 25	5	14	S
6	2%	NEt ₃ (5%)	2	5	50	68	S
7	2%	NEt ₃ (10%)	2	3	75	73	S
8	2%	NEt ₃ (12%)	2	3	75	64	S
9	2%	DMAP (2%)	2	> 24	< 5	51	S
10	2%	DMAP (10%)	2	> 24	5	18	S
11	2%	DMAP (20%)	2	> 24	8	14	S
12	2%	N-Oxide (1,5%)	2	> 24	-	0	-
13	2%	N-Oxide (5%)	2	> 24	< 5	34	S
14	-	NEt ₃ (10%)	3	> 24	-	0	-
15	2%	-	3	> 24	-	0	-
16	2%	NEt ₃ (10%)	3	> 24	< 5	15	S
17	2%	DMAP (10%)	3	> 24	< 5	10	S
18	2%	N-Oxide (1,5%)	3	> 24	-	0	-

[a] 2 mol % de catalyseur [I], 1.5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S1] = 0,66 M, Réactif (1,5 eq)

[b] Conversion déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

¹²² Khan, H.; Agrawal, S.; Kureshy, R.; Bera, P.; Abdi, S.; Bajaj, H. *Catal. Letters* **2010**, *137*, 255.

Pour les premiers essais, nous avons utilisé les réactifs **1**, **2** et **3** pour la cyanation asymétrique du benzaldéhyde dans les conditions optimisées décrites précédemment pour le TMSCN (**Entrées 1, 12 et 18**). Dans ces conditions, aucune réaction n'est observée en présence de **2** et **3**. Ensuite, en référence aux travaux de Moberg¹²³ nous avons fait varier la base de Lewis et avons appliqué la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) et la triéthylamine (NEt₃). A présent, la silylcyanation a bien lieu et la conversion mesurée est parallèle à la quantité de base introduite. Concernant l'addition d'éthylcyanoformate (**Entrées 4-11**), le benzaldéhyde est transformé avec un e.e. de 28% et une conversion de 10% en 2 h sans additif. En présence de DMAP la réaction est ralentie (**Entrées 4 et 9-11**). Toutefois, en présence de 2 mol % de DMAP, une induction de 51% a été mesurée. L'utilisation de NEt₃ permet de convertir le benzaldéhyde en cyanhydrine protégée correspondante (conv. 5-75%) et des excès énantiomériques variant de 14 à 73%. Dans ce cas, nous avons aussi observé une augmentation de l'énantioselectivité en fonction de la quantité de NEt₃ introduite jusqu'à une valeur maximale de 75% avec 10 ou 12 mol % de NEt₃, ce qui correspond à une tendance similaire à celle déjà décrite avec le TMSCN. Le meilleur résultat a été obtenu en utilisant 2 mol % de catalyseur et 10 mol % de NEt₃ (e.e. de 73% et conv. de 75%) (**Entrée 7**).

Enfin notre système catalytique est inefficace en présence de pyruvonnitrile (**Entrées 14-18**). En effet, les différents tests d'addition asymétrique de ce cyanure d'acyle sur le benzaldéhyde, en présence d'une base seule, du catalyseur seul ou combinant les deux ne permettent que des conversions très faibles du benzaldéhyde (< 5% en 2 h) et les énantiométries varient de 10 à 15%. L'agent de cyanation le plus adapté au système catalytique **[I]/DMNO** est le cyanotriméthylsilane. Il est à noter que des méthodes simples permettent la transformation de cyanhydrines silylées en cyanhydrines protégées sous forme d'esters ou de carbonates¹²⁴(**Schéma III-7**).

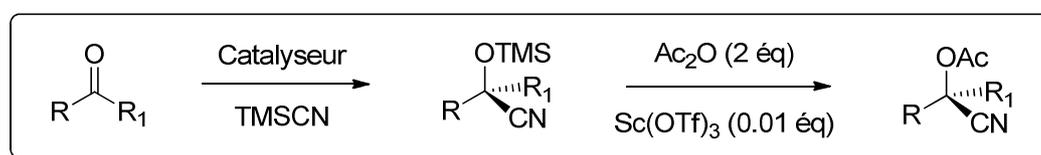


Schéma II-7. Acétylation de la cyanhydrine silylée

En conclusion de cette étude des agents de cyanation, seul le TMSCN **1** est adapté en présence du système catalytique de référence dans des conditions optimisées (**[I]** 2 mol % et

¹²³ Lundgren, S.; Wingstrand, E.; Penhoat, M.; Moberg, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11592.

¹²⁴ Norsikian, S.; Holmes, I.; Lagasse, F.; Kagan, H.B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5715.

le DMNO 1.5 mol %). Nous avons néanmoins été capables de transformer le benzaldéhyde avec une bonne conversion et un e.e. de 73% en présence de NEt_3 comme additif et de **2** comme agent de cyanation. L'agent **3** n'est pas du tout utilisable en présence du système catalytique **[I]/DMNO**.

1.5. Variation du ligand spectateur anionique

Avant d'aborder l'étude des ligands chiraux, nous nous sommes intéressés à la variation du ligand spectateur sur l'aluminium (**Tableau III-13**). Ceci a été réalisé en utilisant d'autres précurseurs et en modifiant le complexe **[I]**. Nous avons en premier lieu utilisé un ion iodure à la place du chlorure (**Entrées 1-2**). Le complexe d'aluminium **Al[(R,R)-PISA (X,Y,Z)](Et)(I)** moins acide de Lewis que **[I]** assiste la transformation du benzaldéhyde avec une conversion beaucoup plus faible (5%) et une énantiosélectivité qui a chuté (20%).

Une autre modification a consisté à faire réagir un sel d'argent (AgBF_4 ou $\text{Ag}(\text{OTf})_3$) ou un alcool *in-situ* avec le complexe **[I]** afin de modifier le contre ion. L'utilisation de sels d'argent ne permet pas d'améliorer la conversion et l'énantiosélectivité (**Entrées 3-4**) et l'utilisation d'un alcool comme le trifluoroéthanol, permettant l'obtention du complexe alcoxy a rendu le système moins réactif (15%) et moins sélectif (25%).

Dans tous les cas, la modification du ligand spectateur aboutit à l'obtention d'un système moins actif et moins sélectif que le système initial **[I]**. La variation de ce ligand spectateur peut affecter significativement non seulement l'activité¹²⁵, mais aussi l'énantiosélectivité du catalyseur.

Tableau III-13. Variations des agents de cyanation^[a]

Entrée	X ⁻	Temps conv. totale (h) ^d	conv. 2h (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	Cl	6	45	94	R
2 ^d	I	> 24	5	20	R
3	BF_4	> 24	10	40	R
4	CF_3SO_3	18	15	75	R
5	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$	18	15	25	R

[a] 2 mol % de catalyseur **[I]**, 2 mol % AgX ou XH , 1,5 mol % de DMNO, 1,5 ml CH_2Cl_2 , -20°C, TMSCN (1,5 eq)

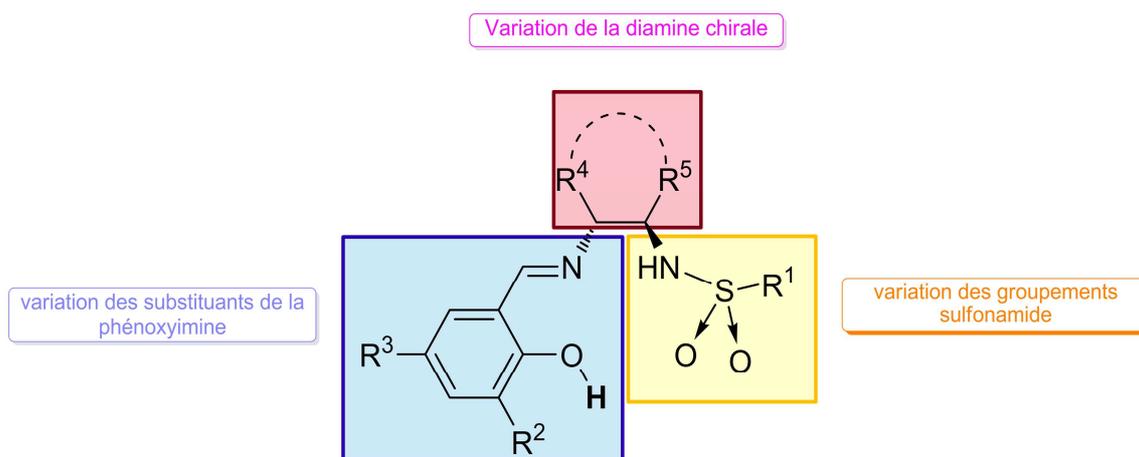
[b] Conversion déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

[d] 2 mol % de AlEtI , 2 mol % (R,R) -PISA (1,1,1), 1,5 mol % de DMNO, 1,5 ml CH_2Cl_2 , -20°C, TMSCN (1,5 eq)

¹²⁵ Belekou, Y.K.; Maleev, V.I.; North, M.; Usanov, D.L.; *Chem. Commun.* **2006**, 44, 4614.

1.6. Variation du ligand

Après avoir optimisé les conditions expérimentales et l'avoir utilisé sur une série de substrats aromatiques et aliphatiques dans le cas des aldéhydes et des cétones, nous nous sommes intéressés à étudier l'influence de la structure du ligand (**Schéma III-8**) sur l'activité et la sélectivité des systèmes catalytiques. Pour les ligands synthétisés : nous avons fait varier les trois unités qui les composent à savoir la diamine chirale, les substituants du chélate phénoxyimine, et les groupements sulfonamides.



1.6.1. Ligands à motif 1,2-diaminocyclohexane

Nous avons, dans un premier temps, étudié la variation des substituants de la partie phénoxyimine et la variation des groupements sulfonamides en gardant le motif (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-diaminocyclohexane.

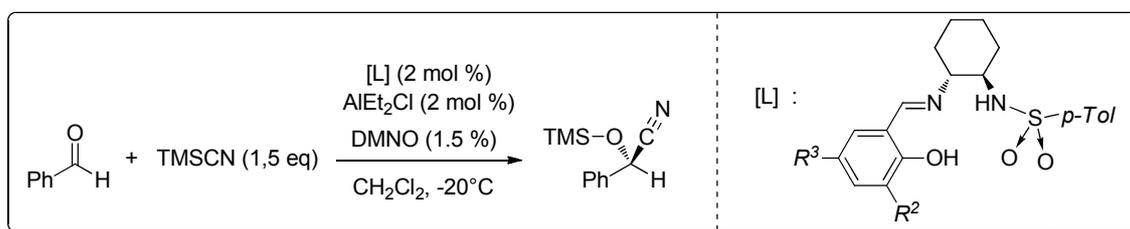
i. Variation des substituants du chélate phénoxyimine

La première variation évaluée est celle liée aux substituants R^2 et R^3 du chélate phénoxyimine en gardant les « briques » diamines et *p*-toluènesulfonyl (**Tableau III-14**).

La variation de l'encombrement stérique du groupe R^2 a un impact important sur l'activité et la sélectivité des systèmes catalytiques correspondants. Il apparaît que le *t*-Bu permet d'obtenir le meilleur compromis activité/sélectivité car des résidus moins volumineux (H, OMe) où plus volumineux (CPh₃, SiPh₃, CPh₂Me, adamanthyle) qui conduisent systématiquement à des activités ou sélectivités moins élevées (**Entrées 6,10-14**). En gardant $R^2 = t$ -Bu et en faisant varier à présent R^3 , on observe que le groupement NO₂ permet d'améliorer la cinétique de la réaction tout en maintenant une sélectivité élevée (**Entrée 9**).

avec 100% de conversion en 2 h et une sélectivité de 95%. Les autres combinaisons R^2 , R^3 conduisent à des résultats variables mais moins bons dans l'ensemble.

Tableau III-14. Variations des substituants du chélate phénoxyimine^[a]



Entrée	Diamine	R^2	R^3	Temps conv. totale (h) ^b	conv. 2h (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	(<i>R,R</i>)	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	6	45	94	R
2	(<i>R,R</i>)	H	H	> 24	5	10	R
3	(<i>R,R</i>)	H	OMe	> 24	2	6	R
4	(<i>R,R</i>)	OMe	H	> 24	3	5	R
5	(<i>R,R</i>)	H	Br	> 24	5	13	R
6	(<i>R,R</i>)	H	<i>t</i> -Bu	> 24	5	5	R
7	(<i>R,R</i>)	<i>t</i> -Bu	H	4	60	94	R
8	(<i>R,R</i>)	H	NO ₂	8	35	55	R
9	(<i>R,R</i>)	<i>t</i> -Bu	NO ₂	2	100	95	R
10	(<i>R,R</i>)	1-adamantyle	<i>t</i> -Bu	> 24	8	25	R
11	(<i>R,R</i>)	trityle	<i>t</i> -Bu	> 24	10	57	R
12	(<i>R,R</i>)	CPh ₂ Me	<i>t</i> -Bu	> 24	10	83	R
13	(<i>R,R</i>)	SiPh ₃	CH ₃	> 24	10	92	R
14	(<i>R,R</i>)	CH ₂ - <i>N</i> -morpholine	<i>t</i> -Bu	> 24	10	53	R

[a] AlEt₂Cl (2 mol %), [L] (2 mol %), 1.5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S1] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

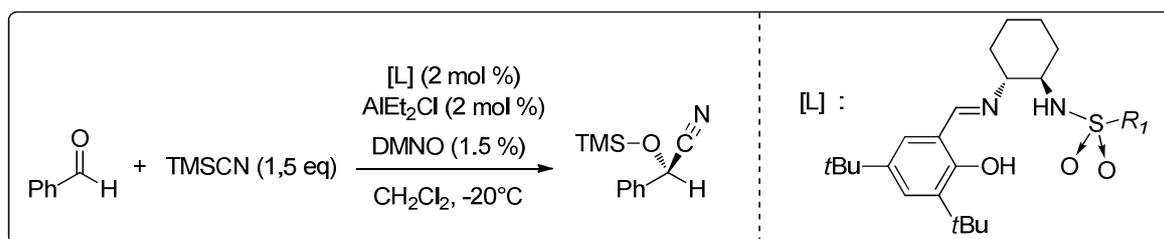
[b] Conversion par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

En conclusion, il est très intéressant de noter que les effets induits par la variation des substituants R^2 et R^3 observés sont différents de ceux décrits dans la littérature. En effet, North et Belokon⁴⁶ ont effectué les mêmes variations structurales sur un complexe de titane portant des ligands de type Salen à motif diaminocyclohexane et ont observé que les groupements électro-attracteurs en position R^3 (comme le NO₂) diminuaient fortement l'énantiosélectivité alors que les groupements électro-donneurs dans cette position (comme le OMe) augmentaient l'énantiosélectivité. Concernant l'effet stérique, les tendances semblent similaires, et les meilleurs résultats ont été obtenus avec un groupe *t*-Bu en position R^2 et R^3 . Le groupement *t*-Bu en position R^2 fournit un effet stérique optimal comme cela a souvent été décrit lors de l'application de ligands chiraux Salen en catalyse asymétrique.

ii. Variation des groupements sulfonamides

a. Cas du benzaldéhyde

Après avoir fait varier les substituants R^2 et R^3 du chélate phénoxyimine, nous nous sommes intéressés à l'influence de la variation des groupements sulfonamides (**Tableau III-15**).

Tableau III-15. Variations des groupements sulfonamides^[a]

Entrée	Diamine	R^1	Tps conv. totale (h) ^b	conv. 2h (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	(<i>R,R</i>)	<i>p</i> -tolyle	6	45	94	R
2	(<i>R,R</i>)	1-naphtyle	6	45	92	R
3	(<i>R,R</i>)	2-naphtyle	12	25	88	R
4	(<i>R,R</i>)	<i>o</i> -nitrophényle	4	60	93	R
5	(<i>R,R</i>)	<i>m</i> -nitrophényle	4	75	95	R
6	(<i>R,R</i>)	<i>p</i> -nitrophényle	4	70	93	R
7	(<i>R,R</i>)	2,4,6-triisopropylphényle	5	55	90	R
8	(<i>R,R</i>)	(<i>R</i>)-camphoryle	18	15	89	R
9	(<i>R,R</i>)	(<i>S</i>)-camphoryle	3	90	93	R
10	(<i>R,R</i>)	CF ₃	3	80	93	R

[a] AlEt₂Cl (2 mol %), [L] (2 mol %), 1.5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S1] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

[b] Conversion par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

La variation du groupement sulfonamide affecte peu l'énantiosélectivité du système catalytique et dans tous les cas, le produit d'addition du TMSCN sur le benzaldéhyde est obtenu avec de bons excès énantiomériques (88-95%). Toutefois, cette modulation affecte notablement l'activité du système catalytique puisque nous avons obtenu des variations de conversion de 15 à 90% en 2 h. De manière générale, les systèmes les moins actifs sont aussi les moins sélectifs. L'utilisation de la série *o*, *m* et *p*-nitrophényle-sulfonamide (**Entrées 4-6**) permet d'obtenir le mandélonitrile silylé avec des conversions élevées (60-75%) en 2 h à -20°C et de très bons excès énantiomériques (93-95%) et la meilleure induction asymétrique est atteinte avec le *m*-nitrophényle sulfonamide (95%). Il est intéressant de constater que dans le cas des dérivés camphorylés (**Entrée 8-9**), l'activité et l'énantiosélectivité du catalyseur comportant le dérivé (*S*)-camphre sont supérieures à celles de l'analogue (*R*)-camphre. Ceci est peut être dû à la présence du groupement carbonyle sur le camphre qui se positionnera

différemment vis à vis du centre métallique selon la configuration du dérivé camphré ce qui induira de la gêne stérique. Ainsi, selon la configuration, l'espace autour du centre actif est organisé différemment d'un point de vue de la contrainte stérique. Le sulfonamide ne doit pas forcément être de nature aromatique pour permettre au système catalytique d'être sélectif car l'utilisation d'un groupement triflate (**Entrée 10**) permet d'obtenir un excès énantiomérique de 93% et une conversion de 80% en 2 h. Enfin, l'énantiosélectivité ne semble pas dépendante de l'encombrement stérique de R^1 puisque les mêmes inductions (93%) couplées à d'excellentes conversions ont été obtenues avec un triflate et un dérivé camphré (**Entrées 9-10**).

b. Cas de l'acétophénone

Nous nous sommes aussi intéressés à l'influence de la variation des groupements sulfonamides en silylcyanation de l'acétophénone (**Tableau III-16**).

Tableau III-16. Variations des groupements sulfonamides^[a]

Entrée	Diamine	R^1	conv. (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	(<i>R,R</i>)	<i>p</i> -tolyle	< 5	34	S
2	(<i>R,R</i>)	1-naphtyle	< 5	17	S
3	(<i>R,R</i>)	2-naphtyle	< 5	35	S
4	(<i>R,R</i>)	<i>o</i> -nitrophényle	< 5	29	S
5	(<i>R,R</i>)	<i>m</i> -nitrophényle	5	30	S
6	(<i>R,R</i>)	<i>p</i> -nitrophényle	< 5	28	S
7	(<i>R,R</i>)	2,4,6-triisopropylphényle	< 5	22	S

[a] AlEt₂Cl (2 mol %), [L] (2 mol %), 1.5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S1] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

[b] Conversion par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

Les résultats consignés dans le **tableau 16** montrent que quelque soit le sulfonamide utilisé pour la silylcyanation de l'acétophénone, les activités sont très faibles (jusqu'à 5% de conversion après 72h) et les inductions asymétriques sont modestes (17-35%). L'utilisation d'un *m*-nitrophényle en position R^1 rend le système plus actif. Pour des raisons stériques, la différenciation des faces prochirales des aldéhydes est plus importante que celle des cétones (**Schéma III-9**). Toutefois, ce système catalytique ne semble pas être adapté à la transformation de cétones.

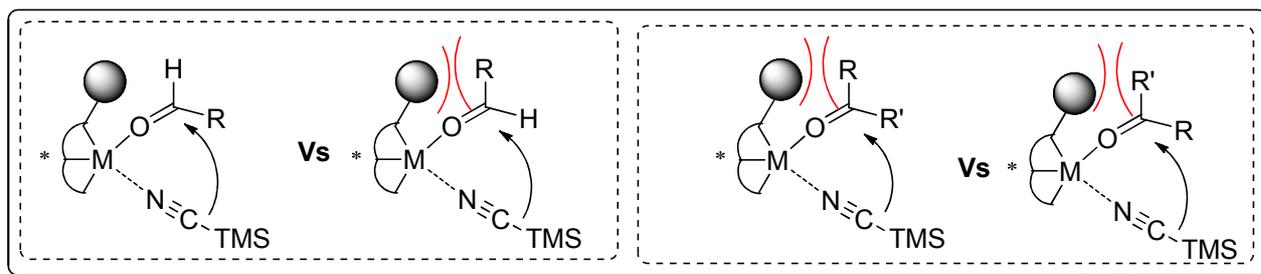


Schéma III-9. Possibilités d'attaque du TMSCN

iii. Variation concomitante de R^1 , R^2 et R^3

a. Cas du benzaldéhyde

Lors des deux études précédentes sur la variation des substituants du salicylaldéhyde et des sulfonamides, nous avons conclu que le système catalytique était très performant quand le ligand, utilisé pour former le complexe, comportait un chélate phénoxyimine avec un groupe encombrant en R^2 et un groupe attracteur en R^3 où un *m*-nitrophényle-sulfonamide en position R^1 . Nous avons donc étudié l'effet d'un complexe associant ces deux propriétés au sein du squelette PISA en comparant deux groupes R^1 (Tableau III-17).

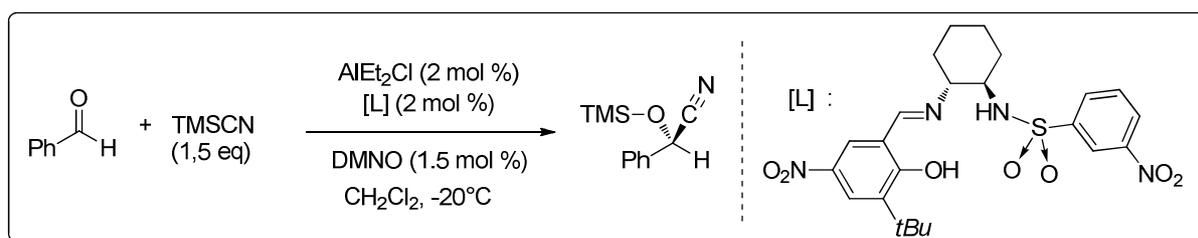
Tableau III-17. Variation de R^1 , R^2 et R^3 [a]

Entrée	Ligand [L]	R^1	R^2	R^3	conv. (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	(<i>R,R</i>)-PISA (1,1,1)	<i>p</i> -tolyle	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	45	94	R
2	(<i>R,R</i>)-PISA (1,1,9)	<i>p</i> -tolyle	<i>t</i> -Bu	NO ₂	100	95	R
3	(<i>R,R</i>)-PISA (1,5,9)	<i>m</i> -nitrophényle	<i>t</i> -Bu	NO ₂	100	97	R

[a] AlEt₂Cl (2 mol %), [L] (2 mol %), 1.5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S1] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

[b] Conversion par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

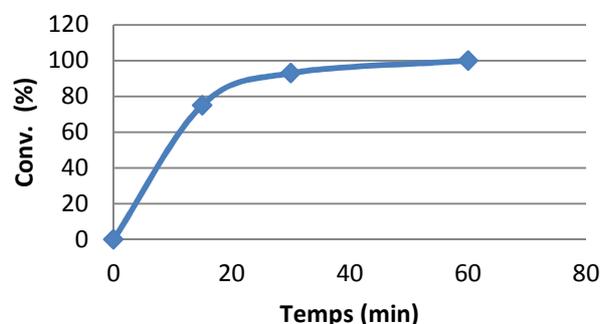
Ainsi, l'utilisation d'un complexe **[II]** formé par réaction du chlorure de diéthylaluminium et du ligand (*R,R*)-PISA (1,5,9) comportant un groupement *m*-nitrophényle en position R^1 et un salicylaldéhyde substitué par un nitro en position R^3 et un *t*-Bu en position R^2 permet d'obtenir le produit d'addition du TMSCN sur le benzaldéhyde avec un excès énantiomérique de 97%. Etant donné que la conversion était déjà totale après 2 h, nous avons réalisé une étude cinétique pour déterminer le temps nécessaire pour convertir totalement le benzaldéhyde en sa cyanhydrine silylée (Tableau III-18 et Figure III-8).

Tableau III-18. Cinétique de la silylcyanation asymétrique du benzaldéhyde^[a]

Entrée	Ligand [L]	Temps	conv. (%) ^b	e.e. (%) ^b	Config.
1	(<i>R,R</i>)- PISA (1,5,9)	15 min	75	97	R
2	(<i>R,R</i>)- PISA (1,5,9)	30 min	93	97	R
3	(<i>R,R</i>)- PISA (1,5,9)	1 h	100	97	R

[a] AlEt₂Cl (2 mol %), [L] (2 mol %), 1.5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S1] = 0,66 M, TMSCN (1,5eq)

[b] Conversion par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

**Figure III-8. Cinétique de la silylcyanation asymétrique du benzaldéhyde**

Les résultats de suivi cinétique montrent qu'en utilisant 2 mol % de [II], la conversion est déjà très élevée au bout de 30 minutes de réaction, à -20°C avec une induction asymétrique de 97%.

b. Cas de l'acétophénone

Après avoir obtenu des résultats modestes lors de l'addition asymétrique du TMSCN sur l'acétophénone en utilisant des complexes portant les ligands PISA dont nous avons fait varier les fragments sulfonamides, nous avons décidé d'étudier cette même réaction mais en utilisant le système catalytique portant le ligand optimisé (**Tableau III-19**). Ce système catalytique optimisé bien que très performant dans le cas du benzaldéhyde, n'est pas non plus adapté à la silylcyanation de l'acétophénone. En effet, les conversions restent très faibles (5% après 72h) et les énantiosélectivités sont modestes (39%).

Tableau III-19. Optimisation de la structure du ligand^[a]

Entrée	Ligand [L]	R ¹	R ²	R ³	conv. (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	(R,R)-PISA (1,1,1)	<i>p</i> -tolyle	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	< 5	34	S
2	(R,R)-PISA (1,1,9)	<i>p</i> -tolyle	<i>t</i> -Bu	NO ₂	< 5	38	S
3	(R,R)-PISA (1,5,9)	<i>m</i> -nitrophényle	<i>t</i> -Bu	NO ₂	5	39	S

[a] AlEt₂Cl (2 mol %), [L] (2 mol %), 1.5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S1] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

[b] Conversion par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

1.6.2. Ligands à motif 1,2-diphényléthylènediamine

Nous avons, ensuite, fait une étude similaire avec le motif 1,2-diphényléthylènediamine (DPEN). Chaque énantiomère de ce motif conduit aux antipodes optiques du produit de silylcyanation.

i. Variation des substituants du chélate phénoxyimine

Comme dans le cas du ligand cyclohexyldiamine, la première variation opérée sur ce ligand a consisté à modifier les substituants R² et R³ du chélate phénoxyimine (**Tableau III-20**).

Tableau III-20. Variations des substituants du chélate phénoxyimine^[a]

Entrée	Diamine	R ²	R ³	Temps conv. totale (h) ^b	conv.2h (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	(S,S)	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	> 24	10	43	S
2	(S,S)	H	H	> 24	5	16	S
3	(S,S)	H	OMe	> 24	3	14	S
4	(S,S)	OMe	H	> 24	5	8	S
5	(S,S)	H	Br	> 24	8	18	S
6	(S,S)	H	<i>t</i> -Bu	> 24	2	10	S
7	(S,S)	<i>t</i> -Bu	H	12	25	46	S
8	(S,S)	<i>t</i> -Bu	NO ₂	8	35	72	S

[a] AlEt₂Cl (2 mol %), [L] (2 mol %), 1.5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S1] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

[b] Conversion par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

Les complexes d'aluminium portant les ligands à motif diphenyléthylènediamine induisent des variations similaires à celles rencontrées en présence des ligands à motif diaminocyclohexane. Toutefois, de façon générale, les énantiosélectivités et les conversions sont plus faibles. Ainsi, la présence du groupement *t*-Bu en position R^2 permet d'atteindre les sélectivités les plus élevées (46% e.e.). Dans ce cas aussi un groupement électro-attracteur comme le groupement nitro en position R^3 fournit le catalyseur le plus actif et sélectif (35% conv. en 2 h, 72% e.e.).

ii. Variation des groupements sulfonamides

a. Cas du benzaldéhyde

Après avoir fait varier les substituants R^2 et R^3 du chélate phénoxyimine, nous nous sommes intéressés à l'influence du groupement sulfonamide (**Tableau III-21**).

Tableau III-21. Variations des groupements sulfonamides^[a]

Entrée	Diamine	R^1	Temps conv. totale (h) ^b	conv. 2h (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	(<i>R,R</i>)	<i>p</i> -tolyle	> 24	10	43	R
2	(<i>R,R</i>)	1-naphtyle	6	25	54	R
3	(<i>R,R</i>)	2-naphtyle	14	20	55	R
4	(<i>R,R</i>)	<i>o</i> -nitrophényle	18	15	42	R
5	(<i>R,R</i>)	<i>m</i> -nitrophényle	12	25	61	R
6	(<i>R,R</i>)	<i>p</i> -nitrophényle	18	15	55	R
7	(<i>R,R</i>)	4,6- triisopropylphényl	14	20	55	R

[a] AlEt₂Cl (2 mol %), [L] (2 mol %), 1.5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S1] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

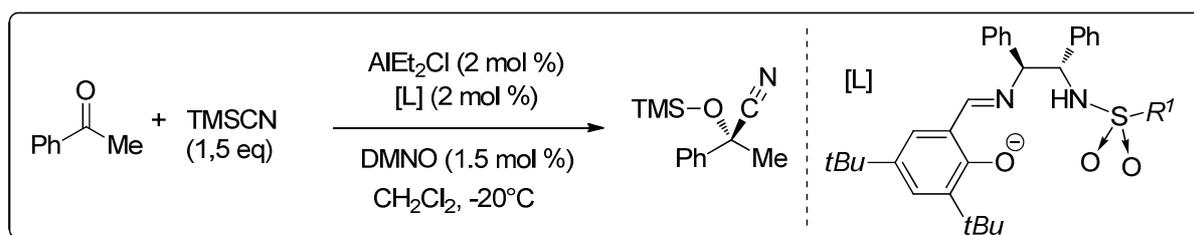
[b] Conversion par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

L'utilisation de différents groupements sulfonamides affectent peu l'énantiosélectivité du système et dans tous les cas, le produit d'addition du TMSCN sur le benzaldéhyde est obtenu avec des excès énantiomériques modestes (42-61%) et des conversions en 2 h de 10 à 40%. Dans ce cas de figure, la meilleure induction asymétrique a aussi été atteinte avec le *m*-nitrophényle-sulfonamide (61% e.e.). Toutefois, la meilleure activité a été obtenue avec un complexe portant un ligand ayant un groupe 1-naphtyle en position R^1 .

b. Cas de l'acétophénone

A l'image du système portant des ligands à motif cyclohexyle, la silylcyanation asymétrique de l'acétophénone aboutit à des conversions très faibles (< 5% après 72 h) et des énantiosélectivités modestes (39-59%) (**Tableau III-22**). Toutefois, elles sont supérieures à celles observées avec les systèmes à motif cyclohexyle.

Tableau III-22. Variations des groupements sulfonamides^[a]



Entrée	Diamine	R ¹	conv. (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	(R,R)	<i>p</i> -tolyle	< 5	39	S
2	(R,R)	1-naphtyle	< 5	46	S
3	(R,R)	2-naphtyle	< 5	41	S
4	(R,R)	<i>o</i> -nitrophényle	< 5	46	S
5	(R,R)	<i>m</i> -nitrophényle	< 5	41	S
6	(R,R)	<i>p</i> -nitrophényle	< 5	59	S
7	(R,R)	2,4,6-triisopropylphényle	< 5	39	S

[a] AlEt₂Cl (2 mol %), [L] (2 mol %), 1.5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S16] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

[b] Conversion par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

iii. Variation concomitante de R¹, R² et R³

a. Cas du benzaldéhyde

Nous avons aussi étudié l'influence du ligand optimisé (**R,R**)-PISA (**2,5,9**) sur la réactivité et l'énantiosélectivité du système catalytique (**Tableau III-23**).

Les tendances sont identiques à celles obtenues avec le complexe **[II]** et l'utilisation du complexe **[IV]** formé par réaction du chlorure diéthylaluminium avec un ligand (**R,R**)-PISA (**2,5,9**) permet d'obtenir le produit d'addition du TMSCN sur le benzaldéhyde avec un excès énantiomérique de 77% et une conversion de 50% en 2 h.

Tableau III-23. Optimisation de la structure du ligand^[a]

Entrée	Ligand [L]	R ¹	R ²	R ³	conv. (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	(S,S)-PISA (1,1,1)	<i>p</i> -tolyle	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	10	43	S
2	(S,S)-PISA (1,1,9)	<i>p</i> -tolyle	<i>t</i> -Bu	NO ₂	35	72	S
3	(R,R)-PISA (1,5,9)	<i>m</i> -nitrophényle	<i>t</i> -Bu	NO ₂	50	77	R

[a] AlEt₂Cl (2 mol %), [L] (2 mol %), 1.5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S1] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

[b] Conversion par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

b. Cas de l'acétophénone

En ce qui concerne l'acétophénone, aucun changement notable n'a été constaté, le changement de la diamine chirale, la présence d'un groupement attracteur en position R³ et la présence d'un groupement présentant un encombrement stérique en position R² n'ont pas affecté l'activité (<5%), mais ont permis d'augmenter l'énantiosélectivité de 39 à 47% (Tableau III-24).

Tableau III-24. Optimisation de la structure du ligand pour les cétones^[a]

Entrée	Ligand [L]	R ¹	R ²	R ³	conv. (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	(R,R)-PISA (1,1,1)	<i>p</i> -tolyle	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	< 5	39	S
2	(R,R)-PISA (1,1,9)	<i>p</i> -tolyle	<i>t</i> -Bu	NO ₂	< 5	42	S
3	(R,R)-PISA (1,5,9)	<i>m</i> -nitrobenzène	<i>t</i> -Bu	NO ₂	< 5	47	S

[a] AlEt₂Cl (2 mol %), [L] (2 mol %), 1.5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S1] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

[b] Conversion par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

1.6.3. Conclusion

En conclusion, les complexes d'aluminium portant des ligands à motif d'aminocyclohexyle sont plus adaptés que ceux portant un motif diphenylethylènediamine. Ceci peut s'expliquer par la différence de flexibilité observée en utilisant une diamine de type cyclohexyle qui est bloqué dans une conformation chaise et une diamine de type 1,2-

diphényléthylène dans laquelle les groupements phényles sont plus mobiles. Dans la littérature, il a déjà été montré que cette différence de flexibilité engendrait des variations de sélectivité et d'activité.¹²⁶ En effet, North et Belokon, ont noté une diminution de l'énantiosélectivité en utilisant un complexe de titane basé sur un ligand Salen à motif diamine acyclique. Les auteurs ont montré que les ligands Salen basés sur des diamines cycliques sont bloqués dans une conformation gauche, alors que les ligands Salen basé sur une diamine acyclique peuvent adopter deux conformations anti et gauche, avec la conformation anti qui est d'habitude préférée puisqu'elle permet de réduire au minimum les interactions stériques avec le ligand (**Schéma III-10**).

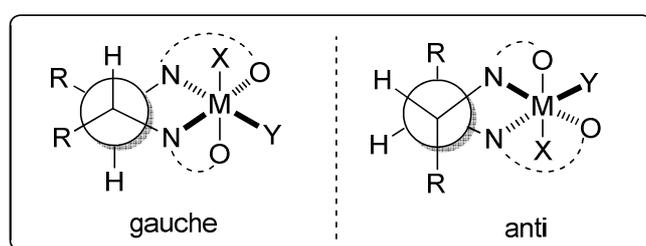


Schéma III-10. Conformations gauche et anti

1.7. Utilisation du système catalytique optimisé

Les résultats obtenus lors de la variation de la diamine chirale, des substituants R^2 et R^3 du chélate phénoxyimine et des groupes sulfonamides R^1 ont permis de déterminer la structure du meilleur ligand pour la silylcyanation asymétrique de TMS-CN du benzaldéhyde (**Schéma III-11**).

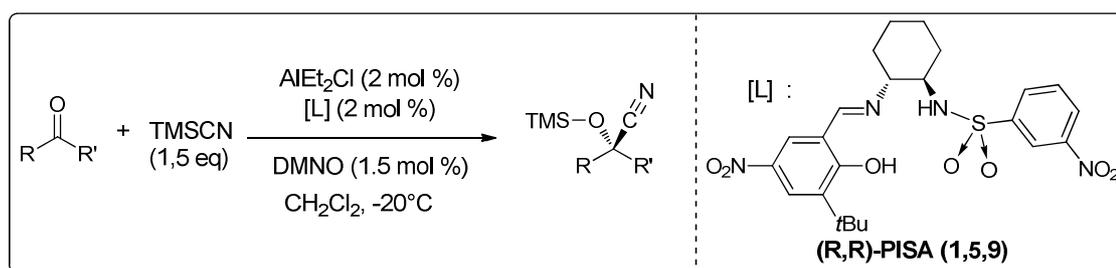


Schéma III-11. Silylcyanation asymétrique du benzaldéhyde

Le complexe **[II]** permet d'obtenir un système catalytique plus performant qui convertit totalement le benzaldéhyde en sa cyanhydrine silylée en moins de 1 h à -20°C avec une énantiosélectivité de 97% dans les conditions optimisées et avec une charge catalytique

¹²⁶ Belokon, Y. N.; Hunt, J.; North, M. *Synlett* **2008**, 2150.

de 2 mol %. Ce résultat nous a incité à appliquer ce système catalytique à la silylcyanation du panel de substrats examiné précédemment.

1.7.1. Les aldéhydes

Nous avons donc examiné la silylcyanation asymétrique d'une série d'aldéhydes catalysée par le système **[III]/DMNO (Schéma 12)**.

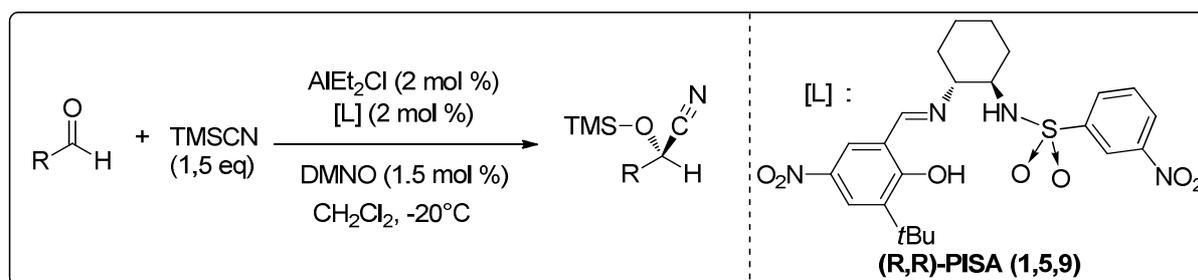
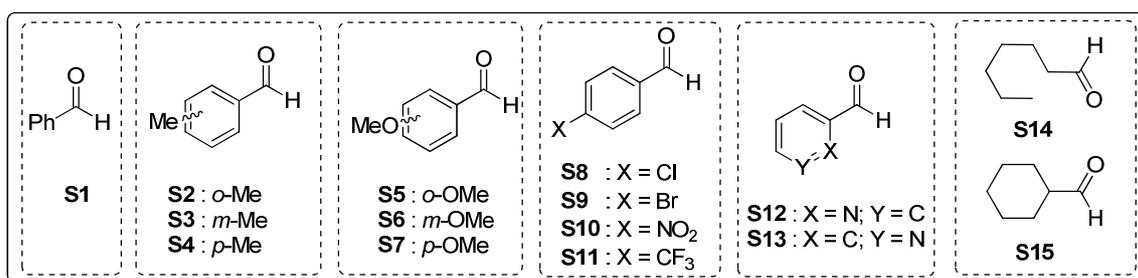


Schéma III-12. Silylcyanation asymétrique d'aldéhydes

Ce système catalytique s'est avéré être très performant et tolérant pour une large gamme de substrats aldéhydes aromatiques, aliphatiques et hétéroaromatiques (**Tableau III-25**). Ce dernier a permis la transformation de 15 aldéhydes avec conversion totale entre 2 et 8 heures et les produits de silylcyanation présentent une pureté optique de 67 à 97%. Seul le substrat **S12** n'a pas été converti.

Dans tous les cas, le complexe **[III]** est beaucoup plus réactif que le complexe **[I]** et les inductions asymétriques sont en général améliorées. Le meilleur résultat a été obtenu en utilisant le benzaldéhyde qui est convertit totalement en 2 h avec un e.e. de 97% (**Entrée 1**). Les substrats aldéhydes aromatiques riches en électrons sont convertis totalement en 2 à 6 heures avec des inductions asymétriques de 74 à 94 (**Entrées 2-6**). De la même manière, les substrats aldéhydes aromatiques déficients en électrons sont aussi convertis totalement en leurs cyanhydrines silylées en 2 à 6 heures avec des excès énantiomériques de 73 à 87% (**Entrées 7-10**). Ainsi, pour le *p*-trifluorobenzaldéhyde (**S11**), nous avons obtenu une activité nettement supérieure à celle obtenue avec **[I]** passant de 30% de conversion en 2 h à 97%. Concernant les hétérocycles de type pyridylcoboxaldéhyde (**Entrées 11-12**), le constat est identique à celui fait dans le cas du système **[I]/DMNO**. Enfin, les aldéhydes aliphatiques (**Entrées 13-14**) sont totalement convertis en 2 h avec des excès énantiomériques de 79 à 86%.

Tableau III-25. Variations des substrats aldéhydes aromatique et aliphatiques^[a]

Entrée	Substrat [S]	Temps conv. totale (h) ^b	conv. 2h (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	S1	2	100	97	R
2	S2	2	98	94	R
3	S3	2	95	74	R
4	S4	2	100	90	R
5	S5	6	44	79	R
6	S7	2	100	78	R
7	S8	4	58	77	S
8	S9	6	42	73	S
9	S10	6	49	86	S
10	S11	2	97	87	S
11	S12	> 24	5	0	nd
12	S13	8	40	67	nd
13	S14	2	99	86	S
14	S15	2	99	79	S

[a] 2 mol % de catalyseur **[II]**, 1.5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

[b] Conversion déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

En conclusion sur cette étude de silylcyanation d'un panel d'aldéhyde, le complexe d'aluminium portant le ligand **(R,R)-PISA (1,5,9)** fournit un système catalytique bien plus performant que celui portant le ligand **(R,R)-PISA (1,1,1)**. Ce système catalytique permet de convertir une large gamme de substrats aromatiques, aliphatiques et hétéroaromatiques. Lorsque 2 mol % sont appliqués, les conversions sont totales à -20°C en 2 à 8 heures. Le catalyseur développé dans le contexte de cette thèse présente des atouts par rapport à ceux décrits dans la littérature qui requièrent souvent des charges catalytiques élevées⁹⁰, des températures très basses⁹¹ et/ou des temps de réactions longs⁹⁵.

