Catalyse avec des métalloporphyrines : oxydation asymétrique et transfert de carbènes

Hassan Srour

▶ **To cite this version:**

Hassan Srour. Catalyse avec des métalloporphyrines : oxydation asymétrique et transfert de carbènes. Autre. Université de Rennes; Université européenne de Bretagne (2007-2016), 2013. Français. NNT : 2013REN1S063 . tel-00910073

HAL Id: tel-00910073
https://theses.hal.science/tel-00910073

Submitted on 27 Nov 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre : **ANNÉE 2013**

THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Chimie

Ecole doctorale : Sciences de la Matière

présentée par

Hassan Srour

Préparée à l'unité de recherche UMR 6226 ICMV
Institut de sciences chimiques de Rennes-Ingénierie Chimique et Molécules pour le vivant
UFR Structure et Propriétés de la Matière

Catalyse avec des métalloporphyrines hydrosolubles : oxydation asymétrique et transfert de carbènes

Thèse soutenue à Rennes
le 14 octobre 2013
devant le jury composé de :

Emmanuelle SCHULZ *rapporteur*
DR CNRS, UMR CNRS 8181, PARIS XI

Bruno ANDRIOLETTI *rapporteur*
Professeur, UMR CNRS 5246, LYON 1

Yves LE MEST *examinateur*
DR CNRS, UMR CNRS 6521, BRETAGNE OCCIDENTALE

Christian BRUNEAU *examinateur*
IR CNRS, UMR CNRS 6226, RENNES 1

Gérard SIMONNEAUX *directeur de thèse*
DR CNRS, UMR CNRS 6226, RENNES 1

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire d'Ingénierie Chimique et Molécules pour le Vivant (ICMV) de l'Institut de Sciences Chimiques de Rennes de l'université de Rennes 1, UMR 6226.

Je tiens à exprimer ma plus vive gratitude à **Madame E. SCHULZ**, Directeur de recherche CNRS à l'institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO) de l'université Paris-Sud 11, et **Monsieur B. ANDRIOLETTI**, Professeur à l'université Claud Bernard Lyon 1, de m'avoir faire l'honneur d'être rapporteurs de ce travail.

Que **Monsieur Y. LE MEST**, Directeur de recherche CNRS au laboratoire de Chimie, Electrochimie Moléculaire et Chimie Analytique de l'université de Bretagne Occidentale, et **Monsieur C. BRUNEAU**, Ingénieur de Recherche CNRS au laboratoire Catalyse et Organométalliques de l'Institut de Sciences Chimiques de Rennes de l'université de Rennes 1, trouvent ici l'expression de ma plus profonde reconnaissance pour avoir voulu accepter de juger ce travail.

Je tiens à remercier **Monsieur G. SIMONNEAUX**, Directeur de Recherche CNRS au laboratoire d'Ingénierie Chimique et Molécules pour le Vivant (ICMV) de m'avoir accueilli dans son laboratoire. Je tiens à le remercier également pour ces conseils, sa disponibilité, son aide et surtout pour la patience dont il a su faire preuve à mon égard.

J'adresse également mes plus vifs remerciements à **Monsieur Paul Le Maux**, Ingénieur de Recherche université au laboratoire d'Ingénierie Chimique et Molécules pour le Vivant (ICMV). Ses nombreuses connaissances, sa rigueur scientifique, la qualité de son encadrement et sa bonne humeur quotidienne m'ont beaucoup aidé pour la réalisation de ce travail. Je tiens à le remercier tout particulièrement pour le savoir-faire qu'il m'a transmis dans la chimie des porphyrines et de la catalyse. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je remercie **Madame S. CHEVANCE**, Maître de conférences à l'université de Rennes 1 pour sa gentillesse, sa disponibilté et son aide.

Je ne voudrai pas oublier d'adresser mes plus vifs remerciements à **Monsieur A. MOSBAH**, pour ces conseils, son aide et sa bonne humeur.

Je tiens à remercier également **Joanna** et **Dominique** qui ont participé à ce travail pendant leurs stages.

J'associe également à mes remerciements, **Monsieur G. COLOMBEL** et **Madame G. TOSTIVIN** pour leur efficacité et leur disponibilité.

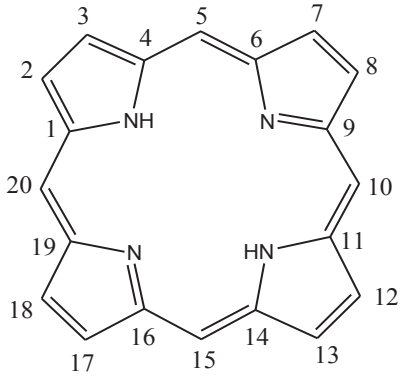
Je dédie ce mémoire de thèse à mes parents, qui ont toujours cru en moi, je les remercie pour leur amour et leur soutien constant.

Notes préliminaires

Les références bibliographiques contenues dans ce mémoire de thèse ont été réunies en fin de manuscrit.

Les modes opératoires ainsi que le descriptif des différentes techniques d'analyse utilisées sont regroupés au début des parties expérimentales.

Nomenclature des porphyrines



Les positions *meso* sont numérotées 5,10,15,20.

Les positions β-pyrroliques sont numérotées 2,3,7,8,12,13,17,18.

Abréviations

BBS	Borate Buffer Solution
Boc	*Tert*-butoxycarbonyle
CBS	Carbonate Buffer Solution
EDA	« Ethyl DiazoAcétate » ou diazoacétate d'éthyle
DAMP	Diisopropyl diazoMethylPhosphonate
DMF	*N,N*-DiMéthylFormamide
DMSO	DiMéthylSulfoxyde
Equiv.	Equivalent
GC	« Gas Chromatography »
H_2Halt	Porphyrine d'Halterman
H_2TPP	5,10,15,20-tétrakis(phényl)porphyrine
HMBC	"Heteronuclear Multiple Bond Correlation"
HMQC	"Heteronuclear Multiple Quantum Correlation"
HPLC	« High Performance Liquid Chromatography »
HR-MS	« High Resolution Mass Spectrometry »
MALDI-TOF	« Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation Time of Flight »
PBS	Phosphate Buffer Solution
PDT	Thérapie photodynamique
Rendt	Rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
t-Bu	*Tertio*-butyle
TEA	Triéthylamine
TFA	Acide trifluoracétique
THF	Tétrahydrofurane

Liste des tableaux

Tableau 1. Classement de différents oxydants selon le pourcentage en oxygène actif. 32
Tableau 2. Oxydation asymétrique des sulfures catalysée par le complexe de fer de la porphyrine d'Halterman hydrosoluble 65
Tableau 3. Epoxydation du styrène catalysée par 9SFe(Cl) en présence d'H_2O_2. 74
Tableau 4. Influence d'H_2O sur l'époxydation du styrène en présence d'H_2O_2 75
Tableau 5. Influence du pH sur l'époxydation du styrène en présence d'H_2O_2. 76
Tableau 6. Epoxydation asymétrique du styrène en présence de différents oxydants 76
Tableau 7. Influence de l'effet électronique des substrats sur l'époxydation en présence d'H_2O_2. 77
Tableau 8. Hydroxylation asymétrique des liaisons C-H catalysée par 9SFe(Cl) en présence d'H_2O_2. 79
Tableau 9. Hydroxylation asymétrique des liaisons C-H catalysée par 9SFe(Cl) en présence de $PhI(OAc)_2$. 80
Tableau 10. Influence de l'eau sur la réaction avec le styrène en présence d'H_2O_2. 81
Tableau 11. Influence du pH sur l'époxydation du styrène en présence d'H_2O_2 82
Tableau 12. Influence de la quantité d'H_2O_2 sur la réaction d'époxydation avec le styrène .. 83
Tableau 13. Epoxydation asymétrique de styrène en présence de différents oxydants 84
Tableau 14. Etude du rôle de la base dans l'époxydation asymétrique du styrène catalysée par 9SMn(Cl) en présence d'H_2O_2 avec différents substrats 85
Tableau 15. Epoxydation asymétrique de différents alcènes catalysée par 9SMn(Cl) en présence d'H_2O_2. 86
Tableau 16. Hydroxylation asymétrique de différents substrats catalysée par 9Mn(Cl) en présence d'H_2O_2. 88
Tableau 17. Effet de la proportion d'H_2O sur la réaction de sulfoxydation asymétrique catalysée par 9SMnCl en présence d'H_2O_2. 90
Tableau 18. Effet du pH sur la réaction. 91
Tableau 19. Effet de la nature et de la quantité du co-catalyseur sur la réaction. 92
Tableau 20. Effet de l'excès d'H_2O_2 sur la réaction. 93
Tableau 21. Effet de la structure et des propriétés électroniques du sulfure sur la réaction. .. 94
Tableau 22. Oxydation asymétrique du sulfure correspondant au Sulindac (10). 99

Tableau 23. Synthèse asymétrique du Modafinil et de ses dérivés catalysée par 9SFe(Cl) et 9SMn(Cl) en présence d'H_2O_2. 102
Tableau 24. Insertion du diazoacétate d'éthyle dans les liaisons N-H d'amines, catalysée par les métalloporphyrines de fer et de ruthénium. 173
Tableau 25. Insertion du diazoester fluoré (19) et du diazoester soufré (20) dans les liaisons N-H des esters aminés catalysée par FeTPP(Cl). 177
Tableau 26. Insertion du diazoester fluoré (19) et du dizoester soufré (20) dans les liaisons N-H des esters aminés catalysée par FeTPPS(Cl). 179
Tableau 27. Insertion du diazométhylphosphonate de diisopropyle (21) dans les liaisons N-H des esters aminés et de l'aniline catalysée par FeTPPS(Cl). 182
Tableau 28. Cyclopropanation asymétrique du styrène et de ses dérivés avec le diazométhylphosphonate de diisopropyle (21) catalysée par 9Fe(Cl). 185
Tableau 29. Bio-conjugaison de l'insuline..... 188

Liste des schémas

Schéma 1. Epoxydation asymétrique catalysée par le complexe de fer de Beller formé *in situ*. 35

Schéma 2. Epoxydation asymétrique catalysée par les complexes chiraux [((S,S)-pdp)$Fe^{II}(OTf)^2$]. 36

Schéma 3. Complexes chiraux de Jacobsen de type salen. 37

Schéma 4. Epoxydation asymétrique de dérivés de chromène développée par Irie *et al.* 38

Schéma 5. Epoxydation asymétrique catalysée par le complexe de manganèse de Sun *et al.* 39

Schéma 6. Oxydation de thioanisole par les complexes de fer $[FeO(pb)_4(H_2O)_2](ClO_4)_4$ et $[Fe(pb)_2(CH_3CN)_2](ClO_4)_2$. 42

Schéma 7. Oxydation asymétrique de sulfures développée par Bolm *et al.* 42

Schéma 8. Oxydation asymétrique de sulfures dans l'eau développée par Egami et Katsuki. 44

Schéma 9. Préparation du ligand diimine. 45

Schéma 10. Hydroxylation asymétrique développée par Fontecave *et al.* 47

Schéma 11. Mécanisme proposé pour la formation de l'aldéhyde comme sous-produit. 50

Schéma 12. Les deux complexes de ruthénium de la porphyrine homochirale développée par Le Maux *et al.* 64

Schéma 13. Réaction de sulfoxydation par H_2O_2 catalysée par la métalloporphyrine d'Halterman hydrosoluble 65

Schéma 14. Synthèse du (1S,4R,5R,8S)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1,4 :5,8-diméthanoantracène-9-carboxaldéhyde. 68

Schéma 15. Synthèse de la porphyrine d'Halterman. 69

Schéma 16. Sulfonation de la porphyrine d'Halterman 69

Schéma 17. Insertion du fer dans la porphyrine d'Halterman sulfonée. 71

Schéma 18. Insertion du manganèse dans la porphyrine chirale 9S. 71

Schéma 19. Epoxydation du styrène catalysée par 9SFe(Cl) en présence d'H_2O_2 74

Schéma 20. Réaction d'hydroxylation de l'éthylbenzène catalysée par 9SFeCl en présence d'H_2O_2. 79

Schéma 21. Epoxydation du styrène catalysée par 9SMn(Cl) en présence d'H_2O_2 81

Schéma 22. Réaction d'hydroxylation des liaisons C-H catalysée par 9SMn(Cl). 87

Schéma 23. Réaction d'oxydation des sulfures catalysée par 9SMn(Cl). 89

Schéma 24. Oxydation asymétrique de l'intermédiaire (10) selon la méthode de Kagan..... 97
Schéma 25. Oxydation asymétrique du sulfure de Sulindac catalysée par 9SMn(Cl) et 9SFe(Cl) en présence d'H_2O_2..... 98
Schéma 26. Synthèse du sulfure correspondant au Modafinil (15) et ses dérivés..... 102
Schéma 27. Mécanisme proposé pour la racémisation de l'époxyde. 106
Schéma 28. Mécanisme possible pour le transfert d'oxygène avec H_2O_2 catalysé par les porphyrines de fer..... 106
Schéma 29. Mécanisme proposé par Groves pour la formation du complexe [trans(dioxo)$Mn^{(V)}$]$^-$ (C)..... 111
Schéma 30. Les différents réactifs utilisés pour modifier le groupement thiolate de la cystéine..... 143
Schéma 31. Réactifs utilisés pour la modification des fonctions amines des protéines. 145
Schéma 32. Modification du lysozyme développée par McFarland *et al.*..... 146
Schéma 33. Modification de l'insuline par les cétènes développée par Che *et al.*..... 146
Schéma 34. Méthodes développées pour la modification de la tyrosine. 147
Schéma 35. La méthode développée par Tilley *et al.* pour la modification de la chimotrypsinogène. 148
Schéma 36. Insertion des amines primaires dans les résidus glutamine..... 149
Schéma 37. Synthèse des diazocétones par transfert du groupement diazo à partir du diazométhane..... 149
Schéma 38. Synthèse de 6β-phénylacétamido-1-oxabisnorpenicillate: un exemple important de la réaction d'insertion N-H dans sa version intramoléculaire. 150
Schéma 39. L'étape clé de la synthèse asymétrique d'un dérivé de l'alanine développée par Kagan et Nicoud..... 151
Schéma 40. Le premier exemple de la catalyse asymétrique de la réaction d'insertion N-H. 152
Schéma 41. Réaction d'insertion N-H catalysée par les complexes chiraux de cuivre et d'argent..... 153
Schéma 42. Synthèse asymétrique des dérivés d'esters aminés développée par Zhou *et al.* 153
Schéma 43. Le premier exemple de la réaction d'insertion N-H catalysée par une porphyrine de ruthénium..... 155

Schéma 44. Compétition entre la réaction de cyclopropanation et la réaction d'insertion N-H. 155
Schéma 45. Cyclisation du DON en présence de Ru(CO)TPPS. 155
Schéma 46. Formation des produits de mono et de double insertion. 157
Schéma 47. Formation d'ylure proposée par Gross *et al.* 157
Schéma 48. Mécanisme proposé par Woo *et al.* 158
Schéma 49. Insertion des diazos dans la liaison O-H de l'eau. 159
Schéma 50. Insertion des diazos dans les liaisons O-H du méthanol. 159
Schéma 51. Bio-conjugaison des résidus tryptophane catalysée par $Rh_2(OAc)_4$. 160
Schéma 52. Bio-conjugaison des protéines catalysée par des métallo-peptides. 161
Schéma 53. Transfert de carbènes dans l'eau catalysé par RuII(4-Glc-TPP)(CO). 162
Schéma 54. Insertion du ruthénium dans la tétraphénylporphyrine. 163
Schéma 55. Insertion du fer dans la tétraphénylporphyrine. 164
Schéma 56. Sulfonation de H_2TPP. 165
Schéma 57. Insertion du ruthénium dans la porphyrine sulfonée. 167
Schéma 58. Insertion du fer dans la H_2TPPS. 169
Schéma 59. Les différentes étapes de la synthèse des diazoesters fluorés (19) et soufrés (20). 170
Schéma 60. Préparation du diazométhylphosphonate de diisopropyle (21). 172
Schéma 61. Réaction d'insertion du diazoacétate d'éthyle dans les liaisons N-H des esters aminés. 173
Schéma 62. Insertion du diazoacétate d'éthyle dans la liaison N-H de l'amine secondaire. 174
Schéma 63. Insertion des diazoesters fluorés (19) et soufrés (20) dans les liaisons N-H des esters aminés. 177
Schéma 64. Synthèse d'aminophosphonates catalysée par l'acétate de rhodium. 180
Schéma 65. Réaction d'insertion du diazométhylphosphonate de diisopropyle dans les liaisons N-H des esters aminés. 181
Schéma 66. Cyclopropanation asymétrique du styrène et de ses dérivés avec le diazométhylphosphonate de diisopropyle catalysée par 9Fe(Cl). 184
Schéma 67. Réaction de l'insuline bovine avec les réactifs diazos catalysée par FeTPPS(Cl). 187

Schéma 68. Mécanisme possible pour la réaction d'insertion des diazoesters dans les liaisons N-H des esters aminés catalysée par les porphyrines de fer. 194

Liste des figures

Figure 1. Ligand chiral dérivé de base de Schiff. 35
Figure 2. Complexes chiraux de fer développés par Wu *et al.* 36
Figure 3. Complexe chiral de manganèse de type pentadentate dihydrosalene. 38
Figure 4. Les deux types de liquides ioniques utilisés comme solvant en époxydation de 6-cyano-2,2-diméthylchromène. 39
Figure 5. Catalyseurs chiraux de manganèse développés par Ottenbacher *et al.* 40
Figure 6. Complexes macrocycliques chiraux de manganèse dérivés de salen. 41
Figure 7. Structure de Sulindac 43
Figure 8. Ligands chiraux développés à partir de base de Schiff utilisés en sulfoxydation asymétrique. 44
Figure 9. Complexes chiraux de manganèse de type de salen utilisés en sulfoxydation asymétrique. 45
Figure 10. Catalyseur de manganèse supporté développé par Zhang *et al.* 46
Figure 11. Premières métalloporphyrines chirales utilisées en catalyse d'époxydation par les iodosylarènes. 49
Figure 12. Porphyrine de type « vaulted binaphthyl » synthétisée par Groves et Viski. 50
Figure 13. Porphyrine de fer « chiral Wall » développée par Salvadori *et al.* 51
Figure 14. Les deux isomères de la métalloporphyrine « Twin coronet » synthétisée par Naruta *et al.* 52
Figure 15. Complexe de fer de la porphyrine binaphtyle développée par Rose *et al.* 52
Figure 16. Complexe de fer de la porphyrine chirale de symétrie D_4 développé par Nakagawa *et al.* 53
Figure 17. Le complexe de fer de la porphyrine chirale de symétrie C_2 synthétisé par Chiang *et al.* 55
Figure 18. Porphyrine chirale de manganèse utilisée par O'Malley et Kodadeck pour l'époxydation asymétrique. 56
Figure 19. Complexe de manganèse de la porphyrine « picnic bascket » synthétisé par Collman *et al.* 57
Figure 20. Les porphyrines threitols synthétisées par Collman *et al.* 58
Figure 21. Pophyrines chirales bis-pontées de manganèse de symétrie D_2. 58

Figure 22. Complexe de manganèse de la porphyrine d'Halterman de symétrie D_4 59
Figure 23. Complexe de manganèse de la porphyrine chirale de symétrie D_4 développée par Kodadek *et al.* 60
Figure 24. Porphyrines chirales de manganèse développées par l'équipe de Momenteau. 60
Figure 25. Catalyseurs chiraux supportés synthétisés par l'équipe de Simonneaux 62
Figure 26. Complexe de fer de la porphyrine d'Halterman hydrosoluble..... 64
Figure 27. Structure de l'aldéhyde d'Halterman 67
Figure 28. Spectre UV-Visible de la pophyrine d'Halterman 9S et de la métalloporphyrine de manganèse 9SMn(Cl). 72
Figure 29. Spectre de masse de la porphyrine hydrosoluble de manganèse 9SMn(Cl) en mode négatif. 73
Figure 30. Oxydation destructive de la métalloporphyrine pendant la réaction..... 93
Figure 31. Structure du Sulindac. 96
Figure 32. Chromatogramme HPLC du Sulindac obtenu après estérification. 99
Figure 33. Structures du Modafinil (18), de l'acide Modafinique et de l'ester méthylique du Modafinil (DMSAM). 100
Figure 34. Evolution du spectre UV-Visible de la porphyrine 9SMn(Cl) après traitement par H_2O_2 dans l'eau (pH 14)..... 109
Figure 35. Evolution du spectre UV-Visible de la porphyrine 9Mn(Cl) après traitement par H_2O_2 dans l'acétonitrile. 110
Figure 36. Bromomaléimide biotinylé utilisé par Caddik *et al.* 144
Figure 37. Complexe (Rh)TPP(I). 154
Figure 38. Porphyrines et corroles de fer utilisées par Gross *et al.* 156
Figure 39. Spectres UV-Visible de la H_2TPPS (1) et de la RuTPPS(CO) (2)..... 168
Figure 40. Spectre HMBC ^{1}H-^{13}C du produit d'insertion (22) obtenu lors du couplage entre le diazoacétate d'éthyle et l'ester méthylique du tryptophane. 175
Figure 41. Chromatogrammes HPLC du produit d'insertion N-H de la phénylalanine sous forme racémique (A) et sous forme optiquement pure (B). 176
Figure 42. Spectre HMBC ^{1}H-^{13}C du produit d'insertion N-H (34) obtenu lors du couplage entre le diazo soufré et l'ester méthylique de la tyrosine. 178
Figure 43. Le premier exemple de la réaction d'insertion d'un diazophosphonate dans les liaisons N-H..... 180