1.7.2. Les cétones

L'utilisation du complexe **[II]** a été étendue au panel de cétones aromatiques et aliphatiques que nous avons déjà exploré au début de cette étude (**Schéma III-13**).

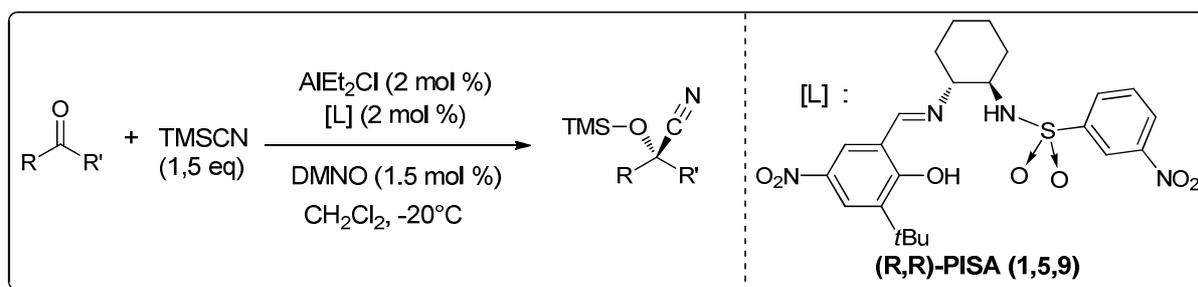
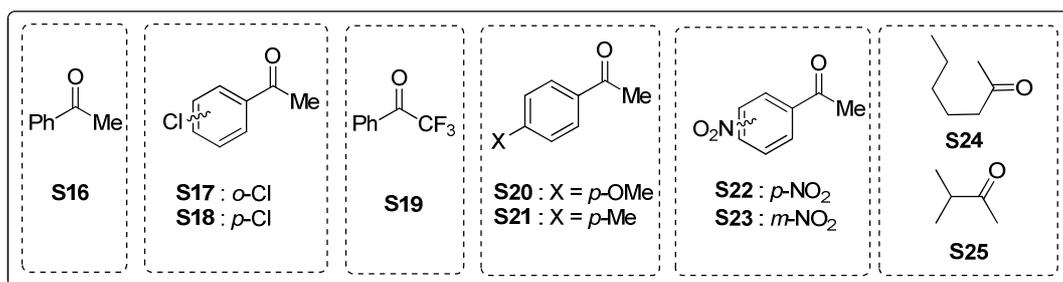


Schéma III-13. Silylcyanation asymétrique de cétones

Tout comme pour le complexe **[I]**, le système catalytique s'est avéré peu efficace en silylcyanation d'une grande variété de cétones aromatiques et aliphatiques (**Tableau III-26**). Quelque soit le type de substrats aromatiques riches ou déficients en électrons où aliphatiques, les activités sont faibles (<15%) et les énantiosélectivités sont modestes (12-36%) excepté pour la trifluoroacétophenone (**Entrée 4**).

Tableau III-26. Variations des substrats cétones aromatique et aliphatiques^[a]

Entrée	Substrat [S]	conv. (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	S16	< 5	36	S
2	S17	< 5	22	S
3	S18	< 5	19	S
4	S19	80 (2h)	0	-
5	S20	< 5	15	S
6	S21	< 5	12	S
7	S22	15	17	nd
8	S23	10	16	nd
9	S24	9	13	S
10	S25	8	13	nd

[a] 2 mol % de catalyseur **[II]**, 1.5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

[b] Conversion déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

En conclusion sur cette étude de variations de cétones, notre système bifonctionnel semble plus réactif que son homologue **[I]/DMNO** mais n'est pas aussi performant que ceux

décrits dans la littérature. Les temps de réactions sont encore trop longs et les inductions asymétriques modestes.

2. Complexes de type Al[(*R,R*)-PISA (X,Y,Z)](Et)

La deuxième famille de complexes que nous avons étudiée en catalyse asymétrique est issue de la réaction du triéthylaluminium avec les ligands de type (*R,R*)-PISA (X,Y,Z) (Schéma III-14).

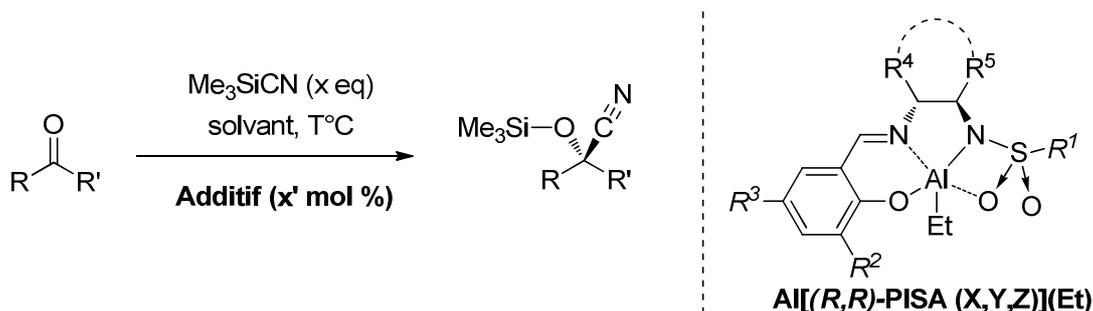


Schéma III-14. Synthèse de complexes Al[(*R,R*)-PISA (X,Y,Z)](Et)

2.1. Optimisation des conditions expérimentales

Le premier objectif a consisté à optimiser les conditions expérimentales. Pour l'étude préliminaire, nous avons utilisé le complexe [V] obtenu par réaction du ligand de référence (*R,R*)-PISA (1,1,1) avec AlEt₃ (Schéma III-15).

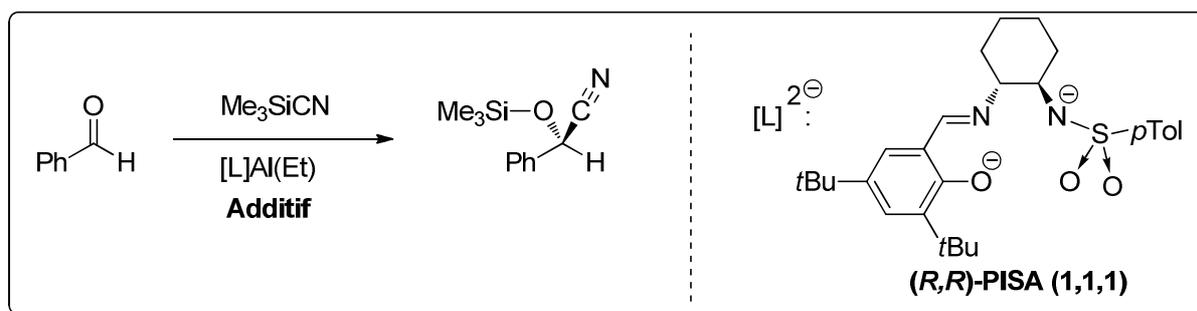


Schéma III-15. Silylcyanation asymétrique du benzaldéhyde

Le premier test catalytique concernant ce système a consisté à effectuer l'addition asymétrique du TMS-CN sur le benzaldéhyde en utilisant 2 mol % du complexe [V] isolé (Entrée 1, tableau III-27). Il apparaît qu'il est aussi nécessaire d'utiliser un co-catalyseur base de Lewis (Entrées 2-4). Le DMNO (1,5 mol %) permet d'obtenir la sélectivité la plus élevée (Entrée 2). Dans ces conditions, la présence de 1,5 mol % de cet additif et de 2 mol % de complexe [V] permet de transformer le benzaldéhyde avec une conversion de 15% en 2 h à -20°C et un excès énantiomérique de 80%.

Tableau III-27. Silylcyanation du benzaldéhyde avec différentes bases de Lewis^[a]

Entrée	Cata [V] (mol %)	Additif (mol %)	conv. (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	2	-	< 5	0	-
2	2	DMNO (1,5%)	15	80	R
3	2	Ph ₃ PO (10%)	5	16	R
4	2	Ph ₂ HPO (10%)	5	11	R

[a] 2 mol % de cata [V], CH₂Cl₂, -20°C, [S1] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

[b] Conversion après 2h par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

2.2. Etude des substrats

Le système catalytique [V]/DMNO a été appliqué en addition asymétrique du TMSCN sur une série d'aldéhydes et de cétones aromatiques et aliphatiques (**Schéma III-16**). Les résultats sont rassemblés dans le **tableau III-28**.

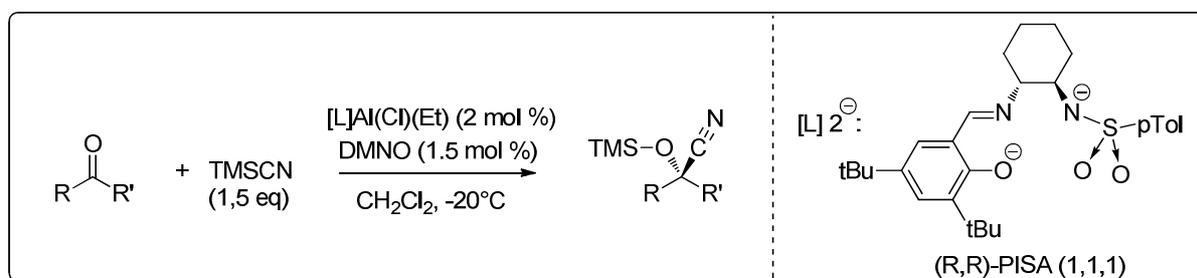
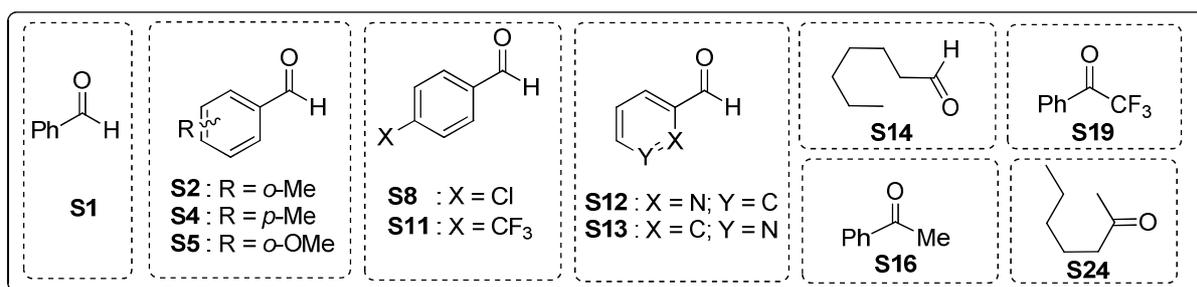


Schéma III-16. Silylcyanation asymétrique d'aldéhydes et cétones

Ce système catalytique [V]/DMNO permet de convertir une série d'aldéhydes aromatiques mais est toutefois moins performant que celui issu du précurseur aluminium AlEt₂Cl ([I]/DMNO, cf **tableau III-10**).

Le meilleur résultat a été obtenu en utilisant le *o*-tolualdéhyde qui a été transformé avec une conversion de 15% et un excès énantiomérique de 90% (**Entrée 2**). Contrairement au complexe [I], le complexe [V] génère un système actif mais peu sélectif sur les aldéhydes aliphatiques (**Entrée 9**). A présent, le système est très actif pour transformer les aldéhydes hétéroaromatiques (**Entrées 7-8**) mais n'est pas sélectif. Enfin, nous avons constaté une inversion de configuration pour les aldéhydes aromatiques ayant des substituants électroattracteurs (**Entrées 5-6**).

Pour ce qui est de la silylcyanation des cétones (**Entrées 10 et 12**), qu'elle soit aromatique ou aliphatique, la conversion n'a pas excédée 5 % en 72 h et la pureté optique du produit formé est faible (11-18 % e.e.). Encore une fois, la trifluoroacétophénone (**Entrée 11**) est convertit totalement en 2 h mais de façon racémique.

Tableau III-28. Silylcyanation asymétrique de différents substrats^[a]

Entrée	Substrat [S]	Temps conv. totale (h) ^b	conv. 2h (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	S1	18	15	80	R
2	S2	18	15	90	R
3	S4	22	12	77	R
4	S5	> 24	10	70	R
5	S8	> 24	10	68	S
6	S11	22	12	72	S
7	S12	2	100	0	-
8	S13	4	65	0	-
9	S14	2	99	25	S
10	S16	> 24	< 5	18	S
11	S19	2	100	0	-
12	S24	> 24	< 5	11	S

[a] 2 mol % de cata [V], 1.5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

[b] Conversion déterminée par GC [c] Déterminé par GC Chirasil DEX CB

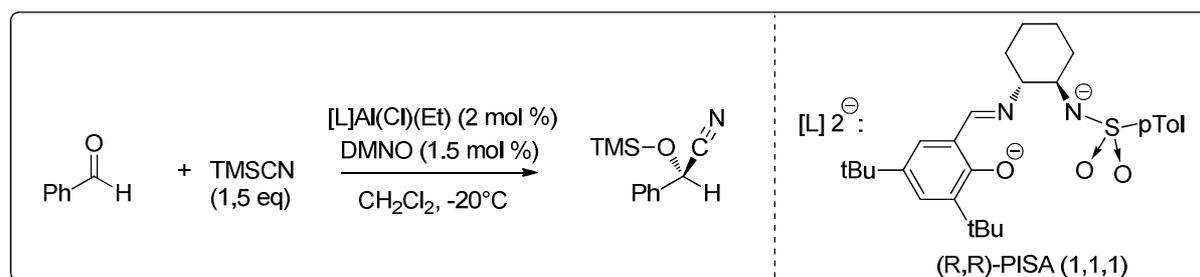
En conclusion sur cette étude de variation de substrats, le système catalytique [V]/DMNO est intéressant car il permet la silylcyanation d'une gamme de substrats aldéhydes aromatiques et aliphatiques. Ce système peut être utilisé avec une charge catalytique de 2 mol % et permet d'atteindre des sélectivités de 90% bien que les temps de réaction pour transformer les aldéhydes aromatiques soient longs (18-24 h). Ce système catalytique est toutefois moins performant que son homologue [I]/DMNO. Dans la littérature, le système de Kim⁹¹ basé sur un ligand de type Salen et le chlorure de diéthylaluminium est semblable à notre système en terme de performances. Il ne requiert que 1 mol % de charge catalytique, 10 mol % d'additif et nécessite des temps de réaction de 18-24 h pour des conversions totales et fournit le produit de réaction avec une énantiosélectivité allant jusque 86%.

2.3. Optimisation du système catalytique

2.3.1. Variation des groupements sulfonamides

Pour ce système catalytique aussi, nous avons étudié l'influence que pouvait avoir la variation des groupements sulfonamides sur l'énantiosélectivité et l'activité du système catalytique (**Tableau III-29**).

Tableau III-29. Variations des groupements sulfonamides^[a]



Entrée	Diamine	R ¹	Temps conv. totale(h) ^b	conv. 2h (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	(R,R)	<i>p</i> -tolyle	18	15	80	R
2	(R,R)	1-naphtyle	14	20	54	R
3	(R,R)	2-naphtyle	> 24	10	55	R
4	(R,R)	<i>o</i> -nitrophényle	16	18	70	R
5	(R,R)	<i>m</i> -nitrophényle	12	30	83	R
6	(R,R)	<i>p</i> -nitrophényle	14	20	68	R
7	(R,R)	2,4,6-triisopropylphényle	> 24	10	57	R
8	(R,R)	(R)-camphoryle	18	15	0	R
9	(R,R)	(S)-camphoryle	> 24	10	58	R

[a] 2 mol % de cata [V], 1.5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S1] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

[b] Conversion déterminée par GC [c] Déterminé par GC Chirasil DEX CB

Les tendances sont les mêmes que celles observés avec le système [I]/DMNO mais les résultats sont bien moins bons en terme d'activité et de sélectivité (**cf tableau III-15**) des excès énantiomériques variables (54-83%) et des conversions en 2 h modestes (10-30%). L'utilisation du ligand (R,R)-PISA (1,1,1) donne l'un des meilleurs résultats en terme d'énantiosélectivité avec un excès énantiomérique de 80% (**Entrée 1**). L'utilisation de la série *o*, *m*, *p*-nitrophényle-sulfonamide (**Entrées 4-6**) permet d'obtenir le mandélonitrile silylé avec des conversions de 18-30% en 2 h et de bons excès énantiomériques de 68-83% et la meilleure induction asymétrique est atteinte avec le *m*-nitrophényle sulfonamide (83%). Il est intéressant de constater que dans le cas des dérivés camphorylés (**Entrée 8-9**), selon l'énantiomère utilisé, il y a un antagonisme notable en combinant la diamine (R,R) avec le dérivé (R)-camphoryle aucune sélectivité n'est observé alors qu'avec un dérivé (S)-

camphoryle, elle s'élève à 58%. En fonction de la chiralité du résidu camphoryle, l'organisation stérique autour du centre actif empêche probablement toute sélectivité dans le cas du **(R,R)-PISA (1,8,1)**.

2.3.2. Meilleure combinaison R^1 , R^2 et R^3

Comme pour l'étude concernant le complexe **[I]**, nous avons remarqué que le système catalytique était plus performant avec le ligand **(R,R)-PISA (1,5,9)** (**Tableau III-30**).

Tableau III-30. Optimisation de la structure du ligand^[a]

Entrée	Ligand [L]	R^1	R^2	R^3	conv. (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	(R,R)-PISA (1,1,1)	<i>p</i> -tolyle	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	15	80	R
2	(R,R)-PISA (1,1,9)	<i>p</i> -tolyle	<i>t</i> -Bu	NO ₂	60	84	R
3	(R,R)-PISA (1,5,9)	<i>m</i> -nitrophényle	<i>t</i> -Bu	NO ₂	100	91	R

[a] 2 mol % AlEt₂Cl, 2 mol % [L], 1.5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S1] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

[b] Conversion après 2h déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

En effet, la présence d'un groupement électroattracteur nitro en position R^3 du salicylaldéhyde a permis une nette augmentation de la conversion (**Entrées 1 et 2**) passant de 15 % de conversion en 2 h à -20°C quand le groupement R^3 est un *t*-Bu à 60 % de conversion avec un groupement nitro. De la même manière, l'association d'un *m*-nitrophénylesulfonyl en lieu et place d'un *p*-toluènesulfonyl (**Entrées 2 et 3**) et d'un salicylaldéhyde avec un nitro en R^3 a permis d'obtenir une cyanhydrine silylée avec un excès énantiomériques de 91% et une conversion totale en 2 h à -20°C. Les tendances observées ne suivent pas celles reportés généralement dans la littérature.

2.3.3. Effet de la diamine chirale

Nous avons aussi comparé les ligands issus de 2 motifs diamines : diaminocyclohexane et diphenyléthylènediamine (**Tableau III-31**).

Tableau III-31. Optimisation de la structure du ligand^[a]

Entrée	Ligand [L]	R^1	R^2	R^3	conv. (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	(R,R)-PISA (2,1,1)	<i>p</i> -tolyle	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	9	65	S
2	(R,R)-PISA (2,1,9)	<i>p</i> -tolyle	<i>t</i> -Bu	NO ₂	21	73	S
3	(R,R)-PISA (2,5,9)	<i>m</i> -nitrophényle	<i>t</i> -Bu	NO ₂	32	85	R

[a] 2 mol % AlEt₂Cl, 2 mol % [L], 1.5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S1] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

[b] Conversion après 2h déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

Dans ce cas aussi, en utilisant le 1,2-diphényléthylènediamine, le système est moins actif et sélectif. Néanmoins, dans cette série, c'est encore le ligand **(R,R)-PISA (1,5,9)** comportant un *m*-nitrophényle en R^1 , un *t*-Bu en R^2 et un NO₂ en R^3 qui donne accès au catalyseur le plus actif et sélectif (32% conv. en 2h, 85% e.e.).

2.4. Complexe Al[(R,R)-PISA (1,1,1)](Cl)

Le complexe **[X]** semblable au complexe décrit précédemment a aussi été synthétisé par chauffage du complexe **[I]** et utilisé en silylcyanation du benzaldéhyde (**Tableau III-32**). Toutefois, comme décrit dans la partie synthèse (I.B.2), en chauffant le complexe **[I]**, on obtient un mélange de complexes (**Schéma III-17**).

Tableau III-32. Optimisation de la structure du ligand^[a]

Entrée	Ligand [L]	Substrat	Additif (mol %)	conv. (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	(R,R)-PISA (1,1,1)	S1	-	10	6	S
2	(R,R)-PISA (1,1,1)	S1	DMNO (1%)	45	51	R
3	(R,R)-PISA (1,1,1)	S1	DMNO (1,5%)	60	64	R

[a] 2 mol % de cata **[X]**, CH₂Cl₂, -20°C, [S1] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

[b] Conversion après 2h déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

L'application de ce mélange de complexes conduit à de moins bonnes sélectivités. Si habituellement en l'absence de DMNO, les systèmes catalytiques ne sont pas sélectifs, dans ce cas, nous avons mesurée une faible sélectivité (**Entrée 1**). Les trois complexes du mélange sont des acides de Lewis capables d'assister le silylcyanation du benzaldéhyde et les résultats résultent du fonctionnement simultané de toutes les espèces capable d'assister la transformation.

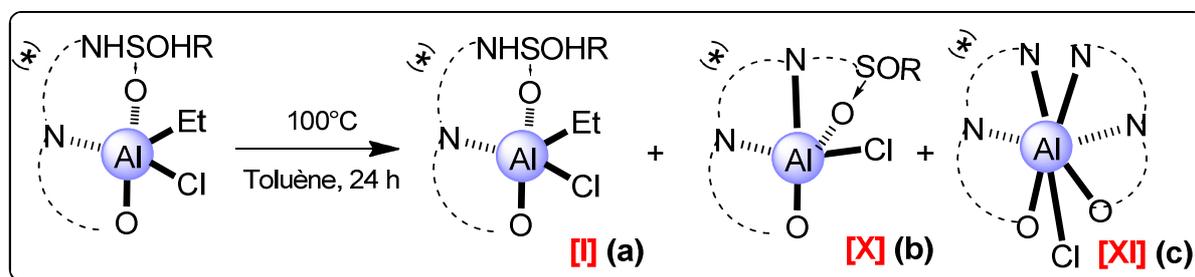


Schéma III-17. Mélange de complexes issu du chauffage de Al[(R,R)-PISA 1,1,1](Et)(Cl)

3. Complexe Al[(*R,R*)-PISA (1,1,1)]₂(Cl)

Le troisième système moléculaire que nous avons étudié en catalyse asymétrique est celui résultant de la réaction d'un équivalent de chlorure de diéthylaluminium avec deux équivalents de ligands de type (*R,R*)-PISA (*X,Y,Z*). Comme dans les autres cas nous étudierons d'abord le complexe portant le ligand (*R,R*)-PISA (1,1,1) (Schéma III-18).

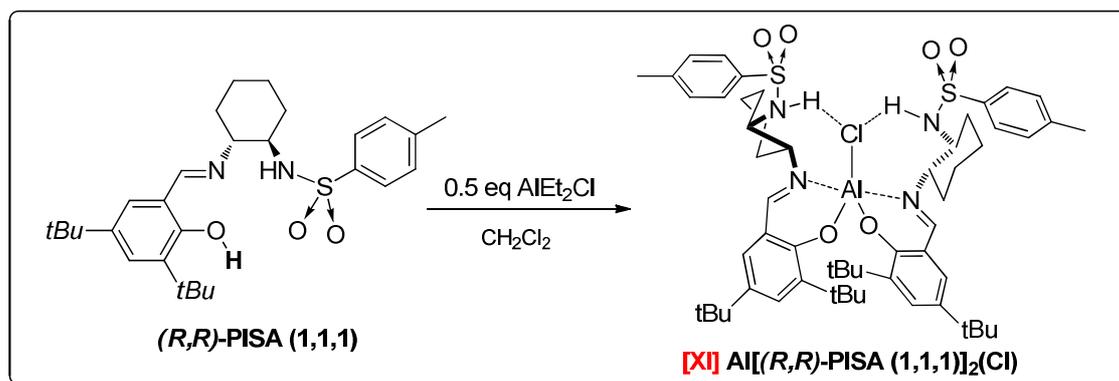


Schéma III-18. Système catalytique Al[(*R,R*)-PISA 1,1,1]₂(Cl)

3.1. Optimisation des conditions expérimentales

Nous avons examiné la présence de deux additifs (DMNO et Ph₃PO) sur l'activité et énantiosélectivité de la réaction (Tableau III-33). Toutefois, le système catalytique est sélectif même sans l'utilisation d'additif et dans ce cas le benzaldéhyde a été transformé avec un excès énantiomérique de 72% mais avec une faible conversion de 15% en 2h à -20°C. L'utilisation d'une base de Lewis permet d'obtenir l'antipode optique du produit silylé. Ainsi, l'utilisation du DMNO permet d'augmenter la conversion et d'obtenir le benzaldéhyde avec un excès énantiomérique de 84% (Entrée 3).

Tableau III-33. Silylcyanation du benzaldéhyde avec et sans bases de Lewis^[a]

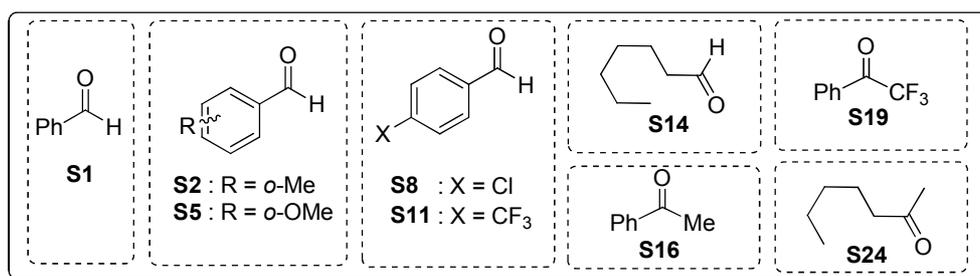
Entrée	Additif (mol %)	Temps conv. totale (h) ^d	conv. 2h (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	-	18	15	72	R
2	Ph ₃ PO (10%)	18	15	46	S
3	DMNO (1,5%)	8	35	84	S

[a] 2 mol % de catalyseur [XI], CH₂Cl₂, -20°C, [S1] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

[b] Conversion déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

3.2. Variation des substrats

Nous avons ensuite appliqués la combinaison [XI]/DMNO à la silylcyanation d'une sélection d'aldéhydes et de cétones et les résultats sont rassemblés dans le tableau III-34.

Tableau III-34. Silylcyanation asymétrique de différents substrats^[a]

Entrée	Substrat [S]	Temps conv. totale (h) ^b	conv. 2h (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	S1	10	35	84	S
2	S2	22	12	83	S
3	S5	> 24	10	63	S
4	S8	14	20	71	R
5	S11	5	50	82	R
6	S14	3	90	60	R
7	S16	> 24	6	35	R
8	S19	2	100	0	-
9	S24	> 24	8	18	R

[a] 2 mol % de catalyseur [XI], 1.5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S] = 0,66 M, TMSCN (1,5

[b] Conversion déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

Tous les substrats ont été convertis en produits silylés en 2h de 8 à 100% et excepté pour le substrat **S19** la sélectivité varie de 18 à 84%. Le meilleur résultat a été obtenu en utilisant le benzaldéhyde qui a permis d'obtenir le mandélonitrile silylé correspondant avec une conversion de 35% et un excès énantiomériques de 84% (**Entrée 1**). Tout comme le complexe [I], le complexe [XI] est sélectif pour les aldéhydes aliphatiques (**Entrée 6**) et surtout très actif, avec une conversion de 90% en 2 h. Même si ce système semble plus réactif que [I] sur les cétones (**Entrées 7-9**), les conversions restent faibles et les excès énantiomériques n'excèdent pas 35%.

3.3. Optimisation du système catalytique

Nous avons étudié la silylcyanation du benzaldéhyde en utilisant le complexe [XII] issu de la réaction du chlorure de diéthylaluminium avec deux équivalents de ligand (**R,R**)-PISA (1,5,9) (Tableau III-35).

Tableau III-35. Optimisation de la structure du ligand^[a]

Entrée	Ligand [L]	R ¹	R ²	R ³	conv. (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	(<i>R,R</i>)-PISA (1,1,1)	<i>p</i> -tolyle	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	35	84	S
2	(<i>R,R</i>)-PISA (1,5,9)	<i>m</i> -nitrophényle	<i>t</i> -Bu	NO ₂	15	22	S

[a] AlEt₂Cl (2 mol %), [L] (4 mol %), 1.5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

[b] Conversion après 2h déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

A présent, l'utilisation du complexe [XII] portant le ligand (*R,R*)-PISA (1,5,9) conduit à de moins bons résultats que celle du complexe [XI] portant le ligand (*R,R*)-PISA (1,1,1). Les propriétés des catalyseurs comportant deux ligands PISA (*R,R*)-PISA (1,5,9) sont moins intéressantes que celles des catalyseurs issu des complexes ne comportant qu'un seul ligand (*R,R*)-PISA (1,5,9). Les tendances pour notre système [XII]/DMNO sont en accord avec celles observées dans la littérature par North et Belokon⁴⁶ qui utilise un complexe ayant un axe de symétrie C₂ semblable à celui du complexe [XI].

4. Conclusion sur l'utilisation des complexes moléculaires

L'étude des complexes moléculaires nous a permis de préparer trois nouvelles familles de complexes chiraux d'aluminium à partir de précurseurs AlEt₂Cl et AlEt₃ et d'un seul type de ligands (*R,R*)-PISA (X,Y,Z) dans lequel X représente deux diamines, Y représente dix sulfonamides et Z représente quatorze salicylaldehydes. Ces complexes ont ensuite été appliqués en silylcyanation asymétrique de substrats carbonylés et plus particulièrement pour la transformation d'une série de 15 aldéhydes et de 10 cétones. Dans tous les cas, la présence d'un additif, ici le DMNO, permet de rendre le système catalytique sélectif et permet la transformation d'aldéhydes aromatiques, aliphatiques et hétéroaromatiques avec de bonnes conversions et des énantiosélectivités qui atteignent 97%. Toutefois, ces systèmes catalytiques ne sont pas adaptés à la silylcyanation de cétones. En effet, les cétones sont transformées avec des conversions très faibles qui plafonnent souvent à 5% en 72 h et des énantiosélectivités modestes (< 60%).

C. Utilisation des systèmes catalytiques supportés

Les complexes supportés synthétisés ensuite ont été évalués en silylcyanation asymétrique pour estimer l'apport de l'immobilisation sur une surface en termes d'énantiosélectivité et d'activité.

1. Système Al[(R,R)-PISA (1,1,1)](Cl)/SiO₂

Nous avons décrit dans le chapitre synthèse l'immobilisation des complexes acides de Lewis sur la surface d'une silice déshydroxylée dont nous contrôlons l'isolement des sites silanols. Ainsi, nous avons fait réagir le complexe **[I]** avec une silice déshydroxylée (**Schéma III-19**) par réaction de protonolyse de la liaison Al-C par SiOH pour aboutir au matériau **[XIII]**.

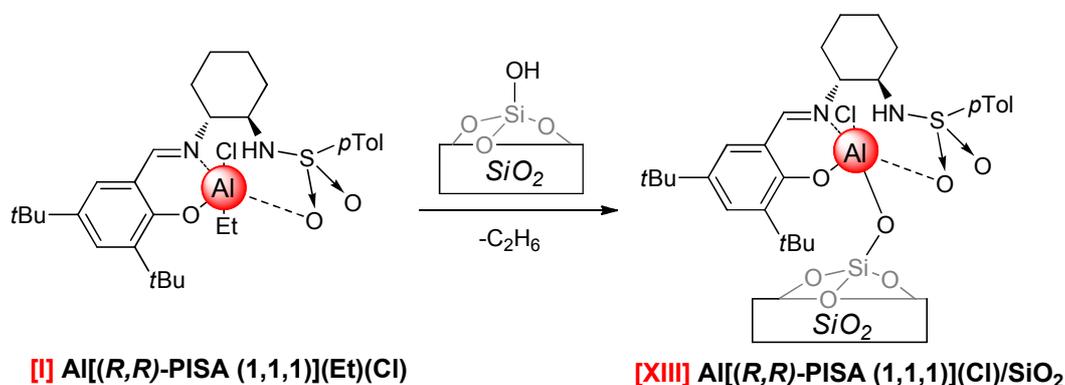


Schéma III-19. Synthèse du complexe Al[(R,R)-PISA (1,1,1)](Cl) supporté

Nous avons mené une étude similaire à celle réalisée sur les complexes moléculaires. Sans adjonction de co-catalyseur, nous avons fait varier le solvant (**Tableau III-36**). Dans chaque cas, le benzaldéhyde est transformé mais de façon racémique. Le dichlorométhane semble être le solvant le plus adapté pour l'addition du TMSCN sur le benzaldéhyde et permet d'atteindre une conversion de 80% en 2 h (**Entrée 3**). Nous pouvons noter que pour le catalyseur supporté, la tendance est similaire à ce qui a été obtenu avec le complexe moléculaire **[I]** et que les solvants qui sont aussi base de Lewis comme le THF et l'acétonitrile, diminuent l'activité du système (**Entrées 2 et 4**).

Tableau III-36. Effet du solvant sur la conversion et la sélectivité^[a]

Entrée	Solvant	Temps (h)	Conv. (%) ^b	e.e. (%) ^b
1	CH ₂ Cl ₂	2	80	-
2	CH ₃ CN	2	50	-
3	Toluène	2	60	-
4	THF	2	35	-

[a] 2 mol % de catalyseur **[XIII]**, à 25°C, [S1] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

[b] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

Nous avons ensuite appliqué ce système supporté à la triméthylsilylcyanation de trois aldéhydes et de l'acétophénone (**Tableau III-37**). Ici la présence du DMNO est néfaste à la cinétique de la réaction même si une énantiosélectivité est mesurée dans ce cas. Cette dernière est néanmoins très faible (< 10% pour les aldéhydes, 23% pour les cétones). Ceci peut être dû à une interaction de type liaison hydrogène entre un silanol de la surface à proximité du complexe et le DMNO qui inhibe la catalyse sur ces sites. Le catalyseur, utilisé seul permet de transformer toute une gamme d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques et de cétones avec de bonnes conversions et l'abaissement de la température ne permet pas de générer des systèmes énantiosélectifs, par contre les activités chutent considérablement.

Tableau III-37. Silylcyanation asymétrique de différents substrats^[a]

Entrée	Substrat [S]	Additif (mol %)	T°C	Temps (h)	Conv. (%) ^b	e.e. (%) ^b	Config.
1	Benzaldehyde ^C		25	2	< 5	-	-
2	Benzaldehyde		25	2	80	-	-
3	Benzaldehyde		-20	2	12	-	-
4	Benzaldehyde	DMNO (1,5%)	25	2	25	7	R
5	Benzaldehyde	DMNO (1,5%)	-20	2	< 5	10	R
6	o-Tolualdehyde		25	2	75	-	-
7	o-Tolualdehyde		-20	2	10	-	-
8	o-Tolualdehyde	DMNO (1,5%)	25	2	60	4	R
9	o-Tolualdehyde	DMNO (1,5%)	-20	2	< 5	8	R
10	Heptaldehyde		25	2	85	-	-
11	Heptaldehyde	DMNO (1,5%)	25	2	28	5	R
12	Acetophenone		25	72	11	-	-
13	Acetophenone	DMNO (1,5%)	25	72	< 5	23	S

[a] 2 mol % de catalyseur **[XIII]**, [S] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq), 2 ml CH₂Cl₂

[b] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB [c] blanc réalisé en présence de silice seul

2. Complexe supporté par modification post greffage

Dans cette partie, nous avons étudié deux types de catalyseurs supportés nécessitant une modification post greffage. Le premier système est achiral et est basé sur le triflate d'ytterbium alors que le second système est chiral et porte sur un ligand Salen.

2.1. Complexe achiral de terres rares supportés

2.1.1. Complexe Ln(OTf)₃ moléculaire

i. Introduction

En 1991, la première publication sur les acides de Lewis compatibles avec l'eau, à savoir les triflates de lanthanide [Ln(OTf)₃], est apparue.¹²⁷ Ces triflates de lanthanide étaient des composés connus dans la littérature, mais leur utilisation en synthèse organique avait été limitée. Il est généralement admis que la catalyse par acides de Lewis doit être exécutée dans des conditions strictement anhydres. Toutefois, une propriété intéressante des complexes Ln(OTf)₃ est que ce sont des acides de Lewis stables même en présence d'eau. Après la première publication, non seulement Ln(OTf)₃ (Ln= La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu) mais également les triflates du scandium (Sc) et d'yttrium (Y) se sont avérés être des acides de Lewis compatibles avec la présence d'eau, et ces triflates de terres rares en métal [RE(OTf)₃] ont été considérés comme un nouveau type d'acide de Lewis. Les triflates sont utilisables en milieux aqueux mais également dans beaucoup de solvants organiques et sont encore plus actifs en mélange avec une base de Lewis. Les réactions catalysées par des triflates de terres rares sont considérées comme des transformations propres pour l'environnement car les catalyseurs peuvent être recyclés et réutilisés. Récemment, l'acidité de Lewis relative des triflates de Ln a été évaluée et les résultats sont en accord avec l'activité catalytique extraordinaire de Sc(III) et d'Yb(III) comme acides de Lewis.¹²⁸ L'acidité de Lewis élevée du Sc(III) et d'Yb(III) est attribuée à leur petit rayon ionique.¹²⁹

ii. Activité des Ln(OTf)₃ en silylcyanation

Pour différencier les réactivités des triflates de lanthanides en fonction de leur acidité de Lewis et leur rayon ionique, nous avons étudié la réaction de silylcyanation du benzaldéhyde catalysée par différents triflates [RE(OTf)₃] moléculaires (**Tableau III-38**). L'aptitude à catalyser la silylcyanation du benzaldéhyde suit l'acidité de Lewis des triflates de lanthanides utilisés. Le complexe [**XV**] semble être le plus réactif des lanthanides et conduit à une conversion totale du benzaldéhyde en 2 h à température ambiante.

¹²⁷ Revue sur les Ln(OTf)₃ en synthèse organique, see: Kobayashi, S. *Synlett* **1994**, 689.

¹²⁸ Tsuruta, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. *Chem. Commun.* **1999**, 1703.

¹²⁹ Mikami, K.; Terada, M.; Matsuzawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3554.

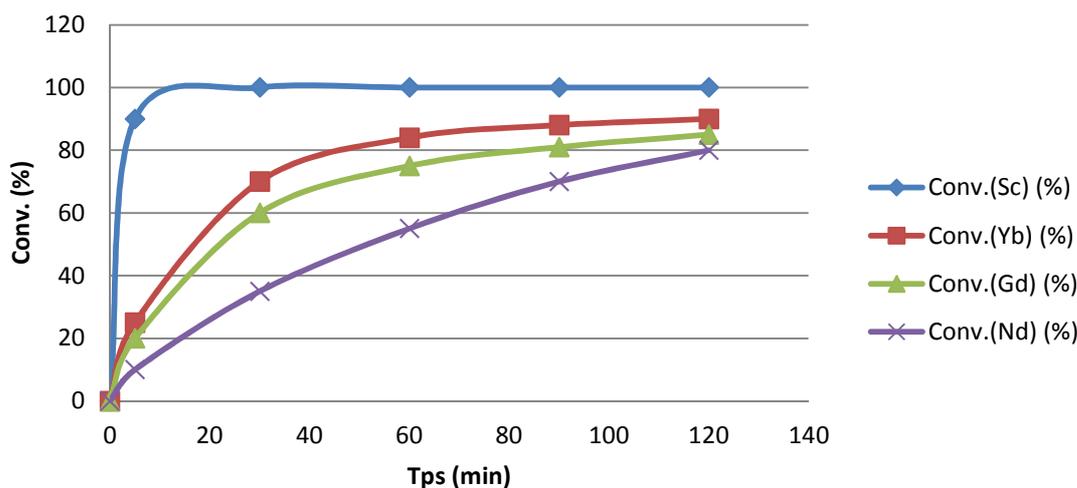
Tableau III-38. Silylcyanation du benzaldéhyde catalysée par $\text{RE}(\text{OTf})_3$ ^[a]

Entrée	$\text{RE}(\text{OTf})_3$	Temps (h)	Conv. 2h (%) ^b
1	Scandium	2	100
2	Ytterbium	2	90
3	Gadolinium	2	85
4	Néodyme	2	80

[a] 2 mol % de catalyseur, t.a., [S1] = 2 mmol, TMSCN (1,2 eq), 2 ml CH_3CN

[b] Déterminé par GC

Après avoir étudié la réactivité des différents triflates de lanthanides, nous nous sommes intéressés à la cinétique de la réaction de silylcyanation catalysée par ces triflates (**Figure III-9**). Nous avons constaté un accroissement de l'activité en fonction de l'acidité de Lewis du lanthanide utilisé ($\text{Sc} > \text{Yb} > \text{Gd} > \text{Nd}$). L'utilisation de **[XV]** (2 mol %) permet de transformer le benzaldéhyde totalement en 5 minutes. La réactivité semble aussi dépendante du rayon ionique et, plus ce rayon est petit, plus le système est réactif ($R_{\text{Sc}} < R_{\text{Yb}} < R_{\text{Gd}} < R_{\text{Nd}}$) et donc la réaction de silylcyanation semble favorisée avec la diminution du rayon ionique.

Figure III-9. Suivi cinétique de la silylcyanation du benzaldéhyde catalysée par des $\text{RE}(\text{OTf})_3$

En conclusion sur l'étude de différents triflates de lanthanides, le $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ se détache de la série étudiée par son aptitude à assister la silylcyanation du benzaldéhyde. Toutefois, afin de pouvoir évaluer les propriétés des catalyseurs supportés achiraux et chiraux, nous avons choisi de travailler avec l'ytterbium dont les propriétés sont très proches de celles du scandium. De plus ce métal est moins onéreux.

2.1.2. Complexe Yb(OTf)/SiO₂

Le complexe supporté **[XIX]** préparé avec une méthode post greffage, à partir d'un amidure d'ytterbium supporté **[XIV]** par protonolyse avec de l'acide triflique (**Schéma III-20**) a été mis en œuvre dans la réaction d'addition du TMSCN sur le benzaldéhyde.

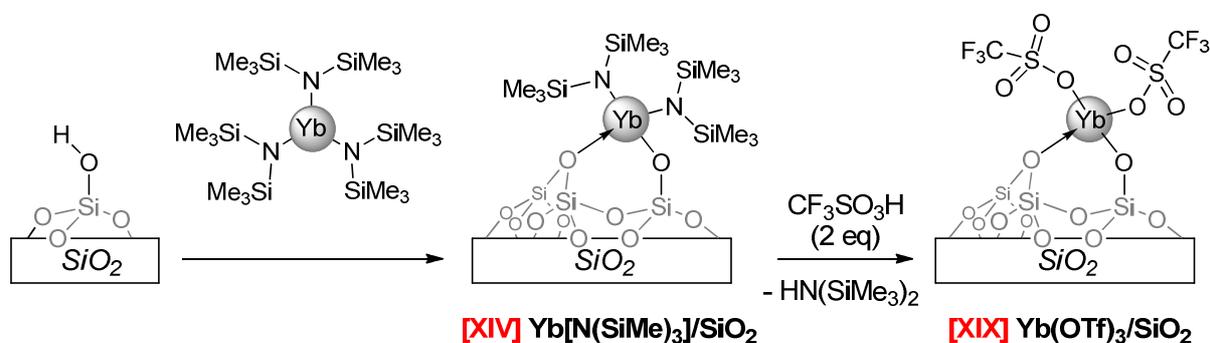


Schéma III-20. Synthèse de triflate d'ytterbium supporté

i. Optimisation des conditions expérimentales

Avant d'appliquer ce catalyseur en silylcyanation d'aldéhydes et de cétones, nous avons fait varier divers paramètres afin d'optimiser les conditions réactionnelles avec le benzaldéhyde (**Schéma III-21**).

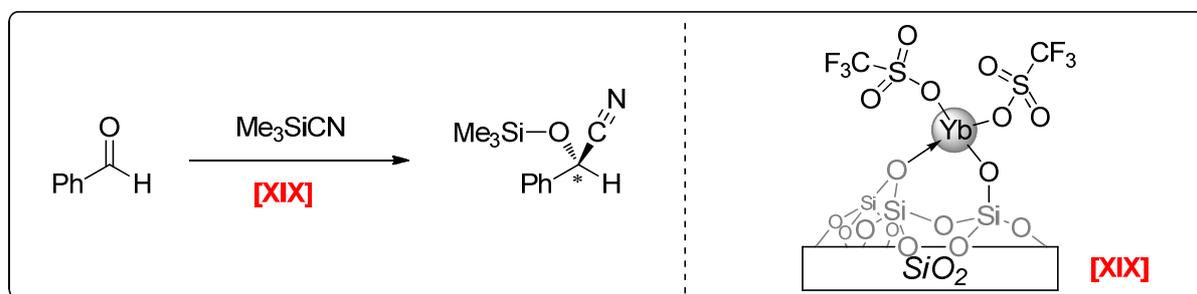


Schéma III-21. Silylcyanation asymétrique du benzaldéhyde

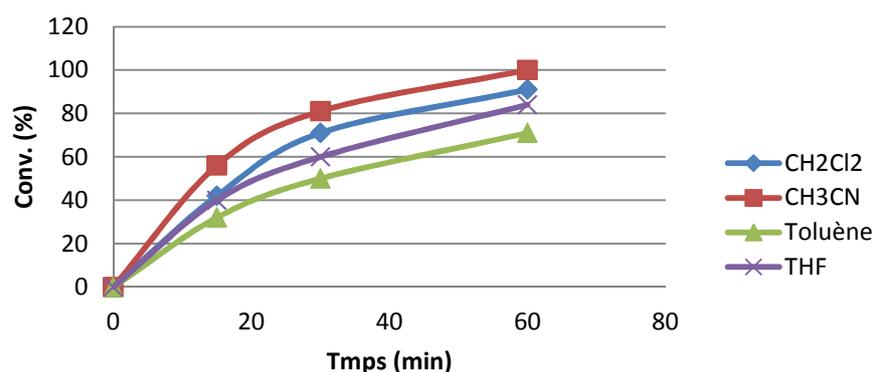
En premier lieu, nous avons étudié l'effet du solvant sur la conversion (**Tableau III-39 et figure III-10**) en utilisant ce système catalytique. Le meilleur solvant est l'acétonitrile (**Entrée 2**) qui permet de convertir totalement le benzaldéhyde en sa cyanhydrine silylée en 1 h à température ambiante. La réactivité semble plus faible avec un solvant apolaire comme le toluène (**Entrée 3**).

Tableau III-39. Effet du solvant^[a]

Entrée	Solvant	Temps (h)	Conv. (%) ^b
1	CH ₂ Cl ₂	1	91
2	CH ₃ CN	1	100
3	Toluène	1	71
4	THF	1	84

[a] 2 mol % de catalyseur [XIX], t,a,, [S1] = 1 mmol, 2 ml CH₃CN

TMSCN (1,5 eq) [b] Déterminé par GC

**Figure III-10. Effet du solvant**

Ensuite, nous avons étudié l'effet de la charge catalytique (**Tableau III-40**). La charge catalytique est optimale dans le cas où l'on utilise 2 mol % de catalyseur (**Entrée 1**) car elle permet d'obtenir les meilleurs résultats en termes de conversion (81% en 30 min). La conversion décroît fortement avec la diminution de la charge catalytique.

Tableau III-40. Effet de la charge catalytique^[a]

Entrée	Cata [XIX] (mol %)	Temps (min)	Conv. (%) ^b
1	2	30	81
2	1	30	56
3	0,5	30	28
4	0,1	30	12

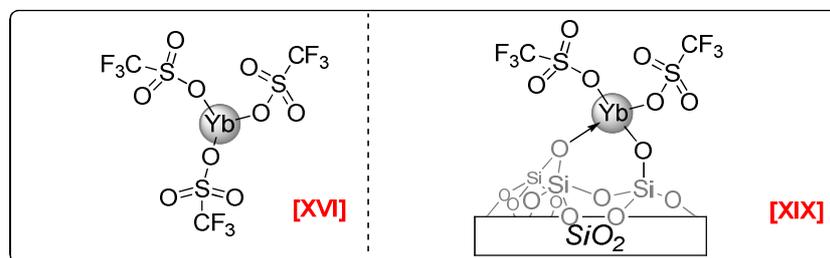
[a] xx mol % de catalyseur [XIX], t,a,, [S1] = 1 mmol, 2 ml CH₃CN

TMSCN (1,5 eq) [b] Déterminé par GC

La température affecte clairement la conversion du système comme l'indique le **Tableau III-41**. La conversion optimale a été obtenue avec une température de 50°C, permettant ainsi une augmentation de la conversion de 56% à 100% par rapport à 25°C (**Entrées 1-2**). De ce fait, en utilisant cette température, une charge catalytique plus basse a pu être utilisée et nous avons atteint 96% de conversion en 15 min avec une charge catalytique de

1% (**Entrée 3**). Ce système catalytique supporté est même légèrement plus actif que son homologue homogène [**XVI**] (**Entrées 3-4**).

Tableau III-41. Effet de la température sur la conversion^[a]



Entrée	T(°C)	Catalyseur	mol %	Conv. (%) ^b
1	25	[XIX]	2	56
2	50	[XIX]	2	100
3	50	[XIX]	1	92
4	50	[XVI]	1	87

[a] xx mol % de catalyseur, [S] = 1 mmol, 2 ml CH₃CN

[b] Conversion après 15 min déterminé par GC

En conclusion, nous avons étudié et optimisé les conditions expérimentales d'utilisation du système catalytique supporté [**XIX**] pour l'addition du TMSCN sur le benzaldéhyde. Une charge catalytique de complexe supporté de 1% dans l'acétonitrile à 50°C pendant 15 min permet de former le produit silylé avec une excellente conversion.

ii. Variation du substrat

Les conditions expérimentales optimisées ont été appliquées en silylcyanation d'une série d'aldéhydes et de cétones aromatiques et aliphatiques (**Schéma III-22**).

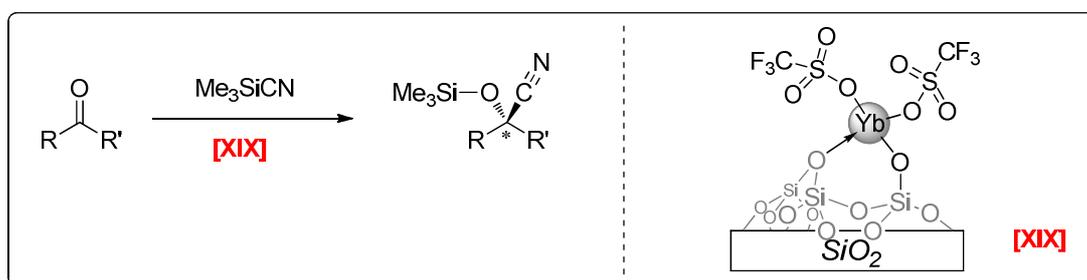
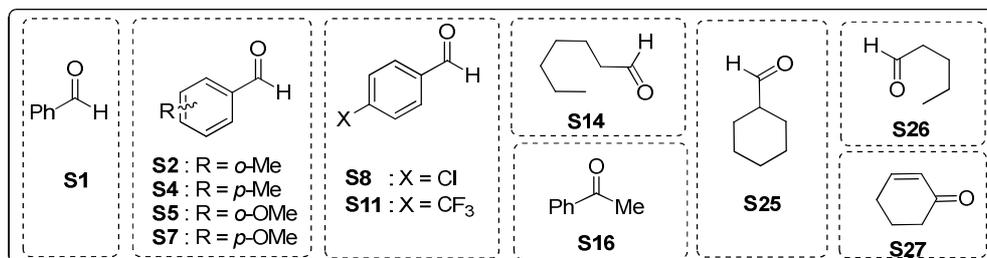


Schéma III-22. Silylcyanation asymétrique de différents substrats

Ce système catalytique est très performant pour convertir une diversité d'aldéhydes et de cétones qu'ils soient aromatiques ou aliphatiques (**Tableau III-42**). Concernant les aldéhydes aromatiques, qu'ils soient déficients ou riches en électrons, ils sont convertis

rapidement en leurs cyanhydrines silylées avec de très bonnes conversions (51-99%) en 15 min (**Entrées 1-7**). Pour les aldéhydes aliphatiques (**Entrées 8-10**), les produits silylés sont aussi obtenus avec de bonnes conversions (56-99%) en 15 min. La silylcyanation des cétones et des énones avec ce système supporté est plus lente (**Entrée 12 et 14**).

Tableau III-42. Silylcyanation asymétrique de différents substrats^[a]

Entrée	Substrat	Catalyseur	Conv. 15 min (%) ^b	Temps conv. totale (h) ^b
1	S1	[XIX]	92	0,5
2	S2	[XIX]	97	0,5
3	S4	[XIX]	95	0,5
4	S5	[XIX]	99	0,5
5	S7	[XIX]	96	0,5
6	S8	[XIX]	84	0,5
7	S11	[XIX]	51	1
8	S14	[XIX]	99	0,5
9	S26	[XIX]	56	1
10	S25	[XIX]	96	0,5
11	S16	[XVI]	7	> 24
12	S16	[XIX]	10	> 24
13	S27	[XVI]	3	> 24
14	S27	[XIX]	5	> 24

[a] 1 mol % de catalyseur, à 50°C, [S] = 1 mmol, 2 ml CH₃CN [b] Convesion déterminé par GC

Concernant **S27**, après 48 h de réaction, la conversion est quasi similaire en utilisant le catalyseur supporté (**B**) ou homogène (**A**) (**Tableau III-43**). Par contre, ce qu'il est intéressant de noter est que la sélectivité est inversée et l'on obtient 70% de produit d'addition 1,4 dans le cas du catalyseur supporté alors que le catalyseur homogène ne génère que 30% de produit d'addition 1,4.

Tableau III-43. Silylcyanation asymétrique de la cyclohexénone^[a]

Entrée	Catalyseur	Tps (h)	Conv. (%) ^b	Addition 1,2 (%)	Addition 1,4 (%)
1	[XIX]	48	65	30	70
2	[XVI]	48	60	70	30

[a] 1 mol % de catalyseur, à 50°C, [S27] = 0,66 M, 2 ml CH₃CN [b] Conversion déterminé par GC

iii. Recyclage du catalyseur

Pour finir l'étude de ce catalyseur supporté, nous avons étudié sa recyclabilité sur plusieurs cycles (**Tableau III-44 et figure III-11**). Nous avons constaté une perte d'activité au cours des recyclages successifs probablement due à un problème de leaching ou à la réaction du TMSCN avec des silanols de la surface qui modifie la structure du complexe et engendre une réactivité différente.

Tableau III-44. Silylcyanation asymétrique de benzaldéhyde sur 3 cycles^[a]

Entrée ^a	Cata (%)	Temps (min)	Conv. (%) ^b Cycle I	Conv. (%) ^b Cycle II	Conv. (%) ^b Cycle III
1	2	0	0	0	0
2	2	15	56	38	25
3	2	30	81	66	49
4	2	60	100	87	73

[a] 2 mol % de catalyseur [XIX], t.a., [S1] = 1 mmol, 2 ml CH₃CN, TMSCN (1,5 eq), [b] Déterminé par GC

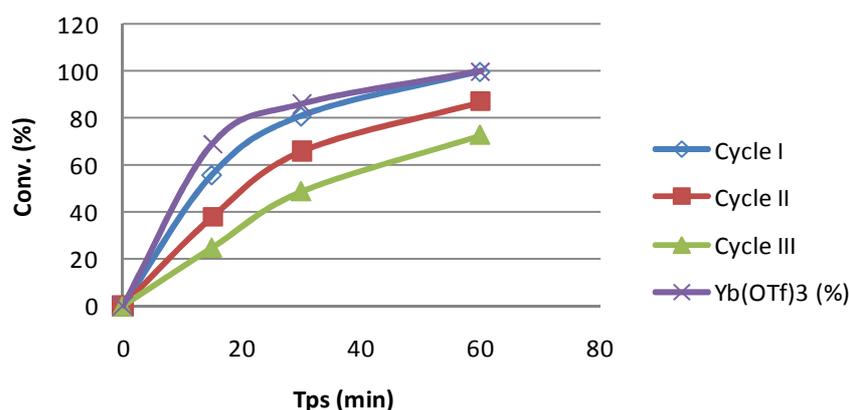
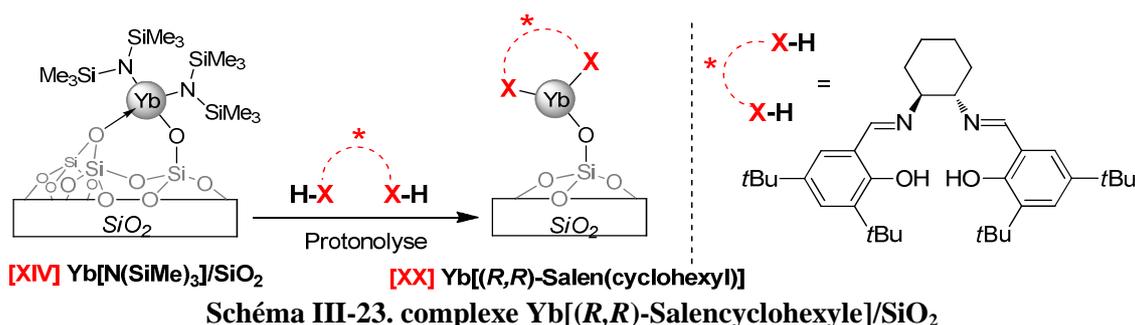


Figure III-11. Silylcyanation asymétrique de benzaldéhyde sur 3 cycles

Complexe Yb[(*R,R*)-Salen(cyclohexyl)]Et)(Cl)

Après avoir étudié la version achirale du catalyseur [XIX], nous avons envisagé de faire réagir un ligand chiral (*R,R*)-Salencyclohexyle par protonolyse sur le précurseur catalytique [XIV] pour obtenir une version chirale du catalyseur supporté (**Schéma III-23**).



2.1.3. Optimisation des conditions expérimentales

Nous avons voulu déterminer l'impact des conditions expérimentales sur les propriétés du catalyseur chiral supporté (**Schéma III-24**).

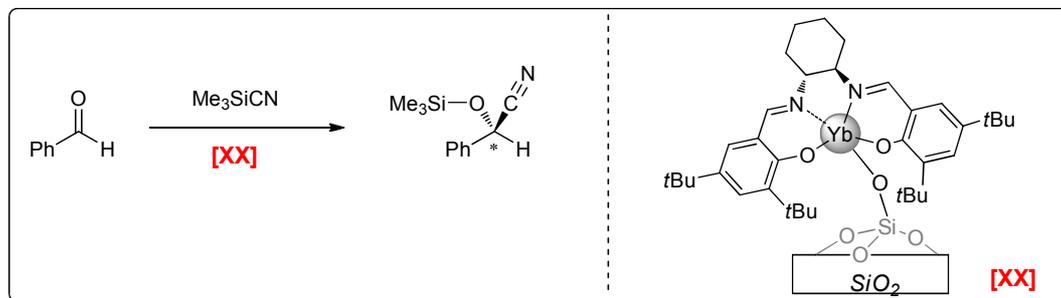


Schéma III-24. Silylcyanation asymétrique du benzaldéhyde

En faisant varier le solvant (**Tableau III-45**), Nous avons observé que le THF et l'acétonitrile sont meilleurs que CH_2Cl_2 et le toluène. Toutefois, dans tous les cas aucune sélectivité n'a été détectée.

Tableau III-45. Effet du solvant sur la conversion et la sélectivité^[a]

Entrée	Solvant	Temps (h)	Conv. (%) ^b	e.e. (%) ^b
1	CH_2Cl_2	2	74	-
2	CH_3CN	2	95	-
3	Toluène	2	71	-
4	THF	2	90	-

[a] 2 mol % de catalyseur [XX], t.a., [S1] = 1 mmol, 2 ml solvant, TMSCN (1,5 eq)

[b] Déterminé par GC

Nous avons ensuite évalué la présence d'un co-catalyseur sur la sélectivité (**Tableau III-46**). La base de Lewis additionnée n'apporte aucune sélectivité puisque le produit de réaction est toujours racémique. Néanmoins, les conversions sont améliorées.

Tableau III-46. Effet d'une base sur la conversion et la sélectivité^[a]

Entrée	Additif (mol %)	Temps (h)	Conv. (%) ^b	e.e. (%) ^b
1	NEt_3 (10%)	1	100	-
2	Ph_3PO (5%)	1	85	-
3	Ph_2PO (5%)	1	75	-

[a] 2 mol % de catalyseur [XX], t.a., [S1] = 1 mmol, 2 ml CH_3CN , TMSCN (1,5 eq) [b] Déterminé par GC

2.1.4. Variation du substrat

Bien que nous n'ayons obtenu aucune sélectivité, nous avons appliqué le catalyseur **[XX]** en silylcyanation asymétrique sur une série d'aldéhydes aromatiques (**Schéma III-25**).

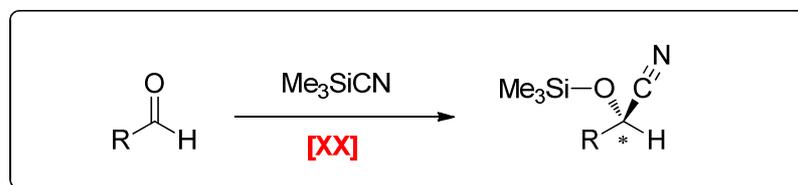
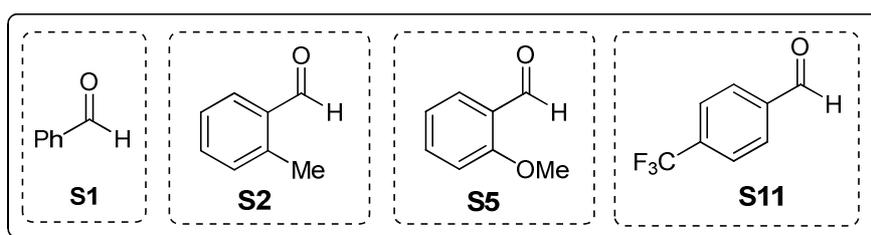


Schéma III-25. Silylcyanation asymétrique de différents substrats

Ce dernier s'est montré très actif pour transformer les aldéhydes aromatiques (**Tableau III-47**). L'abaissement de la température conduit à la diminution de la vitesse de réaction sans incidence sur la sélectivité.

Tableau III-47. Silylcyanation asymétrique de différents substrats^[a]

Entrée	Substrat	T°C	Temps (h)	Conv. (%) ^b	e.e. (%) ^b
1	S1	25	2	95	-
2	S1	-20	2	18	-
3	S2	25	2	100	-
4	S2	-20	2	22	-
5	S5	25	2	100	-
6	S5	-20	2	20	-
7	S11	25	2	75	-
8	S11	-20	2	10	-

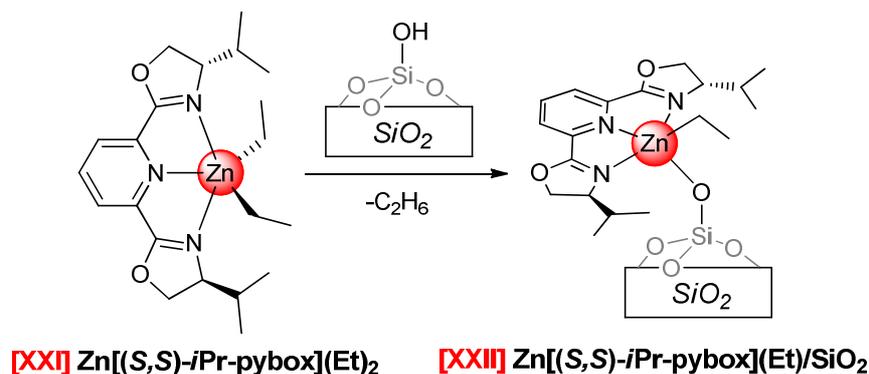
[a] 2 mol % de catalyseur **[XX]**, t.a., [S1] = 1 mmol, 2 ml CH₃CN TMSCN (1,5 eq)

[b] Déterminé par GC

En conclusion, le complexe d'ytterbium supporté chiral **[XX]** assiste efficacement la silylcyanation de substrats carbonylés. Toutefois aucune sélectivité n'a été détectée. Une autre étude a été menée avec, cette fois, un complexe d'ytterbium supporté portant un ligand Slaen à motif diphenyléthylènedimamine et la tendance est similaire, ce système est actif en silylcyanation mais n'est pas sélectif.

3. Complexe Zn[(*S,S*)-*i*Pr-pybox](Et)/SiO₂

Les complexes d'aluminium supportés [XIII] et [XX] ne présentent aucune sélectivité en silylcyanation de substrats carbonylés. Nous avons donc testé le nouveau système Zn[(*S,S*)-*i*Pr-pybox](Et)₂ et nous l'avons aussi immobilisé sur la silice (Schéma III-26) en collaboration avec le Pr C.Thomas (Chimie Paris Tech).¹³⁴

Schéma III-26. Synthèse du complexe Zn[(*S,S*)-*i*Pr-pybox](Et) supporté

Le potentiel catalytique du complexe [XXI] et de son homologue supporté [XXII] a été évalué en silylcyanation du benzaldéhyde (Tableau III-48).

Tableau III-48. Silylcyanation asymétrique du benzaldéhyde^[a]

Entrée	Catalyseur	Cata (mol %)	DMNO (mol %)	Temps (h)	conv. (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	[XXI]	5	0	2	< 5	-	-
2	[XXI]	5	0	20	5	-	-
3	[XXI]	5	2,5	2	< 5	18	R
4	[XXI]	5	2,5	20	20	18	R
5	[XXI]	5	5	2	5	11	R
6	[XXI]	5	5	20	25	11	R
7	[XXII]	5	2,5	2	10	66	R
8	[XXII]	5	2,5	20	40	66	R

[a] 5 mol % de catalyseur, xx mol % de DMNO, [S1] = 0,66 M, 21°C, THF

[b] Conversion déterminée par GC sur Chirasil DEX CB

La présence de co-catalyseur base de Lewis est nécessaire pour avoir de meilleures sélectivités. Ainsi, le benzaldéhyde a été transformé en présence de 5 mol % de [XXI] ou [XXII] et de 2,5 mol % de DMNO avec des sélectivités de 18 à 66%. De façon très notable, c'est le catalyseur supporté [XXII] qui conduit à la meilleure sélectivité avec un gain de près de 40%.

En conclusion, l'immobilisation directe du catalyseur moléculaire [XXI], qui s'est révélé par ailleurs peu actif et peu sélectif en addition asymétrique du TMSCN sur le benzaldéhyde en conditions homogènes, a eu des effets positifs aussi bien en termes d'activité que de sélectivité car le système supporté [XXII] présente des résultats bien meilleurs que ceux du composé moléculaire [XXI]. La hausse de l'activité peut trouver son origine dans l'introduction d'un groupe siloxyde électro-attracteur dans la sphère de coordination du Zn qui augmente l'activité de Lewis du centre métallique Zn. De plus, il n'est pas exclu de considérer que l'immobilisation empêche les mécanismes d'échange observés en solution avec le complexe [XXI] et contribue à réduire le nombre d'espèces catalytiques actives dans le milieu réactionnel.

4. Conclusion

Cette partie relative à l'étude des matériaux hybrides représente les prémises d'un travail qui demande à être développé par rapport à la partie concernant les résultats des complexes moléculaires. Toutefois, quatre nouveaux matériaux hybrides dont trois chiraux ont été synthétisés et appliqués en silylcyanation de dérivés carbonylés. Tous les complexes préparés sont actifs et permettent d'assister la transformation d'aldéhydes néanmoins seul le complexe de Zinc supporté apporte une sélectivité qui, de plus, est bien supérieure à celle de son homologue moléculaire mettant en évidence le bénéfice du greffage de celui-ci sur une surface.

CHAPITRE IV :
ASPECTS MÉCANISTIQUES

Chapitre IV. Partie mécanistique

A. Introduction

D'un point de vue mécanistique, les systèmes catalytiques bifonctionnels utilisés en silylcyanation sont très complexes : il y co-existe une somme d'interactions entre les différents partenaires que sont le catalyseur métallique (acide de Lewis), le substrat (base de Lewis faible), le réactif (acide-base de Lewis) et le co-catalyseur (base de Lewis forte) entraînant probablement la formation de multiples adduits dont l'un ou plusieurs peuvent être actifs et/ou sélectifs (**Schéma IV-1**). Il est clair que dans l'état de transition qui régit la sélectivité de la transformation, une architecture moléculaire privilégiée sera la plus adaptée au transfert de l'information chirale.

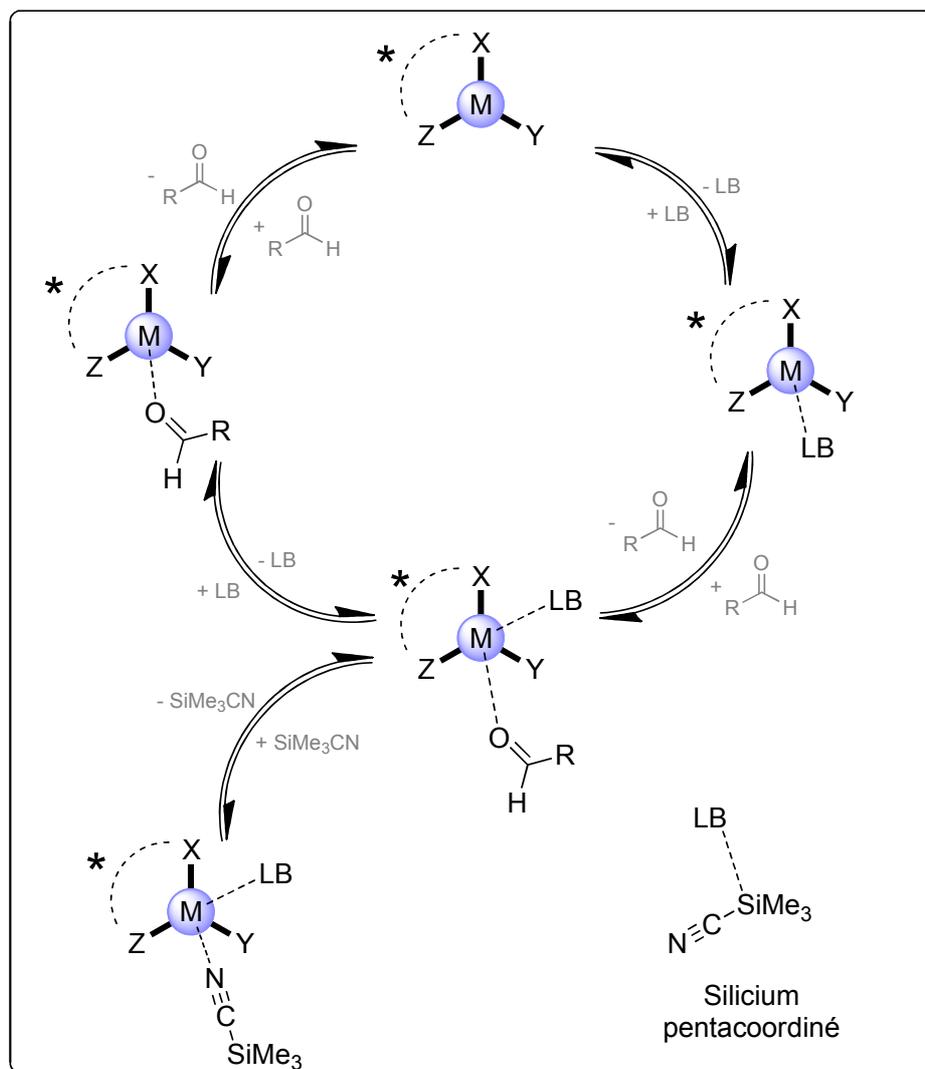


Schéma IV-1. Exemples de formation d'adduits dans un système bifonctionnel en silylcyanation

Dans la littérature, de nombreux systèmes bifonctionnels basés sur des complexes d'aluminium et de titane portant un ligand Salen ont été développés et nécessitent, dans certains cas, l'utilisation d'un additif co-catalyseur, le plus souvent un oxyde de phosphine ou un composé *N*-oxyde. Les cycles catalytiques proposés par les auteurs et en particulier les intermédiaires intervenant dans l'étape énantiodiscriminante sont souvent identiques pour tous les systèmes décrits. Ainsi, Feng a développé deux systèmes bifonctionnels pour la silylcyanation de cétones en combinant, d'une part, un complexe de titane comme acide de Lewis et un additif *N*-oxyde ayant des propriétés de base de Lewis¹³⁰ et, d'autre part, un complexe d'aluminium et un additif *N*-oxyde.¹³¹ Dans tous les cas, le mécanisme de réaction proposé et plus spécifiquement l'organisation de l'état de transition de l'étape énantiodiscriminante est similaire. Le complexe d'aluminium ou de titane agit comme un acide de Lewis en activant le substrat alors que le dérivé *N*-oxyde agit comme une base de Lewis en activant le TMSCN, au sein d'un même intermédiaire (**Schéma IV-2**). Cependant le cycle proposé ne s'appuie pas sur des données expérimentales tangibles.

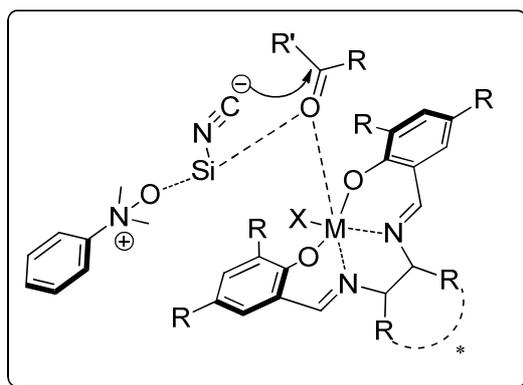


Schéma IV-2. Etape énantiodiscriminante d'un catalyseur M/Salen/DMNO/TMSCN

Dans la mesure où le système [I]/DMNO que nous étudions est proche de ceux mentionnés ci-dessus, nous nous sommes intéressés à l'étude de son mode d'action pour contribuer à la compréhension de telles formulations catalytiques.

¹³⁰ (a) Chen, F.; Feng, X.; Qin, B.; Zhang, G.; Jiang, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 949. (b) Chen, F.-X.; Qin, B.; Feng, X.; Zhang, G.; Jiang, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10449.

¹³¹ Chen, F.-X.; Zhou, F.; Liu, X.; Qin, B.; Feng, X.; Zhang, G.; Jiang, Y. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4790.

B. Etude mécanistique sur le complexe [I]

1. Etude RMN des adduits formés avec le complexe

Pour mieux comprendre le mécanisme d'action du système catalytique que nous étudions, nous nous sommes intéressés aux différents composés qui pouvaient résulter de la réaction du complexe d'aluminium avec le substrat (benzaldéhyde), l'additif (DMNO) et le réactif (TMSCN).

1.1. Combinaison Al[(R,R)-PISA (X,Y,Z)](Et)(Cl)/substrat

Nous avons enregistré le spectre RMN¹H d'un mélange contenant le complexe [I] (sous forme d'un mélange de deux isomères) et un équivalent de benzaldéhyde dans C₆D₆. La solution de [I] dans C₆D₆ est jaune claire et vire au jaune foncé à l'addition de l'aldéhyde. Le spectre du complexe [I] et celui de [I]/PhCHO en rapport 1 : 1 sont donnés **figure IV-1**, respectivement (a) et (b).

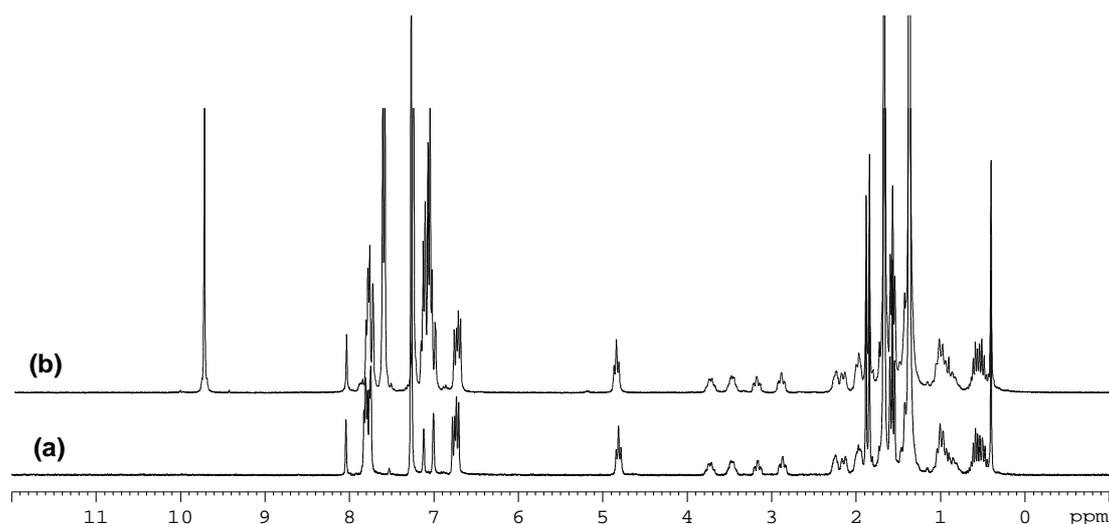


Figure IV-1. Spectre RMN¹H du complexe [I] avant (a) et après addition d'un équivalent de benzaldéhyde (b) (C₆D₆, 300 MHz, 297K)

Nous n'avons constaté aucune modification des signaux correspondants au complexe introduit. Ceci peut être expliqué par l'existence d'un équilibre entre deux espèces : l'une représente l'adduit dans lequel le benzaldéhyde se coordine au centre acide de Lewis et l'autre représente le complexe libre [I] (**Schéma IV-3**).

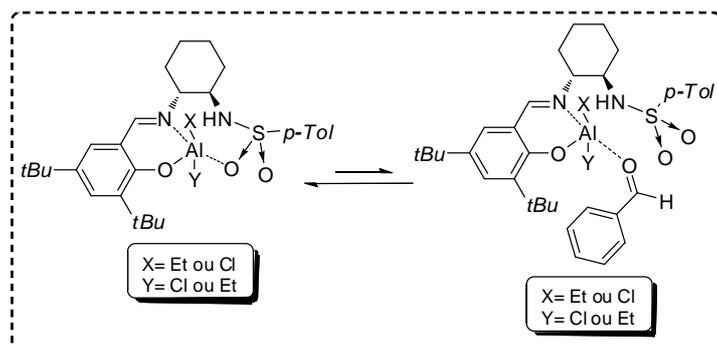


Schéma IV-3. Equilibre de coordination/décoordination du benzaldéhyde

Le changement de coloration observé est une indication de l'existence d'une interaction entre le benzaldéhyde et [I]. Toutefois, le spectre RMN¹H n'étant pas affecté, il est probable que l'équilibre de coordination/décoordination du benzaldéhyde soit déplacé du côté du complexe libre et s'il y a présence de l'adduit [I]/benzaldéhyde, il doit être minoritaire.

1.2. Combinaison Al[(R,R)-PISA (X,Y,Z)](Et)(Cl)/benzaldéhyde/DMNO

Nous avons ensuite enregistré le spectre RMN¹H d'un mélange contenant le complexe [I] et une quantité stœchiométrique de benzaldéhyde auquel nous avons ajouté un équivalent de DMNO. La coloration jaune foncée du mélange initial pâlit à l'ajout de DMNO. Le spectre RMN¹H du mélange est donné **figure IV-2**.

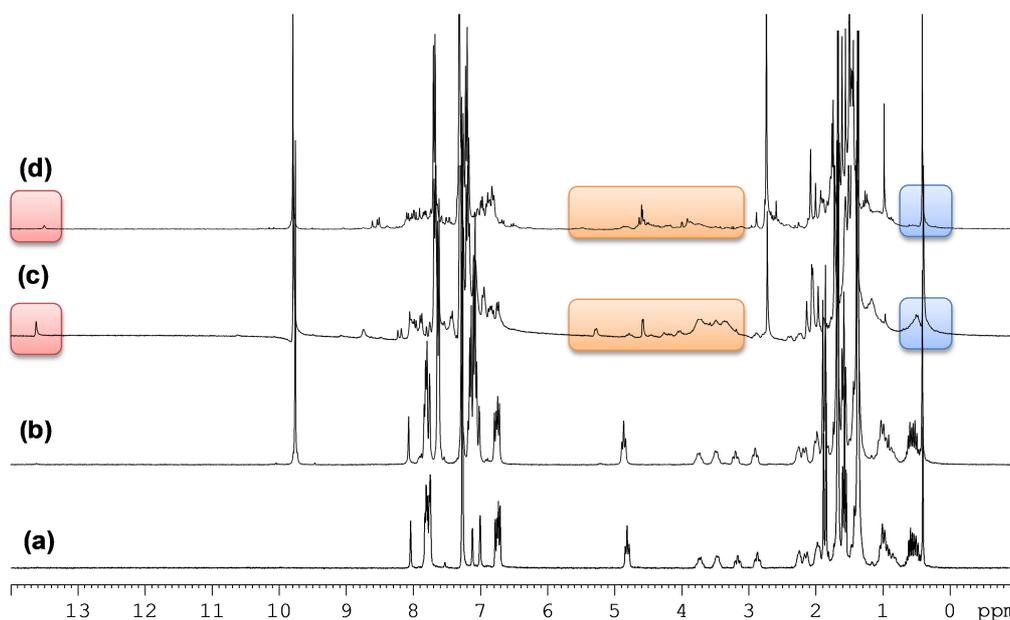


Figure IV-2. Effet du DMNO sur le complexe (C₆D₆, 300 MHz, 297K) (a) complexe [I], (b) [I]/PhCHO, (c) [I]/PhCHO/DMNO après 10 min, (d) [I]/PhCHO/DMNO après 30 min

Le spectre (a) correspond au complexe [I]. A l'ajout de benzaldéhyde (spectre (b)), aucun changement n'est observé comme décrit précédemment mais il est probable qu'il y a un

équilibre entre le complexe **[I]** et l'adduit **[I]/benzaldéhyde** dans lequel le substrat se coordine à l'acide de Lewis. Ensuite, dans les conditions catalytiques, nous avons ajouté un équivalent d'additif DMNO et nous avons enregistré les spectres RMN¹H après 10 min et 30 min respectivement (spectres **(c)** et **(d)**). L'examen de ces spectres montre bien que l'addition de DMNO entraîne la formation d'une ou plusieurs autres espèces qui évoluent au cours du temps. Toutefois, les spectres obtenus en présence de DMNO sont complexes et difficiles à interpréter. Sur le spectre **(c)**, on note l'apparition d'un signal à 13.7 ppm caractéristique du proton phénolique du ligand qui disparaît ensuite au cours du temps spectre **(d)**. De même sur le spectre **(c)** puis **(d)**, nous avons observé, à 0.7, ppm une disparition progressive du signal du fragment éthyle aluminium correspondant probablement à la formation de la fonction amidure N-Al qui induit l'élimination d'éthane (**Schéma IV-4**).

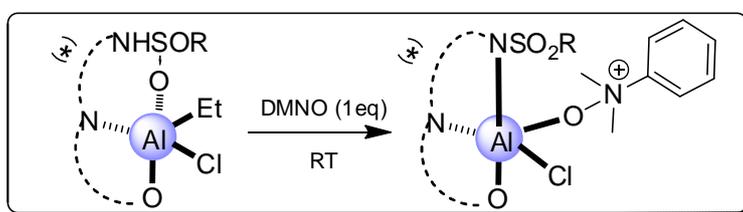


Schéma IV-4. Espèce probablement présente en solution

Pour confirmer cette coordination, nous avons réalisé l'étude de l'ajout de DMNO sur le complexe **[I]** dans le dichlorométhane (**Figure IV-3**).