Figure 44. Structure générale des N-(phosphonométhyl)acides aminés. 181
Figure 45. Structures de 9Fe(Cl) et de 9Ru(CO)..... 183
Figure 46. Structure primaire de l'insuline bovine..... 186
Figure 47. Spectres MALDI-TOF de l'insuline modifiée par EDA (A) et par le diazo fluoré (B)..... 189
Figure 48. Spectre RMN ^{1}H de l'insuline modifiée par EDA (rouge) et de l'insuline non modifiée (bleu). 190
Figure 49. Spectres de masse (MS-MS) de l'insuline modifiée (A) et de l'insuline non modifiée (B) 190

Sommaire

Introduction Générale 21
Chapitre 1: Oxydation asymétrique catalysée par des métalloporphyrines hydrosolubles (Fe, Mn) 27

I. Introduction 29
A. Peroxyde d'hydrogène 31
1. Activation 31
2. Avantages du peroxyde d'hydrogène 31
3. Difficultés lors de l'utilisation du peroxyde d'hydrogène 32
4. Réactions d'oxydation asymétrique avec H_2O_2 catalysées par des systèmes catalytiques non héminiques. 34
B. Oxydation asymétrique catalysée par des complexes porphyriniques chiraux de fer et de manganèse 47
1. Oxydation par les métalloporphyrines chirales de fer 48
2. Oxydation par les métalloporphyrines chirales de manganèse 55
3. Oxydations asymétriques catalysées par des métalloporphyrines chirales étudiées antérieurement au laboratoire 61

II. Résultats 66
A. Synthèse des complexes porphyriniques chiraux 66
1. Synthèse d'un aldéhyde chiral C_2 67
2. Synthèse de la porphyrine chirale d'Halterman 69
3. Sulfonation de la porphyrine d'Halterman 69
4. Métallation de la porphyrine d'Halterman sulfonée 70
B. Oxydation asymétrique catalysée par la porphyrine de fer hydrosoluble 9SFe(Cl) en présence d'H_2O_2 comme oxydant 73
1. Epoxydation asymétrique des oléfines 73
2. Hydroxylation asymétrique des liaisons C-H par H_2O_2 catalysée par la métalloporphyrine de fer hydrosoluble 9SFe(Cl) 78
C. Oxydation asymétrique catalysée par la porphyrine de manganèse hydrosoluble 9SMn(Cl) en présence d'H_2O_2 comme oxydant 80
1. Epoxydation asymétrique d'oléfines 80
2. Hydroxylation asymétrique des liaisons C-H par H_2O_2 catalysée par la métalloporphyrine de manganèse hydrosoluble 9SMn(Cl) 86
3. Oxydation asymétrique de sulfures catalysée par la métalloporphyrine de manganèse hydrosoluble 9SMn(Cl) en présence d'H_2O_2 88
D. Application de la réaction d'oxydation asymétrique de sulfures : synthèse de médicaments 95
1. Sulindac 96
2. Modafinil 100

III. Discussion 104
A. Bilan 104
B. Mécanismes possibles 106
1. Le complexe du fer 106
2. Le complexe du manganèse. 108

IV. Conclusion 112

V. Partie expérimentale 113

Chapitre 2 : Transfert de carbènes catalysé par des métalloporphyrines hydrosolubles : bio-conjugaison de l'insuline 139

I. Introduction 141
A. Revue bibliographique 142
1. Modification régiosélective des protéines avec des agents autres que les métallo-carbènes 142
B. Modification régiosélective des protéines par des métallo-carbènes 149
1. Réaction d'insertion N-H 149
2. Bio-conjugaison des protéines par des métallo-carbènes 160

II. Résultats 163
A. Préparation des catalyseurs 163
1. Préparation des complexes porphyriniques non solubles dans l'eau 163
2. Préparation des complexes porphyriniques solubles dans l'eau 164
B. Préparation des composés diazos 169
1. Synthèse du diazoester fluoré et du diazoester soufré 170
2. Synthèse du diazométhylphoshonate de diisopropyle 171
C. Réactions catalytiques 172
1. Diazoacétate d'éthyle 172
2. Diazoester soufré et diazoester fluoré 176
3. Diazométhylphosphonate de diisopropyle 179
4. Application de la réaction d'insertion N-H : bio-conjugaison régiosélective de l'insuline 186

III. Discussion 192
A. Bilan 192
B. Mécanisme possible 193

IV. Conclusion 195

V. Partie expérimentale 196

Conclusion Générale 226

Introduction Générale

La mission centrale de la « chimie verte » est d'inventer de nouveaux procédés non polluants pour remplacer des technologies peu favorables à l'environnement. L'industrie adopte également ces nouveaux procédés car souvent ils diminuent le coût de la production dû au traitement des produits secondaires polluants.[1] Des progrès significatifs ont déjà été obtenus, mais beaucoup à ce jour reste à faire. Quelques principes de « bon sens » de pratique en chimie qui ont été décrits par Anastas et Kirchhoff[2] comme les « 12 principes de chimie verte » servent souvent de références.

La catalyse est l'un des piliers de la chimie verte[3] (principe N°9 : « Du fait de leur efficacité supérieure, favoriser l'utilisation de réactifs catalytiques les plus sélectifs possible »). On utilisera ainsi des métaux tels que le fer et le manganèse qui ne sont pas trop toxiques. Ce procédé de transformation, la catalyse, est à la base de la chimie verte moderne car il permet d'augmenter l'efficacité de la réaction et de limiter ainsi la quantité de déchets produits. Aujourd'hui les chimistes cherchent à développer de nouveaux catalyseurs et des procédés catalytiques toujours plus propres et plus respectueux de l'environnement. Ces propriétés environnementales ont motivé ce travail de thèse.

L'utilisation du peroxyde d'hydrogène comme oxydant entre également dans ce domaine de chimie verte.[4] Dans les cas les plus favorables, l'oxydation conduit à l'insertion d'un atome d'oxygène dans le substrat et à la formation d'eau (principe N°2 : « Economie d'atomes : concevoir les synthèses de manière à maximiser l'incorporation des matériaux utilisés au cours du procédé dans le produit final »). La catalyse hétérogène asymétrique a déjà été développée au laboratoire,[5] offrant ainsi la possibilité de recyclage des catalyseurs. Cependant, les réactions d'oxydation avaient été effectuées avec des oxydants tels que le iodosylbenzène et des oxydes de pyridine, qui sont peu en accord avec les principes de chimie verte, les produits secondaires formés étant le iodobenzène et la pyridine, respectivement. Dans le cadre de cette thèse, nous développerons l'utilisation du peroxyde d'hydrogène qui semble mieux adaptée à cette notion d'environnement.

Les réactions chimiques dans l'eau[6] sont essentielles pour la bio-conjugaison des protéines. En 1997, notre laboratoire a mis en évidence pour la première fois l'utilisation des porphyrines chirales du ruthénium en cyclopropanation asymétrique avec le diazoacétate d'éthyle.[7] La possibilité de transfert de carbènes dans l'eau ayant déjà été démontrée par Irène

Nicolas dans le cas d'une thèse de doctorat,[8] son extension pour la modification des esters aminés et des protéines a pu ainsi être envisagée favorablement.

Ces trois aspects seront les trois piliers de la thèse qui sera divisée en deux chapitres.

Le premier chapitre sera centré sur l'oxydation asymétrique catalysée par des porphyrines chirales de fer et de manganèse hydrosolubles en présence d'eau. Pour répondre à l'aspect chimie verte, l'oxydant utilisé sera le peroxyde d'hydrogène. Comme possible application, des précurseurs de médicaments seront utilisés comme substrats (Sulindac, Modafinil) lors de réactions de sulfoxydations asymétriques.

Le transfert catalytique de carbènes pour la bio-conjugaison des acides aminés et des protéines, et pour la cyclopropanation asymétrique des oléfines sera développé dans le second chapitre. La bio-conjugaison est une technique qui est souvent utilisée pour améliorer la biodisponibilité des médicaments.[9] Elle est souvent associée à la modification chimique des acides aminés dans les protéines. Une application à la bio-conjugaison de l'insuline sera développée dans ce chapitre.

Ce travail de thèse a fait l'objet de trois publications et de deux revues, l'une sur la catalyse avec les métalloporphyrines hydrosolubles et l'autre sur l'oxydation asymétrique avec H_2O_2 comme oxydant.

Recent Advances in Catalysis by Water-Soluble Metalloporphyrins
G. Simonneaux, P. Le Maux, S. Chevance and H. Srour**.** Handbook of Porphyrin Science, **2012**, *21*, 377-410.

Enantioselective Manganese-Porphyrin-Catalyzed Epoxidation and C-H hydroxylation with Hydrogen Peroxide in Water/Methanol Solutions
H. Srour, P. Le Maux and G. Simonneaux. Inorg. Chem., **2012**, *51*, 5850-5856.

Enantioselective water-soluble iron-porphyrin-catalyzed epoxidation with aqueous hydrogen peroxide and hydroxylation with iodobenzene diacetate
P. Le Maux, H. Srour and G. Simonneaux. Tetrahedron, **2012**, *68*, 5824-5828.

Asymmetric oxidation of sulfides by hydrogen peroxide catalyzed by chiral manganese porphyrins in water/methanol solution

H. Srour, J. Jalkh, P. Le Maux, S. Chevance, M. Kobeissi, G. Simonneaux. J. Mol. Catal. A: Chem., **2013**, *370*, 75–79.

Metal catalyzed asymmetric oxidation by hydrogen peroxide.

H. Srour, P. Le Maux, S. Chevance, G. Simonneaux. Coord. Chem. Rev., **2013**, *257*, 3030-3050.

Chapitre 1: Oxydation asymétrique catalysée par des métalloporphyrines hydrosolubles (Fe, Mn)

I. Introduction

Les réactions d'oxydation font partie des transformations les plus importantes en chimie organique. Dans la plupart des cas, elles nécessitent l'emploi d'oxydants inorganiques en quantité stœchiométrique générant de grands volumes de déchets hautement polluants comme les sels de métaux générés par l'utilisation de dérivés de Cr(VI) ou de Mn(VII) ou les oxydes d'azote libérés suite à l'utilisation de HNO_3, ainsi que des conditions réactionnelles assez « dures » (température et pression élevées).[10]

Afin de satisfaire au mieux les nouvelles réglementations de plus en plus strictes sur la pollution industrielle, il devient urgent de développer des méthodes d'oxydation alternatives permettant l'utilisation d'oxydants moins toxiques et plus économiques comme O_2 ou H_2O_2.

Dans ce cadre, l'oxydation asymétrique catalysée par des complexes chiraux de métaux de transition associés à H_2O_2 comme oxydant « vert » constitue la façon idéale pour générer des liaisons C─O ou S─O d'une manière stéréosélective permettant d'obtenir des époxydes, des alcools et des sulfoxydes optiquement actifs.

Les cytochromes P450 sont capables de catalyser les réactions d'oxygénations asymétriques grâce à l'environnement chiral créé par les acides aminés du site actif de cette enzyme. Ces enzymes utilisent O_2 comme source d'oxygène en présence d'un cofacteur (NAD(P)H) **(Equation 1)**. Cependant, vu la difficulté d'isoler les sites actifs d'enzymes pour étudier leurs mécanismes d'action, des modèles ont été développés, notamment des métalloporphyrines synthétiques. Associés à H_2O_2 comme oxydant, ces modèles devront mimer *in vitro* les cytochromes P450. Avec cette démarche, la conception et la synthèse de nouveaux complexes chiraux capables de transférer un atome d'oxygène aux substrats organiques n'ont cessé de se développer.

$$RH + O_2 + NAD(P)H + H^+ \xrightarrow{\text{Cytochrome P450}} ROH + H_2O + NAD(P)^+$$

Equation 1. Oxydation des liaisons C-H par le cytochrome P450

Etant donné qu'elles représentent un bon modèle et qu'elles ont une activité intéressante en oxydation d'hydrocarbures, de nombreuses métalloporphyrines chirales synthétiques ont été

étudiées pour réaliser des réactions d'oxydation régio- et stéréosélectives. Ces systèmes ont fait l'objet de nombreuses revues.[11] Les oxydants classiques sont l'iodosobenzène et les hypochlorites, utilisés souvent avec les porphyrines de manganèse et le N-oxyde de dichloropyridine associé aux porphyrines de ruthénium.

Avec la perspective de développer une chimie plus respectueuse de l'environnement, de nombreux efforts se sont concentrés sur la préparation de catalyseurs chiraux stables et efficaces en présence d'H_2O_2 comme oxydant.

Dans cette introduction, on présentera une revue bibliographique sur l'activation d'H_2O_2, ses avantages et ses inconvénients. Puis on développera quelques exemples d'application avec les systèmes catalytiques non héminiques de fer et de manganèse associés à H_2O_2 comme oxydant dans le cadre des réactions d'oxydation asymétrique : l'époxydation, l'hydroxylation et la sulfoxydation. Enfin, on présentera les différents systèmes porphyriniques chiraux utilisés comme catalyseurs pour l'oxydation asymétrique.

A. Peroxyde d'hydrogène

1. Activation

Pour réaliser des réactions d'oxydation asymétrique, le peroxyde d'hydrogène peut être activé par plusieurs méthodes. L'activation nucléophile, en utilisant comme catalyseurs chiraux des poly-L-acides aminés, découverte par Julia et Colonna au début des années 1980, a été largement appliquée pour l'époxydation de cétones α,β-insaturées.[12] L'époxydation d'aldéhydes α,β-insaturés et d'énones cycliques en utilisant des amines chirales a été récemment décrite dans les solvants organiques[12a,13] et dans l'eau[14] comme solvant.

L'activation électrophile peut être également envisagée, cela est effectué par un acide de Lewis (BF_3)[15] ou par un acide de Brønsted.[16] Des acides phosphoriques chiraux ont été utilisés comme catalyseurs pour réaliser la sulfoxydation asymétrique du thioanisole et de ses dérivés avec des excès énantiomériques très elevés.[16a] Comme application de ce système, la synthèse du Sulindac optiquement actif a été effectuée avec 99% ee.

La catalyse par les complexes de métaux de transition[17] est une méthode très efficace pour l'oxydation de substrats organiques. La combinaison d'un oxydant vert comme H_2O_2, avec une quantité catalytique d'un métal relativement non toxique et facilement accessible comme le fer ou le manganèse, a trouvé des applications dans le domaine pharmaceutique.

2. Avantages du peroxyde d'hydrogène

L'efficacité d'un processus chimique est déterminée par plusieurs facteurs : la conversion, le rendement chimique, la sélectivité, mais aussi par le principe d'économie d'atome établit par Trost en 1991.[18] En d'autres mots, le meilleur processus chimique pour la formation d'un produit est celui qui produit le moins possible de sous-produits.

Dans le cadre des réactions d'oxydation, l'oxydant le plus efficace est celui qui contient la plus grande proportion massique en oxygène susceptible d'être transférée au substrat. Le tableau ci-dessous présente les différents oxydants classés selon le pourcentage massique en oxygène actif et le sous-produit formé lors de la réaction.[10]

Tableau 1. Classement de différents oxydants selon le pourcentage en oxygène actif.[10]

Oxydant	Pourcentage massique en oxygène actif	Sous-produit
O_2	100	Rien ou H_2O
O_2/réducteur	50	H_2O
H_2O_2	47	H_2O
N_2O	36,4	N_2
O_3	33,3	O_2
$KMnO_4$	30,4	Sels de Mn^{II}
HNO_3	25	NO_X
CrO_3	24	Sels de Cr^{III}
NaOCl	21,6	NaCl
*t*BuOOH	17,8	*t*BuOH
$C_5H_{11}NO_2$ (NMO)	13,7	$C_5H_{11}NO$ (NMM)
$KHSO_5$	10,5	$KHSO_4$
*m*CPBA	9,3	*m*ClC_6H_4COOH
$NaIO_4$	7,5	$NaIO_3$
PhIO	7,3	PhI

Après O_2, qui est capable de transférer deux atomes[19] ou le plus souvent un atome d'oxygène au substrat avec la formation d'un équivalent d'H_2O, le peroxyde d'hydrogène est l'oxydant idéal pour réaliser les réactions d'oxydation. Il possède le pourcentage massique le plus élevé en oxygène actif (47%) parmi tous les autres oxydants. L'oxydant le plus utilisé en chimie organique (PhIO) est classé en dernier avec seulement 7,3% en masse d'oxygène actif. Comme le montre le tableau, le seul sous-produit formé lors de la réaction avec H_2O_2 est l'eau. Par contre, les autres oxydants produisent dans la plupart des cas, des sous-produits toxiques et nocifs à l'environnement en quantités stœchiométriques. De plus, le peroxyde d'hydrogène est relativement moins cher que les autres oxydants et il est commercialisé sous plusieurs formes.

3. Difficultés lors de l'utilisation du peroxyde d'hydrogène

L'une des difficultés les plus rencontrées lors de l'utilisation d'H_2O_2 avec les complexes de métaux de transition est la réaction de catalase qui peut être en compétition avec la réaction d'oxygénation désirée. Dans cette réaction, deux molécules d'H_2O_2 réagissent ensemble pour donner deux molécules d'eau et une molécule d'oxygène **(Equation 2).**

$$2\ H_2O_2 \xrightarrow{\text{métallopophyrine}} 2\ H_2O + O_2$$

Equation 2. Réaction de catalase

D'autre part, l'un des problèmes sérieux qui a fait d'H_2O_2 un oxydant peu utilisé avec les systèmes métalloporphyriniques comme catalyseurs, est la rupture homolytique des espèces hydroperoxo-métalliques (M-O-O-H). Cette rupture génère des radicaux hydroxyles dans le milieu réactionnel. Ces radicaux très réactifs peuvent attaquer les ligands les plus inertes et conduisent à leur destruction. Pour cela, H_2O_2 est considéré comme un oxydant plus agressif que PhIO ou les hypochlorites.

Pour résoudre ce problème, plusieurs modifications ont été effectuées sur le macrocycle dans le cas des porphyrines par l'introduction de groupements électro-attracteurs comme les halogènes afin d'augmenter leur résistance à la dégradation oxydative.[20] D'autre part, des co-catalyseurs comme l'imidazole et autres bases ont été utilisés comme ligand axial[21] pour favoriser la rupture hétérolytique des espèces hydroperoxo-métalliques (M-O-O-H). Le challenge devient plus sérieux avec les substrats moins réactifs, comme dans le cas de la réaction d'activation des liaisons C-H.

Le caractère hydrophile du peroxyde d'hydrogène, au contraire de la plupart des substrats organiques qui sont plutôt hydrophobes, a conduit plusieurs auteurs à décrire des réactions d'oxydation dans des solvants ayant un caractère amphiphilique, comme l'acétonitrile ou les alcools. En 2003, l'équipe de Noyori[22] emploie un agent de transfert de phase, l'hydrogénosulfate de méthyltrioctylammonium [$CH_3(n\text{-}C_8H_{17})_3N^+HSO_4^-$] pour effectuer des réactions d'oxydation avec H_2O_2 dans un système biphasique, une phase aqueuse où H_2O_2 est solubilisé et une phase organique contenant le substrat et le catalyseur. Un tel problème peut être résolu par l'emploi d'un catalyseur hydrosoluble où la réaction peut avoir lieu dans un milieu homogène. Ceci devrait favoriser la réaction du catalyseur avec H_2O_2 et la formation de l'intermédiaire catalytique.

Pour cela, l'emploi d'un catalyseur efficace et approprié et le choix de meilleures conditions de la réaction sont des facteurs clés pour réaliser une réaction d'oxydation avec le peroxyde d'hydrogène.

4. Réactions d'oxydation asymétrique avec H_2O_2 catalysées par des systèmes catalytiques non héminiques.

Ces dernières années, de nombreux efforts se sont concentrés sur le développement de catalyseurs fonctionnant avec une large économie d'atome, une efficacité, une stéréo- et une chimio-sélectivité importante. Dans ce domaine, le peroxyde d'hydrogène (ou l'eau oxygénée) en tant qu'oxydant a été l'objet de nombreuses études. Dans cette partie, nous allons décrire une liste non-exhaustive de catalyseurs non porphyriniques de manganèse et de fer associés à H_2O_2 dans le cadre des trois réactions d'oxydation asymétrique: l'époxydation, la sulfoxydation et l'hydroxylation.

a. Epoxidation

Les époxydes chiraux sont des composés ayant une grande importance comme intermédiaires en synthèse organique.[17,23] Ils peuvent par une simple ouverture stéréospécifique du cycle, donner accès à des molécules bifonctionnelles. Ils sont présents également dans plusieurs molécules bioactives et produits naturels.[24] Leur synthèse a fait l'objet de nombreux efforts.[23,25] La synthèse d'époxydes chiraux par catalyse avec des complexes chiraux de métaux de transition constitue une méthode très efficace. Associés à un oxydant vert comme H_2O_2, de nombreux métaux (Mn, Fe, Ti, Ru, Pt, Nb, Rh…)[17,26] liés à différents types de ligands chiraux peuvent réaliser ces réactions.

i. Catalyseurs de fer

Le fer est l'un des métaux les plus abondants dans l'écorce terrestre. Il est l'un des moins chers et des moins toxiques. Au cours de la dernière décennie, le nombre de travaux développant la catalyse asymétrique par des complexes chiraux de fer a cru d'une manière exponentielle.[27]

Beller *et al.* ont développé une nouvelle méthode[28] pour oxyder les alcènes aromatiques, cette méthode biomimétique consiste en l'utilisation du trichlorure de fer hexahydraté ($FeCl_3,6H_2O$), de l'acide pyridine-2,3-dicarboxylique, et des ligands de type éthylènediamine substitués par des groupements chiraux de type (N-arènesulfonyl-N'-benzyl) **(Schéma 1).**

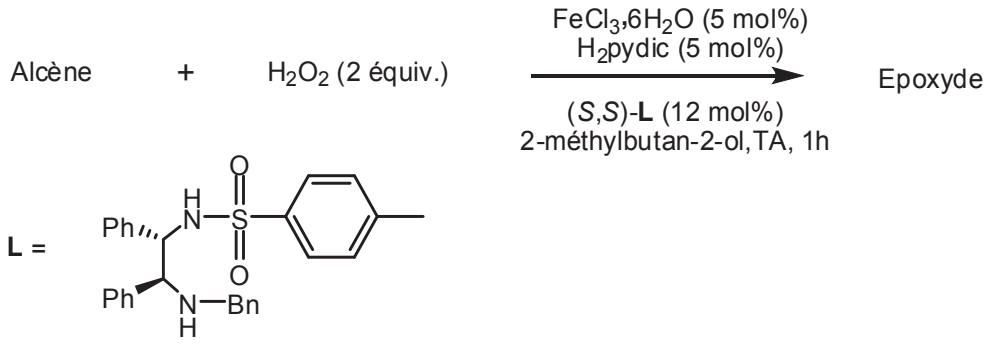


Schéma 1. Epoxydation asymétrique catalysée par le complexe de fer de Beller formé *in situ*.[28a]

L'oxydation asymétrique des dérivés du styrène, effectuée avec ce système, donne des rendements élevés mais les excès énantiomériques sont plutôt faibles. Ils varient entre 8 et 26% en fonction du ligand utilisé et des conditions de la réaction. L'excès énantiomérique augmente dans le cas d'alcènes ayant des substituants plus volumineux comme le *trans*-stilbène et ses dérivés. En utilisant 4 équivalents d'H_2O_2 et en baissant la température de la réaction, l'excès énantiomérique atteint 97%.

Plus récemment, l'époxydation asymétrique d'oléfines a été réalisée par l'utilisation d'un nouveau complexe de fer(III) généré *in situ* par des amines primaires chirales dérivées de base de Schiff **(Figure 1)** en utilisant H_2O_2 comme oxydant.[29] Dans le cas du *trans*-stilbène et de ses dérivés, des rendements élevés (> 84%) et des excès énantiomériques atteignant 30% ont été obtenus.

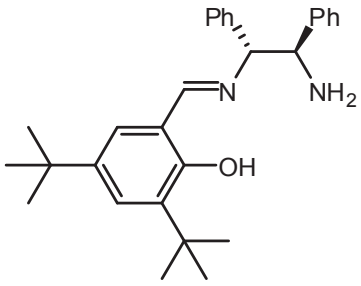


Figure 1. Ligand chiral dérivé de base de Schiff.[29]

Un autre catalyseur du fer avec des bipyrrolidines chirales comme ligands [((*S,S*)-pdp)$Fe^{II}(OTf)_2$] est developpé par Bryliakov *et al.*.[30] Ce système catalyse l'époxydation asymétrique de différentes oléfines avec H_2O_2 comme oxydant en présence de dérivés d'acides carboxyliques comme additifs avec une grande efficacité (TON >1000) et sélectivité (100%), et une bonne énantiosélectivité (> 86% ee) **(Schéma 2).**

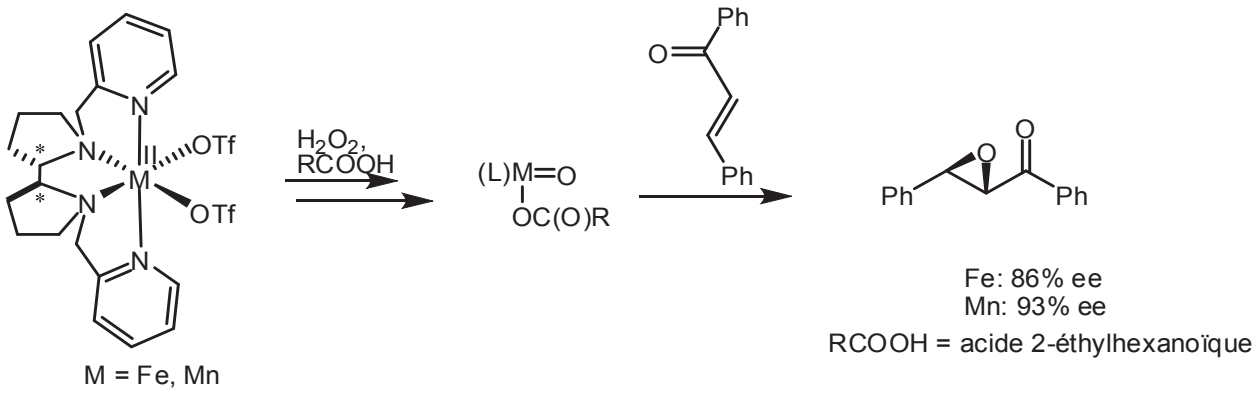


Schéma 2. Epoxydation asymétrique catalysée par les complexes chiraux [((*S,S*)-pdp)$Fe^{II}(OTf)_2$].[30]

L'énantiosélectivité augmente avec l'accroissement de l'encombrement stérique de l'acide carboxylique utilisé comme additif. En se basant sur les études effectuées par la spectroscopie de résonance paramagnétique électronique (RPE) et sur les taux d'énantiosélectivité, des espèces oxo-fer(V) de type $[((S,S)\text{-pdp})Fe^{V}{=}O(OCOR)]^{2+}$ (R = alkyle) ont été proposées pour être les espèces intermédiaires actives responsables du transfert d'oxygène.[30]

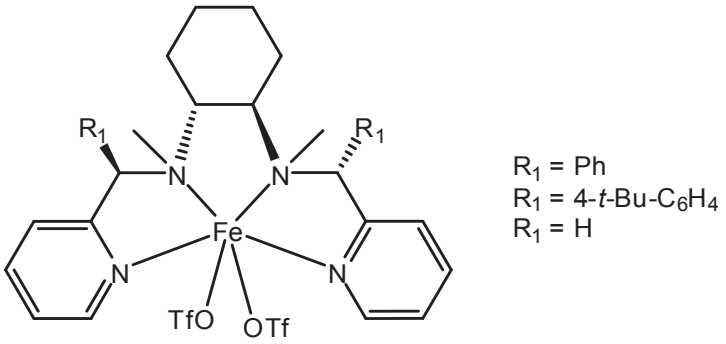


Figure 2. Complexes chiraux de fer développés par Wu *et al.*[31]

Wu *et al.*[31] se sont intéressés aux complexes de fer chiraux bio-inspirés avec des ligands de type N_4 à base de l'éthylènediamine **(Figure 2).** L'utilisation de ces ligands a permis d'obtenir des valeurs d'énantiosélectivité (87% ee) jamais atteintes en époxydation asymétrique de cétones α,β-insaturées en utilisant le peroxyde d'hydrogène comme oxydant.

Suite à des tests d'époxydation réalisés en présence d'eau marquée à l'oxygène ^{18}O, les auteurs ont mis en évidence un intermédiaire catalytique ayant H_2O comme ligand. Cette

étape précède la génération de l'intermédiaire catalytique actif. Ainsi, l'espèce LFe(V)=O a été proposée comme intermédiaire actif pour ce système catalytique.[31]

ii. Catalyseurs de manganèse

Les groupes de Jacobsen[32] et de Katsuki[33] ont été les premiers à étudier l'époxydation asymétrique des oléfines non fonctionnalisées catalysée par des complexes de manganèse de type salen.

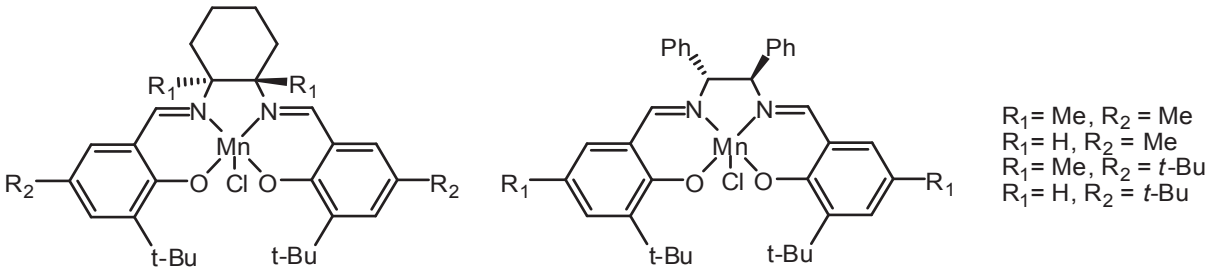


Schéma 3. Complexes chiraux de Jacobsen de type salen.[32]

Dans ces systèmes, le transfert d'oxygène aux oléfines est réalisé en utilisant des complexes de manganèse de type salen de symétrie C_2 **(Schéma 3)** généralement en présence des iodosoarènes ou des hypochlorites comme oxydants. Les premiers travaux décrivant l'époxydation asymétrique de dérivés de chromène[34] **(Schéma 4)** et de 1,2-dihydronaphtalène[35] en présence du peroxyde d'hydrogène comme oxydant, ont été réalisés en utilisant le N-méthylimidazole comme additif.

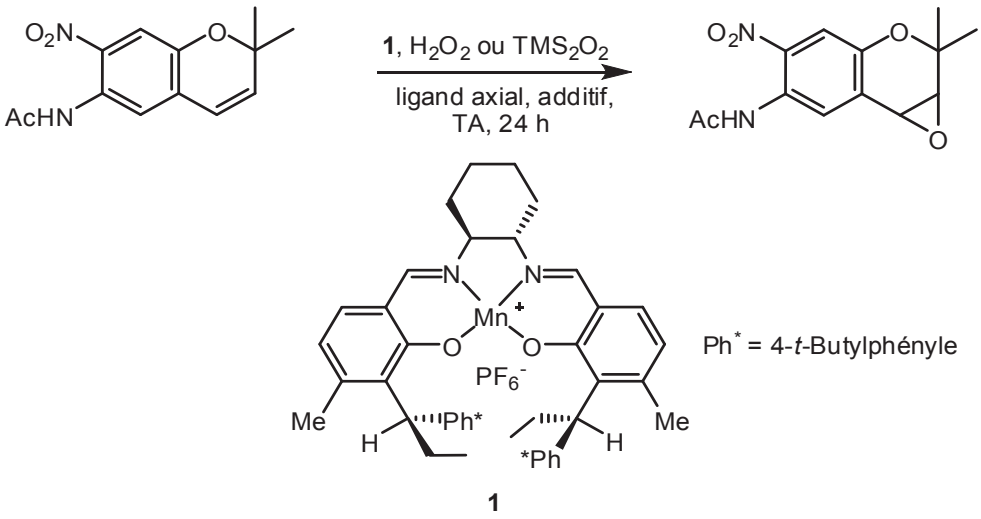


Schéma 4. Epoxydation asymétrique de dérivés de chromène développée par Irie *et al.*[34]

Une série de sept ligands de type pentadentate dihydrosalen, ayant un imidazole comme ligand axial donneur **(Figure 3)**, a été développée par Berkessel *et al.*[35-36] Ces ligands synthétisés sous forme racémique ou optiquement pure donnent des complexes de manganèse(III) avec de bons rendements.

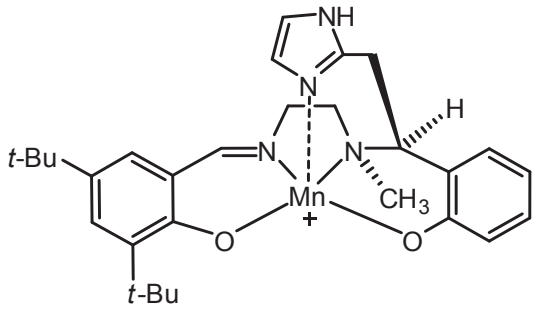


Figure 3. Complexe chiral de manganèse de type pentadentate dihydrosalen.[35]

Ces complexes catalysent l'époxydation d'oléfines avec une grande variété d'oxydants, notamment avec H_2O_2 dilué (1%), sans ajouter aucun co-ligand. Avec le 1,2-dihydronaphtalène comme substrat et en présence de 10% de catalyseur, un excès énantiomérique de 66% a été atteint en 1996. A cette période, cette valeur a été la plus élevée pour une époxydation asymétrique de 1,2-dihydronaphtalène, en utilisant le peroxyde d'hydrogène comme oxydant et un catalyseur de manganèse de type salen.

Les complexes de manganèse portant des groupements 1,4,7-triazacyclononanes optiquement actifs sont aussi capables de catalyser l'oxydation asymétrique d'oléfines non

fonctionnalisées avec le peroxyde d'hydrogène comme oxydant. Les excès énantiomériques peuvent dépasser 42%, mais les rendements sont plutôt faibles.[37]

Plus récemment, une série de ligands chiraux de type tétradentate N_4 et leurs complexes de manganèse **(Schéma 5)** ont été synthétisés par Sun *et al.*[38] Des résultats très intéressants sont obtenus en utilisant 1% molaire de catalyseur en présence d'acide peracétique formé *in situ* à partir d'H_2O_2 (6 équiv.) et d'acide acétique (5 équiv.). L'époxydation énantiosélective de différentes oléfines a pu être effectuée avec une conversion complète et un excès énantiomérique atteignant 89%.

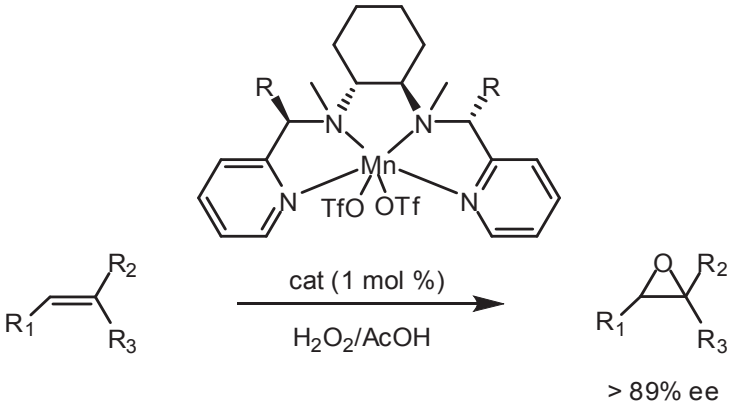


Schéma 5. Epoxydation asymétrique catalysée par le complexe de manganèse de Sun *et al.* [38]

Par la suite, l'époxydation énantiosélective du 6-cyano-2,2-diméthylchromène (Chrom) catalysée par le catalyseur de Jacobsen en présence d'hypochlorite de sodium (NaOCl) comme source d'oxygène, à température ambiante, a été testée dans une série de liquides ioniques **(Figure 4)** de type 1,3-dialkylimidazolium et tétra-alkyldiméthylguanidium[39] comme solvants. D'autres oxydants comme l'iodosobenzène, le peroxyde d'hydrogène ou encore l'association urée/peroxyde d'hydrogène ont été aussi testés, cependant, les meilleurs résultats ont été obtenus avec NaOCl.

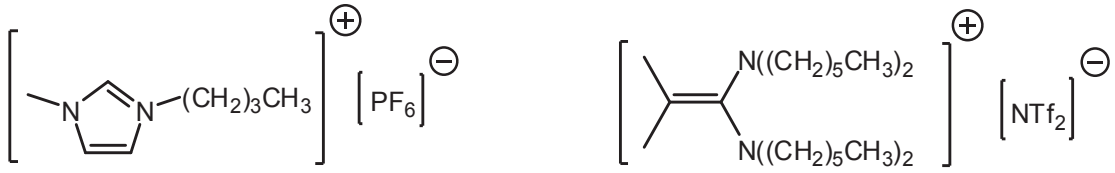
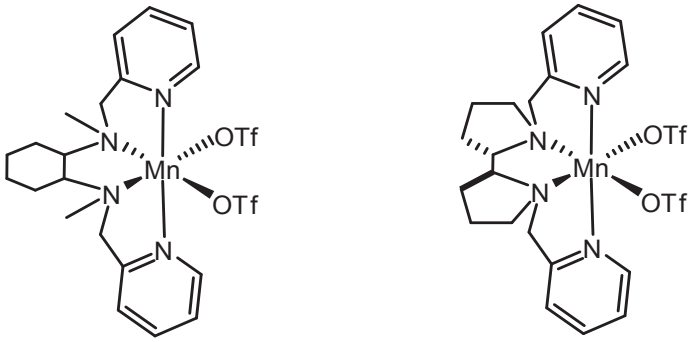


Figure 4. Les deux types de liquides ioniques utilisés comme solvants en époxydation de 6-cyano-2,2-diméthylchromène.[39]

En 2011, un catalyseur chiral non héminique de manganèse de type aminopyridine **(Figure 5)** a été développé par Ottenbacher *et al.*[40] Ce complexe catalyse l'époxydation énantiosélective d'oléfines, en présence de l'acide peracétique comme oxydant terminal avec de bons excès énantiomériques (89%). Dans le cas du peroxyde d'hydrogène, les excès énantiomériques diminuent légèrement mais restent élevés (84%). Ces réactions sont effectuées en présence de 1,3 équivalents seulement d'oxydant et d'acides carboxyliques comme additifs.[40]



1 (*R*,*R*)-
2 (*S*,*S*)-

3 (*S*,*S*)-
OTf = $CF_3SO_3^-$

Figure 5. Catalyseurs chiraux de manganèse développés par Ottenbacher *et al.*[40]

Le carbonate de diméthyle et le carbonate de propylène ont été testés comme solvants en époxydation asymétrique d'alcènes non fonctionnalisés, en utilisant une série de complexes macrocycliques chiraux de manganèse de type salen **(Figure 6)** (5 mol%) comme catalyseurs avec le N-oxyde de pyridine comme oxydant. Ce protocole est aussi efficace dans le cas du système urée/peroxyde d'hydrogène et donne les époxydes correspondants avec des rendements élevés et des excès énantiomériques arrivant à 91% dans certains cas.[41]

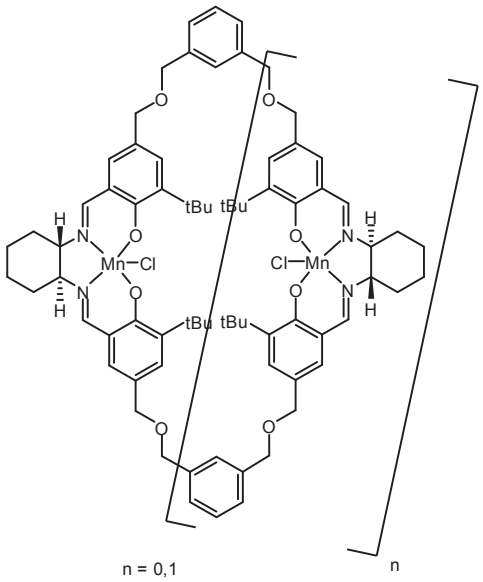


Figure 6. Complexes macrocycliques chiraux de manganèse dérivés de salen.[41]

b. Sulfoxydation asymétrique

L'oxydation énantiosélective de sulfures en sulfoxydes chiraux a pris une grande place en chimie organique pendant les dernières décennies, notamment après les travaux préliminaires de Kagan[42] et Modena.[43] La formation de sulfones comme sous-produits dans cette réaction a été encore observée, ceci résulte de la sur-oxydation du sulfoxyde formé dans le milieu réactionnel. Les sulfoxydes chiraux constituent des intermédiaires très importants en synthèse organique surtout pour la préparation de molécules bioactives.[44] En outre, ils peuvent être utilisés comme ligands ou additifs chiraux pour réaliser plusieurs types de réactions chimiques.[45a ,45b,c]

i. Complexes de fer

Parmi les différentes méthodes décrites, l'oxydation asymétrique de sulfures catalysée par des complexes de métaux de transition[45c] est l'une des méthodes les plus efficaces pour avoir accès aux sulfoxydes optiquement actifs. Dans ce cadre, plusieurs études ont associé le peroxyde d'hydrogène comme oxydant à des complexes de fer ayant des ligands facilement accessibles.[46]

Le complexe de fer $[Fe_2O(pb)_4(H_2O)_2](ClO_4)_4$ (pb= (-)-4,5-pinène-2,2'-bipyridine) synthétisé en 1999 par Fontecave *et al.*[47] s'est montré efficace pour l'oxydation de sulfures en

présence du peroxyde d'hydrogène comme oxydant. Les rendements varient entre 45 et 90% mais les excès énantiomériques sont plutôt modestes (40%) **(Schéma 6)**.