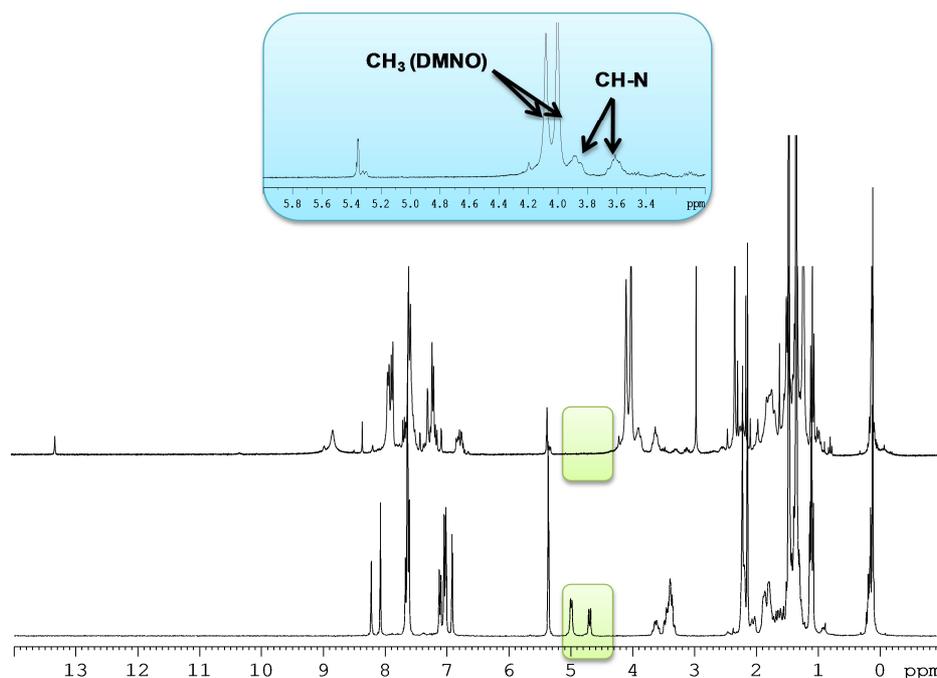


Figure IV-3. Effet du DMNO (CD₂Cl₂, 300 MHz, 297K) (a) complexe **[I], (b) **[I]/DMNO****

En effet, nous avons observé la disparition des signaux à 4.6 et 5.0 ppm correspondants aux NH du fragment sulfonamide. Il y a donc bien eu formation de la liaison amidure N-Al. De plus on observe deux signaux à 3.6 et 3.9 ppm correspondants aux CH-N ce qui corrobore l'hypothèse de formation de l'amidure. Enfin, les deux signaux à 4.0 et 4.1 ppm peuvent correspondre aux groupements méthyles du DMNO qui sont diastéréotopiques. Ces éléments sont cohérents avec la coordination du DMNO sur le centre métallique.

1.3. Combinaison Al[(R,R)-PISA (X,Y,Z)](Et)(Cl)/TMSCN

Nous avons aussi enregistré le spectre RMN¹H d'un mélange contenant le complexe [I] et le TMSCN (1 :1). Le spectre est présenté **figure IV-4**.

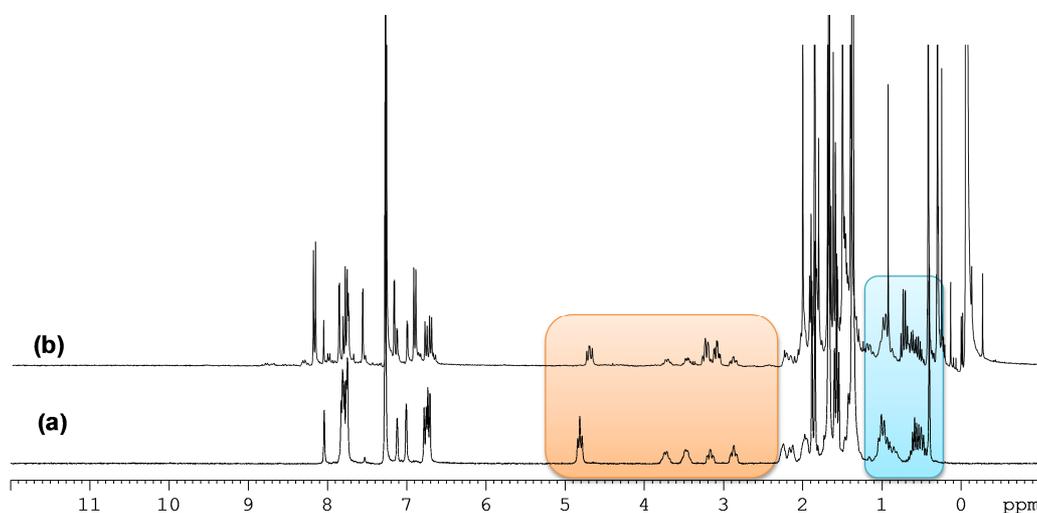


Figure IV-4. Effet du TMSCN sur le complexe (C₆D₆, 300 MHz, 297K)

Nous observons une évolution du spectre RMN due certainement à la formation de nouveaux complexes. En effet, nous avons constaté l'apparition des deux signaux caractéristiques correspondants aux protons CH-N à 3.1 et 3.2 ppm d'un complexe dans lequel la fonction tosylamide a réagi pour former la liaison Al-amidure. Il est possible que cette transformation se produise aussi en durant la catalyse. L'intégration de ces signaux montre que ce complexe est présent à 70 %. Parallèlement, il y a diminution des signaux du complexe [I]. De plus, nous avons constaté une modification du signal NH à 4.7 ppm et celui de Al-Et à 0.7 ppm qui peut être provoquée par une interaction entre le complexe et le TMSCN. Deux complexes peuvent être proposés sur la base de telles hypothèses (**Schéma IV-5**).

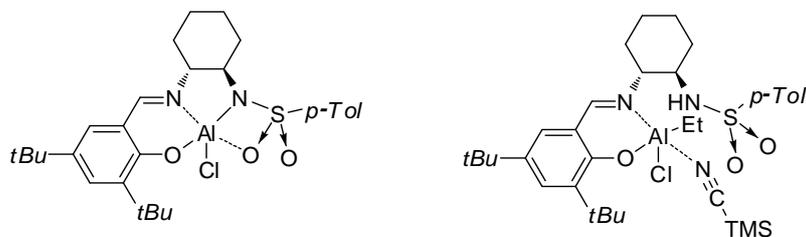


Schéma IV-5. Formation du complexe [V] ou [X]

1.4. Conclusion sur l'étude RMN

La RMN confirme qu'il peut se former différents adduits au cours de la réaction de silylcyanation qui pourraient contribuer en catalyse. Toutefois, il est difficile d'attribuer des structures à ces adduits au seul regard de la RMN du proton qui fournit des spectres souvent complexes et difficiles à interpréter.

2. Etude du mélange [I]/benzaldéhyde/DMNO

Suite aux résultats extraits des enregistrements de spectres RMN, nous avons étudié le mélange [I]/ **Benzaldéhyde/DMNO** et obtenu des monocristaux par cristallisation lente à froid dans le toluène après 48h. L'analyse par radiocristallographie nous a permis de les identifier comme étant le complexe [XI] (**Figure IV-5**). Cette structure à été décrite dans le chapitre Synthèse (II.B.4).

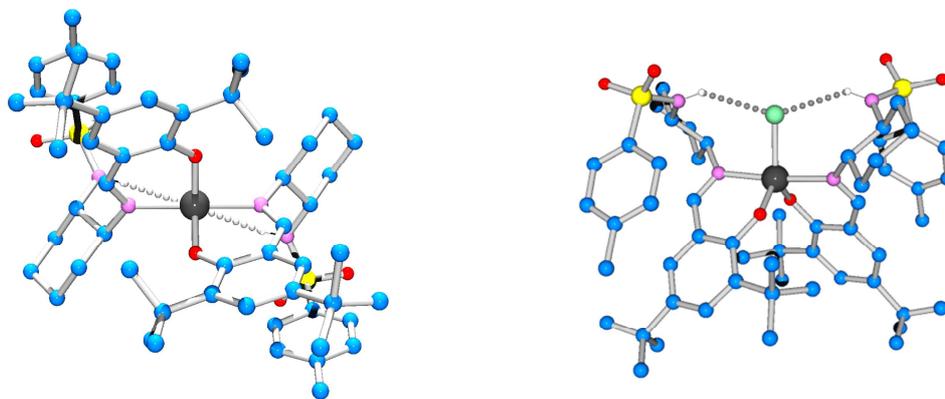


Figure IV-5. Structure RX des monocristaux issu du mélange issu du chauffage de [I]

Ce résultat nous montre qu'après un certain temps, le mélange contenant le complexe [I], le substrat et le DMNO comprend le complexe [XI] qui est majoritaire (détecté en RMN). Toutefois, le temps nécessaire à la formation de ce complexe est plus élevé que le temps requis par une réaction catalytique en présence de [I]. Ces observations permettent de proposer que plus notre système catalytique sera actif et nécessitera des temps de réactions

courts, moins les complexes moins sélectifs pourront se former dans le mélange. Ce point sera détaillé ultérieurement.

3. Recherche d'effets non linéaires

Le premier exemple d'effets non linéaires en synthèse asymétrique a été décrit en 1986 par Kagan¹³² qui a étudié, l'annélation de Robinson asymétrique d'une tricétone catalysée par la (*S*)-Proline (**Schéma IV-6**). En utilisant le catalyseur chiral non énantio pur, il a montré un effet non linéaire négatif et a suggéré l'intervention de deux molécules de proline dans le cycle catalytique.

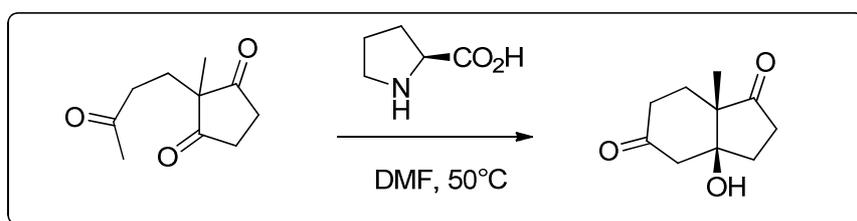


Schéma IV-6. Annélation de Robinson d'une tricétone

Des effets non-linéaires en synthèse asymétrique et dans des réactions stéréosélectives sont le reflet d'interactions moléculaires et de la complexité des mécanismes de réaction.¹³³ Depuis quelques années, les effets non linéaires sont souvent étudiés lors de catalyse asymétrique car ils fournissent un outil simple et supplémentaire pour détecter et discuter de l'accumulation d'espèces qui peuvent exister dans le milieu réactionnel. Ainsi, l'analyse de l'enantioselectivité d'une réaction étudiée en mélangeant des quantités contrôlées des deux énantiomères du ligand chiral donne des informations sur le mécanisme de la réaction. Il est clair que la recherche d'effets non-linéaires dans un système donné procure aussi une sonde pour analyser la nature des espèces catalytiques présentes, notamment en termes de nucléarité et de stœchiométrie de ligand. En règle générale, les effets non linéaires sont très marqués (**Figure IV-6**).

¹³² Puchot, C.; Samuel, O.; Dunach, E; Zhao, S.; Agami, C.; Kagan, H.B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2353.

¹³³ D. Guillaneux, S. H. Zhao, O. Samuel, D. Rainford, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9430.

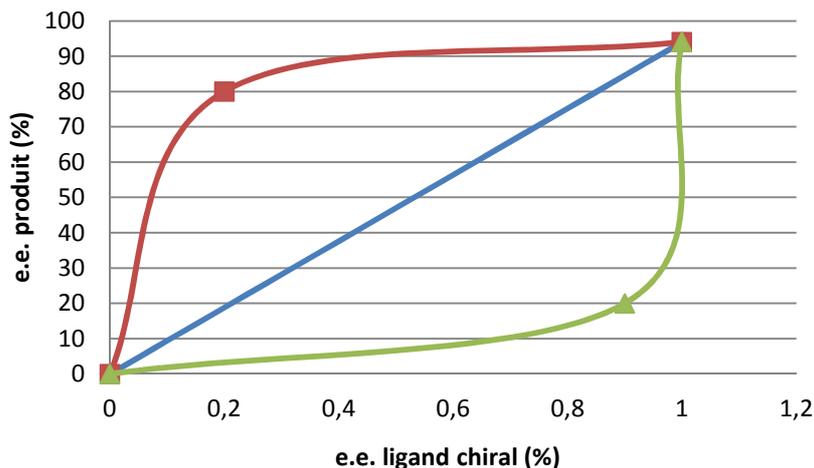


Figure IV-6. Exemple d'effets non linéaires

Le premier exemple d'effets non linéaires en triméthylsilylcyanation de dérivés carbonyles a été décrit par Oguni en 1990.¹³⁴ Afin d'approfondir notre connaissance du système catalytique **[I]**/DMNO, nous avons recherché des effets non linéaires lors de sa mise en œuvre. Pour cela, nous avons effectué plusieurs tests consistant à former le complexe **[I]** par réaction du précurseur AlEt₂Cl (2 mol %) avec une solution de ligand (2 mol %) comportant un rapport de (*R,R*) et (*S,S*) variable puis à l'appliquer en silylcyanation du benzaldéhyde (**Tableau IV-1**).

Tableau IV-1. Effet du rapport de ligand (*R,R*)/(*S,S*)^[a]

Entrée	(<i>R,R</i>)-PISA (1,1,1) (%)	(<i>S,S</i>)-PISA (1,1,1) (%)	Rapport (<i>R,R</i>)/(<i>S,S</i>)	e.e. (%) ^b	Config.
1	100	0	1	94	R
2	90	10	0,9	77	R
3	80	20	0,8	61	R
4	70	30	0,7	46	R
5	60	40	0,6	30	R
6	55	45	0,55	20	R
7	50	50	0,5	0	-

[a] 2 mol % de catalyseur **[I]**, 1,5 mol % de DMNO, CH₂Cl₂, -20°C, [S] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

[b] Conversion déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

La courbe e.e. produit = f (e.e. ligand chiral) (**Figure IV-7**) présente un léger effet non linéaire positif jusqu'à ce que la courbe rejoigne la droite correspondant à un effet linéaire vers une valeur d'excès énantiomérique de 80%. La forme de la courbe, en référence aux

¹³⁴ Hayashi, M.; Matsuda, T.; Oguni, N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1364.

travaux de Kagan¹³⁵, est représentative d'un milieu complexe avec co-existence de plusieurs espèces qui catalysent la réaction. La reproduction des essais confirme ces observations.

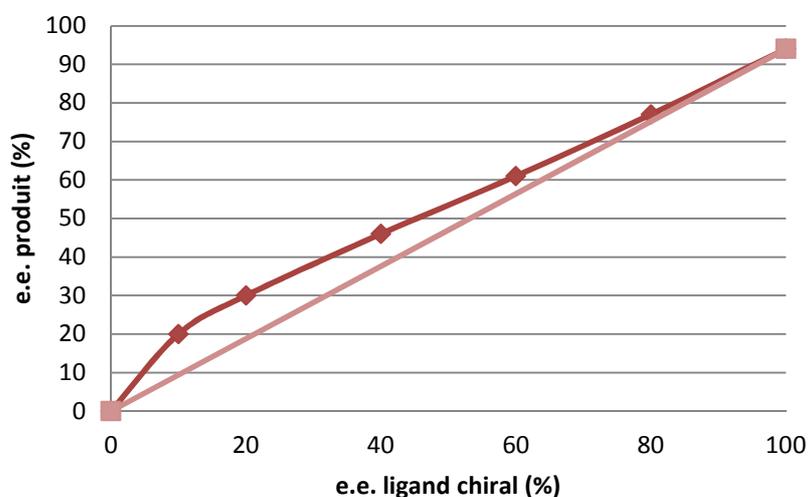


Figure IV-7. Effet non linéaire observé pour le système [I]/DMNO

Il est donc possible de considérer que différentes espèces catalytiques incluant une espèce monomérique comportant un ou deux ligands, une espèce dimérique ou encore d'autres espèces d'ordre plus élevé pourraient coexister dans le milieu catalytique. Des hypothèses d'espèces catalytiques sont présentées dans le **Schéma IV-7**.

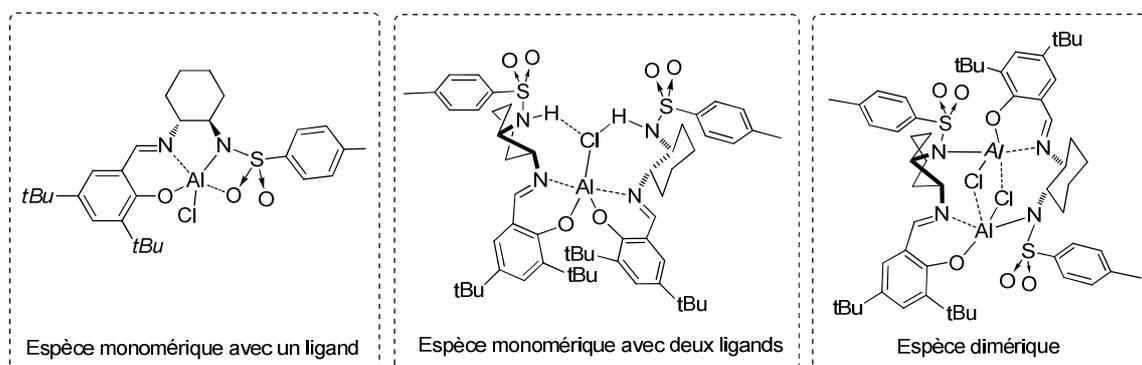


Schéma IV-7. Espèces catalytiques potentiellement présentes

Toutefois, il conviendrait d'étendre cette étude au ligand (*R,R*)-PISA (1,5,9) pour vérifier que cet effet est aussi présent pour des catalyseurs portant ce ligand. A ce stade il est difficile de proposer une structure pour l'espèce catalytique active.

¹³⁵ Girard, C.; Kagan, H. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2922.

4. Etude de la concentration en catalyseur

Nous reprenons ici les données acquises lors de l'étude de la variation de la charge catalytique en silylcyanation du benzaldéhyde (**Tableau IV-2 et figure IV-8**).

Tableau IV-2. Effet de la charge du catalyseur^[a]

Entrée	Cata (mol %)	DMNO (mol %)	Base/cata	conv. 2h (%) ^b	e.e. (%) ^c	Config.
1	5	3,75	0,75	70	94	R
2	2	1,5	0,75	45	94	R
3	1	0,75	0,75	30	83	R
4	0,5	0,375	0,75	25	71	R

[a] x mol % de catalyseur **[I]**, xx mol % de DMNO, 1,5 ml CH₂Cl₂, -20°C, TMSCN (1,5 éq)

[b] Conversion déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

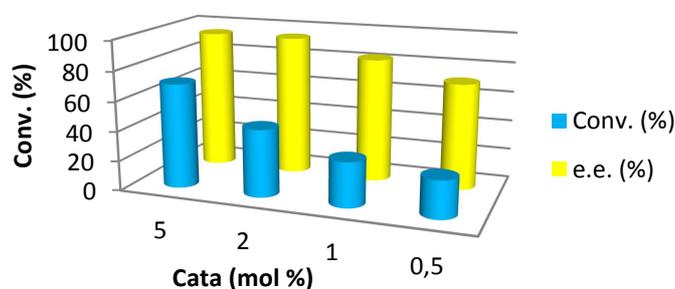


Figure IV-8. Effet de la charge de catalyseur

Lorsque la charge catalytique est plus faible, il y a probablement difficulté à faire réagir l'aluminium et le DMNO, ce qui explique la diminution de la conversion et de l'excès énantiomérique. Ainsi, le complexe **[I]** seul, le DMNO seul et le système catalytique sélectif fonctionnent simultanément. Or comme indiqué dans le **tableau III-3 et III-8**, le complexe **[I]** et le DMNO utilisés seuls, ne sont pas sélectifs mais sont capables d'assister l'addition de TMSCN sur le benzaldéhyde (**tableau III-3/entrée 2 et tableau III-8/entrée 3**). Il est probable que la charge en complexe doit être telle qu'elle facilite la formation du système catalytique bifonctionnel. Dans le cas d'une trop faible charge, la contribution du complexe et du DMNO « isolés » prend de l'ampleur et fait chuter la conversion et la sélectivité. Il est aussi envisageable que plus le milieu est concentré et plus les chances de former des systèmes binucléaires deviennent probables (**Schéma IV-8**).

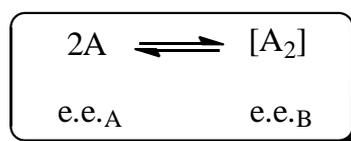


Schéma IV-8. Formation d'espèces binucléaires

Toutefois les résultats de catalyse ne nous permettent pas de trancher vis-à-vis de la contribution de tels intermédiaires car en passant de 2 à 5 mol % de catalyseur, la sélectivité ne varie pas seule une conversion plus élevée est obtenue.

5. Etude du mélange issu du chauffage du complexe [I]

Précédemment, nous avons appliqué le mélange de complexes provenant du chauffage de [I] en silylcyanation du benzaldéhyde. L'enregistrement du spectre RMN¹H du mélange après 24 h de chauffage montrait la présence d'au moins trois complexes (**Schéma IV-9**).

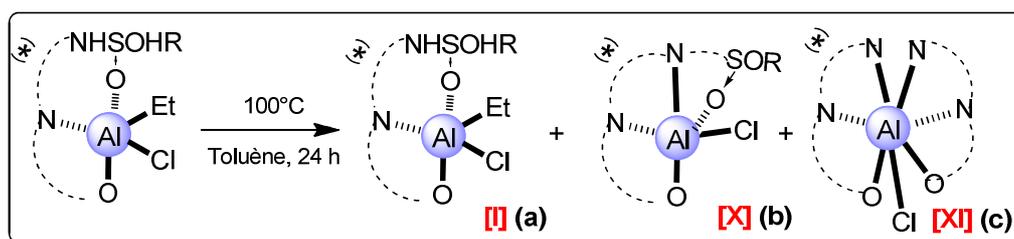


Schéma IV-9. Mélange de complexes issu du chauffage de Al[(R,R)-PISA 1,1,1](Et)(Cl)

Pour mieux comparer l'excès énantiomérique mesuré à l'issue de réactions menées avec ce mélange et comprendre l'effet de la présence de plusieurs espèces catalytiques sur la sélectivité, nous avons rassemblé les résultats dans le **tableau IV-3**.

Tableau IV-3. Silylcyanation du benzaldéhyde par différents complexes^[a]

Entrée	Cata (2 mol %)	Substrat	DMNO (mol %)	conv. 2h (% ^b)	e.e. (% ^c)	Config.
1	[I]	S1	-	5	0	-
2	[I]	S1	1,5	45	94	R
3	[I] "chauffé"	S1	-	10	6	R
4	[I] "chauffé"	S1	1,5	60	64	S
5	[XI]	S1	-	15	72	R
6	[XI]	S1	1,5	35	84	S

[a] 2 mol % de cata, CH₂Cl₂, -20°C, [S1] = 0,66 M, TMSCN (1,5 eq)

[b] Conversion déterminée par GC [c] Déterminé par GC sur Chirasil DEX CB

Les résultats semblent confirmer qu'il y a bien formation de plusieurs espèces actives lors du processus catalytique. Le complexe [I] pur placé en conditions de catalyse sans additif fournit le produit avec une conversion de 45 % et un ee de 94 % (R). Lorsque le complexe [XI] pur est placé en conditions de catalyse et en l'absence de DMNO, on mesure 15% de conversion en 2 h et 72% d'e.e. (R) (**entrée 5**). Donc dans une réaction catalytique impliquant ces deux complexes il est difficile de savoir lequel apporte la contribution la plus importante en termes de sélectivité. En présence de DMNO le catalyseur issu de [XI] fournit le produit

avec une conversion de 35 % et un ee de 84 % (*S*) (**entrée 6**). L'étude RMN¹H du mélange issu du complexe **[I]** « chauffé » montre la présence majoritaire du complexe **[XI]** à 60%. Les deux autres complexes **[I]** et **[X]** sont présents mais minoritaires avec des proportions respectives de 15 et 25%. En conditions de catalyse, ces derniers donnent accès au produit silylé racémique avec de faibles conversions. Aussi, le résultat reporté à l'entrée 3 est très intéressant. Il est issu d'une réaction mettant en œuvre le complexe **[I]** chauffé sans ajout de DMNO. Une conversion de 10% est obtenue avec un e.e. de 6% (*R*). Si l'on se réfère au mélange de complexes, on en déduit que ce résultat provient du fonctionnement simultané de **[I]** qui est peu actif et non sélectif (**Entrée 1**) et de **[XI]** qui est un peu plus actif et présente une sélectivité de 72% (*R*) (**Entré 5**). En présence de DMNO, la contribution de **[XI]** devient plus importante dans le milieu catalytique issu de **[I]** chauffé et il en résulte le produit de silylcyanation de configuration (*S*) avec un ee de 64 % (entrée 3).

Cette étude montre que l'on a tout intérêt à générer une espèce active majoritaire qui induit la sélectivité la plus élevée possible dans le temps nécessaire pour convertir tout le substrat. Ceci se retrouve dans la réaction assistée par le complexe **[I]** (**entrée 2**). Ainsi, l'efficacité du complexe **[I]** ne permet pas la formation de **[XI]** dans le milieu catalytique puisque la réaction catalytique progresse rapidement et le produit de configuration (*R*) est obtenu avec un ee de 94 %.

6. Proposition de cycle catalytique

Au regard de la littérature et de ce qui a été décrit par Feng¹⁰³, il est tentant de proposer un mécanisme similaire (**Schéma IV-10**).

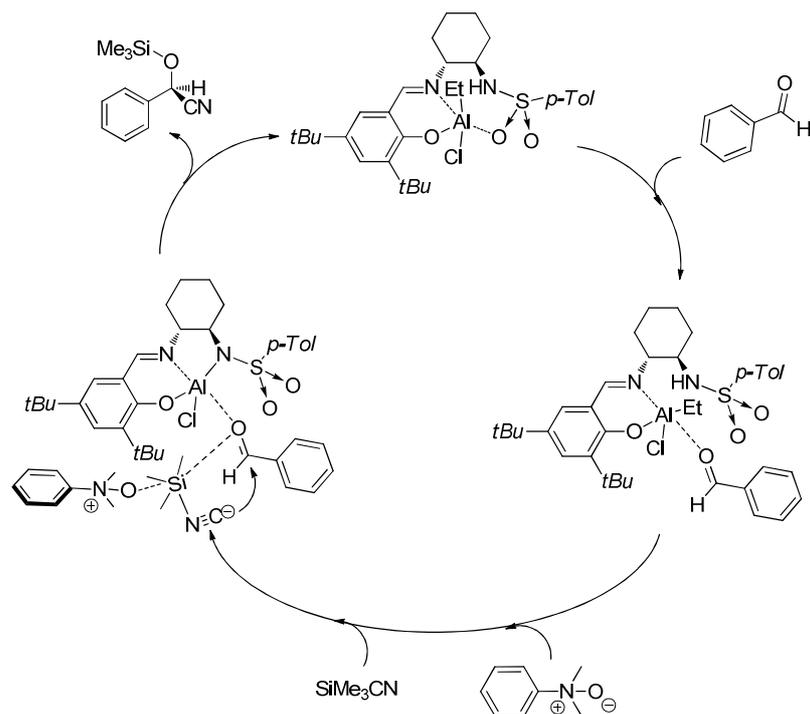


Schéma IV-10. Cycle catalytique proposé

L'étude réalisée précédemment montre la complexité du système et l'intervention potentielle, lors du processus catalytique, de plusieurs espèces actives. L'activité catalytique globale est fonction de la concentration de ces dernières et du temps requis pour la réaction. Le système catalytique de Feng est basé sur un complexe portant un ligand Salen ayant un axe de symétrie C_2 alors que notre système catalytique est basé sur un complexe portant un ligand ayant un axe de symétrie C_1 . Ceci rend le système encore plus complexe et le nombre d'intermédiaires intervenant lors du cycle catalytique est probablement plus élevé.

En conclusion, nous n'avons observé aucun changement lors de l'ajout de benzaldéhyde sur le complexe **[I]**. Nous avons observé un effet non linéaire positif témoignant de la complexité du processus catalytique et de l'intervention de plusieurs espèces monométalliques, bimétalliques ou polymétalliques. Enfin, l'ajout du DMNO sur le mélange **[I]/benzaldéhyde** entraîne une modification des espèces catalytiques présentes.

Sur cette base de raisonnement, nous proposons un autre cycle catalytique dans lequel nous avons additionné le substrat et l'additif DMNO sur le complexe **[I]**. Il peut en résulter la formation de plusieurs espèces catalytiques monomériques voire dimériques dans lesquelles le DMNO se coordine au centre métallique (**Schéma IV-11 et IV-12**) et dont l'une, présente majoritairement, est très active et sélective en silylcyanation. Par contre, si l'espèce active n'est pas majoritaire et que la vitesse de réaction est ralentie, les proportions des espèces

catalytiques moins sélectives augmentent dans le milieu réactionnel. Ceci conduira à une sélectivité différente du processus catalytique. Et dans le cas où le complexe **[XI]** contribue aussi dans le mélange, la sélectivité globale mesurée résultera de la contribution majoritaire de **[XI]** conduisant à l'antipode optique de façon importante.

Dans ce contexte complexe, nous proposons que toutes les espèces qui catalysent la réaction fonctionnent sur le même principe : l'ajout de DMNO sur un mélange **[I]/benzaldéhyde** contribue à la formation d'adduits dans lesquels le DMNO se coordine au centre métallique des espèces formées. Ensuite, lors de l'ajout de TMSCN, le substrat est activé par coordination sur le centre métallique acide de Lewis chiral au cours de la transformation, et le DMNO active le TMSCN en générant un silicium pentacoordiné. Puis, dans l'étape énantiodiscriminante, les deux entités sont organisées de telle sorte que l'addition se réalise sur la face la plus favorable du substrat carbonyle.

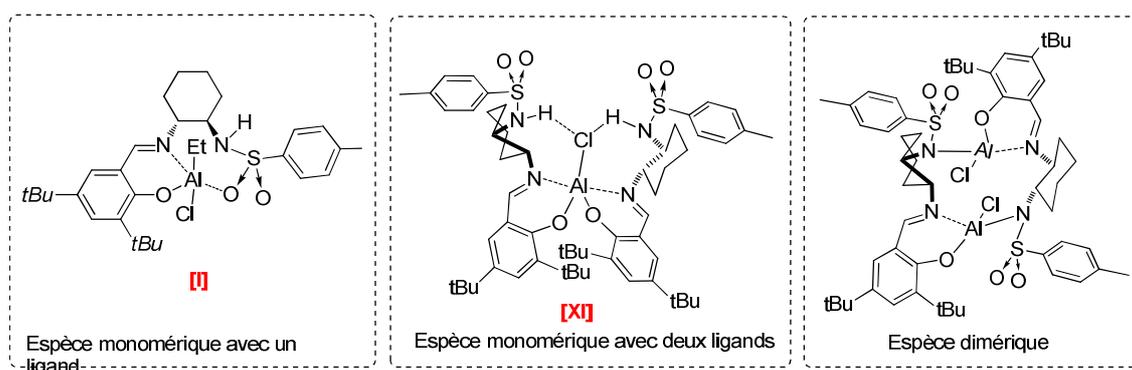


Schéma IV-11. Espèces catalytiques potentiellement présentes

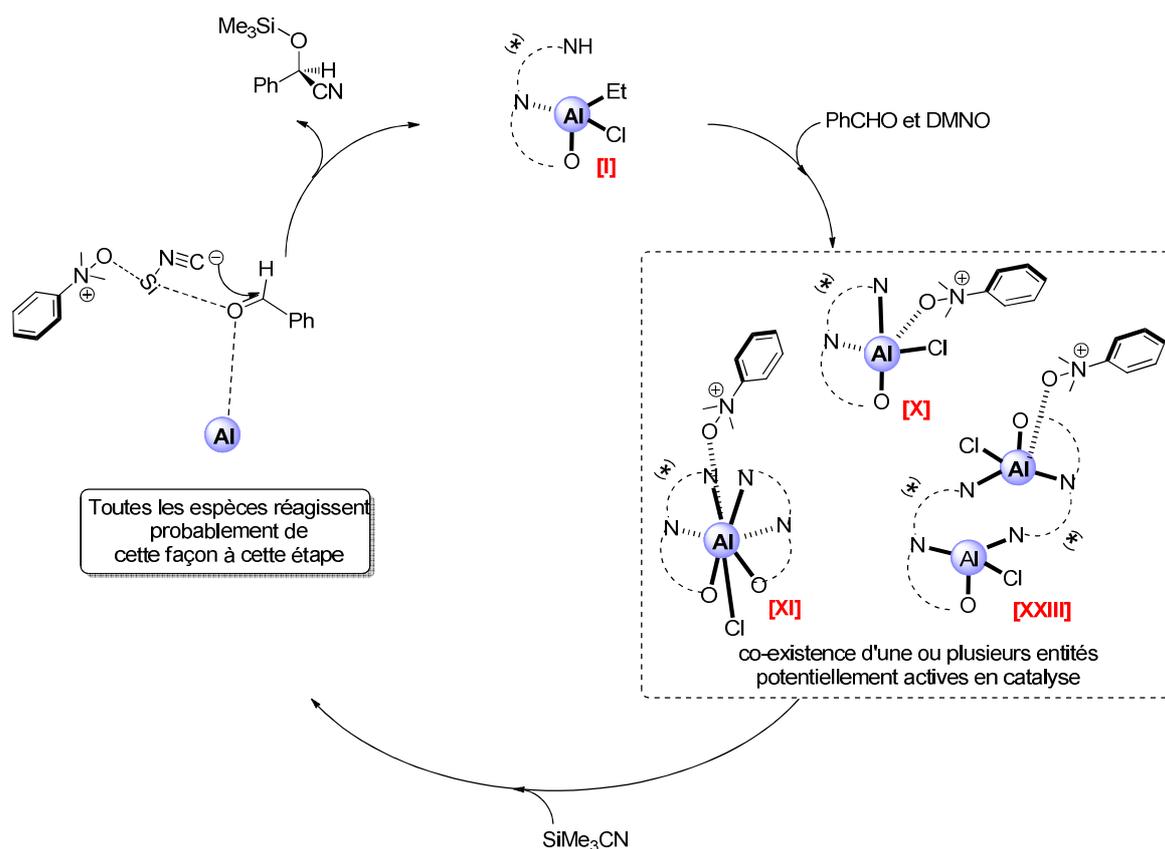


Schéma IV-12. Cycle catalytique proposé

Une étude par spectrométrie de masse des milieux catalytiques pourraient apporter des informations qui permettent d'attribuer des structures aux complexes d'aluminium présents dans les mélanges.

C. Etude mécanistique sur le complexe [V]

1. Etude RMN des adduits formés avec le complexe

Nous avons entrepris les mêmes études pour comprendre le mécanisme d'action du système catalytique [V]/DMNO et nous nous sommes intéressés aux différents adduits que pouvait former ce dernier avec le substrat et l'additif.

1.1. Combinaison Al[(R,R)-PISA (X,Y,Z)](Et)(Cl)/substrat

Nous avons enregistré le spectre RMN¹H d'un mélange contenant le complexe [V] avec un équivalent de benzaldéhyde dans C₆D₆. La solution de [V] dans C₆D₆ est jaune claire et vire au jaune foncé à l'addition de l'aldéhyde tout comme le cas de [I]. Le spectre du complexe [V] et celui de [V]/PhCHO sont donnés Figure IV-9, respectivement (a) et (b).

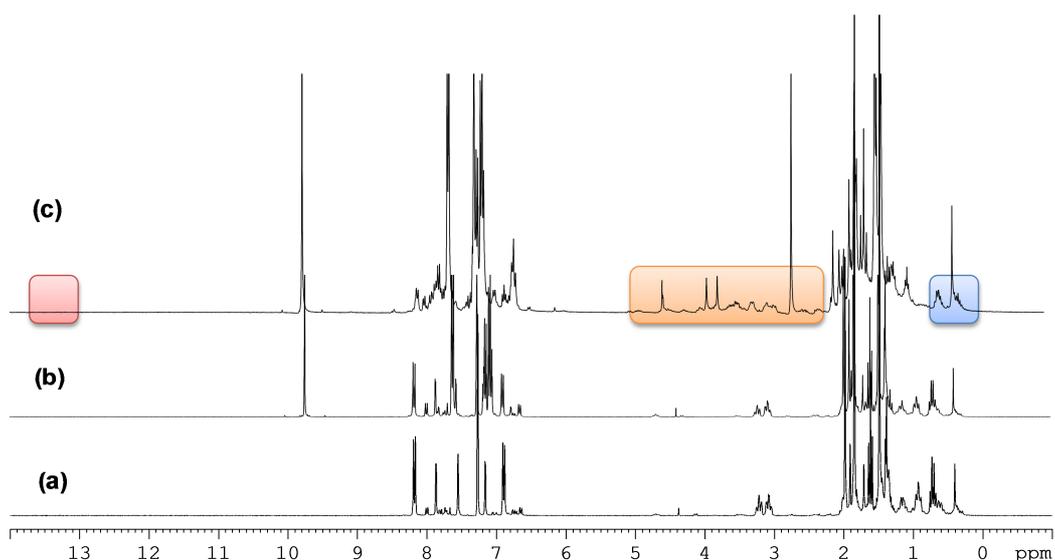


Figure IV-10. Effet du DMNO sur le complexe (C_6D_6 , 300 MHz, 297K) (a) complexe [V], (b) [V]/PhCHO, (c) [V]/PhCHO/DMNO après 30 min

Toutefois, nous avons constaté qu'il n'a pas de signal dans la zone caractéristique du proton phénolique (12-14 ppm). De plus, nous pouvons observer deux signaux à 3.8 et 4.0 ppm correspondants aux deux résidus méthyle diastéréotopiques du DMNO. Ceci peut être expliqué par la coordination du DMNO sur le centre acide de Lewis du complexe (**Schéma IV-14**).

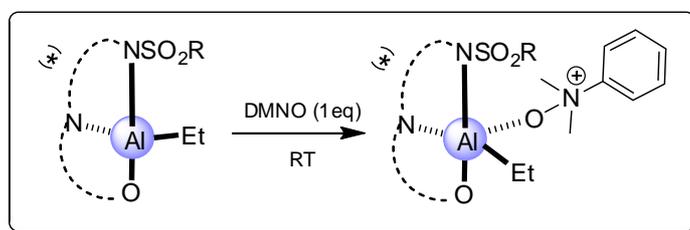


Schéma IV-14. Espèce probablement présente en solution

2. Etude du mélange [V]/substrat/TMSCN

Lors de l'étude RMN du mélange [V]/**Substrat**, nous avons additionné un équivalent de TMSCN pour suivre la réaction et analyser le spectre obtenu. Des monocristaux ont été obtenus dans le tube RMN. L'analyse par radiocristallographie nous a permis de déterminer leur structure (**Figure IV-11**). Toutefois, le temps de réaction nécessaire à la formation des monocristaux a été long et la synthèse n'a pas pu être reproduite.

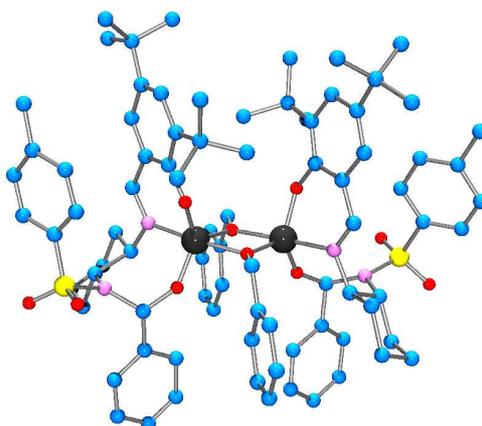


Figure IV-11. Structure RX des monocristaux issu du mélange [V]/benzaldéhyde/TMSCN

Un nouveau complexe a été obtenu correspondant à une espèce dimérique (**Schéma IV-15**) dans laquelle deux complexes d'aluminium sont pontés par les oxygènes de deux molécules de benzaldéhyde. Il est à noter aussi qu'il y a eu formation d'une espèce aminoacétal par insertion de benzaldéhyde dans la liaison N-Al. Toutefois, du fait de la mauvaise qualité des monocristaux, nous n'avons pas pu déterminer la nature du contre-ion de ce complexe dicationique à savoir deux ions cyanure ou alors deux ions hydroxyle provenant d'une possible hydrolyse. Ce type de complexe a déjà été observé par Mimoun sur un complexe de $ZnEt_2/ebpe$.¹³⁶

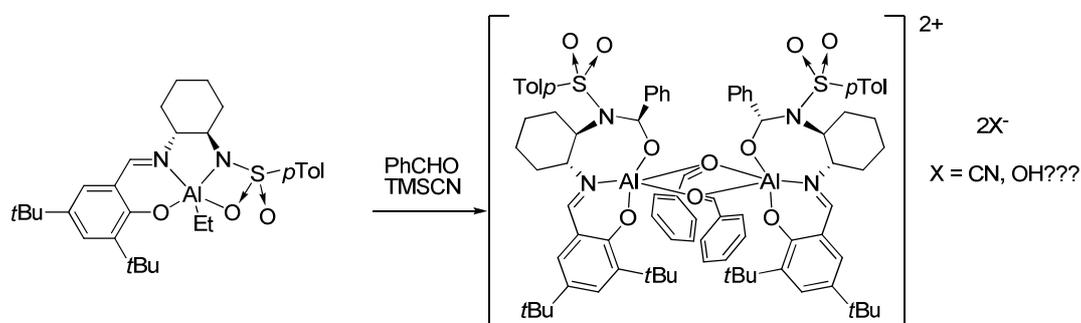


Schéma IV-15. Formation d'une nouvelle espèce dimérique

Ce résultat corrobore l'étude précédente et l'hypothèse selon laquelle il pouvait y avoir aussi formation d'espèces dimériques. Toutefois, la contribution de telles entités est difficile à estimer dans un contexte où la réaction de catalyse est rapide et se déroule avec des sélectivités élevées.

¹³⁶ Mimoun, M.; Saint Laumer, J.Y.; Giannini, L.; Scopelliti, R.; Floriani C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6158.

3. Proposition de cycle catalytique

Tout comme pour le système **[I]/DMNO** et en nous appuyant sur la littérature, nous pouvons proposer un mécanisme (**Schéma IV-16**).

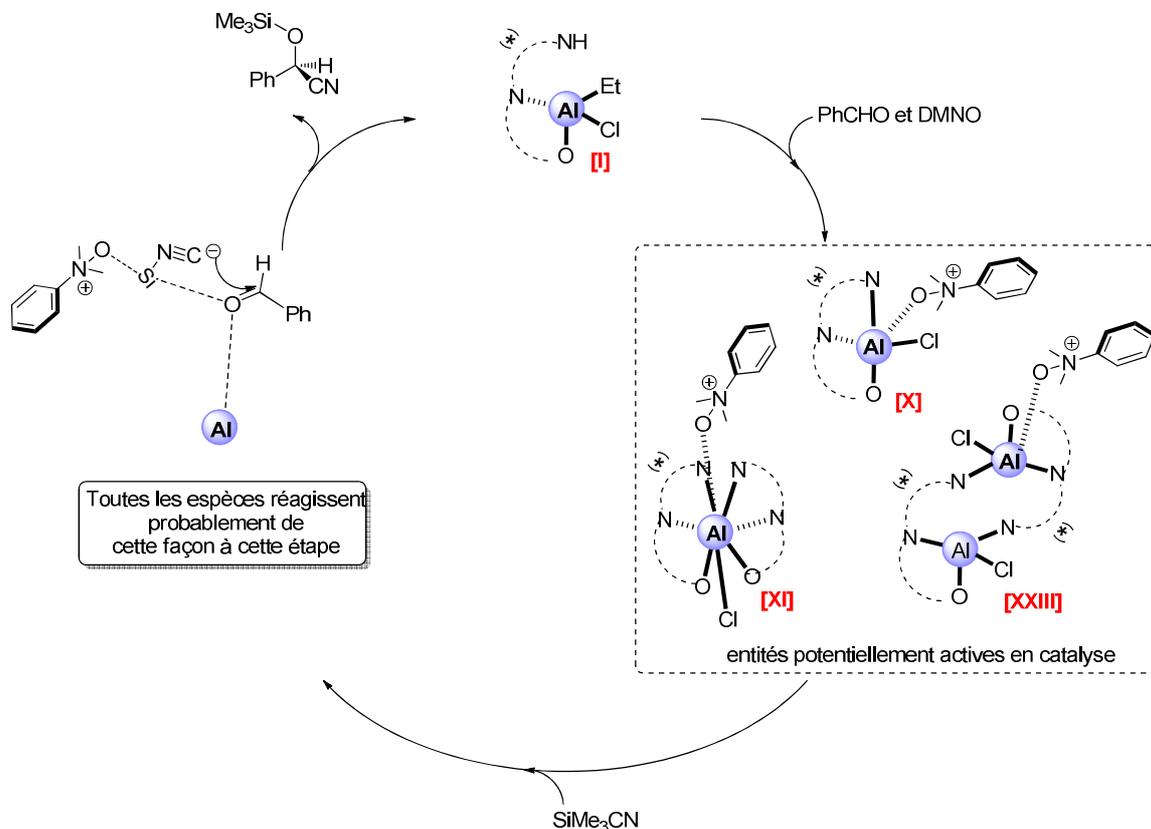


Schéma IV-16. Cycle catalytique proposé

Le milieu catalytique issu de **[V]** pourrait être moins complexe que celui issu de **[I]** du point de vue du nombre de complexes d'aluminium présents simultanément car l'espèce **[V]** représente un seul complexe et non un mélange d'isomères comme dans le cas de **[I]**.

D. Conclusion

Les systèmes bifonctionnels que nous avons employés avec succès en catalyse sont des systèmes complexes : plusieurs espèces co-existent probablement lors du processus catalytique. Il est donc très difficile d'identifier réellement la ou les espèces actives. Néanmoins, l'utilisation de techniques plus poussées telle que la spectroscopie de masse ESI pourrait nous permettre d'identifier les intermédiaires réactionnels présents en solution et nous aider à mieux définir la structure de ces intermédiaires.

CONCLUSION GÉNÉRALE

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les travaux qui ont été effectués dans cette thèse ont suivi deux grands axes. Le premier a visé la synthèse de nouveaux complexes d'aluminium, comportant des ligands chiraux potentiellement tridentates hautement modulables de type phénolato-imino-sulfonamide (PISA). Dans le but de préparer également des catalyseurs organométalliques chiraux supportés, des complexes moléculaires d'aluminium et des complexes d'ytterbium et de zinc ont été immobilisés sur une surface de silice.

Le second axe de recherche a concerné l'application de complexes moléculaires et supportés en silylcyanation d'une large gamme de substrats carbonylés aldéhydes et cétones. La compréhension du mécanisme et de la nature des complexes d'aluminium impliqués dans le processus catalytique a également été abordée au cours de cette étude.

En ce qui concerne le premier axe, nous avons synthétisé, d'une part, trois nouvelles familles de complexes d'aluminium à partir de 39 ligands PISA préparés en deux étapes par combinaison de 2 unités diamines chirales, 10 groupements sulfonamides et 14 salicylaldéhydes. Nous avons cherché à maîtriser la synthèse de ces complexes d'aluminium moléculaires. Les expériences réalisées pour la synthèse et la caractérisation de complexes moléculaires d'aluminium nous ont permis de mettre en évidence le mode de coordination du ligand qui, selon les conditions expérimentales, peut se comporter comme un ligand bidentate ou tridentate. Nous avons aussi préparé un complexe portant deux ligands PISA qui présente une symétrie C_2 et deux liaisons hydrogènes intramoléculaires.

D'autre part, des complexes chiraux comportant des ligands PISA, Salen et Pybox ou non chiraux comportant des ligands triflates greffés sur silice ont été préparés selon deux voies : par greffage direct et par modification post-greffage. Ces matériaux ont été caractérisés par RMN MAS et par infrarouge.

Le second axe de recherche nous a ensuite permis d'appliquer ces complexes en silylcyanation asymétrique de substrats carbonylés et plus particulièrement pour la transformation d'une série de 15 aldéhydes et de 12 cétones. Pour les complexes moléculaires, dans tous les cas, la présence d'un additif *N*-oxyde d'aniline rend le système catalytique très sélectif et permet la transformation d'aldéhydes aromatiques, aliphatiques et hétéroaromatiques avec de bonnes conversions et des énantiosélectivités atteignant 97%. Toutefois, ces systèmes catalytiques ne sont pas adaptés à la silylcyanation de cétones et la

Conclusion générale

transformation de celles-ci est plus difficile avec des énantiosélectivités modestes (< 60%) et des conversions très faibles qui restent inférieures à 5% en 72 h à -20°C.

En ce qui concerne l'étude des matériaux hybrides, quatre nouveaux matériaux dont trois chiraux ont été préparés et évalués en silylcyanation de dérivés carbonylés (15 aldéhydes et 12 cétones). Tous les complexes synthétisés sont actifs et permettent d'assister la transformation d'aldéhydes. Néanmoins, seul le complexe de zinc-Pybox supporté est sélectif et son immobilisation sur la silice est bénéfique en termes d'activité et de sélectivité par rapport à son homologue moléculaire (conv 40% et e.e. 66% vs conv 20% et e.e. 18%).

Enfin, les aspects mécanistiques des systèmes catalytiques bifonctionnels moléculaires ont été abordés. Il s'est avéré que ces systèmes catalytiques sont complexes et que plusieurs espèces co-existent probablement lors du processus catalytique. Il est donc très difficile d'identifier réellement l'espèce active. Seule l'utilisation d'autres techniques, telle que la spectrométrie de masse à ionisation par nébulisation électrostatique (ESI), pourrait nous permettre d'identifier les intermédiaires réactionnels présents en solution.

En termes de perspectives, nous avons déjà mentionné une étude par spectrométrie de masse ESI. Toutefois, les études menées au cours de cette thèse amènent de nouvelles perspectives dans les trois domaines que sont la synthèse organométallique, la catalyse énantiosélective et les études mécanistiques.

En effet, de nombreux complexes moléculaires et supportés ont été synthétisés et caractérisés au cours de cette thèse et devraient être mis en œuvre dans d'autres réactions énantiosélectives nécessitant l'assistance d'acide de Lewis telles que la réaction de Strecker, de Mukaiyama aldol et l'addition de Michael.

Ensuite, la synthèse de cette famille de ligands étant maîtrisée, une autre perspective consisterait à utiliser d'autres métaux plus acide de Lewis que l'aluminium, comme le titane par exemple, pour étendre le panel d'acides de Lewis moléculaires chiraux disponibles et de les appliquer en silylcyanation de cétones qui représentent encore un challenge.

Enfin, une dernière perspective consisterait à intensifier les efforts de recherche sur les complexes supportés de façon à obtenir des matériaux hybrides plus sélectifs qui pourront être recyclés et réutilisés sur plusieurs cycles sans perte d'activité, ni de sélectivité et ceci dans diverses transformations organiques asymétriques assistées par des acide de Lewis chiraux.

CHAPITRE V :
PARTIE EXPÉRIMENTALE

Chapitre V. Partie expérimentale

A. Matériel et analyses

1. Rampe

Les réactions catalytiques et de synthèses organométalliques mettant en jeu des espèces sensibles à l'air et à l'humidité et nécessitant des conditions particulières d'atmosphère inerte ont été réalisées à l'aide d'une rampe mixte vide-argon où en boîte à gants (Argon U, Air Liquide). Les synthèses organiques sont réalisées dans les conditions classiques.

2. Solvants

Les solvants employés pour les réactions catalytiques sont prélevés à partir d'un purificateur de solvants MBRAUN MB SPS-800 dans lequel des récipients de solvants sont pressurisés par un gaz inerte. Le solvant traverse deux filtres où l'humidité et l'oxygène sont enlevés. Les solvants sont prélevés dans des flacons et sont stockés en boîte à gants.

Les solvants employés pour les études RMN ont été distillés sous argon sur un agent desséchant approprié puis dégazés par des cycles répétés de congélation dans l'azote liquide et de décongélation sous vide. Le dichlorométhane deutérié a été distillé sur hydrure de calcium (CaH_2) et le benzène deutérié distillé en présence de benzophénone sur sodium.

Les solvants employés pour les extractions et les éluions ont été utilisés sans purification préalable.

3. Gaz

Les installations expérimentales comme les rampes et la boîte à gants sont alimentés par de l'argon Alphagaz (Air Liquide). Le purificateur de solvants et la Chromatographie Phase Gaz sont alimentés par de l'azote U (Air Liquide).

4. Produits

Les produits commerciaux (réactifs, substrats, solvants) employés lors des synthèses organiques proviennent essentiellement des sociétés SIGMA-ALDRICH, ACROS et STREM. En ce qui concerne les substrats commerciaux liquides à température ambiante, ils sont purifiés par distillation sur hydrure de calcium avant d'être utilisés en catalyse.

5. Analyses

Les spectres de Résonance Magnétique du Noyau, R.M.N., ont été enregistrés sur des appareils BRUKER AC300. Les spectres RMN ^1H (300 MHz) et RMN ^{13}C (75 MHz) réalisés à 25°C sont référencés par rapport au TMS en utilisant le signal résiduel du solvant deutérié (CDCl_3 : δ ^1H = 7,26 ppm et δ ^{13}C = 77,0 ppm ; C_6D_6 : δ ^1H = 7,15 ppm et δ ^{13}C = 128,6 ppm ; CD_2Cl_2 : δ ^1H = 5,30 ppm et δ ^{13}C = 53,5 ppm). Les spectres RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (121 MHz) sont référencés par rapport à H_3PO_4 (référence externe) (H_3PO_4 dans 85% D_2O) dans divers solvants deutériés. Les spectres RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ servant à la détermination des structures (282,39 MHz) sont référencés par rapport à CFCl_3 (référence externe, pic de TFT à -63 ppm).

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (CPG) ont été réalisées sur un appareil SHIMADZU GC-2014 équipé d'un détecteur à ionisation de flamme et d'une colonne chirale Chirasil-DEX CB (25m x 0,25 mm) alimentée avec de l'azote U comme gaz vecteur.

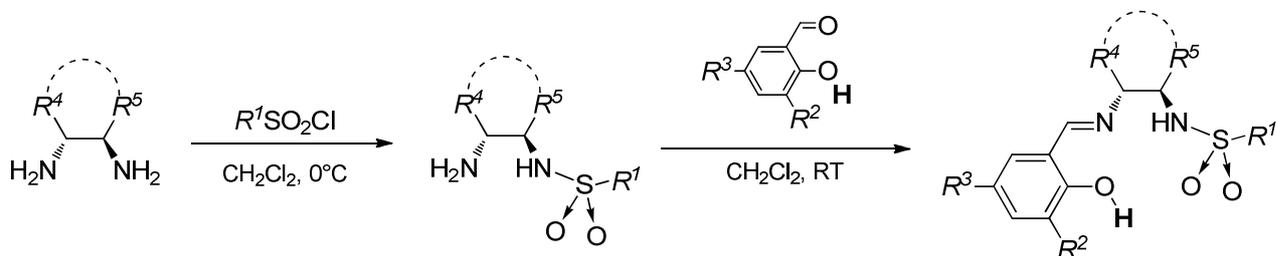
Les analyses par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ont été effectuées en utilisant un chromatographe Spectra SYSTEM SCM 1000 équipé d'un détecteur UV (254 nm) et d'une colonne chirale Chiracel OD (5 x 250 mm, Daicel).

Les analyses Infrarouge (IR) ont été effectuées sur un spectromètre THERMO Scientific NICOLET 6700 FT-IR et sont exprimés en nombre d'onde (cm^{-1}).

Les analyses élémentaires ont été effectuées sur un appareil VarioMIRO Superuser.

Les colonnes chromatographiques ont été réalisées sur gel de silice (MERCK, 70-230 mesh, $60 \cdot 10^{-10}$ m).

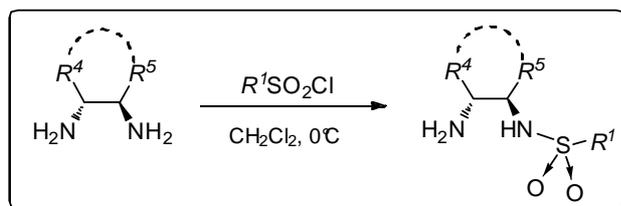
B. Synthèses des différents ligands



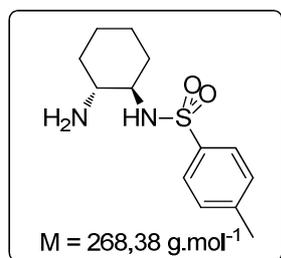
1. Synthèses d'Amino-SulfonAmides (ASA)

La procédure de préparation est celle décrite par Walsh¹³⁷ et est identique pour tous les Amino-SulfonAmides et les détails sont donnés pour la première synthèse. Seule l'extraction peut différer d'une synthèse à l'autre.

1.1. Amino-SulfonAmides dérivés du cyclohexanéthylènediamine

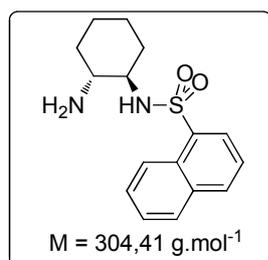


(*R,R*)-*N*-(*p*-toluènesulfonyl)-1,2-diaminocyclohexane (ASA 1^{*R,R*},1)¹¹⁷ :



Une solution de (*R,R*)-1,2-diaminocyclohexane (510.4 mg, 4.37 mmol) dans 10 ml de CH₂Cl₂ est placée dans un bain de glace à 0°C. Ensuite une solution de chlorure de *p*-toluènesulfonyl (570,9 mg, 3 mmol) dans 20 ml de CH₂Cl₂ est additionnée goutte à goutte sur une période de 30 minutes. Puis la solution est agitée une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est extrait avec 2N HCl (2 x 20 ml). La phase aqueuse est basifiée avec NaOH 2N (10 ml) et lavée avec du CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). La phase organique est séchée et évaporée pour donner un solide blanc. **Rdt** = 94%. **RMN¹H** (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 7.78 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 2H, **H**_{*p*-Tol}), 7.30 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 2H, **H**_{*p*-Tol}), 2.77 (m, 1H, CH-NHSO₂), 2.44 (m, 1H, CH-NH₂), 2.12 (s, 3H, CH₃), 1.95-1.45 (m, 4H, CH₂), 1.30-1.03 (m, 4H, CH₂). **RMN¹³C** (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) : 143.2 (C_{Ar}), 137.9 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 60.5 (CH-NHSO₂), 54.8 (CH-NH₂), 35.5 (CH₂ Cyclo), 32.6 (CH₂ Cyclo), 24.8 (CH₂ Cyclo), 24.2 (CH₂ Cyclo), 21.5 (CH₃). **IR(KBr)** : ν = 3349, 3286 (ν N-H, NH₂), 3042 (ν N-H, NH), 2920 (ν C_{sp²}-H_{AR}), 2857, 2691, 1592, 1493, 1446, 1324, 1156, 1089, 949 cm⁻¹.

(*R,R*)-*N*-(*l*-naphtylsulfonyl)-1,2-diaminocyclohexane (ASA 1^{*R,R*},2)¹¹⁷ :



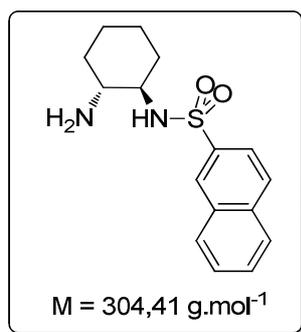
Le mélange réactionnel est lavé avec de l'eau (3 x 20 ml). La phase organique est séchée et évaporée pour donner un solide blanc. **Rdt** = 95%. **RMN¹H** (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 8.68 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 1H, **H**_{naphtyl}), 8.31 (dd, ³*J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H, **H**_{naphtyl}), 8.06 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 1H, **H**_{naphtyl}), 7.94 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 1H, **H**_{naphtyl}), 7.70-7.52 (m, 3H, **H**_{naphtyl}), 2.66-

¹³⁷ Balsells, J.; Melorado, L.; Phillips, M.; Ortega, F.; Aguirre, G.; Somanathan, R.; Walsh, P.J. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 4135-4142.

Partie expérimentale

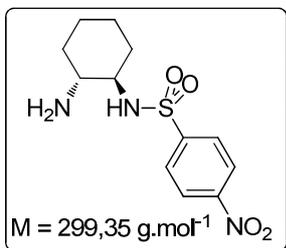
2.60 (m, 1H, CH-NHSO₂), 2.39-2.31 (m, 1H, CH-NH₂), 1.90-1.80 (m, 1H, CH₂), 1.65-0.85 (m, 7H, CH₂). **RMN¹³C** (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) : 145.7, 135.4, 134.1, 129.6, 129.1, 128.2, 128.1, 126.8, 124.5, 124.1 (C_{AR}), 60.7 (CH-NHSO₂), 54.7 (CH-NH₂), 35.3, 32.5, 24.8, 24.7 (CH₂_{Cyclo}). **IR(KBr)** : ν = 3338, 3288 (νN-H, NH₂), 3057 (νN-H, NH), 2931 (νC_{sp2}-H_{AR}), 2858, 1594, 1508, 1448, 1315, 1160, 1132, 983, 770, 677 cm⁻¹.

(*R,R*)-*N*-(2-naphtylsulfonyl)-1,2-diaminocyclohexane (ASA 1^{R,R},3)¹¹⁷ :



Le mélange réactionnel est lavé avec de l'eau (3 x 20 ml). La phase organique est séchée et évaporée pour donner un solide blanc. **Rdt** = 92%. **RMN¹H** (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 8.47 (d, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, H_{naphtyl}), 7.97 (dd, ³J = 8.1, 6.1 Hz, 2H, H_{naphtyl}), 7.91-7.87 (m, 2H, H_{naphtyl}), 7.66-7.60 (m, 2H, H_{naphtyl}), 2.69 (td, ³J = 10.3, 3.8 Hz, 1H, CH-NHSO₂), 2.39 (td, ³J = 10.4, 3.8 Hz, 1H, CH-NH₂), 1.90-1.81 (m, 2H, CH₂), 1.60-1.20 (m, 6H, CH₂). **RMN¹³C** (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) : 137.5, 134.7, 132.1, 129.4, 129.3, 128.7, 128.3, 127.9, 127.5, 122.4 (C_{AR}), 60.4 (CH-NHSO₂), 54.9 (CH-NH₂), 35.6, 32.7, 24.9, 24.8 (CH₂_{Cyclo}). **IR(KBr)** : ν = 3340, 3277 (νN-H, NH₂), 3054 (νN-H, NH), 2943 (νC_{sp2}-H_{AR}), 2855, 1594, 1446, 1319, 1155, 1074, 962, 821, 748, 660 cm⁻¹.

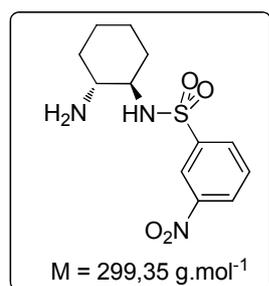
(*R,R*)-*N*-(*p*-nitrophénylsulfonyl)-1,2-diaminocyclohexane (ASA 1^{R,R},4)¹³⁸ :



Une solution de (*R,R*)-1,2-diaminocyclohexane (395 mg, 3.45 mmol) dans 10 ml de CH₂Cl₂ est placée dans un bain de glace à 0°C. Ensuite une solution de chlorure de *p*-nitrophénylsulfonyl (764,5 mg, 3.45 mmol) dans 20 ml de CH₂Cl₂ est additionnée goutte à goutte sur une période de 30 min. Une fois l'addition complète, la solution est agitée une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est acidifié avec HCl 1N (20 ml) et extrait avec un mélange EtOAc-Ether (1 : 20). La phase aqueuse est neutralisée avec de l'amoniac. Le solide blanc est collecté par précipitation, lavé à l'eau et séché. **Rdt** = 72%. **RMN¹H** (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 8.37 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Nosyl}), 8.11 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Nosyl}), 2.92-2.70 (m, 1H, CH-NHSO₂), 2.48-2.40 (m, 1H, CH-NH₂), 2.06-1.05 (m, 8H, CH₂). **RMN¹³C** (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) : 144.3, 142.8, 122.9, 118.9 (C_{AR}), 54.9 (CH-NHSO₂), 49.0 (CH-NH₂), 28.4, 27.2, 19.6, 19.1 (CH₂_{Cyclo}). **IR(KBr)** : ν = 3429, 3365 (νN-H, NH₂), 3297 (νN-H, NH), 1529, 1354, 1165, 1090 cm⁻¹.

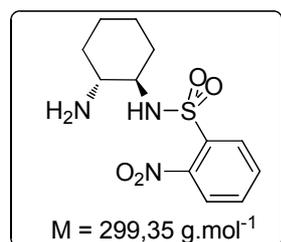
¹³⁸ Jiang, L.; Wu, T.F.; Chen, Y.C.; Zhu, J.; Deng, J.G. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3319-3324.

(R,R)-N-(m-nitrophenylsulfonyl)-1,2-diaminocyclohexane (ASA 1^{R,R},5) :



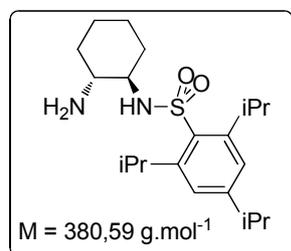
Rdt = 70%. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 8.75 (s, 1H, **H_{m-Nosyl}**), 8.44 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, **H_{m-Nosyl}**), 8.27 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, **H_{m-Nosyl}**), 7.80 (t, ³J = 8.0 Hz, 1H, **H_{m-Nosyl}**), 2.92-2.70 (m, 1H, **CH-NHSO₂**), 2.48-2.40 (m, 1H, **CH-NH₂**), 2.06-1.05 (m, 8H, **CH₂**). **RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) :** 148.3, 143.6, 132.8, 130.6, 126.6, 122.7 (**C_{Ar}**), 60.4 (**CH-NHSO₂**), 54.9 (**CH-NH₂**), 35.7, 32.9, 24.7, 24.6 (**CH₂_{Cyclo}**). **IR(KBr) :** ν = 3432, 3369 (ν N-H, NH₂), 3299 (ν N-H, NH), 1529, 1358, 1169, 1094 cm⁻¹.

(R,R)-N-(o-nitrophenylsulfonyl)-1,2-diaminocyclohexane (ASA 1^{R,R},6) :



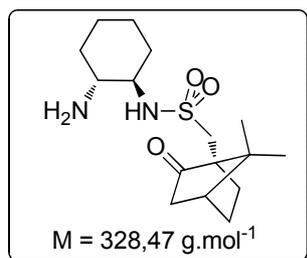
Rdt = 70%. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 8.69 (t, ³J = 8 Hz, 1H, **H_{o-Nosyl}**), 8.37 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, **H_{o-Nosyl}**), 8.27 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, **H_{o-Nosyl}**), 7.70 (t, ³J = 8.0 Hz, 1H, **H_{o-Nosyl}**), 2.92-2.70 (m, 1H, **CH-NHSO₂**), 2.48-2.40 (m, 1H, **CH-NH₂**), 2.06-1.05 (m, 8H, **CH₂**). **RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) :** 148.5, 143.8, 131.6, 130.2, 128.6, 124.7(**C_{Ar}**), 60.6 (**CH-NHSO₂**), 54.2 (**CH-NH₂**), 35.5, 32.7, 24.7, 24.6 (**CH₂_{Cyclo}**). **IR(KBr) :** ν = 3426, 3391 (ν N-H, NH₂), 3291 (ν N-H, NH), 1535, 1347, 1165, 1089 cm⁻¹.

(R,R)-N-(2,4,6-triisopropylsulfonyl)-1,2-diaminocyclohexane (ASA 1^{R,R},7)¹¹⁷ :



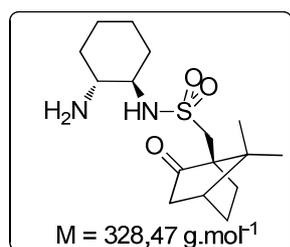
Le mode opératoire est celui décrit par Walsh. Le mélange réactionnel est lavé avec de l'eau (3 x 20 ml). La phase organique est séchée et évaporée pour donner un solide blanc. **Rdt = 97%. RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm) :** 7.15 (s, 2H, **H_{AR}**), 4.95 (b, 1H, **NH**), 4.16 (m, 2H, **CH_{isopro}**), 2.89 (m, 1H, **CH_{isopro}**), 2.90-2.84 (m, 1H, **CH-NHSO₂**), 2.35-2.33 (m, 1H, **CH-NH₂**), 1.96-1.92 (m, 2H, **CH₂**), 1.67-1.61 (m, 2H, **CH₂**), 1.27 (dd, ³J = 6.8, 1.6 Hz, 12H, **CH₃**), 1.25 (d, ³J = 6.9 Hz, 6H, **CH₃**), 1.23-1.03 (m, 4H, **CH₂**). **RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm) :** 152.6, 149.9, 133.9, 123.8 (**C_{Ar}**), 60.1 (**CH-NHSO₂**), 55.0 (**CH-NH₂**), 36.1, 34.1, 33.0, 29.8, 24.97, 24.95, 24.8, 23.5, 23.5, 23.5. **IR(KBr) :** ν = 3349, 3287 (ν N-H, NH₂), 3087 (ν N-H, NH), 2936 (ν C_{sp²}-H_{AR}), 2862, 1593, 1447, 1424, 1384, 1362, 1313, 1256, 1149, 1116, 1099, 1040, 947 cm⁻¹.

(*R,R*)-*N*-(*S*-camphorsulfonyl)-1,2-diaminocyclohexane (ASA 1^{R,R},8)¹³⁹ :



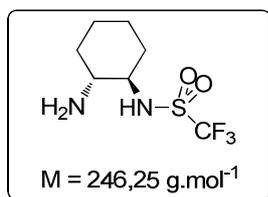
Une solution de (*R,R*)-1,2-diaminocyclohexane (566 mg, 5 mmol) dans 15 ml de CH₂Cl₂ est placée dans un bain de glace à 0°C. Ensuite une solution de chlorure de *S*-camphorsulfonyl (666 mg, 2.66 mmol) dans 20 ml de CH₂Cl₂ est additionnée goutte à goutte sur une période de 60 min. Une fois l'addition complète, la solution est agitée une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée et évaporée. Après une recristallisation acétone/*n*-hexane, un solide blanc correspondant au mono-sulfonamide est obtenu. **Rdt = 91%**. **RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) :** 5,30 (b, 1H, NH), 3.39 (d, ³*J* = 15.0 Hz, 1H, CH-NHSO₂), 3.05 (d, ³*J* = 15.0 Hz, 1H, CH-NH₂), 3.42-1.18 (m, 17H, CH₂), 1.04 (s, 3H, CH₃), 0.92 (s, 3H, CH₃). **RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) :** 216.4 (C=O), 59.0 (CH-NHSO₂), 57.6 (CH-NH₂), 51.0, 48.6, 42.8, 42.6, 34.5, 30.9, 27.0, 26.2, 24.4, 24.4, 22.1, 19.8 (CH₃), 19.5 (CH₃). **IR(KBr) :** ν = 3310 (νN-H, NH₂), 3243 (νN-H, NH₂), 2933 (νC_{sp2}-H_{AR}), 1748 (νC=O), 1320, 1148, 1097 cm⁻¹.

(*R,R*)-*N*-(*R*-camphorsulfonyl)-1,2-diaminocyclohexane (ASA 1^{R,R},9)¹¹⁹ :



Rdt = 91%. **RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) :** 5,30 (b, 1H, NH), 3.39 (d, ³*J* = 15.0 Hz, 1H, CH-NHSO₂), 3.05 (d, ³*J* = 15.0 Hz, 1H, CH-NH₂), 3.42-1.18 (m, 17H, CH₂), 1.04 (s, 3H, CH₃), 0.92 (s, 3H, CH₃). **RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) :** 216.4 (C=O), 59.0 (CH-NHSO₂), 57.6 (CH-NH₂), 51.0, 48.6, 42.8, 42.6, 34.5, 30.9, 27.0, 26.2, 24.4, 24.4, 22.1, 19.8 (CH₃), 19.5 (CH₃). **IR(KBr) :** ν = 3310 (νN-H, NH₂), 3243 (νN-H, NH₂), 2933 (νC_{sp2}-H_{AR}), 1748 (νC=O), 1320, 1148, 1097 cm⁻¹.

(*R,R*)-*N*-(trifluoromethanesulfonyl)-1,2-diaminocyclohexane (ASA 1^{R,R},10)¹⁴⁰ :

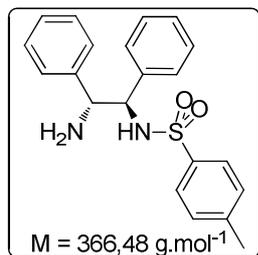


Le mode opératoire est celui décrit par Walsh. Le mélange réactionnel est lavé avec de l'eau (3 x 20 ml). La phase organique est séchée et évaporée pour donner un solide blanc. **Rdt = 85%**. **RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm) :** 4.92 (b, 1H, NH), 2.92-2.70 (m, 1H, CH-NHSO₂), 2.48-2.40 (m, 1H, CH-NH₂), 2.06-1.05 (m, 8H, CH₂). **RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm) :** 162.2 (CF₃), 59.1 (CH-NHSO₂), 55.0 (CH-NH₂), 44.2, 35.4, 27.8, 24.8. **IR(KBr) :** ν = 3345, 3290 (νN-H, NH₂), 3085 (νN-H, NH), 1364, 1154, 1082 cm⁻¹.

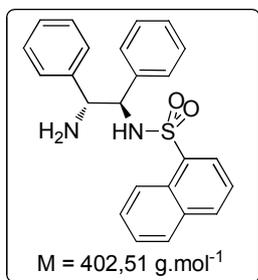
¹³⁹ Sun, J.; Pan, X.; Dai, Z.; Zhu, C. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 2451-2457.

¹⁴⁰ Xue, F.; Zhang, S.; Duan, W.; Wang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2194.

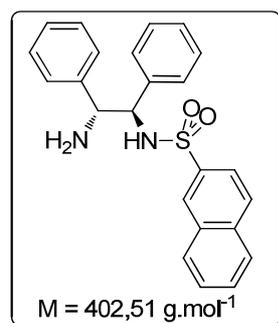
1.2. Amino-SulfonAmides dérivés du diphenyléthylènediamine

(*R,R*)-*N*-(*p*-toluenesulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine (ASA 2^{R,R},1)¹⁴¹ :

Une solution de (*R,R*)-DPEN (246 mg, 1.16 mmol) et NEt₃ (0.30 ml, 2.10 mmol) dans 10 ml de CH₂Cl₂ est placée dans un bain de glace à 0°C. Ensuite une solution de chlorure de *p*-toluènesulfonyl (221 mg, 1.16 mmol, 190,65 g.mol⁻¹) dans 20 ml de CH₂Cl₂ est additionnée goutte à goutte sur une période de 30 min. Une fois l'addition complète, la solution est agitée 50 min à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec CH₂Cl₂ (20 ml) et lavé avec une solution de NaOH (0.5 M, 10 ml), de la saumure (10 ml) et séché avec Na₂SO₄. Après évaporation, le résidu est dilué dans du benzène et évaporé à nouveau pour éliminer la NEt₃. Après recristallisation de l'huile avec un mélange benzène/*n*-hexane, un solide blanc est obtenu. **Rdt = 49%**. **RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) :** 7.34 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{*p*-Tol}), 7.12 (m, 10H, H_{AR}), 6.96 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{*p*-Tol}), 4.42 (d, ³J = 5.5 Hz, 1H, CH-NHSO₂), 4.20 (d, ³J = 5.5 Hz, 1H, CH-NH₂), 2.50 (br, s, 2H, NH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃). **RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) :** 142.4, 140.8, 138.9, 137.2, 129.0, 128.4, 128.2, 127.5, 127.3, 127.1, 126.8, 126.7 (C_{AR}), 63.1 (CH-NHSO₂), 60.4 (CH-NH₂), 21.4 (CH₃). **IR(KBr) :** ν = 3344, 3286 (νN-H, NH₂), 3085 (νN-H), 1329, 1169, 1055 cm⁻¹.

(*R,R*)-*N*-(1-naphtylsulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine (ASA 2^{R,R},2) :

Rdt = 55%. **RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) :** 7.79 (m, 3H, H_{Naphtyl}), 7.56 (m, 2H, H_{Naphtyl}), 7.20 (m, 2H, H_{Naphtyl}), 6.92 (m, 10H, H_{Ph}), 6.45 (m, 1H, NH), 4.40 (d, ³J = 6.5 Hz, 1H, CH-NHSO₂), 4.00 (d, ³J = 6.5 Hz, 1H, CH-NH₂), 1.65 (br, s, 2H, NH₂). **RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) :** 141.2, 138.6, 135.0, 134.0, 133.6, 129.2, 128.8, 127.8, 127.3, 127.2, 126.9, 126.8, 126.4, 126.2, 124.7, 123.8 (C_{AR}), 63.7 (CH-NHSO₂), 60.4 (CH-NH₂). **IR(KBr) :** ν = 3380, 3360 (νN-H, NH₂), 3088 (νN-H), 1595, 1500, 1454, 1320, 1055, 981, 804, 769, 592 cm⁻¹.

(*R,R*)-*N*-(2-naphtylsulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine (ASA 2^{R,R},3) :

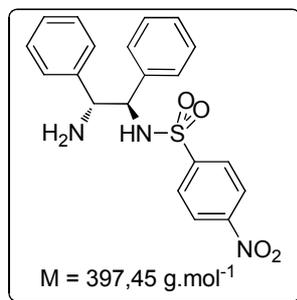
Rdt = 52%. **RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) :** 8.05 (s, 1H, H_{Naphtyl}), 7.79 (m, 2H, H_{Naphtyl}), 7.56 (m, 2H, H_{Naphtyl}), 7.20 (m, 2H, H_{Naphtyl}), 6.92 (m, 10H, H_{Ph}), 6.45 (m, 1H, NH), 4.40 (d, ³J = 6.5 Hz, 1H, CH-NHSO₂), 4.00 (d, ³J = 6.5 Hz, 1H, CH-NH₂), 1.65 (br, s, 2H, NH₂). **RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) :** 141.5, 138.8, 135.5, 134.1, 133.8, 129.4, 128.8, 127.6, 127.3, 127.1, 126.8, 126.7, 126.4, 126.2, 124.6, 123.8 (C_{AR}), 63.5 (CH-

¹⁴¹ Meuzelaar, G.J.; Vliet, M.C.A.; Maat, L.; Sheldon, R. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2315-2321.

Partie expérimentale

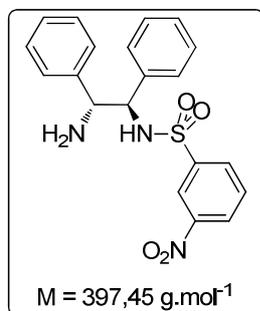
NHSO₂), 60.2 (CH-NH₂). **IR(KBr)** : $\nu = 3388, 3354$ (νN-H, NH₂), 3029 (νN-H), 1592, 1502, 1325, 1061, 985, 808, 782, 595 cm⁻¹.

(*R,R*)-*N*-(*p*-nitrophenylsulfonyl)-1,2- diphényléthylènediamine (ASA 2^{R,R},4)¹⁴² :



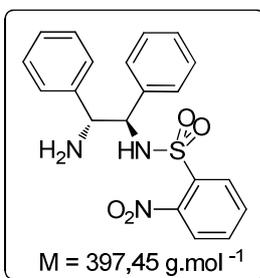
Une solution de (*R,R*)-1,2-diaminocyclohexane (500 mg, 2.35 mmol) et de NEt₃ (0.5 ml, 3 mmol) dans 10 ml de CH₂Cl₂ est placée dans un bain de glace à 0°C. Ensuite une solution de chlorure de *p*-nitrophenylsulfonyl (530 mg, 2.35 mmol, 221,62 g.mol⁻¹) dans 20 ml de CH₂Cl₂ est additionnée goutte à goutte sur une période de 30 min. Une fois l'addition complète, la solution est agitée une nuit à température ambiante. Après évaporation, le résidu est trituré dans l'eau, filtré et séché. Ensuite le solide obtenu est chauffé à reflux dans l'acétate d'éthyle pendant deux heures et filtré. **Rdt** = 84%. **RMN¹H (DMSO, 300 MHz, δ ppm)** : 8.03 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 2H, **H_{p-Nosyl}**), 7.61 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 2H, **H_{p-Nosyl}**), 7.12-6.96 (m, 10H, **H_{Ph}**), 4.38 (d, ³*J* = 6.9 Hz, 1H, **CH-NHSO₂**), 3.98 (d, ³*J* = 6.9 Hz, 1H, **CH-NH₂**). **RMN¹³C (DMSO, 75 MHz, δ ppm)** : 149.1, 147.1, 142.4, 139.6, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.0, 124.1 (**C_{Ar}**), 65.3(**CH- NHSO₂**), 60.6(**CH-NH₂**). **IR(KBr)** : $\nu = 3429, 3348$ (νN-H, NH₂), 3254 (νN-H), 1526, 1352, 1157, 1059 cm⁻¹.

(*R,R*)-*N*-(*m*-nitrophenylsulfonyl)-1,2- diphényléthylènediamine (ASA 2^{R,R},5)¹²² :



Rdt = 80%. **RMN¹H (DMSO, 300 MHz, δ ppm)** : 8.20 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 1H, **H_{m-Nosyl}**), 7.90 (s, 1H, **H_{m-Nosyl}**), 7.57 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 1H, **H_{m-Nosyl}**), 7.36 (t, ³*J* = 8.0 Hz, 1H, **H_{m-Nosyl}**), 7.12-6.96 (m, 10H, **H_{Ph}**), 4.38 (d, ³*J* = 7.4 Hz, 1H, **CH-NHSO₂**), 3.98 (d, ³*J* = 7.4 Hz, 1H, **CH-NH₂**). **RMN¹³C (DMSO, 75 MHz, δ ppm)** : 149.5, 147.5, 142.7, 139.9, 128.4, 128.5, 127.9, 127.7, 127.2, 124.1 (**C_{Ar}**), 65.6 (**CH- NHSO₂**), 61.2 (**CH-NH₂**). **IR(KBr)** : $\nu = 3425, 3341$ (νN-H, NH₂), 3258 (νN-H), 1529, 1350, 1159, 1079 cm⁻¹.

(*R,R*)-*N*-(*o*-nitrophenylsulfonyl)-1,2- diphényléthylènediamine (ASA 2^{R,R},6)¹²²:

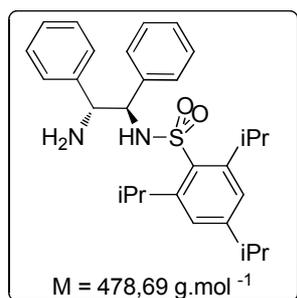


Rdt = 78%. **RMN¹H (DMSO, 300 MHz, δ ppm)** : 8.25 (d, ³*J* = 7.6 Hz, 1H, **H_{o-Nosyl}**), 7.91 (d, ³*J* = 7.6 Hz, 1H, **H_{o-Nosyl}**), 7.81 (t, ³*J* = 8.0 Hz, 1H, **H_{o-Nosyl}**), 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H_{o-Nosyl}**), 7.12-6.96 (m, 10H, **H_{Ph}**), 4.38 (d, ³*J* = 6.9 Hz, 1H, **CH-NHSO₂**), 3.98 (d, ³*J* = 6.9 Hz, 1H, **CH-NH₂**). **RMN¹³C (DMSO, 75 MHz, δ ppm)** : 151.8, 147.1, 139.7, 138.6, 137.2, 134.5, 133.7, 133.3, 132.9, 132.7, 132.3, 130.5, 126 (**C_{Ar}**), 67.1 (**CH- NHSO₂**), 63.4 (**CH-NH₂**).

IR(KBr) : $\nu = 3415, 3338$ (νN-H, NH₂), 3251 (νN-H), 1522, 1350, 1147, 1065 cm⁻¹.

¹⁴² Chen, Y.C.; Wu, T.F.; Deng, J.G.; Liu, H.; Cui, L.; Zhu, J.; Jiang, Y.Z.; Choi, M.C.; Chan, A.S.C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5301-5306.

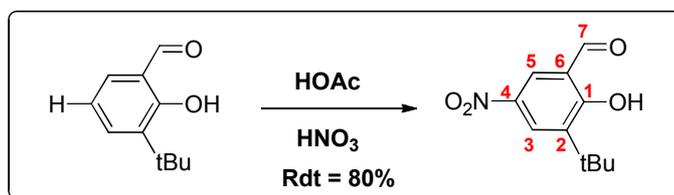
(R,R)-N-(2,4,6-triisopropylsulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine (ASA 2^{R,R},7)⁴ :



Rdt = 79%. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 7.16 (m, 10H, **H_{Ph}**), 6.98 (m, 2H, **H_{AR}**), 6.82 (m, 2H, **H_{Triiso}**), 6.12 (br, s, 1H, **NH**), 4.48 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, **CH-NHSO₂**), 3.95 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, **CH-NH₂**), 3.95 (sept, 2H, **CH_{o-isopro}**), 2.82 (sept, 1H, **CH_{p-isopro}**), 1.65 (br, s, 2H, **NH₂**), 1.21 (d, J = 7.0 Hz, 12H, **CH₃**), 1.08 (d, J = 7.0 Hz, 6H, **CH₃**). **RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) :** 152.3, 149.6, 138.6, 128.3, 127.8, 127.5, 127.3, 127.2, 126.8, 123.2 (**C_{Ar}**), 63.5(**CH- NHSO₂**), 61.2 (**CH-NH₂**), 34.1, 29.7, 24.9, 24.7, 23.6, 23.6. **IR(KBr) :** ν = 3385, 3328 (ν N-H, **NH₂**), 3214 (ν N-H), 2959, 1601, 1457, 1317, 1151 cm⁻¹.