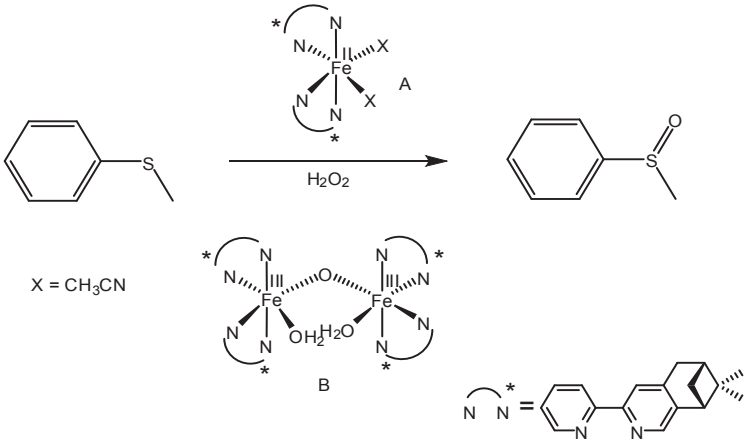


Schéma 6. Oxydation du thioanisole par les complexes de fer $[FeO(pb)_4(H_2O)_2](ClO_4)_4$[47] et $[Fe(pb)_2(CH_3CN)_2](ClO_4)_2$.[48]

Les propriétés catalytiques du complexe ayant deux centres métalliques sont comparées avec celles de son analogue possédant un seul métal. Les deux complexes génèrent des espèces peroxo spécifiques responsables du transfert d'oxygène au substrat, cependant, le premier est plus réactif et plus énantiosélectif que celui ayant un seul centre métallique. Une implication du second centre métallique dans l'orientation du substrat lors de la réaction est proposée par les auteurs.[48]

Depuis, plusieurs exemples d'oxydation asymétrique de sulfures par H_2O_2 catalysée par des complexes chiraux non héminiques de fer ont été décrits par Bolm *et al.*[44,46a,b,49] **(Schéma 7)**.

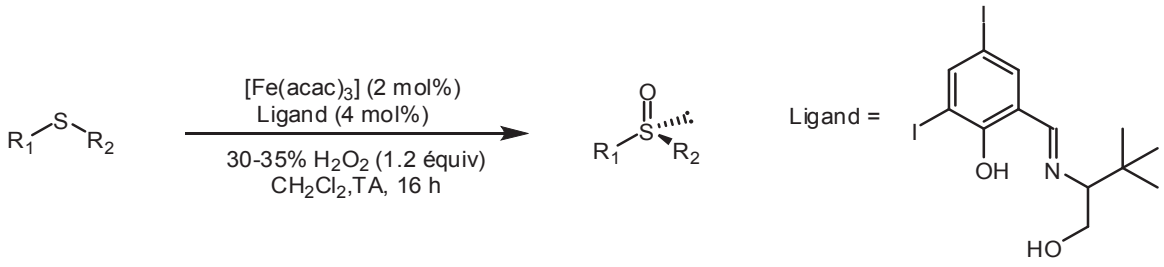


Schéma 7. Oxydation asymétrique de sulfures développée par Bolm *et al.*[44]

Malgré l'importance de tels complexes générés *in situ* à partir de ligands facilement accessibles, les rendements faibles et les énantiosélectivités modérées sont deux problèmes

majeurs. Cela a pu être résolu par l'addition de certains composés comme les dérivés d'acide benzoïque ou leurs sels de lithium.[46a,50] Après l'essai de différents acides carboxyliques, l'acide *p*-méthoxybenzoïque ou le *p*-méthoxybenzoate de lithium correspondant s'est révélé être l'additif le plus efficace. L'utilisation de ces additifs améliore d'une façon remarquable les rendements et les excès énantiomériques.[46b]

En utilisant ce système catalytique, l'oxydation asymétrique du soufre a été l'étape clé dans la synthèse de l'anti-inflammatoire non stéroïdien (Sulindac) dont la structure est représentée dans la figure ci-dessous **(Figure 7)**.[50] Les deux énantiomères optiquement actifs du Sulindac ont été préparés par cette méthode avec un excès énantiomérique de 92% et un bon rendement.

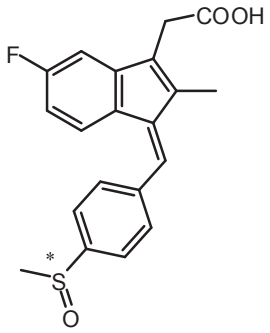


Figure 7. Structure de Sulindac

L'oxydation asymétrique des sulfures en utilisant des complexes Fe(salan) associés au peroxyde d'hydrogène a été décrite dans l'eau comme solvant par Egami et Katsuki.[46c,51] Ces réactions ont été effectuées sans utiliser aucun surfactant, une énantiosélectivité plus élevée dans l'eau (87-94% ee) que dans le méthanol a été observée **(Schéma 8)**.

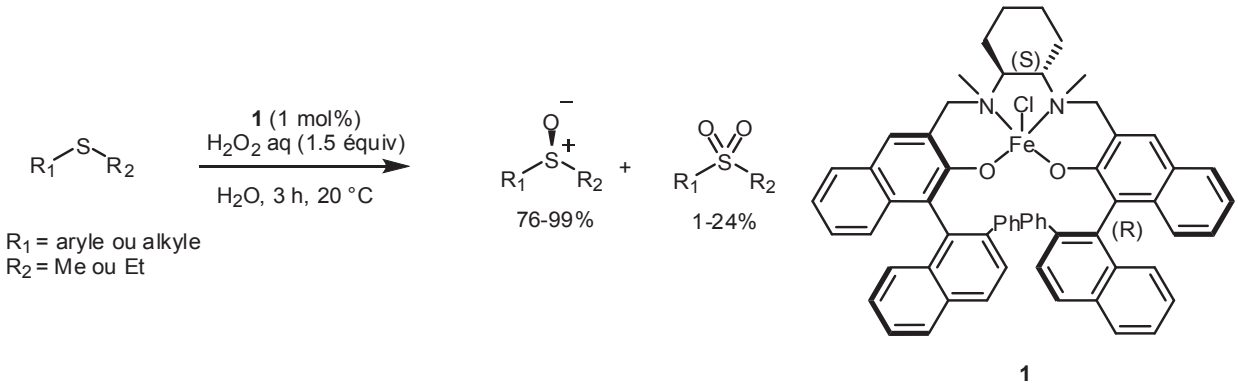


Schéma 8. Oxydation asymétrique de sulfures dans l'eau développée par Egami et Katsuki.[46c]

Récemment, l'oxydation énantiosélective du thioanisole a été décrite en utilisant de nouveaux complexes de fer(III), générés *in situ* à partir de ligands chiraux de type bases de Schiff dérivés d'amines primaires **(Figure 8).** L'utilisation de ces complexes est associée à H_2O_2 comme oxydant vert.[29] En utilisant le THF comme solvant et en additionnant l'oxydant progressivement pendant 7 h, des rendements moyens (69%) et des excès énantiomériques raisonnables (54%) ont été obtenus.

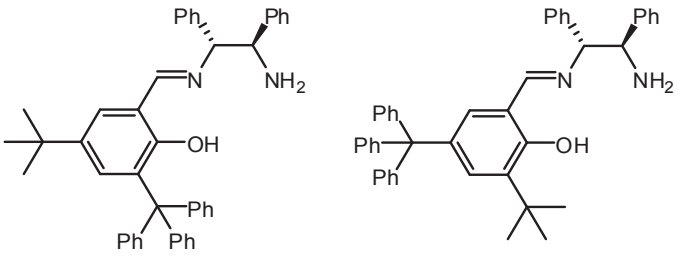


Figure 8. Ligands chiraux de type base de Schiff utilisés en sulfoxydation asymétrique.[29]

ii. Complexes de manganèse

Jacobsen *et al.*[52] ont été les premiers à décrire une réaction de sulfoxydation asymétrique en utilisant des salens chiraux de manganèse comme catalyseurs **(Figure 9).** Ces complexes sont également efficaces pour réaliser l'époxydation asymétrique.[52] En utilisant le peroxyde d'hydrogène comme oxydant en quantité stœchiométrique, et l'acétonitrile comme solvant, des excès énantiomériques modestes sont obtenus (34-68%).

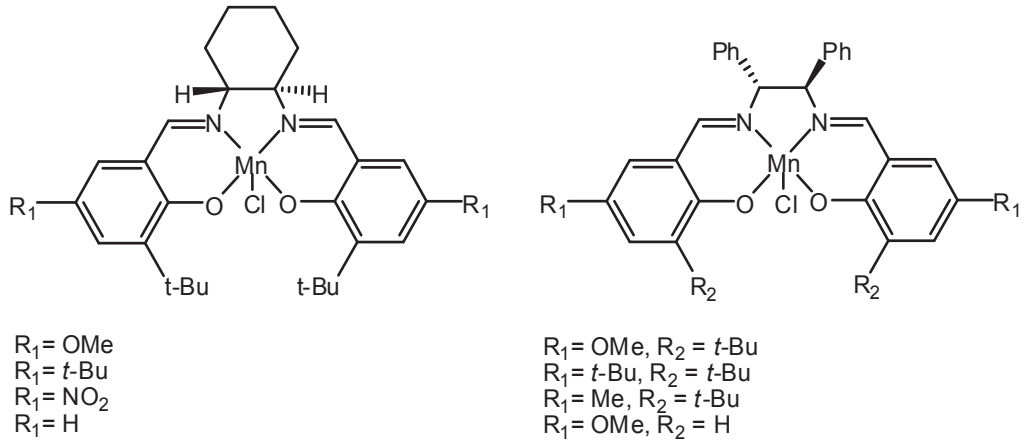


Figure 9. Complexes chiraux de manganèse de type salen utilisés en sulfoxydation asymétrique.[52]

Plus récemment, plusieurs complexes de manganèse ont été préparés à partir d'un ligand diimine facilement accessible **(Schéma 9).** Ces complexes sont testés comme catalyseurs en oxydation asymétrique de sulfures en présence d'H_2O_2. Des excès énantiomériques variant entre 5 et 62% sont obtenus avec une variété de thioesters comme substrats.[53]

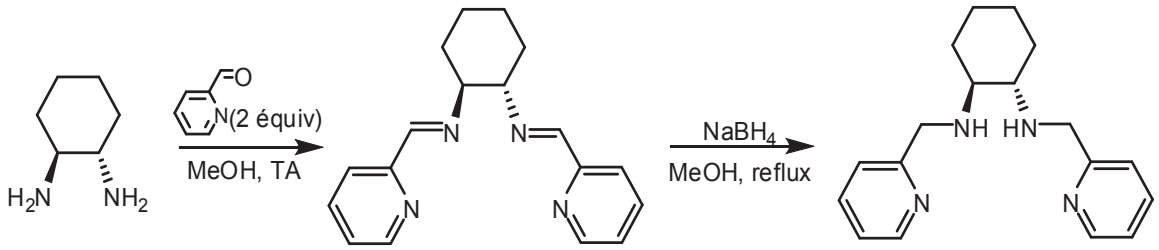


Schéma 9. Préparation du ligand diimine.[53]

Des complexes de manganèse préparés *in situ* à partir d'aminoalcools comme ligands ont été utilisés aussi en oxydation catalytique de sulfures en sulfoxydes chiraux par le peroxyde d'hydrogène. A 0°C et dans l'acétone comme solvant, le sulfoxyde de thioanisole est obtenu avec un rendement de 55%. La formation de sulfone est évitée, mais l'excès énantiomérique est modeste (< 20%).[54]

En 2004, Lu *et al.*[55] ont développé une enzyme artificielle formée à partir d'un complexe salen non chiral de manganèse, lié avec deux liaisons covalentes à l'apo-Mb,[55] et ont étudié son activité catalytique. Cette approche a été plus efficace en terme d'énantiosélectivité (51%)

en comparaison avec des analogues dans lesquels le complexe métallique est lié par une seule liaison covalente à la protéine (12%).[56]

Plus récemment, Zhang *et al.*[57] ont greffé un complexe chiral sulfonato-(salen)Mn(III) dans une matrice de polysiloxane flexible. Ensuite, complexé par un gel de silice fonctionnalisé par des groupements 3-aminopropyle, **(Figure 10)** et dispersé dans un liquide ionique BMImX ($BMIm^+$ = 1-*n*-butyl-3-méthylimidazolium; $X^- = BF_4^-$), ce complexe donne une nouvelle entité catalytique supportée. Ce système est testé en réactions d'oxydation asymétriques.[57] En général, ces réactions se déroulent doucement (TOF = 10), et les excès énantiomériques peuvent atteindre 92% pour la sulfoxydation asymétrique.

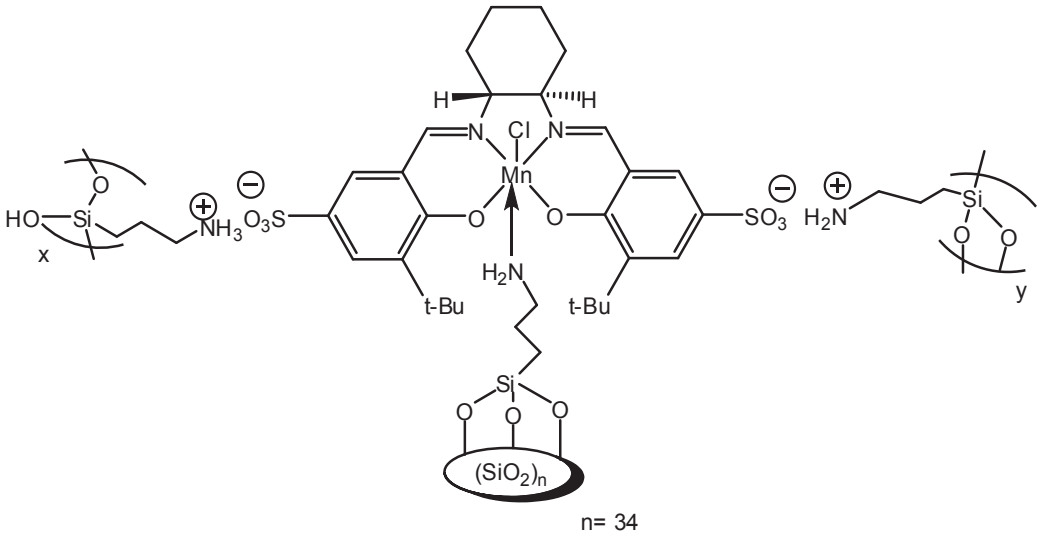


Figure 10. Catalyseur de manganèse supporté développé par Zhang *et al.*[57]

c. Hydroxylation

L'activation des liaisons C-H est l'une des transformations les plus difficiles en chimie organique.[58] Ainsi plusieurs métallo-enzymes sont capables de catalyser ces réactions, notamment celles qui appartiennent à la famille de cytochrome P450.[59] L'enzyme per-oxygénase extracellulaire contenant un hème avec un ligand thiolate de *Agrocybe aegerita* (*AaeAPO*) s'est montrée capable d'hydroxyler les alcanes et plusieurs autres substrats en utilisant le peroxyde d'hydrogène comme oxydant.[60]

La nature inerte des liaisons C-H non activées pose une large difficulté supplémentaire pour les aspects énantiosélectivité et régioséosélectivité. C'est pour cette raison, rares sont les

systèmes capables de catalyser la formation d'alcools optiquement actifs en utilisant le peroxyde d'hydrogène, non seulement dans le cas des systèmes non héminiques mais aussi dans le cas des métalloporphyrines synthétiques.

Plusieurs systèmes non héminiques biomimétiques ont été associés au peroxyde d'hydrogène comme oxydant.[61] Ainsi, depuis le début des années 1990, des exemples de complexes de fer non héminiques avec des ligands de type polydentate ont été décrits pour l'hydroxylation catalytique de liaisons C-H en utilisant le peroxyde d'hydrogène comme oxydant. Cependant, il a fallu 10 ans pour démontrer la stéréosélectivité de cette réaction par Fontecave *et al.*[62] en utilisant un complexe chiral de fer μ-oxo **(Schéma 10),** prouvant ainsi l'intervention du métal dans le mécanisme de transfert d'oxygène. De faibles excès énantiomériques sont obtenus avec ce système (15% dans le cas de diméthylindane et 7% dans le cas de l'éthylbenzène).

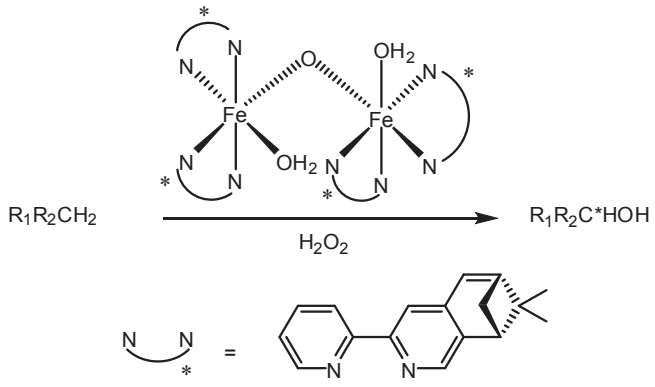


Schéma 10. Hydroxylation asymétrique développée par Fontecave *et al.*[62]

B. Oxydation asymétrique catalysée par des complexes porphyriniques chiraux de fer et de manganèse

Depuis le premier exemple d'oxydation asymétrique catalytique décrit par Groves et Myers en 1983,[63] de nombreuses métalloporphyrines chirales ont été synthétisées pour des applications en oxydation asymétrique. Ce développement est associé à l'importance des porphyrines chirales comme modèle de sites actifs des enzymes, notamment celles de la famille des cytochromes P450. Cette enzyme, en présence de NAD(P)H et d'oxygène moléculaire, est capable d'effectuer des réactions d'oxydation[11a] stéréosélectives d'une grande

variété de substrats endogènes (comme les stéroïdes) ou exogènes (comme certains pesticides).[64] Ceci est dû à l'environnement chiral des acides aminés du site actif.

Des métalloporphyrines de fer, de manganèse et de ruthénium ont été fonctionnalisées sur la périphérie du cycle, surtout en position ortho des phényles par différents groupements chiraux, y compris des acides aminés optiquement actifs.[65] Ces modèles synthétiques d'enzymes ont été associés à plusieurs oxydants afin de réaliser des réactions d'oxydation asymétrique classique comme l'époxydation d'oléfines, l'hydroxylation de liaisons C-H et moins souvent l'oxydation de sulfures. Parmi ces oxydants, on trouve l'iodosylbenzène (PhIO), le plus utilisé avec les porphyrines de fer et de manganèse, les hypochlorites (NaOCl et LiOCl), utilisés surtout avec les porphyrines de manganèse et le N-oxyde de 2 ,6-dichloropyridine (2,6-Cl_2pyNO), associé souvent aux porphyrines de ruthénium. Quant à H_2O_2, le substitut du système NAD(P)H et O_2[66] utilisé par les enzymes mono-oxygénases naturelles de la famille P450, il est rarement étudié avec les métalloporphyrines chirales.

Notre objectif n'est pas de faire une revue exhaustive des systèmes catalytiques d'oxydation utilisant des métalloporphyrines chirales, mais de décrire les résultats qui nous paraissent les plus significatifs en termes d'efficacité en oxydation asymétrique d'alcènes, de liaisons C-H et de sulfures.

1. Oxydation par les métalloporphyrines chirales de fer

La réaction des porphyrines synthétiques de fer avec plusieurs oxydants a été largement étudiée avec l'objectif de comprendre la nature et la structure des espèces intermédiaires actives et le mécanisme d'activation de la liaison O─O dans les systèmes enzymatiques appartenant à la famille des cytochromes P450.[11a,67] Des espèces cations radicalaires [Fe^{IV}(O)(porp$^{+\bullet}$)] résultant de la réaction entre le fer et l'oxydant ont été proposées comme étant les espèces actives responsables du transfert d'oxygène au substrat avec les métalloporphyrines synthétiques par Groves *et al.*[68]

Bien qu'il existe quelques exemples décrivant des réactions d'oxydation non asymétrique,[69] à notre connaissance, aucun exemple de réactions d'époxydation ou d'hydroxylation asymétrique avec des métalloporphyrines de fer en utilisant H_2O_2 n'a été décrit à ce jour. Le seul exemple associant H_2O_2 à une métalloporphyrine chirale de fer est celui décrit récemment par notre laboratoire. Ainsi, la réaction d'oxydation de sulfures en

sulfoxydes chiraux avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 90 % pour certains substrats a pu être développée.[70]

a. Epoxydation

Groves et Myers[63] sont les premiers à décrire une réaction d'oxydation asymétrique catalysée par des porphyrines chirales de fer. En 1983, ils ont synthétisé une porphyrine chirale notée « à piquets chiraux » en additionnant le chlorure d'acide (*R*)-2-phénylpropanoïque sur chaque amine de la 5α,10β,15α,20β-tétra(*o*-aminophényl)porphyrine **(Figure 11)**. En utilisant l'iodosylbenzène (PhIO) comme oxydant terminal, le complexe de fer de cette porphyrine chirale donne des excès énantiomériques de 31% et de 20% pour l'époxydation du styrène et du 1-octène, respectivement.