2. Synthèses de salicyaldéhydes encombrés

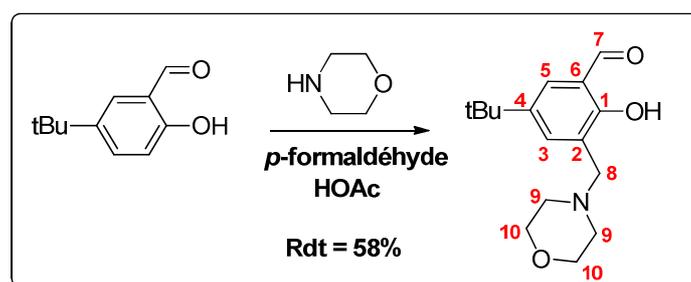
2.1. Le 3-tert-butyl-5-nitro-2-hydroxybenzaldéhyde¹⁴³



Le 3-tert-butylsalicyaldéhyde (1 g, 5.6 mmol) est dissout dans 10 ml d'acide acétique. La solution est placée dans un bain de glace à 0°C et l'acide nitrique concentré (353 μ l, 5.6 mmol) est additionné goutte à goutte. Après retrait du bain froid, le mélange est agité pendant 8h. De la glace pilée et de l'eau sont additionnées au mélange jusqu'à obtenir un volume total de 100 ml. Le mélange aqueux est extrait avec de l'éther (2 x 20 ml) et la phase organique est lavée à l'eau (4 x 10 ml), puis avec du NaCl (10 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées. La purification sur colonne de silice (hexane/EtOAc (85:15)) permet d'obtenir un solide cristallin jaune (950 mg, 4.25 mmol). **Rdt = 80%. R_f = 0,60 (hexane/ EtOAc (85:15)). RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) :** 12.45 (s, 1H, **H₁**), 9.98 (s, 1H, **H₇**), 8.43 (s, 2H, **H₃/H₅**), 1.46 (s, 9H, *t*-Bu). **RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) :** 196.2 (**C₇**), 165.8 (**C₁**), 140.6 (**C₂**), 140.0 (**C₄**), 128.6 (**C₃**), 127.8 (**C₅**), 119.3 (**C₆**), 35.3 (**C**-(Me)₃), 28.8 (3 **CH₃**). **IR(KBr) :** ν = 3111 (ν O-H), 2958 (ν C_{sp²}-H_{AR}), 1772 (ν C=O), 1540 (ν N-O), 1624, 1589, 1540, 1437, 1368, 1341, 1324 cm⁻¹.

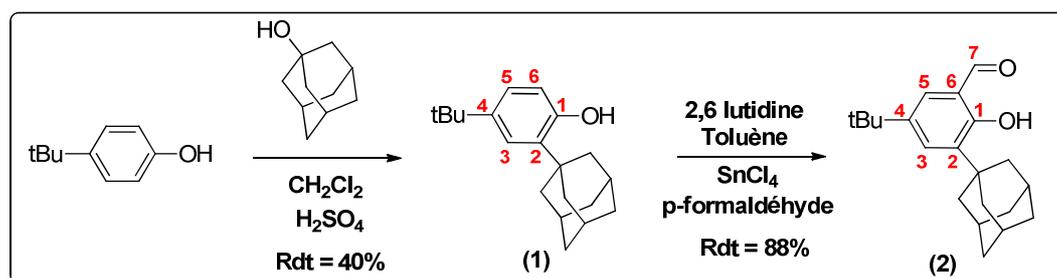
¹⁴³ Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011-8019.

2.2. Le 3-morpholine-butyl-5-tert-butyl-2-hydroxybenzaldéhyde¹⁴⁴



La morpholine (1.16 ml, 13.3 mmol) est additionnée à une suspension de *p*-formaldéhyde (440 mg, 14.7 mmol) dans de l'acide acétique glacial (5.4 ml). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures. Ensuite, le 5-*tert*-butylsalicylaldéhyde (2.37 g, 13.3 mmol) est dissout dans de l'éthanol absolu (21.6 ml) et ajouté au milieu réactionnel. Le mélange est chauffé à reflux pendant 4 jours. Après retour à température ambiante, le mélange est basifié à pH~8 avec Na₂CO₃ saturé, extrait avec CHCl₃, séché sur Na₂SO₄ et évaporé. La purification sur colonne de silice (hexane/EtOAc (70:30)) permet d'obtenir un solide cristallin blanc (2.14 g, 7.73 mmol). **Rdt** = 58%. **R_f** = 0,60 (hexane/ EtOAc (70:30)). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)** : 12.85 (s, 1H, **H₁**), 10.24 (s, 1H, **H₇**), 7.59 (s, 1H, **H₅**), 7.37 (s, 1H, **H₃**), 3.75 (m, 4H, **H₁₀**), 3.42 (m, 2H, **H₈**), 2.55 (m, 4H, **H₉**), 1.28 (s, 9H, *t*-Bu). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)** : δ 193.1 (**C₇**), 159.8 (**C₁**), 157.6 (**C₄**), 133.0 (**C₂**), 131.6 (**C₃**), 126.8 (**C₅**), 121.3 (**C₆**), 67.1 (**C₁₀**), 59.1 (**C₈**), 54.0 (**C₉**), 34.2 (**C**-(Me)₃), 31.5 (3 CH₃). **I IR(KBr)** : ν = 3030 (νO-H), 2958 (νC_{sp2}-H_{AR}), 1752 (νC=O), 1224 (νC-O) cm⁻¹.

2.3. Le 3-adamantyl-5-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldéhyde¹⁴⁵



(1) : Le 4-*tert*-butylphénol (500 mg, 3.30 mmol) et l'adamantan-1-ol (532 mg, 3.50 mmol) sont dissout dans CH₂Cl₂ (3 ml). Ensuite H₂SO₄ concentré (67%, 180 μl) est additionné lentement goutte à goutte sur une période de 10 minutes à température ambiante. Après 16h d'agitation à température ambiante, 3 ml d'eau sont ajoutés et le mélange est neutralisé par

¹⁴⁴ DiMauro, E.F.; Kozlowski, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3053-3056.

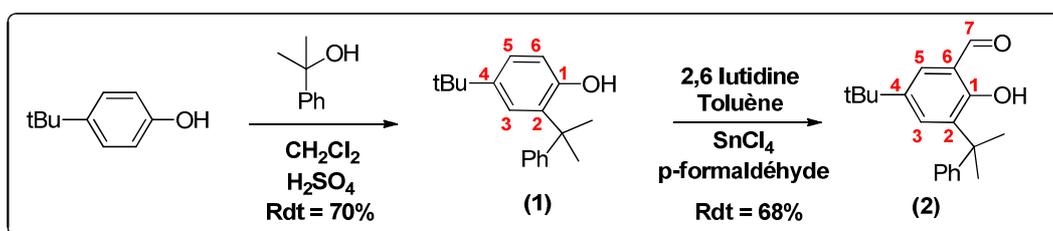
¹⁴⁵ Ay, S.; Nieger, M.; Bräse, S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11539-11556.

Partie expérimentale

addition d'une solution de NaOH 1M. Le mélange est ensuite extrait avec du CH₂Cl₂ (3 x 20 ml) et les phases organiques sont lavées avec du NaCl saturé et séchées sur MgSO₄. Après évaporation, la purification sur colonne de silice (hexane/EtOAc (10:1)) permet d'isoler un solide blanc (390 mg, 1.37 mmol). **Rdt** = 40%. **R_f** = 0,60 (hexane/ EtOAc (10:1)). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)** : 7.25 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, **H₃**), 7.07 (dd, ⁴J = 2.5 Hz, ³J = 8.2 Hz 1H, **H₅**), 6.58 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, **H₆**), 4.68 (s, 1H, **H₁**), 2.18-2.06 (m, 9H, **H_{Ad}**), 1.82-1.76 (m, 6H, **H_{Ad}**), 1.30 (s, 9H, *t*-Bu). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)** : 152.0 (**C₁**), 143.1 (**C₄**), 135.5 (**C₂**), 124.0 (**C₃**), 123.3 (**C₅**), 116.1 (**C₆**), 40.6 (C-Ad), 37.1 (C-(CH₂)₃), 36.9 (3 C-Ad), 34.3 (C-(Me)₃), 31.5 (3 CH₃), 29.1 (3 C-Ad). **IR(KBr)** : ν = 3489 (νO-H), 2961 (νC_{sp2}-H_{AR}), 1604 (νC-C), 1251 (νC-O) cm⁻¹.

(2) : La 2,6 lutidine (84.0 μl, 0.73 mmol) est additionnée à une solution de 2-adamantyl-4-*tert*-butylphénol (259 mg, 0.91 mmol) dans le toluène (4 ml) à température ambiante. Ensuite SnCl₄ (47.4 mg, 0.18 mmol) est additionné sur une période de 10 minutes. Le mélange est agité 20 minutes à température ambiante et le *p*-formaldéhyde (109 mg, 3.60 mmol) est ajouté puis le mélange est agité 12 heures supplémentaires à l'ambiante puis 6 heures à 95°C. Après retour à température ambiante, la solution est filtrée sur Célite/Silice 1:1 et lavée avec de l'acétate d'éthyle. Ensuite le filtrat est lavé à l'eau (20 ml) puis avec une solution de HCl à 1M (20 ml) et enfin avec du NaCl saturé (20 ml). La phase organique est séchée sur MgSO₄ et évaporée. La purification sur colonne de silice (hexane/EtOAc (15:1)) permet d'aboutir à une huile colorée (251 mg, 0.80 mmol). **Rdt** = 88%. **R_f** = 0, 82 (hexane/ EtOAc (15:1)). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)** : 11.69 (s, 1H, **H₁**), 9.87 (s, 1H, **H₇**), 7.54 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, **H₃**), 7.34 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, **H₅**), 2.16-2.10 (m, 9H, **H_{Ad}**), 1.82-1.76 (m, 6H, **H_{Ad}**), 1.33 (s, 9H, *t*-Bu). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)** : 197.5 (**C₇**), 159.4 (**C₁**), 141.7 (**C₄**), 137.8 (**C₂**), 132.0 (**C₃**), 127.7 (**C₅**), 119.9 (**C₆**), 40.23 (C-Ad), 37.2 (C-(CH₂)₃), 36.9 (3 C-Ad), 34.3 (C-(Me)₃), 31.3 (3 CH₃), 28.9 (3 C-Ad). **IR(KBr)** : ν = 3496 (νO-H), 2950 (νC_{sp2}-H_{AR}), 1741 (νC=O), 1251 (νC-O) cm⁻¹.

2.4. Le 3-diméthylphényl-5-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldéhyde

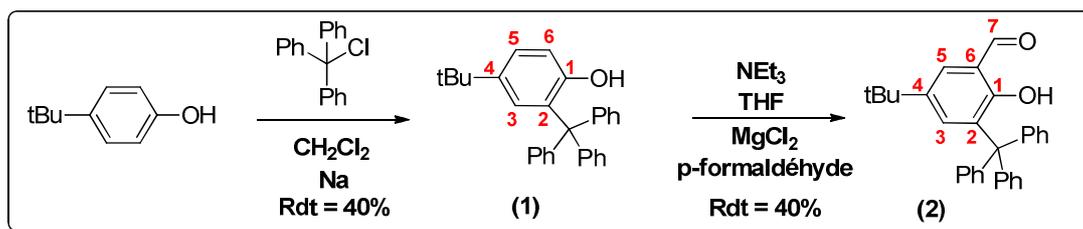


(1) : Le 4-*tert*-butylphénol (500 mg, 3.30 mmol) et le 2-phénylpropan-2-ol (476 mg, 3.50 mmol) sont dissous dans du CH₂Cl₂ (3 ml). Ensuite H₂SO₄ concentré (180 μl) est additionné

Partie expérimentale

lentement goutte à goutte sur une période de 10 minutes à température ambiante. Après 16 heures d'agitation à température ambiante, 3 ml d'eau sont ajoutés et le mélange est neutralisé par addition d'une solution de NaOH à 1M. Le mélange est ensuite extrait avec du CH₂Cl₂ (3 x 20 ml) et les phases organiques sont lavées avec du NaCl saturé et séchées sur MgSO₄. Après évaporation, la purification sur colonne de silice (hexane/EtOAc (10:1)) permet d'aboutir à une huile (619 mg, 2.31 mmol). **Rdt** = 70%. **R_f** = 0,60 (hexane/ EtOAc (10:1)). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)** : 7.35 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, **H₃**), 7.28-7.10 (m, 5H, **H_{Ar}**), 7.05 (dd, ⁴J = 2.4 Hz, ³J = 8.2 Hz, 1H, **H₅**), 6.61 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, **H₆**), 4.11 (s, 1H, **H₁**), 1.64 (s, 6H, **CH₃**), 1.32 (s, 9H, *t*-Bu). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)** : 158.2 (**C₁**) , 141.3 (**C_{Ar}**), 137.1 (**C₄**), 132.1 (**C₂**), 128.2 (2**C_{Ar}**), 127.9 (**C₃**), 127.6 (2**C_{Ar}**), 125.6 (**C_{Ar}**), 125.4 (**C₅**), 120.1 (**C₆**), 42.1 (**C**-CMe₂Ph), 34.2 (**C**-(Me)₃), 31.3 (3 **CH₃**), 29.3 (2 **CH₃**). **IR(KBr)** : ν = 3082 (νO-H), 1267 (νC-O) cm⁻¹.

(2) : La 2,6 lutidine (84.0 μl, 0.73 mmol) est additionnée à une solution de 2-diméthylphényl-4-*tert*-butylphénol (269 mg, 0.91 mmol) dans le toluène (4 ml) à température ambiante. Ensuite SnCl₄ (47.4 mg, 0.18 mmol) est additionné sur une période de 10 minutes. Le mélange est agité 20 minutes à température ambiante et le *p*-formaldéhyde (109 mg, 3.60 mmol) est ajouté puis le mélange est agité 12 heures supplémentaires à température ambiante puis 6 heures à 95°C. Après retour à température ambiante, la solution est filtrée sur Célite/Silice 1:1 et lavée avec de l'acétate d'éthyle. Ensuite le filtrat est lavé à l'eau (20 ml) puis avec une solution de HCl à 1M (20 ml) et enfin avec du NaCl saturé (20 ml). La phase organique est séchée sur MgSO₄ et évaporée. La purification sur colonne de silice (hexane/EtOAc (15:1)) permet d'aboutir à une huile colorée (183 mg, 0.68 mmol). **Rdt** = 68%. **R_f** = 0, 75 (hexane/ EtOAc (15:1)). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)** : 11.22 (s, 1H, **H₇**), 9.87 (s, 1H, **H₁**), 7.76 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, **H₃**), 7.41 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, **H₅**), 7.28-7.10 (m, 5H, **H_{Ar}**), 1.72 (s, 6H, **CH₃**), 1.32 (s, 9H, *t*-Bu). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)** : 197.1 (**C₇**), 158.3 (**C₁**) , 149.8 (**C_{Ar}**), 141.6 (**C₄**), 137.1 (**C₂**), 132.2 (2**C_{Ar}**), 128.2 (**C₃**), 127.9 (2**C_{Ar}**), 125.6 (**C_{Ar}**), 125.4 (**C₅**), 120.1 (**C₆**), 42.1 (**C**-CMe₂Ph), 34.3 (**C**-(Me)₃), 31.4 (3 **CH₃**), 29.5 (2 **CH₃**). **IR(KBr)** : ν = 3082 (νO-H), 1741 (νC=O), 1267 (νC-O) cm⁻¹.

2.5. Synthèse du 3-trityl-5-tert-butyl-2-hydroxybenzaldéhyde¹⁴⁶

(1) : Le 4-*tert*-butylphénol (16 g, 0.10 mol) et du sodium métallique (400 mg, 0.017 mmol) sont additionnés sous argon. Le mélange est agité pendant 1 heure jusqu'à ce que le métal ait complètement réagi et qu'une solution marron foncée soit obtenue. Le chlorure de triphénylméthyle (4.0 g, 0.014 mol) est ensuite additionné et le mélange est placé à 125°C, puis du toluène (120 ml) est ajouté et le mélange est chauffé à reflux pendant 44 heures. Après retour à l'ambiante, le toluène est évaporé, et le résidu noir obtenu est dissout dans 200 ml de diéthyléther. La solution est lavée avec des solutions aqueuses de NaOH 1M (3 x 50 ml) et du NaCl saturé (50 ml) puis séchée sur MgSO₄ et évaporé pour aboutir à une huile marron. La purification sur colonne de silice (hexane/EtOAc (90:10)) permet d'aboutir à un solide cristallin orange qui est lavé à l'éther de pétrole pour donner le produit sous forme de solide blanc (2.2 g, 5.6 mmol). **Rdt** = 40%. **R_f** = 0,50 (hexane/ EtOAc (90:10)). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)** : 7.27 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, **H₃**), 7.24-7.11 (m, 15H, **H_{Trityl}**), 7.07 (dd, ⁴J = 2.5 Hz, ³J = 8.2 Hz 1H, **H₅**), 6.76 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, **H₆**), 4.31 (s, 1H, **H₁**), 1.14 (s, 9H, *t*-Bu). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)** : 159.4 (**C₁**) , 144.3 (3**C_{Trityl}**), 142.7 (**C₄**), 132.3 (**C₂**), 131.0 (6**C_{Trityl}**), 127.9 (**C₃**), 127.8 (6**C_{Trityl}**), 126.7 (3**C_{Trityl}**), 125.4 (**C₅**), 117.2 (**C₆**), 62.9 (C-CPh₃), 34.2 (C-(Me)₃), 31.3 (3 CH₃). **IR(KBr)** : ν = 3055 (νO-H), 1269 (νC-O) cm⁻¹.

(2) : Le 4-*tert*-butyl-2-tritylphénol (500 mg, 1.27 mmol), le MgCl₂ anhydre (234 mg, 92.2 mmol) et le *p*-formaldéhyde (84 mg, 2.80 mmol) sont dissout dans du THF (5.0 ml). Ensuite NEt₃ (180 μl, 129 mg, 1.27 mmol) est ajoutée goutte à goutte à température ambiante puis le mélange réactionnel est placé à reflux pendant deux jours. Après conversion complète du produit de départ contrôlée par CCM, le mélange est refroidi jusqu'à retour à température ambiante puis dilué avec de l'eau. Le produit est extrait avec du CH₂Cl₂ (3 x 20 ml) et les phases organiques sont combinées puis lavées à l'eau (20 ml) et au saumure (2 x 20 ml). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée. La purification sur colonne de silice (hexane/EtOAc (20:1)) permet d'aboutir à une huile colorée (214 mg, 0.50 mmol). **Rdt** = 40%. **R_f** = 0,68 (hexane/ EtOAc (20:1)). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm)** : 11.22 (s, 1H,

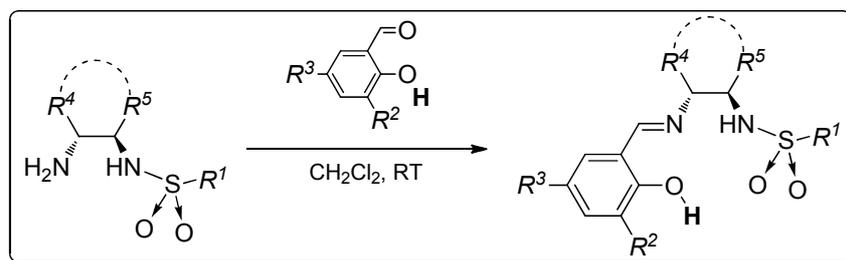
¹⁴⁶ Busico, V.; Cipullo, R.; Pellecchia, R.; Ronca, S.; Roviello, G.; Talarico, G. PNAS. **2006**, *103*, 15321-15326.

Partie expérimentale

H₁), 9.87 (s, 1H, **H₇**), 7.65 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, **H₃**), 7.48 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, **H₅**), 7.29-7.20 (m, 15H, **H_{Trityl}**), 1.24 (s, 9H, *t*-Bu). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm)** : 196.8 (**C₇**), 158.6 (**C₁**), 144.9 (**3C_{Trityl}**), 141.5 (**C₄**), 136.2 (**C₅**), 135.0 (**C₂**), 130.8 (**6C_{Trityl}**), 128.9 (**C₃**), 127.8 (**6C_{Trityl}**), 125.8 (**3C_{Trityl}**), 120.2 (**C₆**), 63.1 (C-CPh₃), 34.2 (C-(Me)₃), 31.3 (3 CH₃). **IR(KBr)** : ν = 3053 (νO-H), 1740 (νC=O), 1265 (νC-O) cm⁻¹.

3. Synthèses organiques des Phénoxy-Imine-SulfonAmides (PISA)

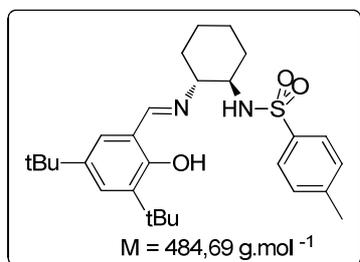
Le mode opératoire utilisé est celui décrit par Walsh en 1998 et est le même pour toutes les synthèses de PISA et les détails sont données pour la première synthèse.¹



3.1. Synthèse des (*R,R*)-PISA (1,X,Y) dérivés du cyclohexanediamine

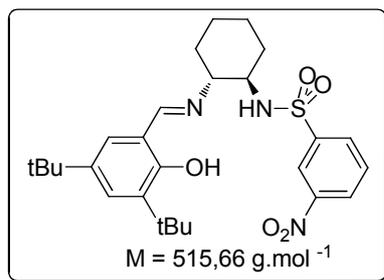
3.1.1. Variations des groupements sulfonamides

Synthèse du (*R,R*)-PISA (1,1,1) :



A une solution de (268.3 mg, 1 mmol) dans 6 ml de CH₂Cl₂, on ajoute à température ambiante une solution contenant le salicylaldéhyde (234.3 mg, 1 mmol) dans 4 ml de CH₂Cl₂. Le mélange est mis sous agitation à température ambiante sur la nuit. Ensuite, le MgSO₄ est ajouté et la solution est filtrée et évaporée. Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient des cristaux jaunes (460 mg, 0.95 mmol). **Rdt** = 95%. **RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm)** : 13.00 (s, 1H, OH), 8.18 (s, 1H, CH=N), 7.40 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, **H_{p-Tolyl}**), 7.25–7.02 (m, 2H, **H_{PhOH}**), 6.95 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, **H_{p-Tolyl}**), 4.90 (d, ²J = 6.3 Hz, 1H, NH), 3.27-3.20 (m, 1H, CH-N), 3.04-2.96 (m, 1H, CH-NH), 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.40-2.30 (m, 1H, CH₂), 1.49 (s, 9H, *t*-Bu), 1.28 (s, 9H, *t*-Bu), 1.62-1.21 (m, 7H, CH₂). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm)** : 168.8 (CH=N), 158.0 (C-OH), 142.1, 140.6, 137.9, 136.9, 129.1, 127.9, 126.9, 126.4, 117.6 (**C_{Ar}**), 71.9 (CH-N), 57.5 (CH-NH), 35.5, 34.5, 33.2, 32.4, 31.8, 29.9, 24.2, 23.7, 21.9. **IR(KBr)** : ν = 3300-2853 (large, νO-H), 3277 (νN-H), 2948 (νC_{sp²}-H_{AR}), 1629 (νC=N), 1322, 1257, 1169, 1066 cm⁻¹.

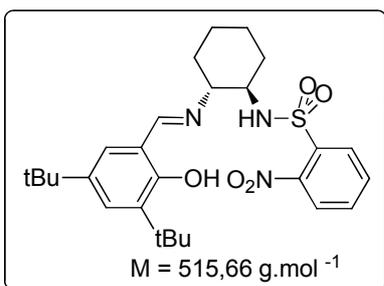
Synthèse du (R,R)-PISA (1,5,1) :



Rdt = 90%. **RMN¹H** (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 12.75 (s, 1H, OH), 8.60 (t, ⁴J = 1.9 Hz, 1H, H_{m-Nosyl}), 8.51 (s, 1H, H_{m-Nosyl}), 8.20 (s, 1H, CH=N), 8.14-8.05 (m, 1H, H_{Nosyl}), 7.40 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, H_{PhOH}), 7.33 (t, ³J = 8.0 Hz, 1H, H_{m-Nosyl}), 6.95 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, H_{PhOH}), 5.01 (b, 1H, NH), 3.50-3.40 (m, 1H, CH-N), 3.02-2.92 (m, 1H, CH-N), 2.48-2.40 (m, 1H, CH₂), 1.39 (s, 9H, t-Bu), 1.26 (s,

9H, t-Bu), 1.60-1.03 (m, 7H, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) : 166.3 (CH=N), 157.5 (C-OH), 147.6, 142.7, 140.4, 136.3, 131.9, 130.3, 127.8, 126.3, 121.7, 117.2 (C_{Ar}), 72.4 (CH-N), 58.5 (CH-NH), 35.0, 34.0, 31.3, 30.1, 29.9, 29.4, 24.7, 23.8. **IR(KBr)** : ν = 3300-2800 (large, ν O-H), 3286 (ν N-H), 2949 (ν C_{sp²}-H_{AR}), 1627 (ν C=N), 1533, 1321, 1267, 1169, 1067 cm⁻¹. **Anal. Calculé** pour C₂₇H₃₇N₃O₅S (515.25 g.mol⁻¹): C 62.89; H 7.23; N 8.15; S 6.22; **trouvé** C 62.70; H 7.18; N 8.49; S 6.03.

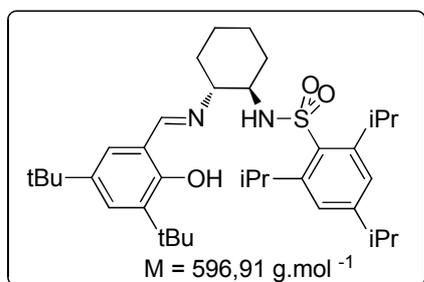
Synthèse du (R,R)-PISA (1,6,1) :



Rdt = 88%. **RMN¹H** (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 12.86 (s, 1H, OH), 8.16 (s, 1H, CH=N), 8.01 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, H_{o-Nosyl}), 7.43 (t, ³J = 7.5 Hz, 1H, H_{o-Nosyl}), 7.35-7.20 (m, 3H, H_{o-Nosyl} et PhOH), 6.78 (s, 1H, H_{PhOH}), 5.21 (b, 1H, NH), 3.50-3.40 (m, 1H, CH-N), 3.02-2.90 (m, 1H, CH-N), 2.48-2.40 (m, 1H, CH₂), 1.39 (s, 9H, t-Bu), 1.26 (s, 9H, t-Bu), 1.65-1.05 (m, 7H, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75

MHz, δ ppm) : 166.3 (CH=N), 157.5 (C-OH), 147.7, 140.2, 136.1, 134.8, 133.0, 132.3, 129.7, 125.8, 124.5, 117.0 (C_{Ar}), 72.9 (CH-N), 58.8 (CH-NH), 35.0, 34.6, 34.0, 33.8, 31.5, 29.5, 24.8, 23.7. **IR(KBr)** : ν = 3300-2850 (large, ν O-H), 3303 (ν N-H), 2957 (ν C_{sp²}-H_{AR}), 1626 (ν C=N), 1535, 1339, 1268, 1160, 1069 cm⁻¹. **Anal. Calculé** pour C₂₇H₃₇N₃O₅S (515.25 g.mol⁻¹): C 62.89; H 7.23; N 8.15; S 6.22; **trouvé** C 62.20; H 7.16; N 8.69; S 5.90.

Synthèse du (R,R)-PISA (1,7,1) :

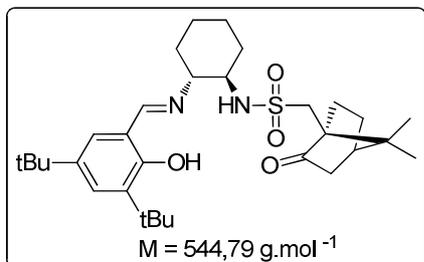


Rdt = 90%. **RMN¹H** (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 13.20 (s, 1H, OH), 8.36 (s, 1H, CH=N), 7.37 (s, 1H, H_{PhOH}), 7.12 (s, 2H, H_{Tri-iso}), 7.06 (s, 1H, H_{PhOH}), 4.42-4.38 (m, 1H, NH), 4.12 (hept, 2H, CH(CH₃)₂), 3.81-3.73 (m, 1H, CH-N), 3.51-3.40 (m, 1H, CH-NH), 3.20-3.11 (m, 1H, CH₂), 2.86 (hept, 1H, CH(CH₃)₂), 2.20-2.10 (m, 1H, CH₂), 1.87-1.78 (m, 1H, CH₂), 1.80-1.70 (m, 1H, CH₂), 1.80-1.70 (m, 2H, CH₂), 1.49 (s, 9H, t-Bu), 1.28 (s, 9H, t-Bu), 1.40-1.20 (m, 4H, CH₂), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 6H, CH₃), 1.23 (d, J = 7.0 Hz, 6H, CH₃), 1.20 (d, J = 7.0 Hz, 6H, CH₃). **¹³C NMR**

Partie expérimentale

(CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) : 166.8 (CH=N), 158.0 (C-OH), 152.6, 149.7, 140.1, 136.7, 133.7, 127.2, 126.1, 123.4, 117.6 (C_{Ar}), 71.9 (CH-N), 56.9 (CH-NH), 35.0, 34.1, 34.0, 33.0, 31.5, 30.7, 29.7, 29.4, 24.8, 24.7, 23.7, 23.5, 23.3. IR(KBr) : ν = 3300-2800 (large, ν O-H), 3281 (ν N-H), 2958 (ν C_{sp²}-H_{AR}), 1628 (ν C=N), 1531, 1314, 1262, 1157, 1060 cm⁻¹.

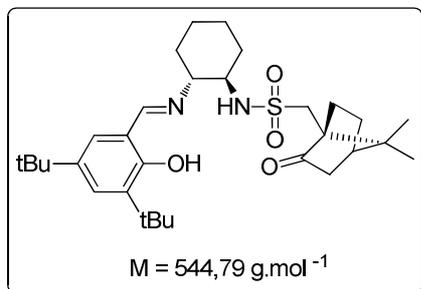
Synthèse du (R,R)-PISA (1,8,1) :



Rdt = 92%. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 13.39 (s, 1H, OH), 8.35 (s, 1H, CH=N), 7.38 (s, 1H, H_{PhOH}), 7.10 (s, 1H, H_{PhOH}), 4.95 (b, 1H, NH), 3.59 (m, 1H, CH-N), 3.40 (d, ³J = 15Hz, 1H), 3.08 (m, 1H, CH-NH), 2.80 (d, ³J = 15Hz, 1H), 2.20-1.59 (m, 14H, CH₂), 1.43 (s, 9H, t-Bu), 1.31 (s, 9H, t-Bu), 1.06 (s, 2H, CH), 0.90 (s, 3H, CH₃), 0.72 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR

(CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) : 216.5 (C=O), 166.6 (CH=N), 158.4 (C-OH), 140.5, 137.1, 127.5, 126.5, 118.0 (C_{Ar}), 72.7 (CH-N), 59.0 (CH-NH), 57.3, 51.3, 48.8, 42.9, 35.4, 34.5, 33.8, 33.6, 31.9, 29.8, 27.2, 25.8, 24.6, 24.0, 20.1, 19.8. IR(KBr) : ν = 3300-2900 (large, ν O-H), 3311 (ν N-H), 2953 (ν C_{sp²}-H_{AR}), 1743 (ν C=O), 1627 (ν C=N), 1325, 1272, 1163, 1047 cm⁻¹. Anal. Calculé pour C₃₁H₄₈N₂O₄S (544.79 g.mol⁻¹): C 68.34; H 8.88; N 5.14; trouvé 68.51; H 8.76; N 5.27.

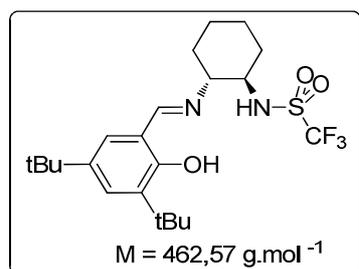
Synthèse du (R,R)-PISA (1,9,1) :



Rdt = 92%. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 13.39 (s, 1H, OH), 8.35 (s, 1H, CH=N), 7.38 (s, 1H, H_{PhOH}), 7.10 (s, 1H, H_{PhOH}), 4.95 (b, 1H, NH), 3.59 (m, 1H, CH-N), 3.40 (d, ³J = 15Hz, 1H), 3.08 (m, 1H, CH-NH), 2.80 (d, ³J = 15Hz, 1H), 2.20-1.59 (m, 14H, CH₂), 1.43 (s, 9H, t-Bu), 1.31 (s, 9H, t-Bu), 1.06 (s, 1H, CH), 0.90 (s, 3H, CH₃), 0.72 (s, 3H, CH₃). ¹³C

NMR (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) : 216.5 (C=O), 166.6 (CH=N), 158.4 (C-OH), 140.5, 137.1, 127.5, 126.5, 118.0 (C_{Ar}), 72.7 (CH-N), 59.0 (CH-NH), 57.3, 51.3, 48.8, 42.9, 35.4, 34.5, 33.8, 33.6, 31.9, 29.8, 27.2, 25.8, 24.6, 24.0, 20.1, 19.8. IR(KBr) : ν = 3300-2900 (large, ν O-H), 3311 (ν N-H), 2953 (ν C_{sp²}-H_{AR}), 1743 (ν C=O), 1627 (ν C=N), 1325, 1272, 1163, 1047 cm⁻¹. Anal. Calculé pour C₃₁H₄₈N₂O₄S (544.79 g.mol⁻¹): C 68.34; H 8.88; N 5.14; trouvé 68.51; H 8.76; N 5.27.

Synthèse du (R,R)-PISA (1,10,1) :



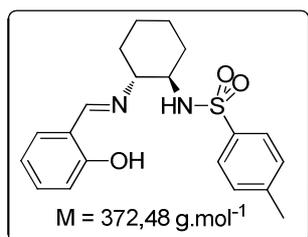
Rdt = 90%. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 13.66 (s, 1H, OH), 8.32 (s, 1H, CH=N), 7.32 (s, 1H, H_{AR}), 7.01 (s, 1H, H_{AR}), 4.95 (b, 1H, NH), 3.40-3.35 (m, 1H, CH-N), 2.85-2.60 (m, 1H, CH-NH), 2.05-1.60 (m, 8H, CH₂), 1.42 (s, 9H, t-Bu), 1.25 (s, 9H, t-Bu). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) : 162.6 (*J*_{C-F} = 13 Hz, CF₃), 160.4

Partie expérimentale

(CH=N), 158.1 (C-OH), 138.4, 137.1, 128.3, 123.7, 117.6 (C_{AR}), 70.7 (CH-N), 59.8 (CH-NH), 35.4, 34.5, 33.8, 33.6, 31.6, 29.8, 27.2, 25.8, 24.6, 24.0. **IR(KBr)** : $\nu = 3300-2900$ (large, ν O-H), 3423 (ν N-H), 2961 (ν C_{sp²}-H_{AR}), 1630 (ν C=N), 1335, 1269, 1169, 1059 cm⁻¹. **Anal. Calculé** pour C₂₂H₃₃F₃N₂O₃S (462.22 g.mol⁻¹): C 57.12; H 7.19; N 6.06; S 6.93; **trouvé** 55.39; H 8.34; N 3.92; S 3.95.

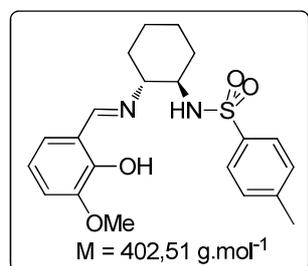
3.1.2. Variations des substituants de la phénoxy-imine

Synthèse du (R,R)-PISA (1,1,2) :



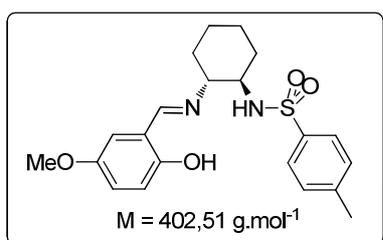
Rdt = 95%. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 12.60 (s, 1H, OH), 8.18 (s, 1H, CH=N), 7.53 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 7.30–7.25 (m, 1H, H_{PhOH}), 7.01 (d, ³J = 7.6 Hz, 1H, H_{PhOH}), 6.95 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 6.83 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, H_{PhOH}), 6.76 (t, ³J = 7.3, Hz, 1H, H_{PhOH}), 5.20 (b, 1H, NH), 3.27-3.20 (m, 1H, CH-N), 3.04-2.96 (m, 1H, CH-NH), 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.40-2.30 (m, 1H, CH₂), 1.60-1.20 (m, 7H, CH₂). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm)** : 165.1 (CH=N), 160.9 (C-OH), 142.9, 137.6, 132.1, 131.4, 129.4, 126.5, 118.5, 118.4, 116.7 (C_{AR}), 71.9 (CH-N), 57.2 (CH-NH), 33.6, 30.9, 24.5, 23.6, 21.5. **IR(KBr)** : $\nu = 3300-2800$ (large, ν O-H), 3260 (ν N-H), 2946 (ν C_{sp²}-H_{AR}), 1631 (ν C=N), 1315, 1260, 1162, 1089 cm⁻¹.

Synthèse du (R,R)-PISA (1,1,3) :



Rdt = 92%. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 13.10 (s, 1H, OH), 8.18 (s, 1H, CH=N), 7.53 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 7.05 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 6.88 (d, ³J = 7.5 Hz, 1H, H_{PhOH}), 6.76-6.64 (m, 2H, H_{PhOH}), 4.45 (d, ³J = 7.6 Hz, 1H, NH), 3.92 (s, 1H, OCH₃), 3.36-3.28 (m, 1H, CH-N), 3.04-2.96 (m, 1H, CH-NH), 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.41-2.31 (m, 1H, CH₂), 1.81-1.20 (m, 7H, CH₂). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm)** : 165.1 (CH=N), 151.5 (C-OH), 148.2, 142.9, 137.5, 129.4, 126.5, 123.1, 118.3, 117.6, 113.8 (C_{AR}), 71.5 (CH-N), 57.1 (CH-NH), 55.9, 33.3, 33.1, 24.3, 23.4, 21.3. **IR(KBr)** : $\nu = 3300-2800$ (large, ν O-H), 3299 (ν N-H), 2938 (ν C_{sp²}-H_{AR}), 1636 (ν C=N), 1325, 1268, 1165, 1080 cm⁻¹.

Synthèse du (R,R)-PISA (1,1,4) :

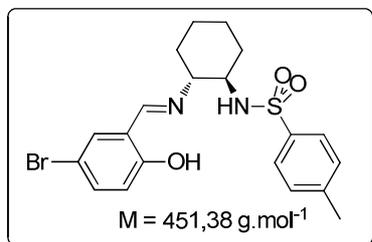


Rdt = 92%. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 12.10 (s, 1H, OH), 8.18 (s, 1H, CH=N), 7.53 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 7.05 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 6.92 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, H_{PhOH}), 6.86 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, H_{PhOH}), 6.64 (s, 1H, H_{PhOH}), 4.70 (d, ³J = 7.5 Hz, 1H, NH), 3.73 (s, 1H, OCH₃), 3.36-3.28 (m, 1H, CH-N), 3.04-2.96 (m, 1H, CH-NH), 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.40-2.30 (m, 1H, CH₂), 1.80-1.20 (m, 7H, CH₂). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm)** : 164.9 (CH=N), 155.0 (C-OH), 142.9, 137.3, 129.4, 126.4, 123.4, 119.3,

Partie expérimentale

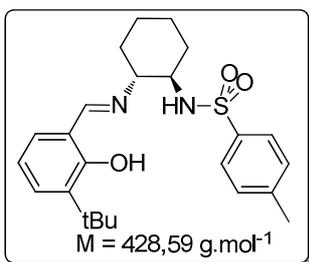
118.0, 117.4, 114.7 (C_{AR}), 72.3 (CH-N), 57.2 (CH-NH), 55.8, 33.6, 33.4, 24.5, 23.6, 21.5. **IR(KBr)** : ν = 3300-2800 (large, ν O-H), 3290 (ν N-H), 2937 (ν C_{sp2}-H_{AR}), 1638 (ν C=N), 1329, 1267, 1162, 1086 cm^{-1} .

Synthèse du (R,R)-PISA (1,1,5) :



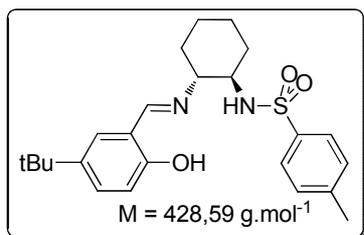
Rdt = 90%. **RMN¹H** (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 12.70 (s, 1H, OH), 8.00 (s, 1H, CH=N), 7.42 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 7.29 (dd, ⁴J = 2.3 Hz, ³J = 8.7 Hz, 1H, H_{PhOH}), 7.10 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, H_{PhOH}), 6.95 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 6.86 (s, 1H, H_{PhOH}), 6.64 (s, 1H, H_{PhOH}), 5.10 (d, ³J = 7.5 Hz, 1H, NH), 3.36-3.28 (m, 1H, CH-N), 3.04 -2.96 (m, 1H, CH-NH), 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.40-2.30 (m, 1H, CH₂), 1.80-1.20 (m, 7H, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) : 163.9 (CH=N), 160.1 (C-OH), 143.1, 137.7, 134.7, 133.5, 129.5, 126.4, 119.8, 118.7, 109.7 (C_{AR}), 72.0 (CH-N), 57.3 (CH-NH), 33.8, 33.6, 29.4, 24.7, 23.6, 21.6. **IR(KBr)** : ν = 3300-2800 (large, ν O-H), 3278 (ν N-H), 2933 (ν C_{sp2}-H_{AR}), 1632 (ν C=N), 1322, 1267, 1160, 1064 cm^{-1} . **Anal. Calculé** pour C₂₀H₂₃BrN₂O₃S (450.06 g.mol⁻¹): C 53.22; H 5.14; N 6.21; S 7.10; **trouvé** 53.55; H 5.43; N 6.86; S 7.59.