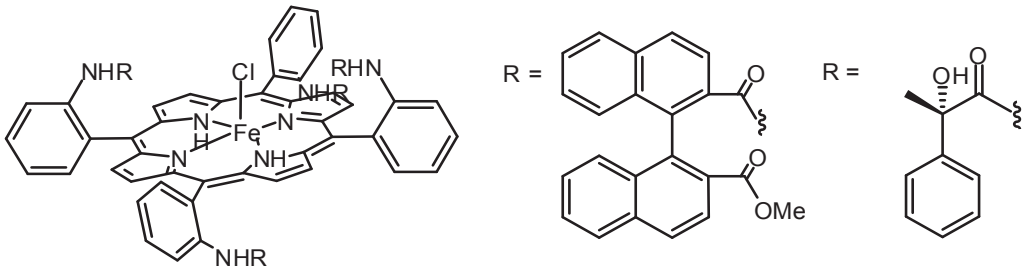


Figure 11. Premières métalloporphyrines chirales utilisées en catalyse d'époxydation par les iodosylarènes.[63]

Afin de créer une cavité chirale plus rigide autour du site métallique, des groupements binaphtyles chiraux ont été introduits d'une manière similaire. Les excès énantiomériques obtenus avec ce complexe en utilisant l'iodosylmésitylène comme oxydant sont légèrement plus élevés (48% pour le styrène). Dans ce travail, un mécanisme pour expliquer la formation du phénylacetaldéhyde comme produit secondaire a été proposé **(Schéma 11)**. Suite à la formation d'un intermédiaire radicalaire (A), une compétition entre deux voies peut avoir lieu suivant les conditions de la réaction et les propriétés électroniques du substrat, soit la fermeture de cet intermédiaire et la formation de l'époxyde désiré (voie a), soit le réarrangement de la molécule (voie b) pour donner l'aldéhyde comme sous-produit.

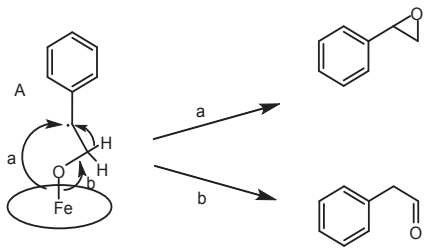


Schéma 11. Mécanisme proposé pour la formation de l'aldéhyde comme sous-produit.[63]

Inspirés par ces travaux, Groves et Viski[71] introduisent un seul groupement binaphtyle sur chaque face de la 5α,10β,15α,20β-tétra(*o*-aminophényl) porphyrine **(Figure 12)** dans le but de créer une cavité plus rigide pour renforcer les interactions entre la métalloporphyrine et le substrat. Cette modification n'a pas eu un effet positif sur les excès énantiomériques et le complexe de fer de cette porphyrine donne pour l'oxydation du styrène, un excès énantiomérique faible (30%) en présence de PhIO comme oxydant. Un meilleur excès a été obtenu dans le cas d'alcènes disubstitués (42% pour le 1,2-dihydronaphtalène et 72% pour le *cis*-β-méthylstyrène) à -15 °C. Les auteurs expliquent l'énantiosélectivité du système par une approche latérale dite « side-on » de l'oléfine vers l'espèce fer-oxo.

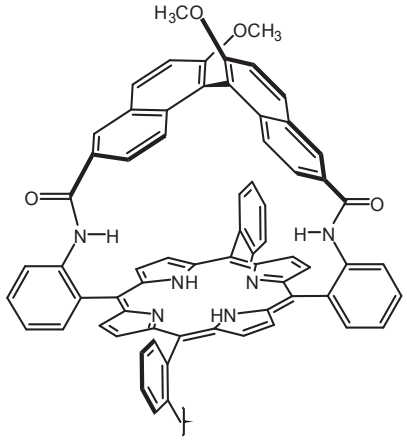


Figure 12. Porphyrine de type « vaulted binaphthyl » synthétisée par Groves et Viski.[71]

En 2000, Salvadori *et al.*[72] synthétisent une porphyrine « chiral wall » **(Figure 13)** en introduisant des groupements binaphtyles en position *meso* de la porphyrine, fonctionnalisés par des groupements méthoxy en position 2'. Parmi les 4 atropoisomères obtenus et testés en époxydation du styrène, l'atropoisomère α,α,β,β est le meilleur : il donne 57% d'excès énantiomérique[72] en utilisant PhIO comme oxydant.

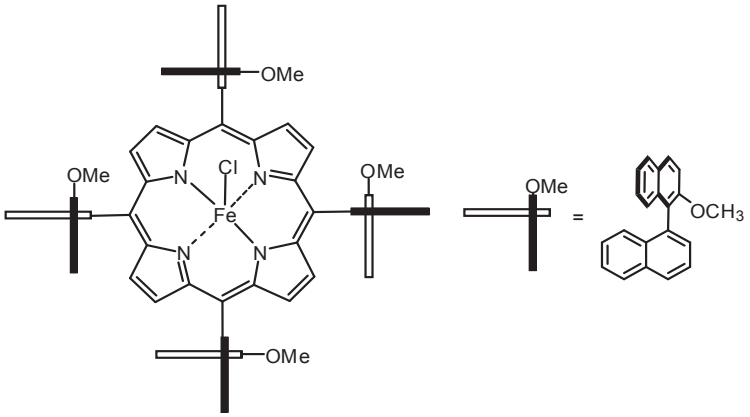


Figure 13. Porphyrine de fer « chiral wall » développée par Salvadori *et al.*[72]

Une série de porphyrines à double-piquet a été synthétisée par Rose *et al.*[73] puis par Lindsay-Smith et Reginato.[74] Les complexes de fer de ces porphyrines sont testés pour l'époxydation du styrène. Les excès énantiomériques obtenus avec les porphyrines de Rose sont négligeables (1-6%).[73] Le résultat est un peu meilleur avec celle de Lindsay-Smith et Reginato,[74] l'excès énantiomérique dans ce cas atteint 23% en époxydation du styrène réalisée à 0 °C, dans le dichlorométhane comme solvant, en présence de PhIO comme oxydant. Ces porphyrines chirales à piquet sont des modèles trop encombrés ayant ainsi un centre métallique peu accessible.

En 1991, l'équipe de Naruta[75] teste l'oxydation du styrène avec des métalloporphyrines « twin coronet » double couronne qui existent sous forme de deux isomères, éclipsé et décalé, dont les structures sont représentées dans la **figure 14** ci-dessous. Le styrène est oxydé avec un excès énantiomérique de 54% en utilisant l'isomère éclipsé, en présence de PhIO. Les excès sont meilleurs pour les dérivés de styrène portant des groupements électroattracteurs (89% pour le 2-nitrostyrène).

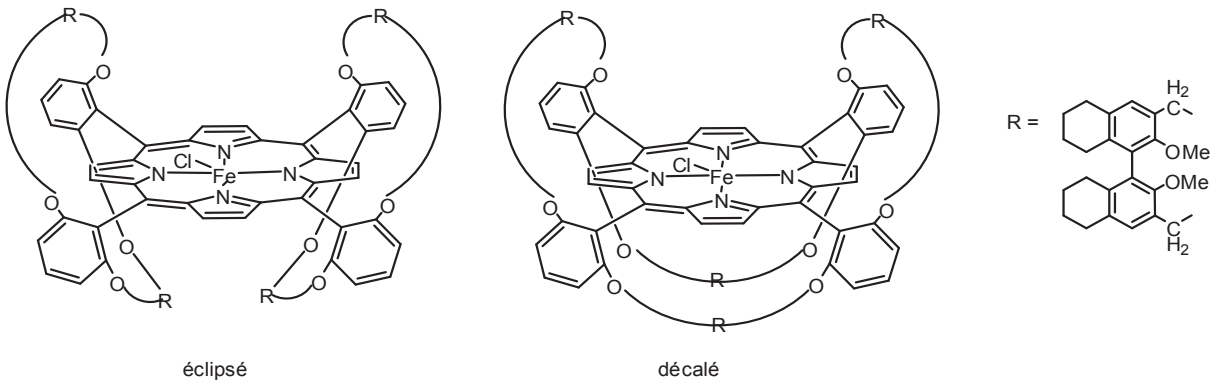


Figure 14. Les deux isomères de la métalloporphyrine « Twin coronet » synthétisée par Naruta *et al.*[75]

Plus tard, l'équipe de Rose[76] réalise l'époxydation du styrène avec une énantiosélectivité jamais atteinte par une métalloporphyrine chirale. Des excès allant de 93% à 97% sont obtenus à -5 °C en utilisant PhIO selon les conditions utilisées (conditions respectives: catalyseur:PhIO:styrène = 1:1000:10000 et 1:100:1000). Cette forte énantiosélectivité est expliquée par des interactions π–π stacking entre le substrat et le catalyseur.[77] Cette métalloporphyrine binaphtyle **(Figure 15)** s'est montrée très efficace aussi lors de l'époxydation d'oléfines non aromatiques (90% d'excès énantiomérique pour le *tert*-butyléthylène).[78]

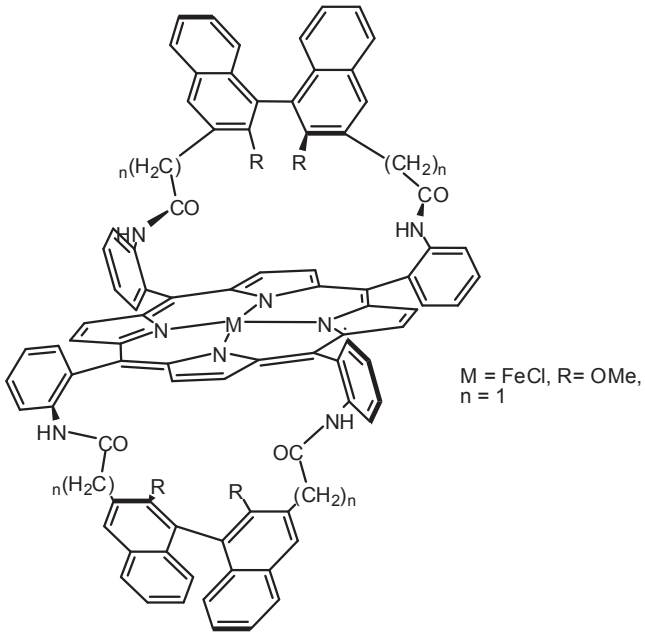


Figure 15. Complexe de fer de la porphyrine binaphtyle développée par Rose *et al.*[76]

D'autres applications de ce système en oxydation, notamment celle d'alcools allyliques, ont été menées par Roschman *et al.*[79] démontrant que ce catalyseur permet l'époxydation du même côté que l'alcool. En effet, l'alcool allylique se chélate au métal orientant ainsi l'époxydation.

En 2004, Nakagawa *et al.*[80] développent une porphyrine chirale de symétrie D_4 possédant 4 groupes provenant d'un diol de symétrie C_2 comme source chirale **(Figure 16)**. La synthèse nécessite seulement 4 étapes. Le complexe de fer de cette porphyrine catalyse l'époxydation du styrène à -20 °C avec 48% d'excès énantiomérique en présence de PhIO comme oxydant. Cette énantiosélectivité est remarquablement meilleure avec les dérivés du styrène portant des groupements électroattracteurs sur le phényle (78% pour le 3-nitrostyrène).

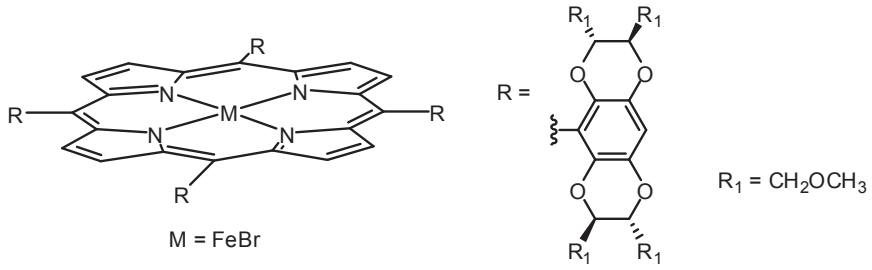


Figure 16. Complexe de fer de la porphyrine chirale de symétrie D_4 développé par Nakagawa *et al.*[80]

b. Hydroxylation

Etant donné sa difficulté, l'activation de la liaison C-H est un domaine moins développé avec les métalloporphyrines comme catalyseurs. Groves *et al.*[81] ont mis en évidence en 1979 la possibilité de catalyser la réaction d'hydroxylation des liaisons C-H par une métalloporphyrine de fer. Dix ans plus tard, le même groupe décrit le premier exemple de la version asymétrique de cette réaction.[71,82] Catalysée par le complexe de fer de leur porphyrine chirale binaphtyle **(Figure 12)**, la réaction d'oxydation de l'éthylbenzène, en utilisant PhIO comme oxydant, donne un excès énantiomérique de 40%. L'excès est meilleur avec les dérivés cycliques (54% pour l'indane et 72% pour le tétrahydronaphtalène). Les réactions sont effectuées dans le dichlorométhane à 0°C, les rendements varient entre 20 et 72%. Des quantités non négligeables de cétones comme sous-produits sont obtenues, les proportions molaires alcool/cétone varient entre 0,2 et 20,2.

Depuis, plusieurs travaux ont été menés afin d'exploiter les différents aspects mécanistiques de cette réaction en utilisant différents oxydants, y compris le peroxyde d'hydrogène,[83] mais à notre connaissance aucun exemple d'énantiosélectivité n'a été décrit.

En général, la fonctionnalisation des porphyrines par des groupements électroattracteurs comme les halogènes est indispensable dans ces systèmes pour favoriser le transfert d'oxygène.

c. Sulfoxydation

Il y a très peu d'exemples dans la littérature décrivant la réaction d'oxydation asymétrique de sulfures catalysée par des métalloporphyrines chirales de fer. Dans ce domaine, PhIO a toujours été choisi comme oxydant terminal.

Groves et Viski[71] ont effectué la sulfoxydation de thioesters avec le complexe de fer d'une porphyrine chirale **(Figure 12).** De bons rendements (67-88%) et des excès énantiomériques variant entre 14 et 48% à 0 °C dans le dichlorométhane ont été obtenus.

Naruta *et al.*[84] ont testé l'efficacité de leur porphyrine **(Figure 14)** en réalisant la sulfoxydation de plusieurs dérivés de thioanisole. Le thioanisole est oxydé avec un excès énantiomérique de 46% à -15 °C. Les excès énantiomériques sont améliorés en ajoutant du 1-méthylimidazole dans le milieu comme additif. Dans le cas du méthylpentafluorophénylsulfure, l'excès énantiomérique augmente de 31% en absence d'un co-catalyseur à 73% en présence de 1-méthylimidazole.

Chiang *et al.*[85] ont synthétisé une nouvelle porphyrine chirale de symétrie C_2, ayant deux faces diastéréotopiques **(Figure 17)**. En utilisant PhIO comme oxydant, des excès énantiomériques variant entre 18 et 71% ont été obtenus à 43 °C. Le rôle de l'imidazole comme additif s'est révélé essentiel puisqu'une chute de l'excès énantiomérique de 43% à 0% a été observée en absence de cette base en oxydation de thioanisole.

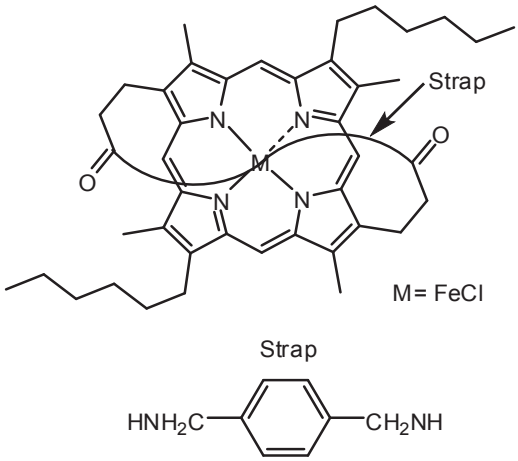


Figure 17. Le complexe de fer de la porphyrine chirale de symétrie C_2 synthétisé par Chiang *et al.*[85]

Plusieurs systèmes associant des porphyrines de fer non chirales avec H_2O_2 en oxydation de sulfures ont été étudiés par la suite, dans l'optique d'obtenir des données sur la nature des espèces intermédiaires intervenant dans le mécanisme de cette réaction, y compris des métalloporphyrines hydrosolubles.[86]

2. Oxydation par les métalloporphyrines chirales de manganèse

Les porphyrines de manganèse sont considérées également comme « modèle » de cytochrome P450 pour les réactions de transfert d'oxygène.[87] Le mécanisme de cette réaction est à l'heure actuelle encore en discussion, mais des composés de haut degré d'oxydation comme les complexes oxo-manganèse(V)[88] ou les complexes oxo-manganèse(IV)[90] sont proposés être les intermédiaires catalytiques actifs.

Les porphyrines de manganèse, connues pour être très réactives pour la réaction de catalase,[91] ont été considérées incapables de catalyser les réactions d'époxydation, avant la mise en évidence du rôle de l'imidazole comme co-catalyseur par Mansuy en 1984.[92] Ensuite, le même groupe a été le premier à démontrer la possibilité d'utiliser le peroxyde d'hydrogène comme oxydant en association avec des porphyrines de manganèse.[93] La rupture hétérolytique de la liaison O─O d'H_2O_2 est favorisée par l'utilisation d'imidazole (10-20 équiv.).

a. Epoxydation

En 1990, Groves et Viski[71] testent l'époxydation asymétrique d'oléfines avec le complexe de manganèse de la porphyrine binaphtyle **(Figure 12)**. En époxydation du styrène, 36%

d'excès énantiomérique est obtenu. Cependant, dans le cas du *cis*-β-méthylstyrène, on forme l'époxyde sous forme racémique. La présence du composé *trans* observé lors de cette dernière réaction est supposée être la signature de l'intermédiaire oxo-Mn^{IV}-Cl.[90a] Ces réactions sont effectuées dans le toluène à 0°C en présence de PhIO.

L'hypochlorite de sodium (NaOCl) est utilisé comme oxydant par O'Malley et Kodadeck en 1989,[94] le catalyseur étant une métalloporphyrine portant 4 groupements binaphtyles chiraux non fonctionnalisés **(Figure 18)** sur les positions *meso*, formant ainsi un mur chiral. Les excès énantiomériques sont modestes et ne dépassent pas 20% pour le styrène.

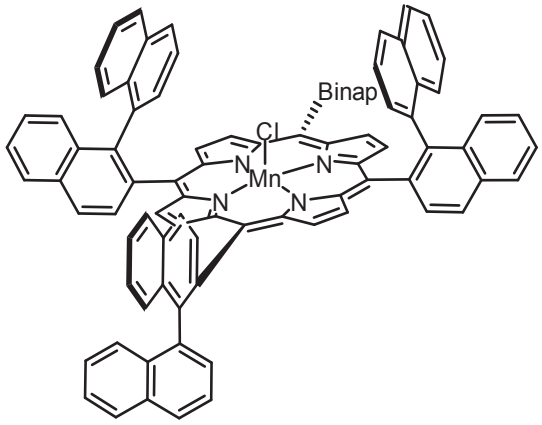


Figure 18. Porphyrine chirale de manganèse utilisée par O'Malley et Kodadeck[94] pour l'époxydation asymétrique.

Les travaux de Collman *et al.*[95] sont les plus significatifs dans le domaine de l'époxydation. Ils ont décrit la synthèse d'une série de porphyrines protégées sur une seule face. Tout d'abord, en 1990,[95] ils préparent une porphyrine « picnic basket » **(Figure 19)**; la rigidité du système est assurée par des groupements isophtalates amide qui lient les deux positions *meso* adjacentes de la tétrakis-(2-aminophényl)porphyrine, ces groupements eux-mêmes liés par un pont diéther. Lors des premières tentatives effectuées pour époxyder des alcènes, les excès énantiomériques ont été très faibles, les auteurs expliquent cela par le déroulement de la réaction sur la face non protégée et non chirale de la métalloporphyrine. Pour résoudre ce problème, des ligands anioniques très encombrés ont été utilisés pour bloquer cette face. L'utilisation de cette métalloporphyrine en présence de PhIO et d'un large excès de 3,5-di-*tert*-butylphénoxyde donne seulement 13% d'excès énantiomérique.