Synthèse du (R,R)-PISA (1,1,6) :



Rdt = 94%. **RMN¹H** (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 13.30 (s, 1H, OH), 8.18 (s, 1H, CH=N), 7.63 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 7.34 (d, ³J = 7.6 Hz, 1H, H_{PhOH}), 7.01 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 6.96 (d, ³J = 7.6 Hz, 1H, H_{PhOH}), 6.77 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H_{PhOH}), 4.9 (d, J = 6.2 Hz, 1H, NH), 3.27-3.20 (m, 1H, CH-N), 3.04 -2.96 (m, 1H, CH-NH), 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.41-2.31 (m, 1H, CH₂), 1.46 (s, 9H, t-Bu), 1.60-1.21 (m, 7H, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) : 166.2 (CH=N), 160.1 (C-OH), 143.1, 137.3, 137.0, 129.9, 129.5, 126.7, 126.6, 118.3, 117.8 (C_{AR}), 71.7 (CH-N), 57.5 (CH-NH), 34.9, 33.6, 32.9, 29.4, 24.3, 23.7, 21.4. **IR(KBr)** : ν = 3300-2800 (large, ν O-H), 3293 (ν N-H), 2939 (ν C_{sp2}-H_{AR}), 1628 (ν C=N), 1320, 1267, 1166, 1062 cm^{-1} . **Anal. Calculé** pour C₂₄H₃₂N₂O₃S (428.21 g.mol⁻¹): C 67.26; H 7.53; N 6.54; S 7.48; **trouvé** 67.68; H 7.77; N 6.48; S 7.15.

Synthèse du (R,R)-PISA (1,1,7) :

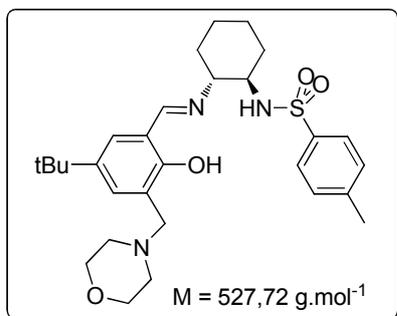


Rdt = 93%. **RMN¹H** (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 12.30 (s, 1H, OH), 8.20 (s, 1H, CH=N), 7.63 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 7.34 (d, ³J = 7.6 Hz, 1H, H_{PhOH}), 7.10 (s, 1H, H_{PhOH}), 6.99 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 6.82 (d, ³J = 7.6 Hz, 1H, H_{PhOH}), 4.83 (d, ³J = 6.2 Hz, 1H, NH), 3.27-3.20 (m, 1H, CH-N), 3.02-2.98 (m, 1H, CH-NH), 2.27 (s, 3H, CH₃), 2.41-2.32 (m, 1H, CH₂), 1.30 (s, 9H, t-Bu), 1.61-1.21 (m, 7H, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) : 165.5 (CH=N), 158.5 (C-OH), 143.1, 141.2, 137.3, 129.6, 129.5, 127.8,

Partie expérimentale

126.6, 117.7, 116.3 (C_{Ar}), 72.3 (CH-N), 57.3 (CH-NH), 33.9, 33.6, 33.3, 31.4, 24.4, 23.6, 21.6. **IR(KBr)** : $\nu = 3300-2800$ (large, $\nu O-H$), 3301 ($\nu N-H$), 2938 ($\nu C_{sp^2}-H_{AR}$), 1635 ($\nu C=N$), 1315, 1269, 1167, 1066 cm^{-1} . **Anal. Calculé** pour $C_{24}H_{32}N_2O_3S$ (428.21 $g \cdot mol^{-1}$): C 67.26; H 7.53; N 6.54; S 7.48; **trouvé** 67.57; H 7.77; N 6.43; S 7.10.

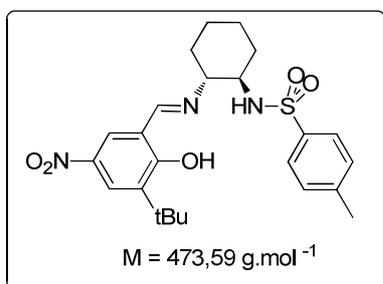
Synthèse du (*R,R*)-PISA (1,1,8) :



Rdt = 86%. **RMN¹H** ($CDCl_3$, 300 MHz, δ ppm) : 12.70 (s, 1H, OH), 8.26 (s, 1H, CH=N), 7.77 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, H_{p-Tol}), 7.59 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 2H, H_{PhOH}), 7.32 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, H_{p-Tol}), 7.06 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 2H, H_{PhOH}), 4.75 (b, 1H, NH), 3.70-3.85 (m, 4H, OCH_2), 3.25-3.04 (m, 1H, CH-N), 3.06-2.98 (m, 1H, CH-N), 2.54-2.46 (m, 4H, NCH_2), 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.41-2.30 (m, 1H, CH_2), 1.31 (s, 9H, *t*-Bu), 1.61-1.21 (m, 7H, CH_2). **¹³C NMR** ($CDCl_3$, 75

MHz, δ ppm) : 165.5 (CH=N), 157.1 (C-OH), 142.8, 140.6, 137.8, 137.4, 131.1, 129.7, 129.4, 127.0, 126.9, 126.8, 123.8, 117.6 (C_{Ar}), 72.0 (CH-N), 67.0 (CH-NH), 57.4, 56.7, 53.6, 33.9, 33.4, 32.7, 31.4, 24.9, 24.3, 23.6, 21.5. **IR(KBr)** : $\nu = 3300-2850$ (large, $\nu O-H$), 3275 ($\nu N-H$), 2950 ($\nu C_{sp^2}-H_{AR}$), 1630 ($\nu C=N$), 1349, 1284, 1161, 1069 cm^{-1} . **Anal. Calculé** pour $C_{29}H_{41}N_3O_4S$ (527.28 $g \cdot mol^{-1}$): C 66.00; H 7.83; N 7.96; S 6.08; **trouvé** 65.59; H 8.19; N 7.65; S 6.26.

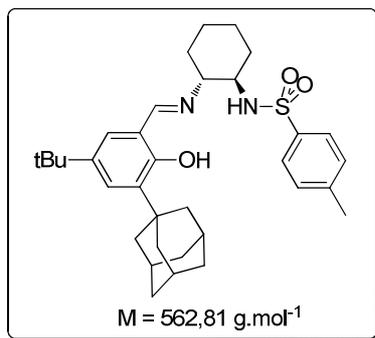
Synthèse du (*R,R*)-PISA (1,1,9) :



Rdt = 90%. **RMN¹H** ($CDCl_3$, 300 MHz, δ ppm) : 14.85 (s, 1H, OH), 8.20 (s, 1H, CH=N), 8.10 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, H_{PhOH}), 7.80 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, H_{PhOH}), 7.58 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, H_{p-Tol}), 7.01 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, H_{p-Tol}), 5.45 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, NH), 3.27-3.20 (m, 1H, CH-N), 3.04-2.96 (m, 1H, CH-NH), 2.18 (s, 3H, CH_3), 2.40-2.30 (m, 1H, CH_2), 1.45 (s, 9H, *t*-Bu), 1.60-1.20 (m, 7H, CH_2). **¹³C**

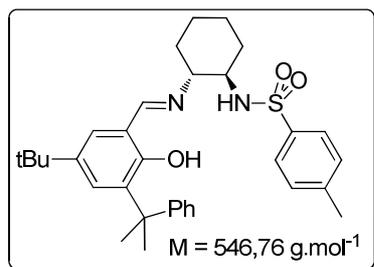
NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, δ ppm) : 168.3 (CH=N), 165.0 (C-OH), 143.1, 139.6, 137.9, 137.8, 129.4, 126.7, 126.4, 124.7, 116.4 (C_{Ar}), 70.5 (CH-N), 57.3 (CH-NH), 35.5, 33.4, 33.2, 29.1, 24.5, 23.6, 21.3. **IR(KBr)** : $\nu = 3300-2800$ (large, $\nu O-H$), 3298 ($\nu N-H$), 2958 ($\nu C_{sp^2}-H_{AR}$), 1638 ($\nu C=N$), 1327, 1263, 1169, 1088 cm^{-1} . **Anal. Calculé** pour $C_{24}H_{31}N_3O_5S$ (473.20 $g \cdot mol^{-1}$): C 60.87; H 6.60; N 8.87; S 6.77; **trouvé** C 60.54; H 6.54; N 9.46; S 6.68.

Synthèse du (R,R)-PISA (1,1,10) :



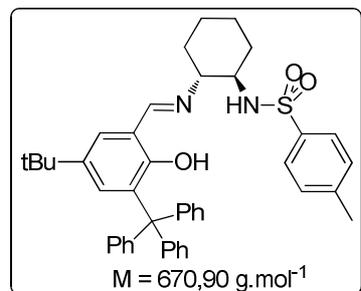
Rdt = 90%. **RMN¹H** (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 13.12 (s, 1H, OH), 8.19 (s, 1H, CH=N), 7.73 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 7.61 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 7.54 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, H_{PhOH}), 7.34 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, H_{PhOH}), 4.89 (b, 1H, NH), 3.04-2.96 (m, 1H, CH-N), 2.90-2.81 (m, 1H, CH-NH), 2.60-2.45 (m, 1H, CH₂), 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.16-2.10 (m, 9H, H_{Ad}), 1.97-1.75 (m, 7H, CH₂), 1.82-1.76 (m, 6H, H_{Ad}), 1.29 (s, 9H, t-Bu), 1.60-1.25 (m, 7H, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) : 168.9 (CH=N), 158.0 (C-OH), 141.7, 137.8, 132.0, 127.7, 127.2, 126.7, 119.9 (C_{Ar}), 71.4 (CH-N), 60.4 (CH-NH), 40.23 (C-Ad), 37.2 (C-(CH₂)₃), 36.9 (3 C-Ad), 34.3 (C-(Me)₃), 31.3 (3 CH₃), 28.9 (3 C-Ad), 28.8, 28.3, 24.7, 24.6. **IR(KBr)** : ν = 3350-2850 (large, ν O-H), 3275 (ν N-H), 2904 (ν C_{sp2}-H_{AR}), 1628 (ν C=N), 1321, 1254, 1158, 1092 cm⁻¹. **Anal. Calculé** pour C₃₄H₄₆N₂O₃S (527.28 g.mol⁻¹): C 72.56; H 8.24; N 4.98; S 5.70; **trouvé** (en cours d'analyse).

Synthèse du (R,R)-PISA (1,1,11) :



Rdt = 87%. **RMN¹H** (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 12.49 (s, 1H, OH), 8.27 (s, 1H, CH=N), 7.60 (s, 1H, H_{PhOH}), 7.52 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 7.26-7.01 (m, 5H, CPh), 7.10 (s, 1H, H_{PhOH}), 6.98 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 4.51 (b, 1H, NH), 2.96-2.90 (m, 1H, CH-N), 2.75-2.70 (m, 1H, CH-NH), 2.18 (s, 3H, CH₃), 1.71 (s, 3H, CMe₂), 1.68 (s, 3H, CMe₂), 1.29 (s, 9H, t-Bu), 1.60-1.15 (m, 8H, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) : 167.1 (CH=N), 156.8 (C-OH), 141.3, 137.1, 132.1, 128.2, 127.9, 127.6, 126.9, 126.5, 125.6, 125.4, 120.1 (C_{Ar}), 71.5 (CH-N), 60.4 (CH-NH), 42.1 (C-CMe₂Ph), 34.2 (C-(Me)₃), 31.3 (3 CH₃), 29.3, 29.1, 28.8, 28.3, 24.7, 24.3. **IR(KBr)** : ν = 3300-2800 (large, ν O-H), 3293 (ν N-H), 2947 (ν C_{sp2}-H_{AR}), 1628 (ν C=N), 1312, 1270, 1159, 1093 cm⁻¹. **Anal. Calculé** pour C₃₃H₄₂N₂O₃S (546.29 g.mol⁻¹): C 72.49; H 7.74; N 5.12; S 5.86; **trouvé** (en cours d'analyse).

Synthèse du (R,R)-PISA (1,1,12) :

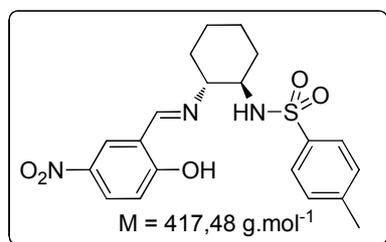


Rdt = 85%. **RMN¹H** (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 12.52 (s, 1H, OH), 8.19 (s, 1H, CH=N), 7.65 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, H_{PhOH}), 7.43 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 7.31 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, H_{PhOH}), 7.29-7.10 (m, 15H, H_{Trityl}), 6.98 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 4.49 (b, 1H, NH), 3.04-2.96 (m, 1H, CH-N), 2.75-2.70 (m, 1H, CH-NH), 2.24 (s, 3H, CH₃), 1.29 (s, 9H, t-Bu), 1.60-1.15 (m, 8H, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) : 167.1 (CH=N), 156.8 (C-OH), 144.9 (3C_{Trityl}), 141.5, 136.2, 135.0, 130.8 (6C_{Trityl}), 128.9, 127.8 (6C_{Trityl}), 126.9, 126.8, 125.8 (3C_{Trityl}), 120.2 (C_{Ar}), 71.5 (CH-N), 63.1 (C-CPh₃), 57.5 (CH-NH), 34.2 (C-(Me)₃), 31.3 (3 CH₃), 28.8, 28.3, 24.6, 24.4. **IR(KBr)** : ν = 3300-2800 (large, ν O-

Partie expérimentale

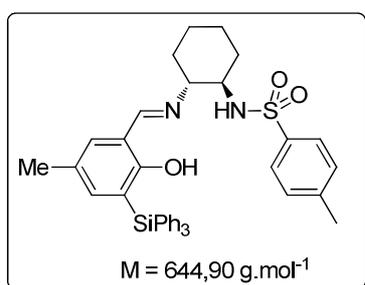
H), 3286 (ν N-H), 2958 (ν C_{sp2}-H_{AR}), 1629 (ν C=N), 1362, 1270, 1158, 1066 cm⁻¹. **Anal. Calculé** pour C₄₃H₄₆N₂O₃S (670.90 g.mol⁻¹): C 76.98; H 6.91; N 4.18; S 4.78; **trouvé** C 77.29; H 6.98; N 3.52; S 3.50.

Synthèse du (R,R)-PISA (1,1,13) :



Rdt = 90%. **RMN¹H** (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 8.12 (s, 1H, OH), 8.07 (s, 1H, CH=N), 8.05 (dd, ³J = 9.2 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, H_{PhOH}), 7.94 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, H_{PhOH}), 7.50 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 6.95 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 6.83 (d, ³J = 9.3 Hz, 1H, H_{PhOH}), 4.89 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, NH), 3.36-3.28 (m, 1H, CH-N), 3.04-2.96 (m, 1H, CH-NH), 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.3-2.4 (m, 1H, CH₂), 1.80-1.20 (m, 7H, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) : 168.3(CH=N), 163.9 (C-OH), 145.2, 143.1, 138.8, 137.8, 129.5, 128.1, 127.8, 126.5, 118.4, 116.8 (C_{Ar}), 71.3 (CH-N), 57.1 (CH-NH), 33.5, 33.2, 24.6, 23.6, 21.4. **IR(KBr)** : ν = 3300-2800 (large, ν O-H), 3278 (ν N-H), 2933 (ν C_{sp2}-H_{AR}), 1632 (ν C=N), 1322, 1267, 1160, 1064 cm⁻¹. **Anal. Calculé** pour C₂₀H₂₃N₃O₅S (417.48 g.mol⁻¹): C 57.54; H 5.55; N 10.07; S 7.68; **trouvé** C 57.05; H 5.46; N 10.67; S 7.35.

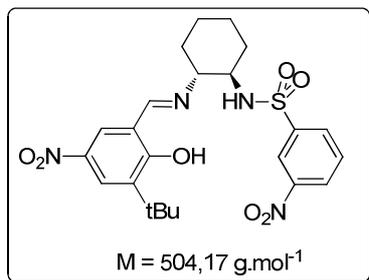
Synthèse du (R,R)-PISA (1,1,14) :



Rdt = 95%. **RMN¹H** (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 12.59 (s, 1H, OH), 8.13 (s, 1H, CH=N), 7.56 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, H_{PhOH}), 7.48 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 7.29-7.10 (m, 15H, H_{Trityl}), 6.98 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, H_{PhOH}), 6.78 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 4.60 (b, 1H, NH), 3.04-2.96 (m, 1H, CH-N), 2.14-2.05 (m, 1H, CH-NH), 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.03 (s, 3H, CH₃), 1.60-1.15 (m, 8H, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) : 166.1(CH=N), 163.8 (C-OH), 143.0, 136.7, 136.4, 136.3, 134.8, 134.5, 129.9, 129.6, 129.3, 128.1, 127.9, 127.7, 126.9, 121.3, 117.6 (C_{Ar}), 71.7 (CH-N), 57.6 (CH-NH), 33.6, 32.4, 24.3, 23.8, 21.4, 20.5. **IR(KBr)** : ν = 3350-2850 (large, ν O-H), 3277 (ν N-H), 2948 (ν C_{sp2}-H_{AR}), 1629 (ν C=N), 1322, 1257, 1169, 1066 cm⁻¹. **Anal. Calculé** pour C₃₉H₄₀N₂O₃SSi (644.90 g.mol⁻¹): C 72.63; H 6.25; N 4.34; S 4.97; **trouvé** (en cours d'analyse).

3.1.3. Variations des deux

Synthèse du (*R,R*)-PISA (1,5,9) :

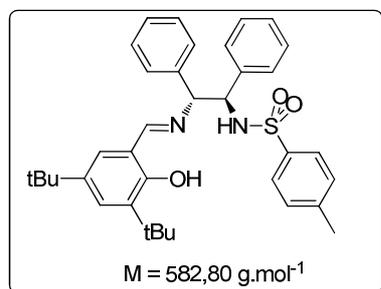


Rdt = 90%. **RMN¹H** (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 14.45 (s, 1H, OH), 8.57 (t, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, $H_{m-Nosyl}$), 8.29 (s, 1H, CH=N), 8.16 (d, $^4J = 2.7$ Hz, 1H, H_{PhOH}), 8.02 (m, 2H, $H_{m-Nosyl}$), 7.90 (d, $^4J = 2.7$ Hz, 1H, H_{PhOH}), 7.45 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, $H_{m-Nosyl}$), 5.51 (b, 1H, NH), 3.50-3.40 (m, 1H, CH-N), 3.02-2.90 (m, 1H, CH-NH), 2.48-2.40 (m, 1H, CH₂), 1.41 (s, 9H, *t*-Bu), 1.60-1.05 (m, 7H, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) : 167.5 (CH=N), 165.1 (C-OH), 147.8, 143.0, 139.5, 138.2, 132.0, 130.4, 126.6, 126.4, 125.1, 121.8, 116.5 (C_{AR}), 71.1 (CH-N), 57.7 (CH-NH), 35.2, 33.8, 33.4, 28.9, 24.6, 23.6. **IR(KBr)** : $\nu = 3300-2800$ (large, ν O-H), 3287 (ν N-H), 2969 (ν C_{sp2}-H_{AR}), 2856 (ν C_{sp3}-H_{AR}), 1632 (ν C=N), 1327, 1282, 1159, 1074 cm⁻¹. **Anal. Calculé** pour C₂₃H₂₈N₄O₇S (504,17 g.mol⁻¹): C 54.75; H 5.59; N 11.10; S 6.36; **trouvé** C 54.64; H 5.52; N 11.90; S 6.13.

3.2. Synthèse des (*R,R*)-PISA (2,X,Y) dérivés du diphényléthylènediamine

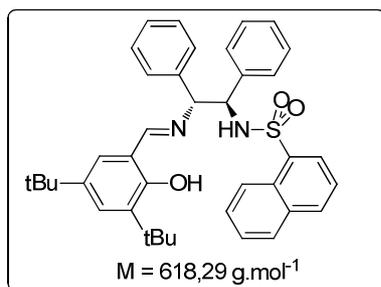
3.2.1. Variations des groupements sulfonamides

Synthèse du (*R,R*)-PISA (2,1,1) :



Rdt = 96%. **RMN¹H** (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 13.00 (s, 1H, OH), 8.25 (s, 1H, CH=N), 7.80 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, H_{p-Tol}), 7.25–7.02 (m, 12H, H_{AR}), 6.95 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, H_{p-Tol}), 5.31 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, NH), 4.71 (dd, $^3J = 10.5$ Hz, $^4J = 3.6$ Hz, 1H, CH-N), 4.53 (d, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, CH-NH), 2.34 (s, 3H, CH₃), 1.52 (s, 9H, *t*-Bu), 1.30 (s, 9H, *t*-Bu). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) : 168.7 (CH=N), 157.8 (C-OH), 142.9, 140.4, 138.7, 137.7, 136.8, 136.7, 129.3, 128.4, 128.0, 127.8, 127.7, 127.5, 127.0, 126.6, 117.6 (C_{AR}), 78.3 (CH-N), 63.6 (CH-NH), 35.1, 34.1, 31.4, 29.4, 21.4. **IR(KBr)** : $\nu = 3283$ (ν N-H), 3065 (ν C_{sp2}-H_{AR}), 3032 (ν C_{sp2}-H_{AR}), 2957 (ν O-H), 1626 (ν C=N), 1455, 1160, 1056, 928, 811, 773 cm⁻¹.

Synthèse du (*R,R*)-PISA (2,2,1) :

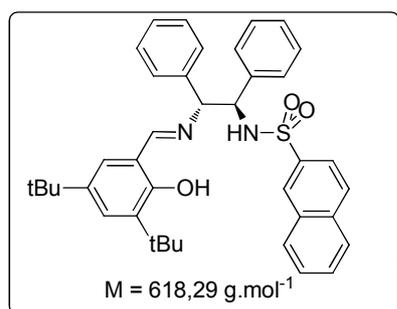


Rdt = 90%. **RMN¹H** (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : δ 12.98 (s, 1H, OH), 8.48 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, $H_{Naphtyl}$), 8.12 (s, 1H, CH=N), 7.80 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, $H_{Naphtyl}$), 7.76 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, H_{PhOH}), 7.73 (td, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, $H_{Naphtyl}$), 7.53 (td, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, $H_{Naphtyl}$), 7.41 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, $H_{Naphtyl}$), 7.51-7.28 (m, 12H, H_{Ph} et $H_{Naphtyl}$), 6.69 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, H_{PhOH}), 5.50 (d, 3J

Partie expérimentale

= 6.5 Hz, 1H, NH), 4.71 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 1H, CH-N), 4.53 (d, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, CH-NH), 1.49 (s, 9H, *t*-Bu), 1.32 (s, 9H, *t*-Bu). **RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm)** : δ 160.8 (CH=N), 153.7 (C-OH), 141.2, 138.6, 138.4, 137.7, 135.0, 134.0, 133.6, 129.2, 128.8, 128.3, 127.8, 127.3, 127.2, 126.9, 126.8, 126.4, 126.2, 124.7, 123.8, 123.7 (C_{Ar}), 63.7 (CH-N), 60.4 (CH-NH), 34.4, 34.5, 31.6, 31.3. **IR(KBr)** : ν = 3293 (νN-H), 3062 (νC_{sp²}-H_{AR}), 3031 (νC_{sp²}-H_{AR}), 2959 (νO-H), 1624 (νC=N), 1325, 1271, 1159, 1056 cm⁻¹. **Anal. Calculé** pour C₃₉H₄₂N₂O₃S (618.29 g.mol⁻¹): C 75.69; H 6.84; N 4.53; S 5.18; **trouvé** 75.52; H 7.065; N 4.64.

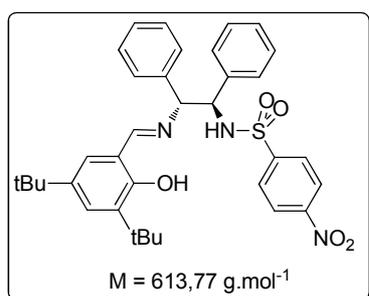
Synthèse du (*R,R*)-PISA (2,3,1) :



Rdt = 89%. **RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm)** : 13.67 (s, 1H, OH), 8.60 (s, 1H, H_{PhOH}), 8.05 (s, 1H, CH=N), 7.97 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, H_{Naphtyl}), 7.60 (s, 1H, H_{PhOH}), 7.48 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, H_{Naphtyl}), 7.40 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, H_{Naphtyl}), 7.51-7.28 (m, 12H, H_{Naphtyl} et Ph), 7.07 (s, 1H, H_{Naphtyl}), 6.69 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, H_{Naphtyl}), 5.50 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 1H, NH), 4.71 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 1H, CH-N), 4.53 (d, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, CH-NH), 1.49 (s, 9H, *t*-Bu),

1.32 (s, 9H, *t*-Bu). **RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm)** : 161.8 (CH=N), 153.3 (C-OH), 141.2, 138.6, 138.4, 137.6, 135.1, 134.1, 133.6, 129.3, 128.8, 128.2, 127.8, 127.4, 127.3, 126.9, 126.8, 126.5, 126.2, 124.7, 123.8, 123.7 (C_{Ar}), 64.7 (CH-N), 60.6 (CH-NH), 34.4, 34.5, 31.7, 31.3. **IR(KBr)** : ν = 3271 (νN-H), 3060 (νC_{sp²}-H_{AR}), 3030 (νC_{sp²}-H_{AR}), 2957 (νO-H), 1626 (νC=N), 1326, 1271, 1158, 1057 cm⁻¹. **Anal. Calculé** pour C₃₉H₄₂N₂O₃S (618.29 g.mol⁻¹): C 75.69; H 6.84; N 4.53; S 5.18; **trouvé** 75.78; H 7.078; N 4.68.

Synthèse du (*R,R*)-PISA (2,4,1) :



Rdt = 92%. **RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm)** : 13.27 (s, 1H, OH), 8.25 (s, 1H, CH=N), 7.97 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, H_{p-Nosyl}), 7.37 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, H_{p-Nosyl}), 7.31 (s, 1H, H_{PhOH}), 7.25-7.05 (m, 10H, H_{Ph}), 6.95 (s, 1H, H_{PhOH}), 5.21 (b, 1H, NH), 4.71 (dd, $^3J = 10.5$ Hz, $^4J = 3.6$ Hz, 1H, CH-N), 4.53 (d, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, CH-NH), 2.24 (s, 3H, CH₃), 1.49 (s, 9H, *t*-Bu),

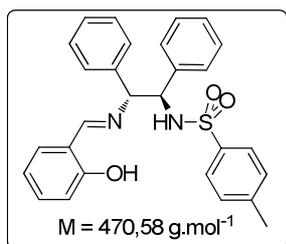
1.28 (s, 9H, *t*-Bu). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm)** : 160.8 (CH=N), 153.7 (C-OH), 151.1, 150.6, 143.5, 140.7, 138.7, 137.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 127.5, 124.2, 117.6 (C_{Ar}), 70.6 (CH-N), 58.3 (CH-NH), 35.1, 34.1, 31.4, 31.3. **IR(KBr)** : ν = 3280 (νN-H), 3064 (νC_{sp²}-H_{AR}), 3031 (νC_{sp²}-H_{AR}), 2957 (νO-H), 1623 (νC=N), 1532, 1327, 1272, 1058 cm⁻¹. **Anal. Calculé** pour C₃₅H₃₉N₃O₅S (613.77 g.mol⁻¹): C 68.49; H 6.40; N 6.85; S 5.22; **trouvé** 67.95; H 6.55; N 7.11; S 5.25.

Partie expérimentale

123.7, 122.5, 122.6 (C_{Ar}), 70.9 (CH-N), 58.5 (CH-NH), 35.0, 34.1, 34.0, 33.0, 31.5, 30.7, 29.7, 29.4, 24.8, 24.7, 23.7, 23.5, 23.3. **IR(KBr)** : $\nu = 3285$ (ν_{N-H}), 3063 ($\nu_{C_{sp^2}-H_{AR}}$), 3032 ($\nu_{C_{sp^2}-H_{AR}}$), 2958 (ν_{O-H}), 1626 ($\nu_{C=N}$), 1320, 1272, 1161, 1059 cm^{-1} . **Anal. Calculé** pour $C_{44}H_{58}N_2O_3S$ (695.01 $g \cdot mol^{-1}$): C 76.04; H 8.41; N 4.03; S 4.61; **trouvé** (en cours d'analyse).

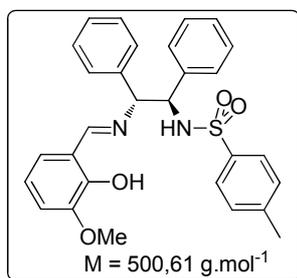
3.2.2. Variations des substituants de la phénoxy-imine

Synthèse du (*R,R*)-PISA (2,1,2) :



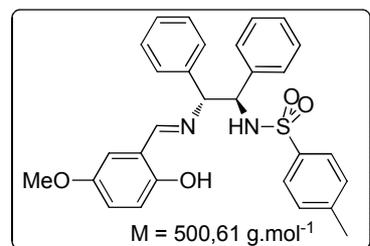
Rdt = 95%. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 12.60 (s, 1H, OH), 8.18 (s, 1H, CH=N), 7.42 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, H_{p-Tol}), 7.30–7.20 (m, 14H, H_{Ph}), 6.89 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, H_{p-Tol}), 5.22 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, NH), 4.79 (dd, $^3J = 6.0$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, CH-NH), 4.58 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, CH-NH), 2.32 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm)** : 167.3 (CH=N), 160.9 (C-OH), 143.0, 138.6, 137.8, 137.2, 133.1, 132.2, 129.5, 128.4, 128.0, 127.8, 127.6, 127.5, 126.9, 118.9, 118.4, 116.9 (C_{Ar}), 78.4 (CH-N), 63.7 (CH-NH), 21.5. **IR(KBr)** : $\nu = 3281$ (ν_{N-H}), 3064 ($\nu_{C_{sp^2}-H_{AR}}$), 3034 ($\nu_{C_{sp^2}-H_{AR}}$), 2956 (ν_{O-H}), 1626 ($\nu_{C=N}$), 1451, 1161, 1056, 928, 818, 773 cm^{-1} .

Synthèse du (*R,R*)-PISA (2,1,3) :



Rdt = 95%. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 13.20 (s, 1H, OH), 8.13 (s, 1H, CH=N), 7.42 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, H_{p-Tol}), 7.25–7.05 (m, 12H, H_{Ph}), 7.01 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, H_{p-Tol}), 6.81 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, H_{PhOH}), 5.29 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, NH), 4.79 (dd, $^3J = 5.3$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, CH-N), 4.58 (d, $^3J = 5.3$ Hz, 1H, CH-NH), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm)** : 167.3 (CH=N), 151.1 (C-OH), 148.2, 142.9, 138.6, 137.4, 136.9, 129.2, 128.5, 128.1, 127.9, 127.6, 127.4, 126.9, 123.4, 118.9, 118.4, 114.4 (C_{Ar}), 78.4 (CH-N), 63.7 (CH-NH), 56.0 (COMe), 21.5. **IR(KBr)** : $\nu = 3282$ (ν_{N-H}), 3061 ($\nu_{C_{sp^2}-H_{AR}}$), 3030 ($\nu_{C_{sp^2}-H_{AR}}$), 2955 (ν_{O-H}), 1627 ($\nu_{C=N}$), 1327, 1268, 1167, 1050 cm^{-1} . **Anal. Calculé** pour $C_{29}H_{28}N_2O_4S$ (500.61 $g \cdot mol^{-1}$): C 69.58; H 5.64; N 5.60; S 6.41; **trouvé** 65.85; H 5.63; N 5.54; S 6.49.

Synthèse du (*R,R*)-PISA (2,1,4) :

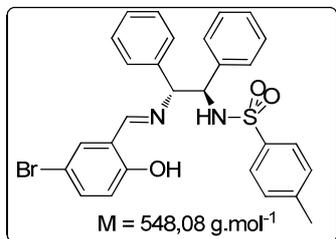


Rdt = 92%. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 12.20 (s, 1H, OH), 8.13 (s, 1H, CH=N), 7.42 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, H_{p-Tol}), 7.25–7.05 (m, 12H, H_{Ph} et $PhOH$), 7.01 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, H_{p-Tol}), 6.61 (s, 1H, H_{PhOH}), 5.29 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H), 4.79 (dd, $^3J = 6.3$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, CH-N), 4.58 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, CH-NH), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 2.29 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm)** : 166.9 (CH=N), 154.9 (C-OH), 152.1, 143.0, 138.3, 137.4, 129.3, 128.5, 128.1, 127.9, 127.6, 127.4, 126.9, 120.2, 118.0, 117.8, 115.4 (C_{Ar}), 78.4 (CH-N), 63.4 (CH-NH), 55.8 (COMe), 21.5. **IR(KBr)** : $\nu = 3280$ (ν_{N-H}), 3064 ($\nu_{C_{sp^2}-H_{AR}}$).

Partie expérimentale

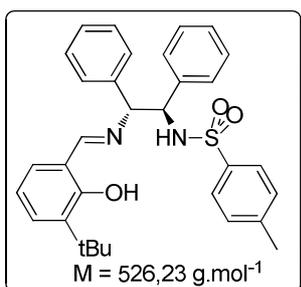
H_{AR}), 3029 ($\nu_{C_{sp^2}-H_{AR}}$), 2951 (ν_{O-H}), 1632 ($\nu_{C=N}$), 1327, 1271, 1160, 1067 cm^{-1} . **Anal. Calculé** pour $C_{29}H_{28}N_2O_4S$ (500.61 $g \cdot mol^{-1}$): C 69.58; H 5.64; N 5.60; S 6.41; **trouvé** (en cours d'analyse).

Synthèse du (R,R)-PISA (2,1,5) :



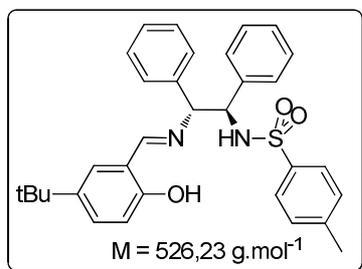
RMN¹H ($CDCl_3$, 300 MHz, δ ppm) : 12.50 (s, 1H, OH), 8.16 (s, 1H, CH=N), 7.41 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, H_{p-Tol}), 7.25–7.05 (m, 12H, H_{Ph} et H_{PhOH}), 7.06 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, H_{p-Tol}), 6.65 (s, 1H, H_{PhOH}), 5.35 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, NH), 4.77 (dd, $^3J = 6.3$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, CH-N), 4.54 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, CH-NH), 2.29 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR** ($CDCl_3$, 75 MHz, δ ppm) : 160.9 (CH=N), 158.9 (C-OH), 143.5, 141.5, 140.7, 137.6, 135.3, 132.0, 129.3, 128.5, 128.1, 127.9, 127.6, 127.1, 126.9, 126.8, 125.9, 119.3, 115.4 (C_{Ar}), 70.4 (CH-N), 58.3 (CH-NH), 21.5. **IR(KBr)** : $\nu = 3286$ (ν_{N-H}), 3062 ($\nu_{C_{sp^2}-H_{AR}}$), 3030 ($\nu_{C_{sp^2}-H_{AR}}$), 2980 (ν_{O-H}), 1630 ($\nu_{C=N}$), 1318, 1285, 1169, 1063 cm^{-1} **Rdt** = 92%. **Anal. Calculé** pour $C_{28}H_{25}BrN_2O_3S$ (548.08 $g \cdot mol^{-1}$): C 61.20; H 4.59; N 5.10; S 5.84; **trouvé** (en cours d'analyse).

Synthèse du (R,R)-PISA (2,1,6) :



Rdt = 95%. **RMN¹H** ($CDCl_3$, 300 MHz, δ ppm) : 13.20 (s, 1H, OH), 8.20 (s, 1H, CH=N), 7.42 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, H_{p-Tol}), 7.30-7.15 (m, 13H, H_{Ph} et H_{PhOH}), 6.89 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, H_{p-Tol}), 5.31 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, NH), 4.79 (dd, $^3J = 6.8$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, CH-N), 4.48 (d, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, CH-NH), 2.32 (s, 3H, CH₃), 1.49 (s, 9H, *t*-Bu). **¹³C NMR** ($CDCl_3$, 75 MHz, δ ppm) : 168.2 (CH=N), 160.1 (C-OH), 143.0, 138.4, 137.8, 137.2, 130.3, 130.2, 129.5, 128.6, 128.0, 127.8, 127.6, 126.9, 118.2 (C_{Ar}), 71.2 (CH-N), 63.5 (CH-NH), 34.9, 29.3, 21.5. **IR(KBr)** : $\nu = 3274$ (ν_{N-H}), 3061 ($\nu_{C_{sp^2}-H_{AR}}$), 3028 ($\nu_{C_{sp^2}-H_{AR}}$), 2957 (ν_{O-H}), 1629 ($\nu_{C=N}$), 1325, 1265, 1158, 1052 cm^{-1} . **Anal. Calculé** pour $C_{32}H_{34}N_2O_3S$ (526.23 $g \cdot mol^{-1}$): C 73.97; H 6.51; N 5.32; S 6.09; **trouvé** 73.03; H 6.66; N 5.38; S 5.64.

Synthèse du (R,R)-PISA (2,1,7) :

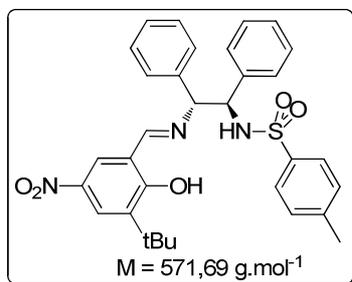


Rdt = 92%. **RMN¹H** ($CDCl_3$, 300 MHz, δ ppm) : 12.60 (s, 1H, OH), 8.26 (s, 1H, CH=N), 7.49 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, H_{p-Tol}), 7.40 (m, 1H, H_{PhOH}), 7.20-6.90 (m, 12H, H_{AR}), 6.89 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, H_{p-Tol}), 5.80 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, NH), 4.79 (dd, $^3J = 7.2$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, CH-N), 4.58 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, CH-NH), 2.32 (s, 3H, CH₃), 1.28 (s, 9H, *t*-Bu). **¹³C NMR** ($CDCl_3$, 75 MHz, δ ppm) : 167.6 (CH=N), 158.5 (C-OH), 142.9, 141.5, 138.6, 137.8, 137.2, 130.2, 129.5, 129.1, 128.6, 128.4, 127.7, 127.6, 126.9, 117.8 (C_{Ar}), 72.1 (CH-N), 63.7 (CH-NH), 31.5, 21.9, 15.4. **IR(KBr)** : $\nu = 3285$ (ν_{N-H}), 3062 ($\nu_{C_{sp^2}-H_{AR}}$), 3031 ($\nu_{C_{sp^2}-H_{AR}}$), 2961 (ν_{O-H}), 1631 ($\nu_{C=N}$), 1320, 1264, 1164, 1053 cm^{-1} . **Anal.**

Partie expérimentale

Calculé pour $C_{32}H_{34}N_2O_3S$ (526.23 g.mol⁻¹): C 72.97; H 6.51; N 5.32; S 6.09; **trouvé** 73.26; H 6.69; N 5.59; S 5.65.

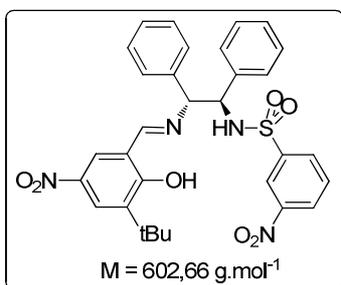
Synthèse du (R,R)-PISA (2,1,9) :



Rdt = 96%. **RMN¹H** (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 14.54 (s, 1H, OH), 8.25 (s, 1H, CH=N), 8.24 (d, ³J = 2.7 Hz, 1H, H_{PhOH}), 7.95 (d, ⁴J = 2.7 Hz, 1H, H_{PhOH}), 7.45 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 7.20-7.05 (m, 10H, H_{Ph}), 7.02 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 5.51 (d, ³J = 7.5 Hz, 1H, NH), 4.81 (dd, ³J = 7.5 Hz, ³J = 6.6 Hz, 1H, CH-N), 4.53 (d, ³J = 6.6 Hz, 1H, CH-NH), 2.29 (s, 3H, CH₃), 1.43 (s, 9H, t-Bu). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) : 166.4 (CH=N), 166.0 (C-OH), 143.1, 139.3, 139.0, 137.4, 137.0, 136.8, 129.3, 128.6, 128.2, 127.8, 127.6, 127.4, 126.8, 126.3, 125.3, 117.2, 107.5 (C_{Ar}), 78.1 (CH-N), 63.4 (CH-NH), 35.3, 29.0, 21.4. **IR(KBr)** : ν = 3283 (νN-H), 3062 (νC_{sp2}-H_{AR}), 3032 (νC_{sp2}-H_{AR}), 2957 (νO-H), 1626 (νC=N), 1320, 1290, 1160, 1059 cm⁻¹. **Anal. Calculé** pour C₃₂H₃₃N₃O₅S (571.69 g.mol⁻¹): C 67.23; H 5.82; N 7.35; S 5.61; **trouvé** 67.38; H 5.87; N 7.47; S 5.29.

3.2.3. Variations des deux

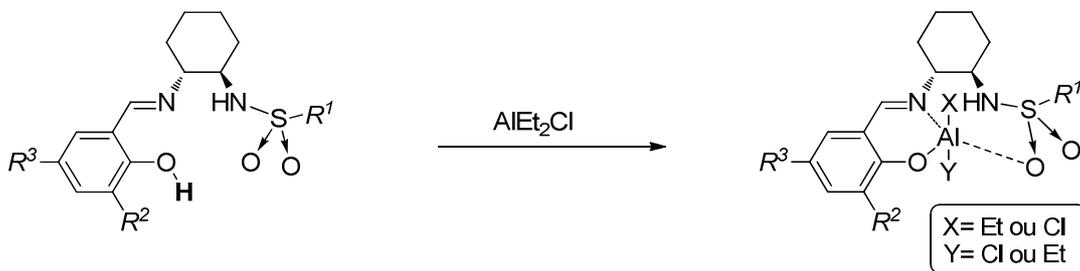
Synthèse du PISA (R,R)-PISA (2,5,9):



Rdt = 93%. **RMN¹H** (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 14.54 (s, 1H), 8.27 (s, 1H, CH=N), 8.20 (d, ³J = 2.4 Hz, 1H, H_{m-Nosyl}), 8.01 (s, 1H, H_{m-Nosyl}), 7.95 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, H_{m-Nosyl}), 7.43 (t, ³J = 7.7 Hz, 1H, H_{m-Nosyl}), 7.22-7.05 (m, 11H, H_{Ph} et PhOH), 6.91 (s, 1H, H_{PhOH}), 5.72 (d, ³J = 7.5 Hz, 1H, NH), 4.93 (t, ³J = 6.9 Hz, 1H, CH-N=C), 4.66 (d, ³J = 6.6 Hz, 1H, CH-NHSO₂), 1.43 (s, 9H, t-Bu). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm) : 166.9 (CH=N), 165.9 (C-OH), 147.7, 142.0, 139.5, 139.2, 137.2, 136.2, 132.2, 129.9, 128.8, 128.4, 128.3, 128.2, 127.4, 127.3, 126.6, 126.4, 125.6, 122.3, 117.2 (C_{Ar}), 77.9 (CH-N), 63.6 (CH-NH), 35.3, 28.9. **IR(KBr)** : ν = 3301 (νN-H), 3063 (νC_{sp2}-H_{AR}), 3033 (νC_{sp2}-H_{AR}), 2962 (νO-H), 1622 (νC=N), 1354, 1290, 1166, 1051 cm⁻¹. **Anal. Calculé** pour C₃₁H₃₀N₄O₇S (602.66 g.mol⁻¹): C 61.78; H 5.02; N 9.30; S 5.32; **trouvé** 61.50; H 5.12; N 9.30; S 4.80.

C. Synthèses organométalliques

1. Formation des complexes $\text{Al}[(R,R)\text{-PISA}(X,Y,Z)](\text{Et})(\text{Cl})$



A une solution de chlorure de diéthylaluminium (482.24 mg, solution 25% dans toluène, 1 mmol) dans 10 ml de toluène anhydre, est ajoutée une solution de ligand $(R,R)\text{-PISA}(X,Y,Z)$ (1.00 mmol) à température ambiante sous argon et en boîte à gants. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures. Après évaporation du solvant, le produit jaune obtenu est précipité au pentane anhydre et le complexe $\text{Al}[(R,R)\text{-PISA}(X,Y,Z)](\text{Et})(\text{Cl})$ est obtenu sous forme d'un solide jaune pale.

- Cas ou $R^1 = p\text{-tolyl}$, $R^2 = R^3 = t\text{-Bu}$: $\text{Al}[(R,R)\text{-PISA}(1,1,1)](\text{Et})(\text{Cl})$

Rdt = 87%. **RMN¹H** (C_6D_6 , 300 MHz, δ ppm) : 8.08 (s, 1H, CH=N), 7.88 (s, 1H, CH=N), 7.83 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{p\text{-Tol}}$), 7.80 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{p\text{-Tol}}$), 7.77-7.72 (m, 2H, H_{PhOH}), 7.12 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, H_{PhOH}), 7.05 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, H_{PhOH}), 6.75 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{p\text{-Tol}}$), 6.73 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{p\text{-Tol}}$), 4.90 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, NH), 4.85 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, NH), 3.80-3.68 (m, 1H, CH-N=C), 3.55-3.39 (m, 1H, CH-N=C), 3.22-3.11 (m, 1H, CH-NHSO₂), 2.89-2.75 (m, 1H, CH-NHSO₂), 2.26-2.08 (m, 1H, CH₂), 2.03-1.97 (m, 1H, CH₂), 1.88 (s, 3H, CH₃), 1.84 (s, 3H, CH₃), 1.68 (s, 9H, *t*-Bu), 1.67 (s, 9H, *t*-Bu), 1.57 (t, 3H, $^3J = 6.3$ Hz, CH₂-CH₃), 1.28 (s, 9H, *t*-Bu), 1.26 (s, 9H, *t*-Bu), 1.02-0.70 (m, 14H, CH₂), 0.65 (m, 2H, CH₂-CH₃). **¹³C NMR** (C_6D_6 , 75 MHz, δ ppm) : 174.6 (CH=N), 173.6 (CH=N), 161.0 (C-OAl), 160.9 (C-OAl), 142.6, 142.4, 140.2, 139.9, 139.7, 139.0, 138.4, 137.6, 129.8, 129.5, 129.4, 129.0, 127.4, 126.7, 125.4, 125.2, 118.4, 118.2 (C_{Ar}), 70.3 (CH-N=C), 68.7 (CH-N=C), 57.5 (CH-NHSO₂), 56.2 (CH-NHSO₂), 35.3, 35.2, 34.9, 34.0, 33.9, 33.8, 32.5, 32.2, 31.3, 31.2, 29.5, 29.4, 24.7, 24.5, 23.8, 23.7, 21.2 (CH₃), 21.0 (CH₃), 8.7 (CH₃-CH₂-Al), 6.7 (CH₃-CH₂-Al). **IR(KBr)** : $\nu = 3301$ (νN-H), 2979 (ν(sp³-CH)), 1626 (νC=N)cm⁻¹. **Anal. Calculé** pour C₃₀H₄₄AlClN₂O₃S (575.18 g.mol⁻¹): C 62.64; H 7.71; N 4.87; S 5.57; **trouvé** (en cours d'analyse).

RMN¹H (CD_2Cl_2 , 300 MHz, δ ppm) : 8.10 (s, 0.6 H, CH=N), 7.95 (s, 1H, CH=N), 7.60-7.45 (m, 4.8 H, $\text{H}_{p\text{-Tol}}$ et H_{PhOH}), 7.01 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1.2H, $\text{H}_{p\text{-Tol}}$), 6.95 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{p\text{-Tol}}$), 6.90 (d, $^4J = 2.0$ Hz, H_{PhOH}), 6.80 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 0.6 H, H_{PhOH}), 4.87 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, NH), 4.58 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 0.6 H, NH), 3.58-3.42 (m, 0.6 H, CH-N), 3.38-3.17 (m, 2.6 H, CH-N), 2.25 (s, 3H, CH₃), 2.13 (s, 3H,

Partie expérimentale

CH₃), 2.16-2.02 (m, 1.6 H, **CH₂**), 1.48 (s, 9H, *t*-Bu), 1.47 (s, 9H, *t*-Bu), 1.31 (s, 9H, *t*-Bu), 1.28 (s, 9H, *t*-Bu), 1.92-1.20 (m, 11.2 H, **CH₂**), 1.07 (t, 4.8 H, ³*J* = 6.3 Hz, **CH₃-CH₂**), 0.65 (m, 3.2 H, **CH₂-CH₃**). ¹³C NMR (CD₂Cl₂, 75 MHz, δ ppm) : 173.7 (CH=N), 172.5(CH=N), 161.0 (C-OAl), 160.5 (C-OAl), 143.1, 143.0, 140.2, 140.1, 140.0, 139.8, 137.4, 137.3, 133.0, 132.9, 129.7, 129.6, 126.4, 126.3, 125.4, 125.2, 118.4, 118.2 (C_{Ar}), 70.5 (CH-N), 68.9 (CH-N), 56.8 (CH-NH), 56.1 (CH-NH), 35.1, 35.0, 34.5, 34.0, 33.9, 33.8, 31.3, 31.2, 29.5, 29.4, 24.7, 24.6, 21.2 (**CH₃**), 21.0 (**CH₃**), 8.0 (**CH₃-CH₂-Al**), 0.7 (**CH₃-CH₂-Al**).

D'autres complexes ont été synthétisés en tube RMN et caractérisés par RMN¹H et ¹³C. Toutefois, l'organoaluminique utilisé est le diéthylaluminium chlorure en solution dans le toluène (25%) ce qui entraîne une caractérisation des signaux aromatiques compliqué.

- Cas ou $R^1 = l$ -naphtyl, $R^2 = t$ -Bu, $R^3 = t$ -Bu : Al[(*R,R*)-PISA (1,2,1)](Et)(Cl)

RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz, δ ppm) : 8.48 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 1H, **H_{Naphtyl}**), 8.41 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 1H, **H_{Naphtyl}**), 8.29 (dd, ³*J* = 7.3 Hz, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1H, **H_{Naphtyl}**), 8.22 (dd, ³*J* = 7.3 Hz, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1H, **H_{Naphtyl}**), 8.12 (s, 1H, **CH=N**), 7.52 (s, 1H, **CH=N**), 7.83-7.19 (m, 10H, **H_{Naphtyl}** et **PhOH**), 6.79 (d, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1H, **H_{Naphtyl}**), 6.69 (d, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1H, **H_{Naphtyl}**), 4.92 (d, ³*J* = 6.3 Hz, 1H, **NH**), 4.80 (d, ³*J* = 6.3 Hz, 1H, **NH**), 3.84-3.76(m, 1H, **CH-N=C**), 3.65-3.59 (m, 1H, **CH-N=C**), 2.86-2.76 (m, 1H, **CH-NHSO₂**), 1.96-1.86 (m, 1H, **CH-NHSO₂**), 1.67 (s, 9H, *t*-Bu), 1.65 (s, 9H, *t*-Bu), 1.57 (t, 3H, ³*J* = 6.3 Hz, **CH₂-CH₃**), 1.26 (s, 9H, *t*-Bu), 1.23 (s, 9H, *t*-Bu), 1.02-0.70 (m, 16H, **CH₂**), 0.71 (m, 2H, **CH₂-CH₃**). ¹³C NMR (C₆D₆, 75 MHz, δ ppm) : 174.7 (CH=N), 173.8 (CH=N), 161.6 (C-OAl), 160.7 (C-OAl), 140.2, 139.4, 136.0, 135.8, 135.1, 134.9, 134.0, 133.9, 133.7, 133.5, 129.2, 129.4, 128.8, 128.6, 127.9, 127.7, 126.9, 126.3, 126.2, 126.0, 125.8, 124.1, 124.0, 117.4, 117.1 (C_{Ar}), 71.4 (CH-N=C), 69.7 (CH-N=C), 59.6 (CH-NHSO₂), 56.5 (CH-NHSO₂), 35.3, 35.0, 34.9, 34.1, 33.9, 33.7, 32.8, 32.5, 31.3, 31.2, 29.5, 29.4, 24.6, 24.4, 23.8, 23.6, 8.9 (CH₃-**CH₂-Al**), 6.9 (**CH₃-CH₂-Al**).

- Cas ou $R^1 = p$ -nitrophényle, $R^2 = t$ -Bu, $R^3 = t$ -Bu : Al[(*R,R*)-PISA (1,4,1)](Et)(Cl)

RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz, δ ppm) : 8.11 (s, 1H, **CH=N**), 7.91 (s, 1H, **CH=N**), 7.83 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 2H, **H_{p-Nos}**), 7.80 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 2H, **H_{p-Nos}**), 7.77-7.02 (m, 4H, **H_{PhOH}**), 6.75 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 2H, **H_{p-Nos}**), 6.73 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 2H, **H_{p-Nos}**), 5.10 (d, ³*J* = 6.3 Hz, 1H, **NH**), 5.05 (d, ³*J* = 6.3 Hz, 1H, **NH**), 4.15-4.05 (m, 1H, **CH-N=C**), 3.95-3.83 (m, 1H, **CH-N=C**), 3.32-3.26 (m, 1H, **CH-NHSO₂**), 2.95-2.88 (m, 1H, **CH-NHSO₂**), 2.23-1.97 (m, 2H, **CH₂**), 1.65 (s, 9H, *t*-Bu), 1.61 (s, 9H, *t*-Bu), 1.57 (t, 3H, ³*J* = 6.3 Hz, **CH₂-CH₃**), 1.31(s, 9H, *t*-Bu), 1.28 (s, 9H, *t*-Bu), 1.02-0.70 (m, 14H, **CH₂**), 0.65 (m, 2H, **CH₂-CH₃**). ¹³C NMR (C₆D₆, 75 MHz, δ ppm) : 175.1 (CH=N), 174.2 (CH=N), 161.5 (C-OAl), 160.9 (C-OAl), 146.5, 146.4, 140.5, 140.2, 139.7, 139.0, 138.5, 137.6, 129.8, 129.5, 129.4, 129.0, 127.4, 126.7, 125.4, 125.2, 117.4, 117.2 (C_{Ar}), 71.5 (CH-N=C), 69.9 (CH-N=C), 59.1 (CH-NHSO₂), 56.8 (CH-

Partie expérimentale

NHSO₂), 35.1, 35.0, 34.6, 34.2, 33.9, 33.8, 32.3, 32.1, 31.3, 31.2, 29.5, 29.4, 24.7, 24.5, 23.8, 23.7, 8.7 (CH₃-CH₂-Al), 6.7 (CH₃-CH₂-Al).

- Cas ou $R^1 = p\text{-tolyl}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$: Al[(*R,R*)-PISA (1,1,2)](Et)(Cl)

RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz, δ ppm) : 8.08 (s, 1H, CH=N), 7.73 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 7.60 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 7.55 (s, 1H, CH=N), 7.37-7.02 (m, 6H, H_{PhOH}), 6.95 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 6.88 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 6.83 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1H, H_{PhOH}), 6.72 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1H, H_{PhOH}), 4.72 (d, ³J = 6.3 Hz, 1H, NH), 4.60 (d, ³J = 6.3 Hz, 1H, NH), 3.64-3.56(m, 1H, CH-N=C), 3.45-3.39 (m, 1H, CH-N=C), 3.14-2.96 (m, 1H, CH-NHSO₂), 2.75-2.65 (m, 1H, CH-NHSO₂), 1.84 (s, 3H, CH₃), 1.81 (s, 3H, CH₃), 1.68 (s, 9H, *t*-Bu), 1.65 (s, 9H, *t*-Bu), 1.55 (t, 3H, ³J = 6.3 Hz, CH₂-CH₃), 1.29 (s, 9H, *t*-Bu), 1.27 (s, 9H, *t*-Bu), 1.02-0.70 (m, 16H, CH₂), 0.68 (m, 2H, CH₂-CH₃). **¹³C NMR (C₆D₆, 75 MHz, δ ppm) :** 173.2 (CH=N), 172.1 (CH=N), 161.1 (C-OAl), 160.5 (C-OAl), 142.9, 142.6, 137.6, 137.2, 132.1, 132.0, 131.4, 131.1, 129.4, 129.0, 126.4, 126.2, 118.4, 118.2, 116.7, 116.5 (C_{Ar}), 69.5 (CH-N=C), 68.1 (CH-N=C), 58.2 (CH-NHSO₂), 56.1 (CH-NHSO₂), 33.9, 33.6, 30.9, 30.8, 24.7, 24.5, 23.8, 23.6, 21.5 (CH₃), 21.2 (CH₃), 8.5 (CH₃-CH₂-Al), 6.9 (CH₃-CH₂-Al), 165.1 (CH=N), 160.9 (C-OH), 142.9, 137.6, 132.1, 131.4, 129.4, 126.5, 118.5, 118.4, 116.7

- Cas ou $R^1 = p\text{-tolyl}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = t\text{-Bu}$: Al[(*R,R*)-PISA (1,1,7)](Et)(Cl)

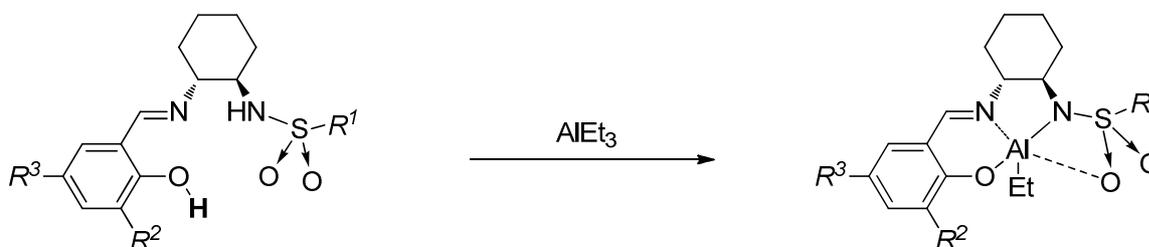
RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz, δ ppm) : 8.08 (s, 1H, CH=N), 7.89 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 7.82-7.72 (m, 4H, H_{p-Tol} et H_{PhOH}), 7.48 (s, 1H, CH=N), 7.12 -6.95 (m, 2H, H_{PhOH}), 6.85 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 6.78 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{p-Tol}), 4.89 (d, ³J = 6.3 Hz, 1H, NH), 4.82(d, ³J = 6.3 Hz, 1H, NH), 3.75-3.68 (m, 1H, CH-N=C), 3.25-3.17 (m, 1H, CH-N=C), 3.02-2.96 (m, 1H, CH-NHSO₂), 2.84-2.75 (m, 1H, CH-NHSO₂), 2.22-2.08 (m, 2H, CH₂), 1.92 (s, 3H, CH₃), 1.88 (s, 3H, CH₃), 1.53 (m, 3H, CH₂-CH₃), 1.29 (s, 9H, *t*-Bu), 1.27 (s, 9H, *t*-Bu), 1.02-0.70 (m, 14H, CH₂), 0.45 (m, 2H, CH₂-CH₃). **¹³C NMR (C₆D₆, 75 MHz, δ ppm) :** 174.1 (CH=N), 173.2 (CH=N), 160.5 (C-OAl), 160.1 (C-OAl), 142.1, 141.9, 139.7, 139.2, 138.4, 137.6, 129.8, 129.5, 129.4, 129.2, 127.4, 126.7, 125.4, 125.2, 118.8, 118.6, 117.9, 117.1 (C_{Ar}), 70.5 (CH-N=C), 68.5 (CH-N=C), 57.8 (CH-NHSO₂), 56.3 (CH-NHSO₂), 35.3, 35.2, 34.9, 34.0, 33.9, 33.8, 32.5, 32.2, 31.3, 29.5, 24.7, 24.5, 23.8, 23.7, 21.2 (CH₃), 21.0 (CH₃), 8.5 (CH₃-CH₂-Al), 6.2 (CH₃-CH₂-Al).

- Cas ou $R^1 = m\text{-nitrophényle}$, $R^2 = t\text{-Bu}$ et $R^3 = \text{NO}_2$: Al[(*R,R*)-PISA (1,5,9)](Et)(Cl)

RMN¹H (CD₂Cl₂, 300 MHz, δ ppm) : 8.47 (t, ⁴J = 1.9 Hz, 1H, H_{m-Nosyl}), 8.35 (t, ⁴J = 1.9 Hz, 0.6 H, H_{m-Nosyl}), 8.19 (s, 0.6 H, CH=N), 8.16-7.90 (m, 7.4 H, H_{PhOH} et *m*-Nosyl), 7.45-7.32 (m, 1.6 H, H_{m-Nosyl}), 4.63 (d, ³J = 7.5 Hz, 1H, NH), 4.38 (d, ³J = 7.5 Hz, 0.6 H, NH), 3.28-3.08 (m, 0.6 H, CH-N), 3.08-2.87 (m, 2.6 H, CH-N), 2.02-1.92 (m, 1.6 H, CH₂), 1.31 (s, 9H, *t*-Bu), 1.28 (s, 9H, *t*-Bu), 1.82-1.18 (m, 11.2 H, CH₂), 0.67 (t, 4.8 H, ³J = 6.3 Hz, CH₃-CH₂), 0.35 (m, 3.2 H, CH₂-CH₃). **¹³C NMR (CD₂Cl₂,**

75 MHz, δ ppm) : 174.7 (CH=N), 173.5(CH=N), 161.2 (C-OAl), 160.5 (C-OAl), 147.9, 147.2, 143.1, 143.0, 139.8, 137.4, 137.3, 133.0, 132.9, 129.7, 129.6, 126.4, 126.3, 125.4, 125.2, 121.9, 121.5, 117.4, 117.2 (C_{Ar}), 71.5 (CH-N), 70.2 (CH-N), 57.8 (CH-NH), 57.1 (CH-NH), 35.1, 35.0, 34.5, 34.2, 33.9, 33.7, 31.2, 31.0, 29.4, 29.1, 23.7, 23.2, 8.1 (CH₃-CH₂-Al), 0.7 (CH₃-CH₂-Al).

2. Formation des complexes Al[(R,R)-PISA (X,Y,Z)](Et)



A une solution de triéthylaluminium (114.17 mg, 1 mmol) dans 10 ml de toluène anhydre, est ajoutée une solution de ligand **(R,R)-PISA(X,Y,Z)** (1.00 mmol) à température ambiante sous argon et en boîte à gants. Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit à 40°C. Après évaporation du solvant, le complexe **Al[(R,R)-PISA (X,Y,Z)](Et)** est obtenu sous forme d'un solide jaune.

- Cas où $R^1 = p\text{-tolyl}$, $R^2 = R^3 = t\text{-Bu}$: **Al[(R,R)-PISA (1,1,1)](Et)**

Rdt = 83%. RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz, δ ppm) : 8.19 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2H, **H_{p-Tol}**), 7.87 (d, $^3J = 2.0$ Hz, 1H, **H_{PhOH}**), 7.55 (s, 1H, CH=N), 7.16 (d, $^3J = 2.0$ Hz, 1H, **H_{PhOH}**), 6.90 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2H, **H_{p-Tol}**), 3.29-3.16 (m, 1H, CH-N=C), 3.15-3.02 (m, 1H, CH-NSO₂), 1.98 (s, 3H, CH₃), 1.84 (s, 9H, *t*-Bu), 1.61 (m, 3H, CH₂-CH₃) 1.49 (s, 9H, *t*-Bu), 1.24-0.82 (m, 8H, CH₂), 0.73 (m, 2H, CH₃-CH₂). **¹³C NMR (C₆D₆, 75 MHz, δ ppm)** : 164.0 (CH=N), 161.2 (C-O-Al), 142.7, 141.6, 139.9, 139.0, 130.5, 129.6, 128.4, 128.0, 127.7, 127.2, 119.5, 66.0 (CH-N=C), 60.2 (CH-NSO₂), 35.9, 34.2, 32.9, 31.6, 29.8, 25.8, 24.0, 23.8, 21.1, 10.2 (CH₃-CH₂-Al), 6.9 (CH₃-CH₂-Al). **IR(KBr)** : $\nu = 2985$ ($\nu(\text{sp}^3\text{-CH})$), 1628 ($\nu(\text{C=N})\text{cm}^{-1}$). **Rdt = 89%. Anal. Calculé** pour C₃₀H₄₃AlN₂O₃S (538.72 g.mol⁻¹): C 66.88; H 8.05; N 5.20; S 5.95; **trouvé** (en cours d'analyse).

D'autres complexes ont été synthétisés en tube RMN et caractérisés par RMN¹H et ¹³C.

- Cas où $R^1 = p\text{-nitrophényle}$, $R^2 = t\text{-Bu}$, $R^3 = t\text{-Bu}$: **Al[(R,R)-PISA (1,4,1)](Et)(Cl)**

RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz, δ ppm) : 8.09 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2H, **H_{p-Nos}**), 7.68 (s, 1H, CH=N), 7.37 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, **H_{PhOH}**), 6.92 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, **H_{p-Nos}**), 6.86 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, **H_{PhOH}**), 3.15-3.02 (m, 1H, CH-N=C), 3.02-2.92 (m, 1H, CH-NSO₂), 1.64 (s, 9H, *t*-Bu), 1.61 (m, 3H, CH₂-CH₃) 1.29 (s,

Partie expérimentale

9H, *t*-Bu), 1.24-0.82 (m, 7H, CH₂), 0.71 (m, 2H, CH₃-CH₂). ¹³C NMR (C₆D₆, 75 MHz, δ ppm) : 165.1 (CH=N), 160.2 (C-O-Al), 146.5, 141.6, 136.9, 128.6, 127.4, 125.0, 124.7, 117.5, 67.5 (CH-N=C), 61.2 (CH-NSO₂), 35.9, 34.2, 31.6, 31.3, 29.8, 29.6, 25.8, 24.0, 9.5 (CH₃-CH₂-Al), 6.9 (CH₃-CH₂-Al).

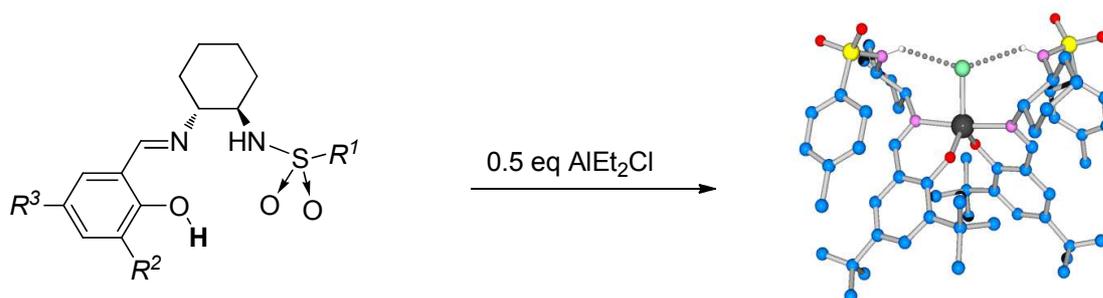
- Cas ou $R^1 = p\text{-tolyl}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$: Al[(*R,R*)-PISA (1,1,2)](Et)

RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz, δ ppm) : 8.09 (d, ³J = 7.9 Hz, 2H, H_{*p*-Tol}), 7.85 (s, 1H, CH=N), 7.30–7.05 (m, 3H, H_{PhOH}), 6.95 (d, ³J = 7.9 Hz, 2H, H_{*p*-Tol}), 3.25-3.16 (m, 1H, CH-N=C), 3.15-3.02 (m, 1H, CH-NSO₂), 1.95 (s, 3H, CH₃), 1.51 (m, 3H, CH₂-CH₃) 1.49 (s, 9H, *t*-Bu), 1.24-0.82 (m, 8H, CH₂), 0.63 (m, 2H, CH₃-CH₂). ¹³C NMR (C₆D₆, 75 MHz, δ ppm) : 164.9 (CH=N), 161.2 (C-O-Al), 142.9, 137.9, 133.0, 131.5, 129.6, 126.4, 118.0, 117.7, 116.5, 66.3 (CH-N=C), 60.2 (CH-NSO₂), 35.9, 34.2, 24.5, 23.8, 21.3, 9.9 (CH₃-CH₂-Al), 6.4 (CH₃-CH₂-Al).

- Cas ou $R^1 = p\text{-tolyl}$, $R^2 = t\text{-Bu}$, $R^3 = \text{H}$: Al[(*R,R*)-PISA (1,1,6)](Et)

RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz, δ ppm) : 8.09 (d, ³J = 7.9 Hz, 2H, H_{*p*-Tol}), 8.05 (s, 1H, CH=N), 7.64 (d, ³J = 7.6 Hz, 1H, H_{PhOH}), 6.97 (d, ³J = 7.9 Hz, 2H, H_{*p*-Tol}), 6.90-6.77 (m, 2H, H_{PhOH}), 3.24-3.16 (m, 1H, CH-N=C), 3.05-3.02 (m, 1H, CH-NSO₂), 1.98 (s, 3H, CH₃), 1.41 (m, 3H, CH₂-CH₃) 1.29 (s, 9H, *t*-Bu), 1.24-0.82 (m, 8H, CH₂), 0.77 (m, 2H, CH₃-CH₂). ¹³C NMR (C₆D₆, 75 MHz, δ ppm) : 163.7 (CH=N), 159.2 (C-O-Al), 143.6, 137.9, 137.0, 129.4, 129.0, 118.2, 117.5 (C_{Ar}), 66.1 (CH-N=C), 60.7 (CH-NSO₂), 35.9, 34.2, 31.6, 29.8, 24.0, 23.8, 21.1, 10.1 (CH₃-CH₂-Al), 6.5 (CH₃-CH₂-Al).

3. Formation de complexe Al[(*R,R*)-PISA (X,Y,Z)]₂(Cl)



A une solution de chlorure de diéthylaluminium (482.24 mg, solution 25% dans toluène, 1 mmol) dans 10 ml de CH₂Cl₂ anhydre, est ajouté une solution de ligand (*R,R*)-PISA(X,Y,Z) (2.00 mmol) à température ambiante sous argon et en boîte à gants. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures. Après réduction du solvant, le produit jaune cristallin et le complexe Al[(*R,R*)-PISA (X,Y,Z)]₂(Cl) est obtenu sous forme de cristaux incolores.

Partie expérimentale

Cas ou $R^1 = p\text{-tolyl}$, $R^2 = R^3 = t\text{-Bu}$

Rdt = 89%. **RMN¹H** (**C₆D₆**, **300 MHz**, **δ ppm**) : δ 8.16 (s, 1H, CH=N), 8.02 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, **H_{p-Tol}**), 7.52 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, **H_{PhOH}**), 6.68 (m, 1H, **H_{PhOH}**), 6.80 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, **H_{p-Tol}**), 4.61-4.52 (m, 1H, CH-NHSO₂), 3.80-3.62 (m, 1H, CH-N=C), 2.95-2.74 (m, 1H, CH₂-CH-NHSO₂), 2.69-2.51 (m, 1H, CH₂-CH-N=C), 1.83 (s, 3H, CH₃-tosyl), 1.36 (s, 9H, *t*-Bu), 1.32 (s, 9H, *t*-Bu), 1.02-0.72 (m, 6H, CH₂-cyclohexyl). **¹³C NMR** (**C₆D₆**, **75 MHz**, **δ ppm**) : 168.7 (CH=N), 159.4 (C-OAl), 141.6, 139.4, 139.2, 138.7, 137.6, 130.1, 129.3, 129.0, 126.4, 125.4, 119.7 (C_{Ar}), 63.2 (CH-N=C), 57.3 (CH-NHSO₂), 36.3, 35.0, 33.8, 31.3, 29.5, 24.9, 21.1, 6.7. **IR(KBr)** : $\nu = 3312$ (ν N-H), 2980 (ν (sp³-CH)), 1631 (ν C=N) cm⁻¹. **Anal.** Calculé pour C₁₁H₁₁NO₃ (205,21 g.mol⁻¹): C 64,38; H 5,40; N 6,82; **trouvé** (en cours d'analyse).

D. Application à la silylcyanation asymétrique des substrats

1. Silylcyanation avec catalyseur isolé

Un mélange de complexe **Al[(R,R)-PISA (X,Y,Z)](Et)(Cl)** (0.02 mmol), de substrat (1 mmol) et de dichlorométhane anhydre (1.5 ml) est agité dans un tube de Schlenck à double enveloppe pendant 30 minutes à température ambiante sous atmosphère inerte (argon). Ensuite l'additif DMNO (0.015 mmol) est additionné au mélange qui est agité de nouveau 30 minutes. Le mélange est ensuite refroidi à -20°C puis le cyanure de trimethylsilyle (1.5 mmol) est ajouté. Après 24 heures, la solution est évaporée et purifiée sur colonne de silice (ether de pétrole/acétate ethyle 99 :1). Le produit silylé est obtenu sous forme d'huile colorée. Les e.e. sont déterminés par GC avec une colonne Chirasil DEX CB 120. Certains produits doivent être acétylés pour déterminer les e.e. par GC. Pour cela le produit (1 mmol) est dissout dans 3 ml d'acétonitrile, ensuite du triflate de scandium (0.1 mmol) et de l'anhydride acétique (2 eq) sont additionnés.¹⁴⁷ Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, la solution est évaporée et purifiée sur colonne de silice (acétonitrile).

2. Silylcyanation avec catalyseurs générés in situ

Un mélange de chlorure de diéthylaluminium (0.02 mmol), de ligand (0.02 mmol) et de dichlorométhane anhydre (1.5 ml) est agité dans un tube de Schlenck à double enveloppe pendant 2 heures à température ambiante sous atmosphère inerte (argon). Ensuite le substrat (1 mmol) et un mélange d'additif DMNO (0.015 mmol) sont ajoutés au mélange qui est agité

¹⁴⁷ Norsikian, S.; Holmes, I.; Lagasse, F.; Kagan, H.B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5715.

de nouveau 30 minutes. Le mélange est refroidi à -20°C puis le cyanure de trimethylsilyle (1.5 mmol) est ajouté. Après 24 heures, la solution est évaporée et purifiée sur colonne de silice (ether de pétrole/acétate ethyle 99 :1). Le substrat silylé est obtenu sous forme d'huile coloré. Les e.e. sont déterminés par GC avec une colonne Chirasil DEX CB 120.

E. Méthode de détermination des excès énantiomériques

Les excès énantiomériques sont déterminés par GC sur chirasil DEX CB et chaque méthodes est utilisé en isotherme. De nombreuses méthodes ont été décrites dans la littérature notamment par Feng.¹⁴⁸

1. Les aldéhydes

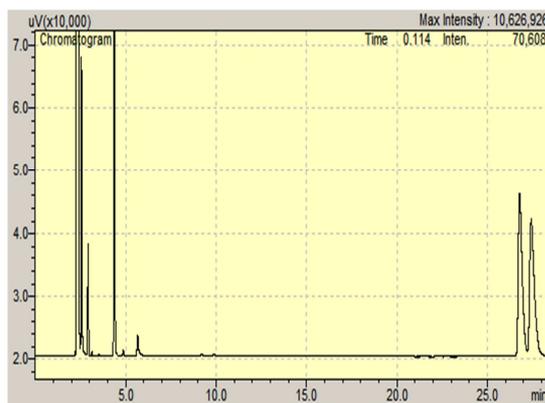
Substrats	S	T°C colonne	T°C injecteur	T°C détecteur	Pression (psi)	tr ₁ (min)	tr ₂ (min)
Benzaldéhyde	S1	110	225	225	8	26,0	26,9
o-Tolualdéhyde	S2	115	225	225	9,5	24,9	25,6
m-Tolualdéhyde	S3	158	200	250	8	17,5	19,6
p-Tolualdéhyde	S4	158	200	250	8	9,1	9,9
o-Anisaldéhyde	S5	120	225	225	9,5	17,2	18,0
m-Anisaldéhyde	S6	158	200	250	8	17,5	19,5
p-Anisaldéhyde	S7	158	200	250	8	8,2	8,8
4-Cl-Benzaldéhyde	S8	110	225	225	9	85,1	85,8
4-Br-Benzaldéhyde	S9	110	225	225	9	83,6	84,2
4-NO ₂ -Benzaldéhyde	S10	150	225	225	8	28,3	31,5
4-CF ₃ -Benzaldéhyde	S11	110	225	225	8	25,4	26,7
2-pyridinecarboxaldéhyde	S12	110	225	225	8	34,3	35,2
3-pyridinecarboxaldéhyde	S13	110	225	225	8	74,2	76,4
Héptaldéhyde	S14	95	225	225	8	21,8	22,2
Cyclohexanecarboxaldéhyde	S15	95	225	225	8	53,9	55,1

	Produit silylé
	Produit acétylé

Voici un exemple d'excès énantiomérique obtenu avec la méthode « PhCHO-iso-110-PSG » concernant le benzaldéhyde lors de la silylcyanation asymétrique en utilisant le complexe Al[(*R,R*)-PISA (1,5,9)](Et)(Cl).

¹⁴⁸ Chen, F. X.; Qin, B.; Feng, X.; Zhang, G.; Jiang, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10449.

Partie expérimentale



2. Les cétones

Substrats	S	T°C colonne	T°C injecteur	T°C détecteur	Pression (psi)	tr ₁ (min)	tr ₂ (min)
Acétophénone	S16	110	200	250	8	17,8	18,6
2-Cl-acétophénone	S17	125	200	250	8	25,1	25,8
4-Cl-acétophénone	S18	125	200	250	8	25,2	25,9
2,2,2-trifluoroacétophénone	S19	100	200	250	8	11,9	12,3
4-MeO-acétophénone	S20	105	200	250	8	79,1	80,8
4-Me-acétophénone	S21	105	200	250	8	43,0	43,8
4-NO ₂ -acétophénone	S22	140	200	250	8	49,7	51,1
3-NO ₂ -acétophénone	S23	140	200	250	8	65,1	65,8
2-héptanone	S24	100	225	225	8	13,9	14,3
3-méthyl-2-butanone	S25	65	225	225	8	21,1	21,6



Produit silylé



Produit acétylé

F. Catalyse supportée

1. Préparation des catalyseurs supportés

Les voies de synthèse exposées ci-après sont des voies mises au point au laboratoire par le Dr. Régis Gauvin.

1.1. Préparation avec modification post greffage

1.1.1. Préparation du précatalyseur greffé

Un tube de Schlenk double est chargé dans la boîte à gants avec le précurseur catalytique $\text{Yb}(\text{NTMS}_2)_3$ (0,6 mmol) dissout dans 10 ml de toluène dans un tube, et avec de la silice (2 grammes) dans l'autre compartiment. La solution contenant le complexe est ajoutée *via* le fritté séparant les deux parties du montage et le mélange est agité pendant 15 heures à température ambiante. Le surnageant est alors séparé par filtration à travers le fritté dans l'autre compartiment. Le toluène est ensuite transféré par distillation dans le premier

Partie expérimentale

compartiment contenant la silice afin de nettoyer les résidus de catalyseur non-greffé. On répète cette opération deux fois supplémentaires. La poudre ainsi obtenue est ensuite séchée sous vide secondaire (10^{-6} mmHg) pendant 6 heures à 80°C. On obtient après séchage une poudre légèrement bleutée.

1.1.2. Préparation du catalyseur greffé associé à un triflate d'ytterbium

Un tube de Schlenk double est chargé dans la boîte à gants avec le précurseur amidure de ytterbium supporté (100 mg, 0,027mmol de Yd estimé) sur silice est mis en suspension dans 2 mL de toluène puis agité. On ajoute alors le triflate d'ytterbium (2éq). Le solide est ensuite décanté puis on filtre le surnageant au travers du fritté. Le solvant est ensuite distillé en tube à tube au travers de ce même fritté afin de nettoyer le complexe des résidus de triflate d'ytterbium et d'amine. Cette opération est effectuée deux fois supplémentaires. La poudre est ensuite séchée sous vide primaire pendant une nuit à 80°C. Après séchage on obtient une fine poudre blanche.

1.1.3. Préparation du catalyseur greffé associé à un ligand Salen cyclohexyl

Un tube de Schlenk double est chargé dans la boîte à gants avec le précurseur amidure de Yd greffé (100 mg, 0,027mmol de Yd estimé) sur silice est mis en suspension dans 2 mL de toluène puis agité. On ajoute alors le ligand Salen cyclohexyl (2 éq). La suspension au départ jaune se colore au fil de l'agitation et devient violette après une nuit. Le solide est ensuite décanté puis on filtre le surnageant au travers du fritté. Le solvant est ensuite distillé en tube à tube au travers de ce même fritté afin de nettoyer le complexe des résidus de ligand et d'amine. Cette opération est effectuée deux fois supplémentaires. La poudre est ensuite séchée sous vide primaire pendant une nuit à 80°C. Après séchage on obtient une fine poudre jaune.

1.1.4. Préparation du catalyseur greffé associé à un ligand Salen diphenyl

Un tube de Schlenk double est chargé dans la boîte à gants avec le précurseur amidure de Yd greffé (100 mg, 0,027mmol de Yd estimé) sur silice est mis en suspension dans 2 mL de toluène puis agité. On ajoute alors le ligand Salen diphenyl (2 éq). La suspension au départ jaune se colore au fil de l'agitation et devient violette après une nuit. Le solide est ensuite laissé décanter puis on filtre le surnageant au travers du fritté. Le solvant est ensuite distillé en tube à tube au travers de ce même fritté afin de nettoyer le complexe des résidus de ligand et d'amine. Cette opération est effectuée deux fois supplémentaires. La poudre est ensuite

séchée sous vide primaire pendant une nuit à 80°C. Après séchage on obtient une fine poudre jaune.

1.2. Préparation avec greffage direct du complexe sur la silice

Un double Schlenk est chargé dans la boîte à gants avec le précurseur catalytique **(R,R)-PISA1,1,1-AIEtCl** (0,6 mmol) dissout dans 10 ml de dichlorométhane dans un compartiment, et avec de la silice (2 grammes) dans l'autre compartiment. La solution contenant le complexe est transféré *via* le fritté séparant les deux parties du montage et le mélange est agité pendant 15 heures à température ambiante. Le surnageant est alors séparé par filtration à travers le fritté dans le premier compartiment. Le dichlorométhane est ensuite transféré par distillation dans le premier compartiment contenant la silice afin de nettoyer les résidus de catalyseur non-greffé. On répète cette opération deux fois supplémentaires. La poudre ainsi obtenue est ensuite séchée sous vide secondaire (10^{-6} mmHg) pendant 6 heures à 80°C. On obtient après séchage une poudre jaune.

2. Utilisation en catalyse

Un mélange de complexe supporté (0.02 mmol), de substrat (1 mmol) et de dichlorométhane anhydre (1.5 ml) est mélangé dans un tube de Schlenck à double enveloppe pendant 30 minutes à température ambiante sous atmosphère inerte (Argon). Ensuite une solution de l'additif DMNO (0.015 mmol) est additionnée au mélange et agité de nouveau 0.5 h. Le mélange est amené à -20°C puis le trimethylsilyl cyanure (1.5 mmol) est ajouté. Après 24 h la solution est centrifugée, le surnageant est évaporé et purifié sur colonne de silice (ether de pétrole/acétate ethyle 99 :1) pour obtenir le substrat silylé qui est obtenu sous forme d'huile coloré. Les e.e. sont déterminés par GC sur une colonne Chirasil DEX CB 120. Le complexe centrifugé peut être lavé plusieurs fois au pentane et être recyclé.

Nouveaux systèmes catalytiques bifonctionnels pour la silylcyanation asymétrique

Résumé :

De nouveaux complexes alkyle d'aluminium originaux comportant des ligands chiraux potentiellement tridentates hautement modulables de type phénolato-imino-sulfonamide (PISA) ont été synthétisés et caractérisés.

D'autre part, dans une optique de développement de procédés plus propres, de nouveaux matériaux hybrides ont été préparés par immobilisation sur silice de complexes d'aluminium, d'ytterbium et de zinc sur silice.

Ces complexes chiraux moléculaires et supportés ont été utilisés en silylcyanation énantioselective des aldéhydes et des cétones en présence d'une base de Lewis. D'excellentes conversions et sélectivités ont été obtenues pour une large gamme de substrats.

Les aspects mécanistiques de ces systèmes catalytiques bifonctionnels ont également été abordés.

Disciplines : Chimie organométallique, catalyse asymétrique.

Mots clés : Catalyse asymétrique, catalyseurs homogènes et supportés, silylcyanation, cyanhydrines, acide de Lewis, double activation, systèmes catalytiques bifonctionnels, dérivés carbonylés.

New bifunctional catalytic systems for the asymmetric cyanosilylation

Abstract:

New alkyl aluminium complexes supported by potentially tridentate, highly tunable chiral ligands of the phenolato-imino-sulfonamide type (PISA) were synthesized and characterized.

In the view of developing cleaner chemical processes, new hybrid materials were prepared by immobilization of aluminum, ytterbium and zinc complexes onto silica.

These molecular and supported species have been used in enantioselective silylcyanation of aldehydes and ketones in the presence of a Lewis base. Excellent conversions and selectivities were achieved for a broad scope of substrates.

Mecanistic aspects of this type of bifunctional catalytic systems have also been studied.

Fields : Organometallic chemistry, asymmetric catalysis.

Key words : Asymmetric catalysis, homogeneous and supported catalysts, cyanosilylation, cyanohydrins, Lewis acid, double-activation, bifunctional catalytic systems, carbonyl compounds.