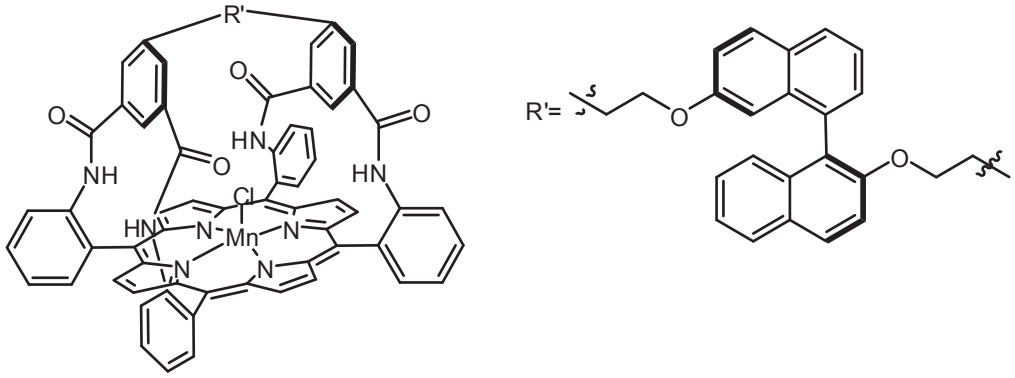


Figure 19. Complexe de manganèse de la porphyrine « picnic basket » synthétisé par Collman *et al.*[95]

Ensuite, le même groupe a préparé une série de porphyrines fonctionnalisées par des groupements threitols **(Figure 20),** le complexe de manganèse de la porphyrine (out/out) est l'un des catalyseurs les plus polyvalents. Il permet d'oxyder par PhIO (catalyseur/PhIO/substrat: 1/100/1000) des oléfines aromatiques en présence de 1,5-dicyclohéxylimidazole (250 équiv.) avec des excès énantiomériques supérieurs à 70%. L'application de ce catalyseur à l'oxydation du styrène conduit à la formation de l'époxyde (*R*)-(+) avec 69% d'excès énantiomérique et dans le cas de dihydronaphtalène à 88% ee.[96]

Cependant, les résultats obtenus avec ce système catalytique sont liés au nombre de cycles catalytiques réalisés. Les excès énantiomériques chutent lorsque le nombre de cycles augmente, 78% après 89 cycles contre 57% après 1000 cycles en époxydation du *cis*-β-méthylstyrène. A noter, un seul exemple d'époxydation asymétrique avec H_2O_2 comme oxydant a également été décrit avec ce système (ee = 68%) avec 29% de rendement en époxydation de 1,2-dihydronaphtalène.[96b]

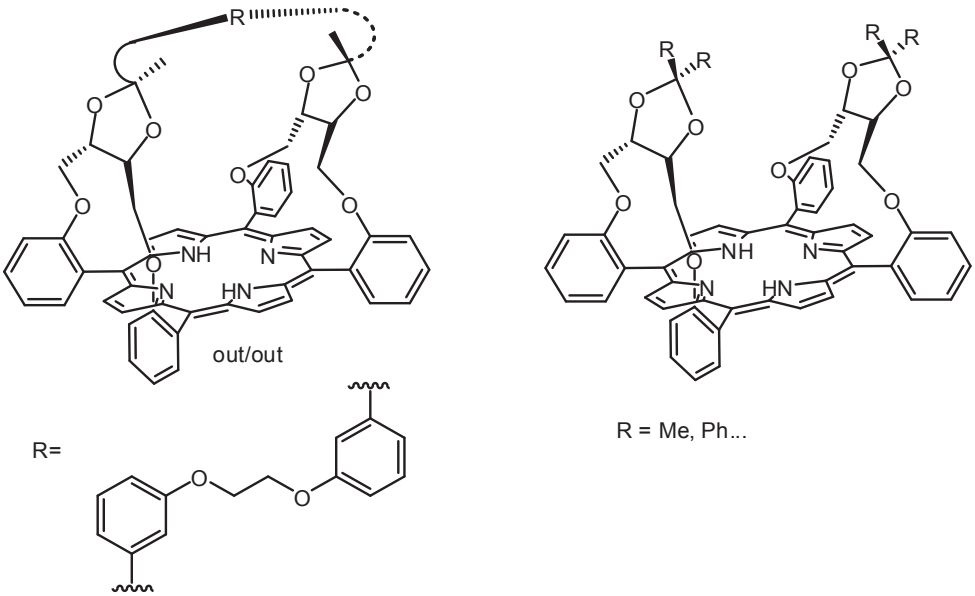


Figure 20. Les porphyrines threitols synthétisées par Collman *et al.*[96]

Quelques années plus tard, Marchon et Ramasseul[97] élaborent une nouvelle famille de porphyrines chirales de symétrie D_2 bis-pontées appelées chiroporhyrines, dont la structure est représentée ci-dessous **(Figure 21)**. Leur application à l'oxydation du 1,2-dihydronaphtalène conduit à des excès énantiomériques élevés. Ces excès dépendent de l'encombrement stérique du groupement (R), le meilleur excès s'élève à 86% (R = N(Me)Ph).[98] L'époxydation d'autres oléfines comme l'indène (31-52% ee) ou le 2-vinylnaphtalène (15-30% ee) avec ce système catalytique donne des excès énantiomériques faibles à modérés. La difficulté de généralisation de ce système avec d'autres oléfines et les faibles rendements sont des inconvénients majeurs pour ce type de métalloporphyrines.

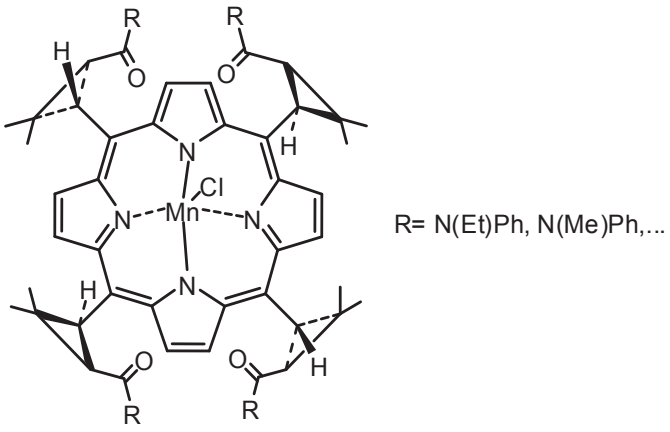


Figure 21. Pophyrines chirales bis-pontées de manganèse de symétrie D_2.[97]

La porphyrine d'Halterman **(Figure 22)** possède une symétrie D_4 avec des groupements octahydrodiméthanoantracènyles sur chaque position *meso* créant un environnement chiral particulier.[99] Le complexe de manganèse de cette porphyrine a été utilisé en tant que catalyseur d'époxydation d'alcènes aromatiques substitués en présence d'un excès d'hypochlorite de sodium (NaOCl). Les alcènes terminaux et *cis*-substitués sont oxydés énantiosélectivement avec un rendement supérieur à 90% et un excès énantiomérique variant entre 41 et 76%.

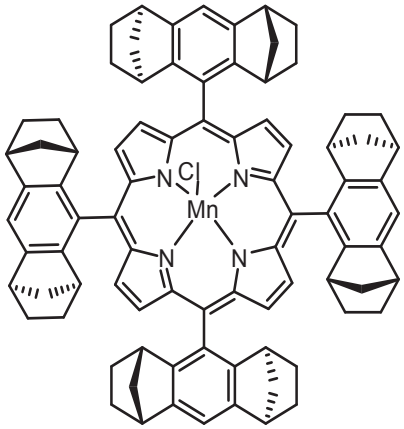


Figure 22. Complexe de manganèse de la porphyrine d'Halterman de symétrie D_4.[99a]

En 1997, Kodadek *et al.*[100] préparent une porphyrine chirale de symétrie D_4 dont la structure est représentée dans la **figure 23** ci-dessous. Le complexe de manganèse de cette porphyrine conduit à de faibles énantiosélectivités, une fourchette entre 24 et 70% d'excès énantiomérique est observée en époxydation du styrène et de ses dérivés en utilisant LiOCl comme oxydant et le 4'-(imidazol-1-yl)acétophénone comme ligand axial. Des alcènes linéaires ont pu être oxydés également avec un excès énantiomérique élevé (85% ee pour le 2,3,3-triméthyl-pentène).[100]

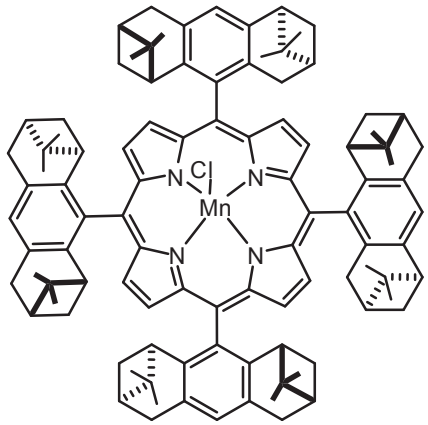


Figure 23. Complexe de manganèse de la porphyrine chirale de symétrie D_4 développée par Kodadek *et al.*[100]

Un des quelques rares exemples associant des porphyrines de manganèse chirales avec H_2O_2 comme oxydant a été décrit par l'équipe de Momenteau,[101] en utilisant des porphyrines chirales fonctionnalisées par 4 groupements glucosyles optiquement actifs sur les positions *ortho* des phényles **(Figure 24)**. La présence du chlore sur l'autre position *ortho* sur chaque phényle a été indispensable pour maintenir la stabilité de cette métalloporphyrine durant la réaction. Le 4-chlorostyrène est testé en époxydation, le meilleur excès énantiomérique obtenu avec l'atropoisomère α,β,α,β est faible (23%) et le rendement ne dépasse pas 25%.

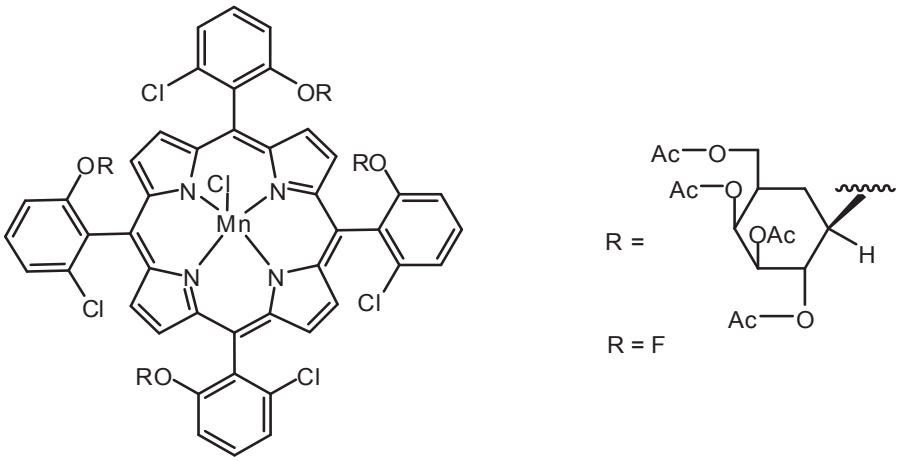


Figure 24. Porphyrines chirales de manganèse développées par l'équipe de Momenteau.[101]

b. Hydroxylation

Une stratégie efficace a été développée par Breslow *et al.*[102] pour l'hydroxylation stéréo et régiosélective des stéroïdes. Des β-cyclodextrines attachées sur les positions *meso* de la métalloporphyrine peuvent se lier au substrat d'une façon covalente pour l'orienter vers le

centre métallique. Cette liaison est réversible ce qui permet plusieurs cycles catalytiques. L'hydroxylation sélective des carbones C-6[102] et C-9[103] de stéroïdes a été effectuée en utilisant l'iodosylbenzène comme oxydant.

Halterman *et al.*[99b] ont testé l'hydroxylation des liaisons C-H avec leur porphyrine chirale de manganèse **(Figure 22)**. En présence de PhIO comme oxydant et de la *t*-but-pyridine comme co-catalyseur, l'éthylbenzène est oxydé avec un excès énantiomérique de 9% et un rendement de 27%. La réaction des substrats cycliques est plus rapide (20-40 minutes) mais les rendements restent faibles (39% pour le tétrahydronaphtalène et 50% pour l'indane) avec une amélioration de l'excès énantiomérique (44% pour le tétrahydronaphtalène et 53% pour l'indane).[99b]

c. Sulfoxydation

L'oxydation de sulfures en utilisant H_2O_2 comme oxydant, effectuée dans l'éthanol comme solvant et catalysée par des porphyrines de manganèse, a constitué une méthode efficace pour la transformation de dérivés de médicaments en sulfoxydes et sulfones correspondants.[104]

Le seul exemple dans la littérature pour une réaction de sulfoxydation asymétrique catalysée par une porphyrine chirale de manganèse est décrit par Halterman *et al.*[99b] En utilisant une porphyrine de symétrie D_4 **(Figure 22)** en présence de PhIO comme oxydant, le thioanisole et ses dérivés sont oxydés avec de bons rendements et des excès énantiomériques variant entre 40 et 68%.

3. Oxydations asymétriques catalysées par des métalloporphyrines chirales étudiées antérieurement au laboratoire

a. Oxydation asymétrique avec des oxydants autres que H_2O_2

i. Catalyse hétérogène

Depuis les premiers travaux de Merrifield en 1963,[105] les réactions supportées ont connu de nombreux développements. Une avancée importante dans l'immobilisation de catalyseurs hétérogènes a été la possibilité d'améliorer la distribution des sites actifs au sein des polymères. L'immobilisation du catalyseur constitue une méthode qui permet d'améliorer l'efficacité du système mais surtout de séparer le catalyseur des autres réactifs et de le recycler.

En 2006, l'étude des propriétés catalytiques des polymères chiraux de porphyrines de ruthénium et de fer par Yann Ferrand[5b] dans le cadre de sa thèse au laboratoire a mis en évidence leurs activités pour les réactions d'oxydation asymétrique de sulfures et d'oléfines. Les polymères de métalloporphyrines ont été préparés en utilisant la méthode de Frechet[5b] pour la synthèse des résines monolithiques et en utilisant comme monomère la porphyrine chirale d'Halterman fonctionnalisée par 4 groupements vinyles sur la périphérie.

Quatre polymères, selon le degré de ramification, ont été synthétisés **(Figure 25)**. Cela a été possible en changeant la proportion de divinylbenzène ajouté ou en le remplaçant par un autre agent de réticulation (le diméthacrylate d'éthylène glycol (EGDMA)). Ces polymères, surtout ceux du fer, ont donné des résultats intéressants et prometteurs en oxydation de thioanisole en présence de PhIO comme oxydant. Un bon excès énantiomérique est maintenu (65-68%) en comparaison avec celui obtenu avec la métalloporphyrine à l'état monomérique (68%) dans les conditions de catalyse homogène. Une importante amélioration de rendement et de sélectivité est apportée par ces systèmes, le rendement augmente de 43% dans le cas du monomère à 75-89% dans le cas des polymères. En époxydation, les polymères de fer sont moins efficaces, mais ceux de ruthénium en présence de N-Oxyde de 2,6-dichloropyridine ont donné des résultats encourageants, comparables à ceux obtenus dans les conditions de catalyse homogène.

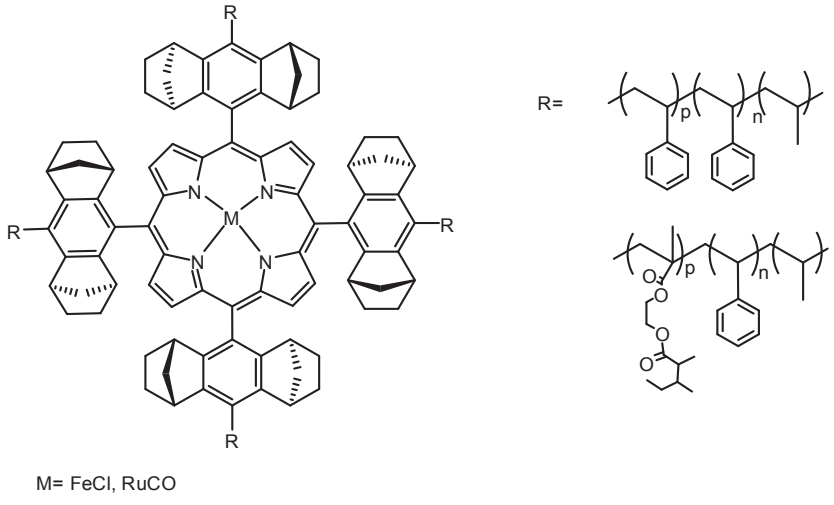


Figure 25. Catalyseurs chiraux supportés synthétisés par l'équipe de Simonneaux[5b]

L'importance de ce système catalytique hétérogène par rapport à son analogue homogène a été démontrée par la possibilité de sa réutilisation dans plusieurs cycles catalytiques successifs après son recyclage par simple filtration.

ii. Catalyse homogène

L'utilisation de ruthénium comme métal central dans les systèmes porphyriniques a permis d'améliorer les rendements des réactions d'hydroxylation.[106] Généralement, ces métalloporphyrines sont associées au 2,6-Cl_2pyNO comme oxydant,[107] bien qu'il existe quelques exemples intéressants décrivant cette réaction en utilisant l'oxygène moléculaire[108] comme oxydant. L'intermédiaire catalytique proposé pour ces réactions est l'espèce *trans* dioxo-Ru^{VI},[109] d'où la nécessité que les deux faces de la porphyrine chirale soient identiques pour offrir la même orientation du substrat lors de la réaction.

Inspiré par le travail de Gross *et al.*[110] qui décrit le premier exemple d'époxydation asymétrique catalysée par une porphyrine homochirale de ruthénium, Le Maux *et al.*[111] préparent deux porphyrines homochirales et étudient l'activité de leurs complexes de ruthénium dans le cadre de la réaction d'époxydation asymétrique d'oléfines. Le complexe dioxoruthénium **(Schéma 12)** est généré par la réaction du complexe porph-RuCO avec 2,5 équivalents d'acide *m*-chloropéroxybenzoïque. Ce complexe donne de faibles excès énantiomériques en époxydation du styrène (7,5%), cela peut être expliqué par l'étroitesse du site actif de la porphyrine (A) lorsqu'un seul carbone (n=1) sépare le cyclohexane de l'oxygène en *ortho*. Ainsi, les excès énantiomériques sont améliorés avec la métalloporphyrine (B) pour le styrène (23%) et pour ses dérivés (17-35%) grâce à un degré de liberté légèrement supérieur. Le dihydronaphtalène est oxydé avec 35% d'excès énantiomérique, mais avec seulement 22% de rendement.

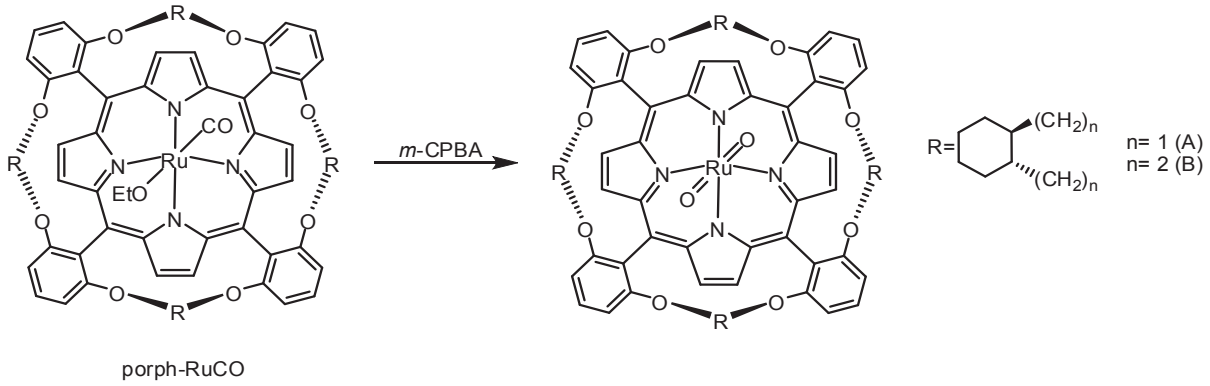


Schéma 12. Les deux complexes de ruthénium de la porphyrine homochirale développée par Le Maux *et al.*[111]

b. Oxydation asymétrique avec H_2O_2

Plusieurs exemples dans la littérature,[69a-c] associant des porphyrines de fer non chirales à H_2O_2 comme oxydant ont été décrits dans le but d'isoler des espèces intermédiaires instables pour rétablir un mécanisme de cette réaction. Etant donné qu'il présente un modèle synthétique du « shunt H_2O_2 » de l'enzyme cytochrome P450, ce système a fait l'objet de nombreuses études.[69d]

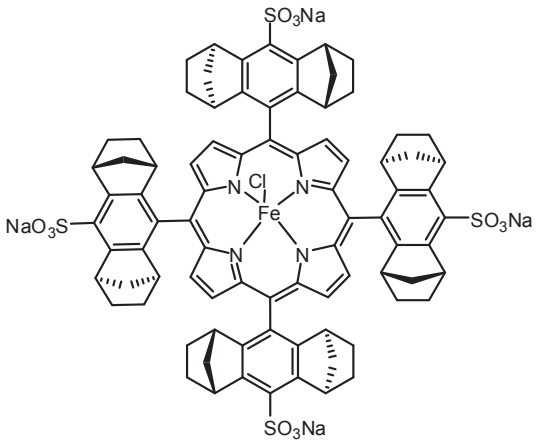


Figure 26. Complexe de fer de la porphyrine d'Halterman hydrosoluble[70]

Dans le cadre de développement d'une chimie plus verte par notre laboratoire d'une part, et de l'étude de l'activité catalytique de métalloporphyrines hydrosolubles d'autre part,[112] Le Maux[70] a développé dans un travail récent et préliminaire la réaction d'oxydation asymétrique de sulfures en sulfoxydes chiraux. Les réactions sont réalisées en utilisant la

métalloporphyrine d'Halterman hydrosoluble de fer **(Figure 26)** en présence d'H_2O_2 comme oxydant vert alternatif de PhIO.

Dans le méthanol comme solvant, en présence de 1,2 équivalent d'H_2O_2, le thioanisole et ses dérivés sont oxydés avec des excès énantiomériques variant entre 61 et 74% à température ambiante. A –20 °C, les excès augmentent jusqu'à 90% pour le 2-bromothioanisole en présence de 2-méthylimidazole, une valeur jamais atteinte avec des systèmes porphyriniques en sulfoxydation asymétrique. Ces résultats sont résumés dans le **tableau 2** ci-dessous. Dans cette étude, le double rôle du méthanol en tant que solvant et ligand axial a été démontré. Cet aspect, montre l'importance de l'utilisation de métalloporphyrines solubles dans les solvants protiques, la présence de groupements sulfonates permet le déroulement de la réaction dans un milieu parfaitement homogène.

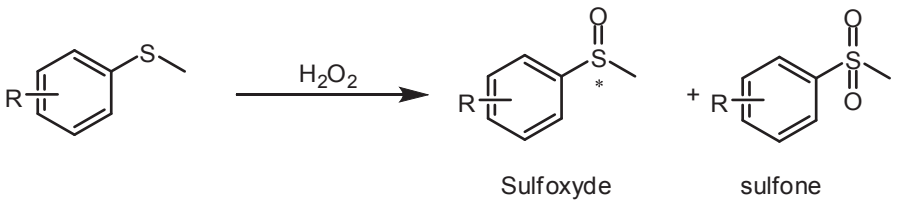


Schéma 13. Réaction de sulfoxydation par H_2O_2 catalysée par la métalloporphyrine d'Halterman hydrosoluble

Tableau 2. Oxydation asymétrique des sulfures catalysée par le complexe de fer de la porphyrine d'Halterman hydrosoluble

	R	T (°C)	Conversion (%)	Sulfoxyde : Sulfone (%)	Ee (%)
1	H	20	100	98 : 2	71
2	H	0	100	96 : 4	81
3	H	-20	100	95 : 5	84
4	4-Me	-20	87	95 : 5	79
5	4-OMe	-20	95	94 : 6	76
6	4-NO_2	-20	90	95 : 5	85
7	2-Br	-20	98	98 : 2	87
8[a]	2-Br	-20	61	92 : 8	90

[a]**Le 2-méthylimidazole (10 équivalents/catalyseur) est utilisé comme co-catalyseur**

II. Résultats

A. Synthèse des complexes porphyriniques chiraux

Depuis le premier exemple reporté en 1983 par Groves et Myers,[63] de nombreuses métalloporphyrines chirales ont été synthétisées pour des applications en catalyse asymétrique, surtout dans des réactions d'oxydation.

Ce développement est en majeure partie dû à l'importance des métalloporphyrines comme modèles de sites actifs d'hémoprotéines.[64b-d] Ainsi, de nombreuses métalloporphyrines optiquement pures possédant des architectures moléculaires, de plus en plus sophistiquées, ont été élaborées.

Ces métalloporphyrines chirales ont été étudiées pour des oxydations régio et stéréosélectives. On peut citer les métalloporphyrines d'Halterman,[99] de Kodadeck[100] et de Higushi[80] ayant des ligands de symétrie D_4, les métalloporphyrines binaphtyles (vaulted) de Groves et Viski ayant un seul groupement binaphtyle sur chaque face,[71,82] les métalloporphyrines « chiral wall » de Kodadek synthétisées en 1989,[94] les pophyrines « picnic basket » synthétisées par le groupe de Collman qui a utilisé des isophtalates[113] et des threitols[96] pour composer l'anse de leurs porphyrines, les porphyrines binaphtyle de Collman[78] et de Rose.[76]

Cette section est consacrée à la préparation et à la caractérisation des complexes de fer et de manganèse hydrosolubles à partir de la porphyrine d'Halterman.

1. Synthèse d'un aldéhyde chiral C_2

Afin d'obtenir une porphyrine chirale de symétrie D_4, on a choisi de condenser un aldéhyde optiquement actif de symétrie C_2 dont la structure est représentée dans la **figure 27** ci-dessous.

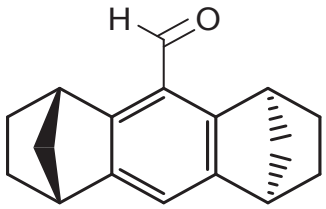


Figure 27. Structure de l'aldéhyde d'Halterman[99a]

Cet aldéhyde comporte deux noyaux norbornanes greffés de part et d'autre d'un noyau benzène. La synthèse a été réalisée pour la première fois par Halterman *et al.* en 1991,[99a] la symétrie C_2 de cet aldéhyde présente l'avantage de prévenir la formation de différents atropoisomères lors de la synthèse et d'éviter des étapes de purification supplémentaires qui peuvent être fastidieuses.

Sept étapes de synthèse **(Schéma 14)** sont nécessaires pour arriver au stade de l'aldéhyde optiquement actif. La première étape consiste en une double réaction de Diels-Alder en faisant réagir deux unités cyclopentadiène avec la benzoquinone[114] pour former la dicétone **1**. Les deux liaisons éthyléniques du composé **1** sont ensuite réduites sélectivement dans un autoclave sur Pd/C en quantité catalytique et sous pression d'hydrogène pour donner la dicétone **2**. La réduction par le borohydrure de sodium de la dicétone **2** conduit au diol **3**, obtenu sous la forme d'une poudre blanche, ce composé a pu être isolé avec un rendement quantitatif. La déshydroxylation et l'aromatisation de **3** ont été réalisées à l'air, dans une solution chaude d'acide phosphorique à 85% pendant 24 heures.[115]

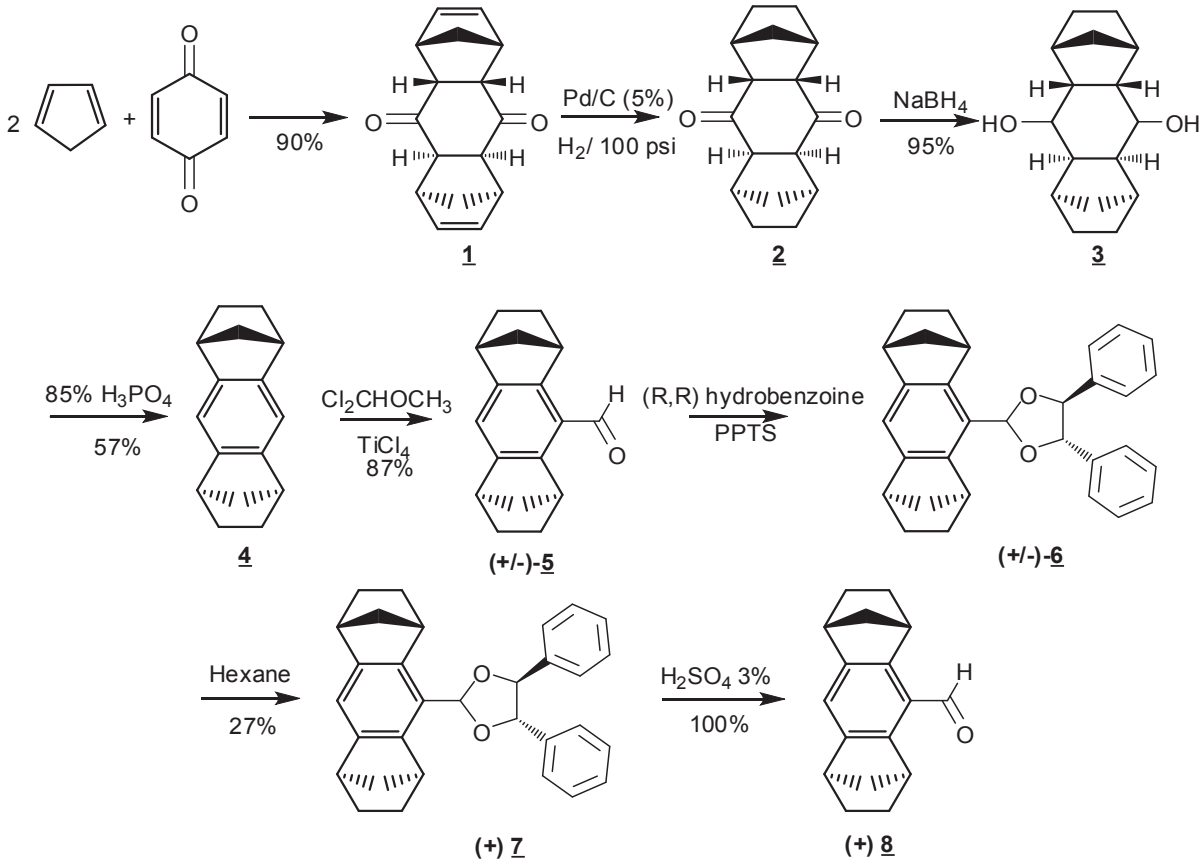
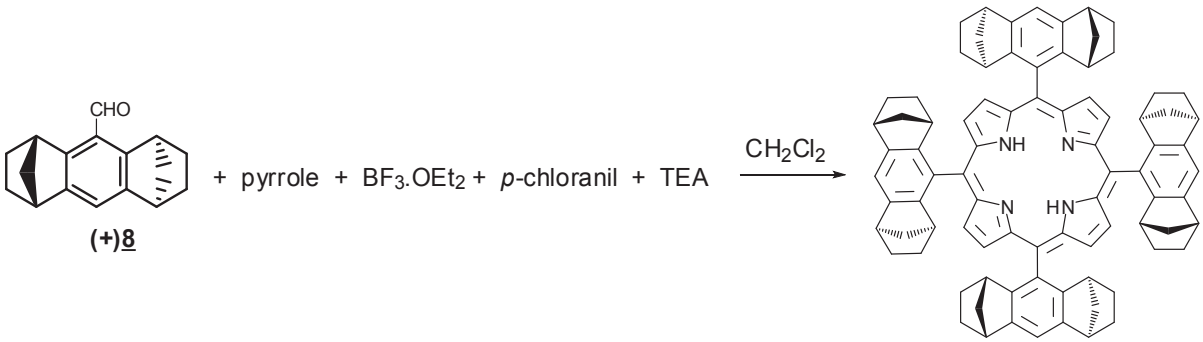


Schéma 14. Synthèse du (1S,4R,5R,8S)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1,4 :5,8-diméthanoantracène-9-carboxaldéhyde.[99a]

Plusieurs extractions avec du pentane sont nécessaires pour récupérer le produit de la phase acide. Une fois purifié, une monoformylation de ce benzène tétrasubstitué **4** est effectuée en présence de $TiCl_4/Cl_2CHOCH_3$ conduisant à la formation de l'aldéhyde désiré de symétrie C_2 sous forme d'un mélange racémique (+/-)-**5**. La séparation des deux énantiomères de cet aldéhyde est effectuée en le faisant réagir avec un agent de dédoublement, la (*R*,*R*)-hydrobenzoïne. A la suite de cette réaction, on obtient l'acétal **6** sous forme de deux diastéréoisomères, qui sont séparés ensuite par une recristallisation à chaud dans l'hexane. Le diastéréoisomère le plus polaire, qui a un pouvoir rotatoire positif **(+)**, cristallise de manière instantanée avec un rendement de 27%. Enfin l'hydrolyse acide de l'acétal (+)-**7** permet d'obtenir l'aldéhyde optiquement pur **(+)-8**.

2. Synthèse de la porphyrine chirale d'Halterman

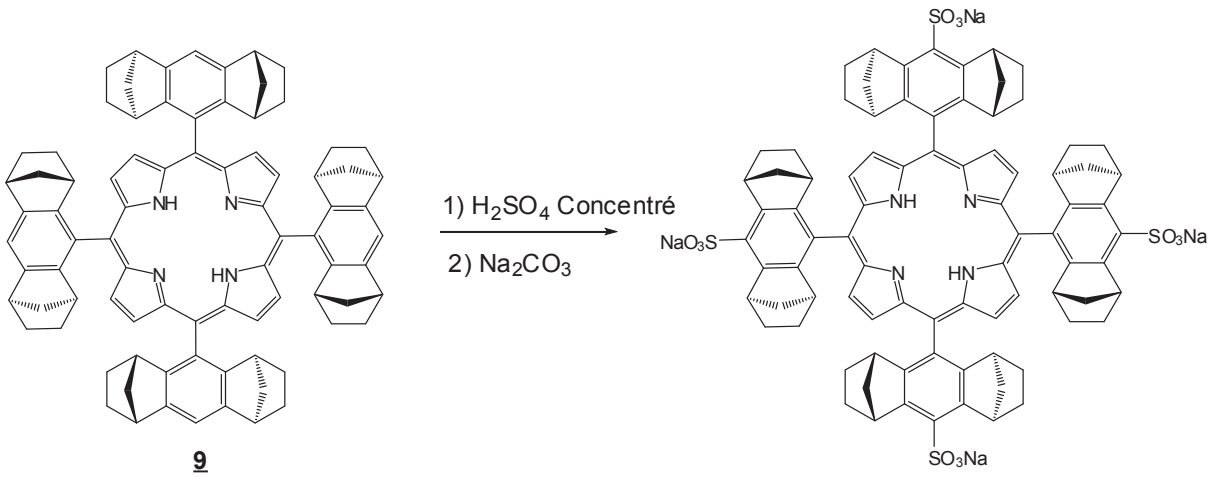


(+)8 **9**

Schéma 15. Synthèse de la porphyrine d'Halterman.[99a]

La porphyrine (**9**) a été synthétisée par la méthode décrite par Halterman *et al.* en 1991[99a] **(Schéma 15).** La condensation de l'aldéhyde **(+)-8** avec du pyrrole conduit, après oxydation par le *p*-chloranil, à la porphyrine de symétrie D_4 **9** avec un rendement de 45%. Cette réaction est catalysée par du $BF_3.OEt_2$ dans le dichlorométhane à température ambiante et à l'abri de la lumière.

3. Sulfonation de la porphyrine d'Halterman



9 **9S**

Schéma 16. Sulfonation de la porphyrine d'Halterman[8]

Dans la littérature,[116] la sulfonation est généralement réalisée dans l'acide sulfurique concentré à reflux pendant au moins 5 heures et les traitements sont plutôt fastidieux. La sulfonation de la porphyrine d'Halterman **(Schéma 16)** a été effectuée pour la première fois dans notre laboratoire par Irène Nicolas durant sa thèse[8] pour étudier des réactions de cyclopropanation asymétrique dans l'eau.[7] Cela a été réalisé en modifiant la méthode de Fleischer.[116a] Des conditions opératoires plus douces ont été envisagées pour prévenir la possibilité de dégradation des chaînes latérales. Cette réaction est effectuée dans un minimum d'acide sulfurique sans chauffage pendant 5 heures. Après neutralisation de l'acide à l'aide de Na_2CO_3 et précipitation des sels, la porphyrine sulfonée est purifiée à l'aide d'une résine d'exclusion Séphadex G25. Elle est obtenue avec un rendement de 70%. La tétra-sulfonation est confirmé par RMN ^1H, avec la disparition du signal correspondant aux quatre protons en position para des phényles de la porphyrine (résonnant pour la porphyrine non sulfonée à 7,36 ppm). En spectroscopie UV-Visible, la porphyrine **9S** montre une bande de Soret à 416 nm et quatre bandes Q à 515 nm, 551 nm, 579 nm et 631 nm.

4. Métallation de la porphyrine d'Halterman sulfonée

a. Insertion du fer.

La porphyrine chirale **9S** base libre est mise à réagir avec un excès de $FeBr_2$ (10 équivalents), préparé à partir du fer métallique **(Schéma 17)**.[117] La réaction est effectuée au reflux de THF pendant 2 heures. La réaction est suivie par spectroscopie UV-Visible. Le solide obtenu après évaporation du solvant est traité par une solution de HCl (0,1 N) nécessaire pour substituer le brome par le chlore et pour hydrolyser le complexe μ-oxo obtenu.

Schéma 17. Insertion du fer dans la porphyrine d'Halterman sulfonée.[8]

La porphyrine chirale **9SFe(Cl)** est obtenue avec un rendement de 79%. Ce complexe paramagnétique de fer (III) se caractérise en spectroscopie UV-Visible par une large bande de Soret à 394 nm et une bande à 530 nm.

b. Insertion du manganèse.

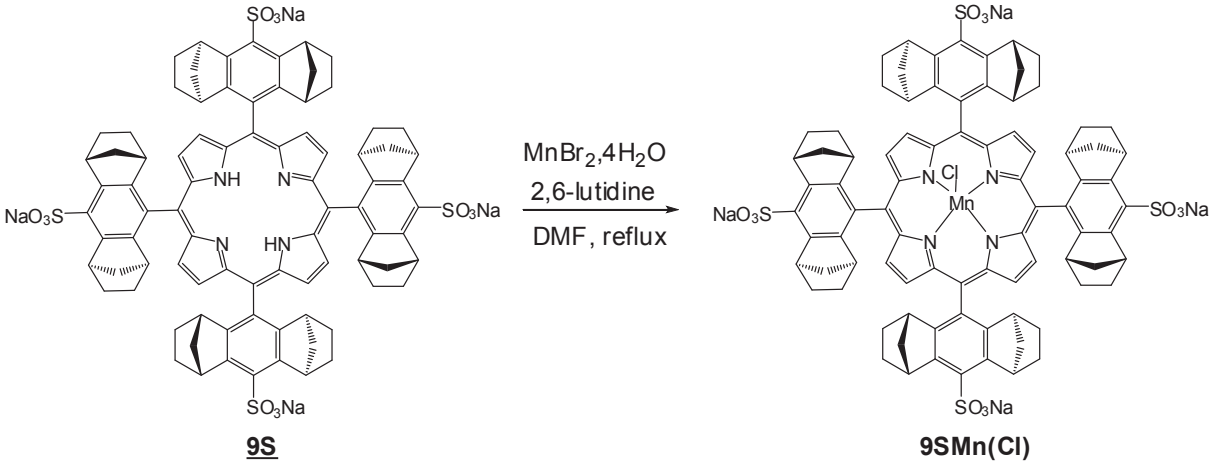


Schéma 18. Insertion du manganèse dans la porphyrine chirale 9S.

Le manganèse est inséré dans le macrocycle porphyrinique **(Schéma 18)** selon les méthodes décrites dans la littérature[99b,100] en effectuant quelques modifications.

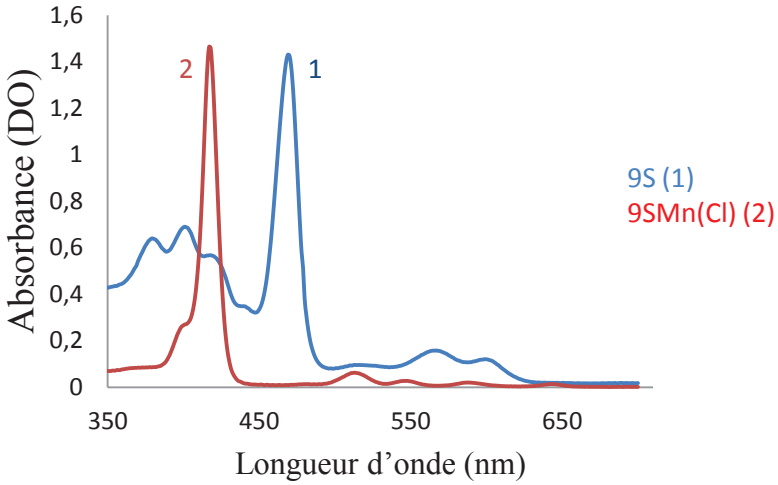


Figure 28. Spectre UV-Visible de la porphyrine d'Halterman 9S et de la métalloporphyrine de manganèse 9SMn(Cl).

La porphyrine sulfonée base libre est mise à réagir avec 10 équivalents de $MnBr_2,4H_2O$ dans le DMF au reflux en présence de la 2,6-lutidine, une base faible qui sert à déprotoner les azotes des pyrroles. La réaction est suivie par spectroscopie UV-Visible. Ensuite, le mélange est traité par une solution HCl (5%) pour échanger le brome en chlore. Enfin, le solide obtenu est purifié par chromatographie sur une résine échangeuse d'ions cationiques (Dowex 50). La porphyrine chirale **9SMn(Cl)** est obtenue avec un rendement de 80%.

Ce complexe paramagnétique de manganèse(III) a un aspect noir verdâtre. Il est facilement soluble dans l'eau et le méthanol et se caractérise en spectroscopie UV-Visible par un déplacement hypsochrome de 50 nm de la bande de Soret et par deux bandes situées à 567 nm et 600 nm **(Figure 28)**.

En spectrométrie de masse (MALDI-TOF, ionisation négative), la métalloporphyrine **9SMn(Cl)** est caractérisée par un pic à 1514,363 m/z correspondant à $[M-4Na+3H]^-$. On observe aussi les fragments correspondant à une perte de 2 et 3 ions de sodium **(Figure 29)**.

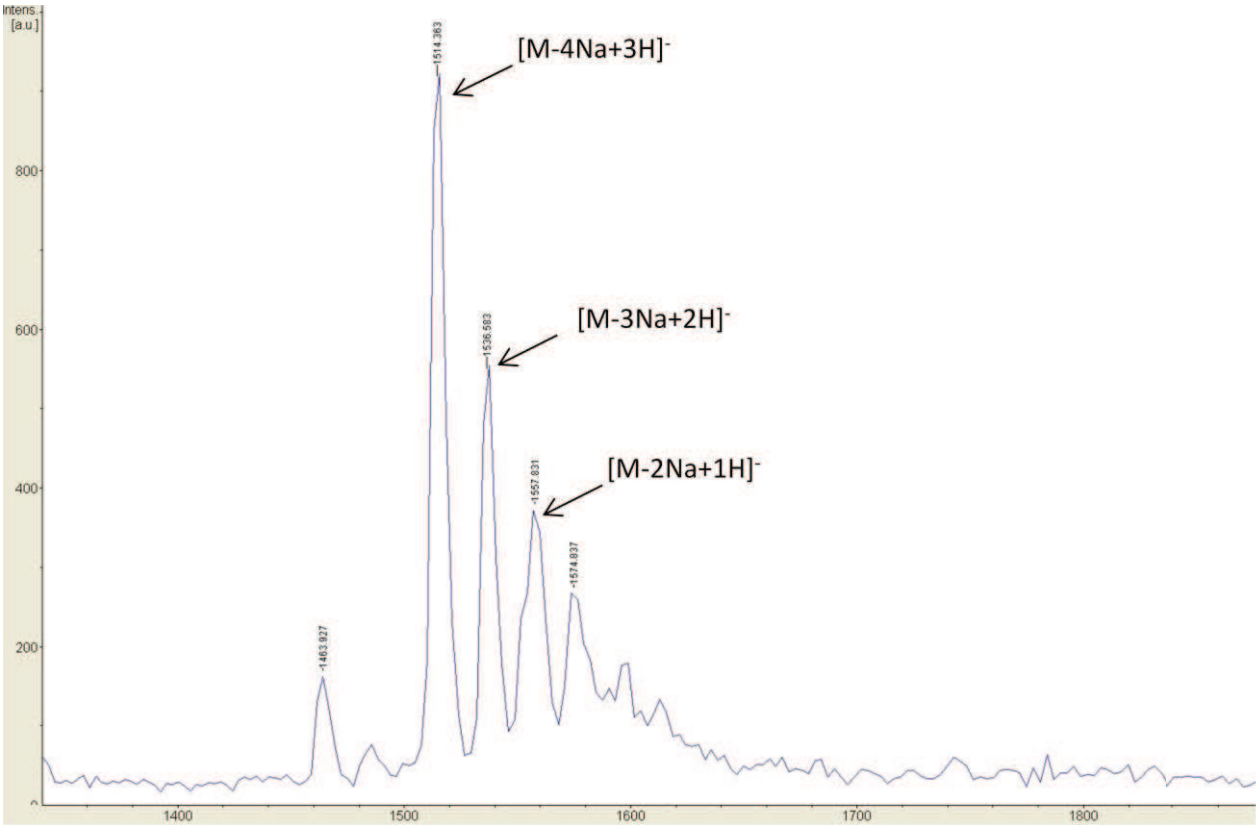


Figure 29. Spectre de masse de la porphyrine hydrosoluble de manganèse 9SMn(Cl) en mode négatif.

B. Oxydation asymétrique catalysée par la porphyrine de fer hydrosoluble 9SFe(Cl) en présence d'H_2O_2 comme oxydant

1. Epoxydation asymétrique des oléfines

Groves et Myers[63] sont les premiers à décrire la réaction d'époxydation asymétrique catalysée par des porphyrines chirales de fer en 1983 en utilisant l'iodosylbenzène (PhIO) comme oxydant terminal. Depuis, plusieurs porphyrines chirales ont été synthétisées par différents groupes dans l'objectif d'effectuer des réactions d'oxydation asymétrique.[5b,75,96a,118] Souvent PhIO, qui est un oxydant toxique et non commercial, est choisi pour ce type de réaction. Le peroxyde d'hydrogène considéré comme un oxydant économique, commercial et non toxique a été rarement utilisé. Ceci est dû aux réactions secondaires,[91,119] comme la génération des radicaux $^{\bullet}OH$ et la réaction de catalase. Bien qu'il existe quelques exemples rares décrivant des réactions d'oxydation non asymétriques,[69] à notre connaissance aucun exemple de réactions d'époxydation ou d'hydroxylation asymétriques avec des métalloporphyrines de fer en utilisant H_2O_2 n'a été décrit à ce jour. Le seul exemple qui

associe H_2O_2 avec une métalloporphyrine chirale de fer est celui décrit par notre laboratoire dans le cadre de la réaction de sulfoxydation.[70]

Le travail de thèse s'est concentré sur les réactions d'oxydation asymétrique dans la continuité de ces travaux.

a. Epoxydation asymétrique du styrène catalysée par 9SFe(Cl) en présence d'H_2O_2

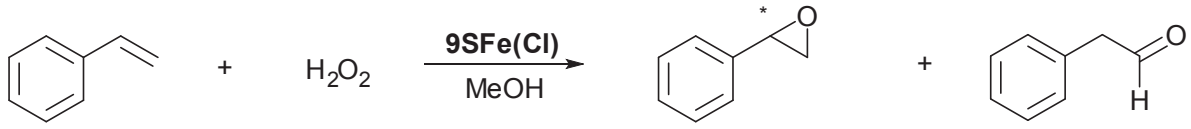


Schéma 19. Epoxydation du styrène catalysée par 9SFe(Cl) en présence d'H_2O_2

La réactivité du système a d'abord été testée avec le styrène **(Schéma 19)** en utilisant l'imidazole[118d] comme co-catalyseur. Dans une réaction type, les réactifs styrène/H_2O_2 (35%)/imidazole/**9SFe(Cl)** dans des proportions molaires (1000/100/10/1), ont été mis à réagir dans le méthanol[120] pendant une heure à température ambiante (voir partie expérimentale).

Après analyse par GC, on observe la formation de l'époxystyrène avec une bonne conversion (86%) **(Tableau 3, ligne 1)** et un excès énantiomérique de 60 % en faveur de l'énantiomère *R*-(+). La réaction est sélective puisqu'une faible quantité d'aldéhyde comme sous-produit[63] a été détectée (7%).

Tableau 3. Epoxydation du styrène catalysée par 9SFe(Cl) en présence d'H_2O_2.

	Conversion (%)[a]	Epoxyde/Aldéhyde Ratio (%)[a]	Ee (%)[a] (config)[b]
1	86	93/7	60 (*R*)
2[c]	0	-------	-------
3[d]	8	52/48	52 (*R*)

Conditions : styrène/H_2O_2/imidazole/9SFeCl : 1000 µmol/100 µmol/10 µmol/1 µmol, 1 mL MeOH, TA, 1h. [a] Déterminé par GC chirale. [b]Déterminée par le signe du pouvoir rotatoire. [c]Sans catalyseur. [d]Sans imidazole.

En absence d'imidazole, un très faible taux de conversion (8%) a été obtenu **(Tableau 3, ligne 2)**. Le rôle de l'imidazole a été mis en évidence pour la première fois par Mansuy *et al.* en 1985.[93,118d] Cette base joue le rôle du ligand pour le fer pendant la réaction. En absence du

peroxyde d'hydrogène, on ne détecte que des traces d'époxyde confirmant ainsi le rôle de l'oxydant dans le transfert d'oxygène au styrène.

b. Influence de la proportion d'eau dans le méthanol sur la réaction.

Le solvant est l'un des paramètres qui peut jouer un rôle clé dans les réactions d'oxydation catalysées par les métalloporphyrines de fer.[120-121] En plus de son rôle de solvatation des réactifs, le méthanol peut augmenter la réactivité du catalyseur en se complexant au métal. Pour cela, une étude de la réaction en fonction de différents pourcentages d'eau/méthanol a été réalisée **(Tableau 4)**.

Le styrène a été choisi comme substrat, les conversions restent raisonnables (60%) même en ajoutant 50% d'H_2O **(Tableau 4, ligne 3)**. En dépassant cette proportion, la conversion diminue jusqu'à 38% (75% d'H_2O) pour arriver à un minimum de 18% dans l'eau pure. Les excès énantiomériques sont moins influencés par la présence d'eau dans le solvant, une légère diminution a été observée même en effectuant la réaction dans l'eau pure (51% ee) **(Tableau 4, ligne 5)**. En présence d'une grande quantité d'H_2O un dégagement de gaz est observé et une destruction totale et instantanée du catalyseur est détectée par UV-Visible. Cela est dû probablement à la présence des radicaux $^{\bullet}OH$[69c,119c] dans le milieu, générés suite à la rupture homolytique d'H_2O_2, favorisée dans ces conditions.[122]

Tableau 4. Influence d'H_2O sur l'époxydation du styrène en présence d'H_2O_2

	MeOH : H_2O	Conversion (%)[a]	Epoxyde/Aldéhyde Ratio (%)[a]	Ee (%)[a]
1	100 : 0	86	93/7	60
2	75 : 25	74	92/8	57
3	50 : 50	60	89/11	56
4	25 : 75	38	85/15	53
5	0 : 100	18	85/15	51

Conditions : styrène/H_2O_2/imidazole/**9SFe(Cl)** : 1000 µmol/100 µmol/10 µmol/1 µmol , 1 mL (solvant), TA, 1h.
[a] Déterminé par GC chirale.

c. Influence du pH sur la réaction

Le pH du milieu est également un facteur très important dans les réactions d'oxydation. De nombreuses études ont été effectuées par Eldik *et al.*[69d,86b] et ont montré la dépendance du type de la rupture de la liaison O─O du peroxyde d'hydrogène vis-à-vis de l'acidité du milieu.

Pour cela, une étude de la réaction a été effectuée dans un milieu 80% de MeOH et 20% d'un tampon phosphate à différents pH **(Tableau 5)**.

Les résultats montrent une conversion quasi-quantitative à pH 4 (98%) **(Tableau 5, ligne 1)**. Cette conversion diminue progressivement en augmentant le pH du milieu (77% à pH 7 et 41% à pH 9) **(Tableau 5, lignes 2 et 3)**. La réaction effectuée dans l'eau pure à pH 4 donne une très faible conversion (5%) **(Tableau 5, ligne 4)**. La présence du méthanol en excès dans le milieu est essentielle pour maintenir la réactivité du système.

Tableau 5. Influence du pH sur l'époxydation du styrène en présence d'H_2O_2.

	pH	Conversion (%)[a]	Epoxyde/Aldéhyde Ratio (%)[a]	Ee (%)[a]
1	4	98	95/5	61
2	7	77	92/8	58
3	9	41	87/13	56
4[b]	4	5	85/15	42

Conditions : styrène/H_2O_2/imidazole/**9SFe(Cl)** : 1000 µmol/100 µmol/10 µmol/1 µmol, 1 mL MeOH/tampon phosphate (4/1), TA, 1h. [a]Déterminé par GC chirale. [b]Solvant = 1 mL d'un tampon phosphate pH 4.

d. Influence de la nature de l'oxydant sur la réaction

La nature des espèces catalytiques intermédiaires capables de transférer l'oxygène aux substrats a fait l'objet de nombreuses études mécanistiques. Parmi les intermédiaires proposés, on trouve les espèces cations radicalaires $Fe^{IV}{=}O^{\bullet+}$ ou encore $Fe^{III}{-}OOH$.[156] L'étude de l'influence de la nature de l'oxydant sur les rendements chimiques et les excès énantiomériques de la réaction constitue un des moyens pour étudier ces espèces. Pour cela, une étude a été réalisée en présence de trois oxydants différents dans les mêmes conditions opératoires **(Tableau 6)**.

Les réactifs dans des proportions molaires 1000/100/10/1 pour le styrène/oxydant/imidazole/**9SFe(Cl)** sont mis à réagir dans un milieu ($MeOH/H_2O$) (90/10) . Les trois oxydants testés sont le diacétate d'iodobenzène $PhI(OAc)_2$ qui génère PhIO dans le milieu en présence d'eau, le peroxyde d'urée (UHP) et H_2O_2.

Comme le montre le **tableau 6**, les conversions restent élevées (99, 86 et 80% pour UHP, H_2O_2 et $PhI(OAc)_2$ respectivement) pour tous les oxydants utilisés.

Tableau 6. Epoxydation asymétrique du styrène en présence de différents oxydants

	Oxydant	Conversion (%)[a]	Epoxyde/Aldéhyde Ratio (%)[a]	Ee (%)[a]
1	H_2O_2	86	93/7	60
2	UHP	99	96/4	62
3	$PhI(OAc)_2$	80	88/12	59

Conditions : styrène/H_2O_2/imidazole/**9SFe(Cl)** : 1000 µmol/100 µmol/10 µmol/1 µmol, 1 mL MeOH/H_2O (9/1), TA, 1h. [a] Déterminé par GC chirale.

L'excès énantiomérique de la réaction reste quasiment le même dans les trois cas (59-62)% indépendamment de l'oxydant utilisé. Ce résultat semble indiquer un même intermédiaire catalytique optiquement actif responsable du transfert d'oxygène et dont la chiralité ne dépend que de la chiralité intrinsèque du catalyseur.

e. Etude de l'effet électronique des substrats sur la réaction

Pour mieux comprendre la nature électronique des espèces catalytiques intervenant pendant la réaction, une étude avec plusieurs dérivés de styrène substitués par différents groupements en différentes positions sur le cycle phényle a été effectuée. Les résultats sont résumés dans le **tableau 7**.

Tableau 7. Influence de l'effet électronique des substrats sur l'époxydation en présence d'H_2O_2.

	Substrat	Conversion (%)[a]	Epoxyde/Aldéhyde Ratio (%)[a]	Ee (%)[a] (config)[b]
1	Styrène	86	93/7	60 (*R*)
2	2-Méthylstyrène	72	86/14	55 (*R*)
3	3-Méthylstyrène	69	87/13	58 (*R*)
4	4-Méthylstyrène	67	88/12	60[c] (*R*)
5	2-Trifluorométhylstyrène	14	80/20	55 (*R*)
6	3-Trifluorométhylstyrène	21	99/1	70 (*R*)
7	4-Trifluorométhylstyrène	17	97/3	65 (*R*)
8	4-Chlorostyrène	29	96/4	57 (*R*)
9	1,2-Dihydronaphtalène	57	------	78 (1*R*, 2*S*)

Conditions : styrène/H_2O_2/imidazole/**9SFe(Cl)**: 1000 µmol/100 µmol/10 µmol/1 µmol , 1 mL MeOH, TA, 1h. [a] Déterminé par GC chirale. [b] Déterminée par le signe du pouvoir rotatoire. [c] Déterminée par HPLC chirale.

Le taux de conversion varie entre 17% et 86% selon la nature du substituant sur le phényle. Les meilleurs sont obtenus pour les substrats ayant des groupements électro-donneurs, comme

dans le cas du groupement méthyle en position *ortho*, *para* et *méta* **(Tableau 7, lignes 2,3 et 4)**. Il diminue avec les substrats ayant des groupements électro-attracteurs comme les halogènes et atteint un minimum de 17% dans le cas du 4-trifluorométhylstyrène **(Tableau 7, ligne 7)**. L'excès énantiomérique varie entre 55 et 70% pour les différents dérivés de styrène. Le meilleur excès énantiomérique (78%) est obtenu avec le dihydronaphtalène, un alcène cyclique **(Tableau 7, ligne 9)**. De faibles quantités d'aldéhydes ont été détectées comme sous-produits.

2. Hydroxylation asymétrique des liaisons C-H par H_2O_2 catalysée par la métalloporphyrine de fer hydrosoluble 9SFe(Cl)

L'hydroxylation est l'une des réactions les plus difficiles en synthèse organique étant donné la grande stabilité thermodynamique des liaisons C-H.[58a,b] Parmi les différentes méthodes développées pour effectuer de telles réactions, la catalyse par des complexes de métaux de transition a pris une grande place. Dans ce domaine, les métalloporphyrines peuvent constituer un modèle des cytochromes P450 qui utilisent cette réaction pour transférer l'oxygène à une large variété de substrats endogènes. Mais au contraire de l'époxydation énantiosélective catalysée par des métalloporphyrines qui a été largement décrite dans la littérature, très peu de résultats ont été présentés concernant l'hydroxylation des liaisons C-H en alcools optiquement actifs. Ces réactions sont généralement effectuées en présence de PhIO comme oxydant[76,118a] et en présence d'un co-catalyseur comme l'imidazole. Cette base est « l'équivalent » du ligand thiolate[123] présent dans les systèmes naturels (cytochrome P450), dont le rôle est de favoriser l'activation de la liaison C-H.[124] Dans ce cadre, on peut citer l'hydroxylation régio- et stéréosélective de certaines liaisons C-H de stéroïdes effectuée par Breslow *et al.* en 2002.[125] A notre connaissance, il n'existe pas d'exemples dans la littérature pour des réactions d'hydroxylation catalysées par des métalloporphyrines chirales de fer en présence de peroxyde d'hydrogène comme oxydant.

a. Réaction d'hydroxylation asymétrique catalysée par 9SFe(Cl) en présence d'H_2O_2

La réaction d'hydroxylation de l'éthylbenzène est représentée dans le **schéma 20**.

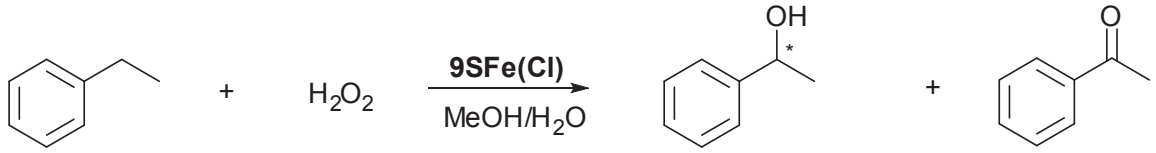


Schéma 20. Réaction d'hydroxylation de l'éthylbenzène catalysée par 9SFe(Cl) en présence d'H_2O_2.

Le système substrat/H_2O_2/imidazole/**9SFe(Cl)** dans des proportions molaires 1000/100/10/1 est utilisé à température ambiante pendant une heure dans un mélange MeOH/H_2O (5/1). Comme le montre le **tableau 8**, une conversion très faible (5%) est obtenue avec l'éthylbenzène, dont 53% est de l'acétophénone formée comme sous-produit. La conversion est supérieure dans le cas des substrats cycliques, elle augmente à 20% pour le tétrahydronaphtalène dont l'alcool est obtenu avec un bon excès énantiomérique (63%). Une conversion raisonnable est obtenue dans le cas de l'indane (51%) avec un excès de 38% déterminé après analyse par HPLC chirale.

Tableau 8. Hydroxylation asymétrique des liaisons C-H catalysée par 9SFe(Cl) en présence d'H_2O_2.

	Substrat	Conversion (%)[a]	Alcool/Cétone Ratio (%)[a]	Ee (%)[a] (config)[b]
1	Ethylbenzène	5	47/53	15 (*S*)
2	Indane	51	73/27	38[c] (*S*)
3	Tétrahydronaphtalène	20	94/6	63[c] (*S*)

Conditions : substrat/H_2O_2/imidazole/**9SFe(Cl)** : 1000 µmol/100 µmol/10 µmol/1 µmol, 1 mL MeOH/H_2O (5/1), TA, 1h. [a]Déterminé par GC chirale. [b]Déterminée par le signe du pouvoir rotatoire. [c]Déterminé par HPLC chirale.

b. Réaction d'hydroxylation catalysée par 9SFe(Cl) en présence de $PhI(OAc)_2$

Le $PhI(OAc)_2$ est connu en tant qu'un oxydant efficace en présence d'eau pour réaliser des réactions de transfert d'oxygène dans les liaisons C-H.[126] Pour cette raison, cet oxydant a été utilisé dans les mêmes conditions opératoires que celles utilisées pour H_2O_2. Les résultats obtenus sont résumés dans le **tableau 9**. Pour les dérivés de l'éthylbenzène, les conversions varient entre 32% et 54% avec des excès énantiomériques compris entre 60% et 76%. Les réactions sont sélectives et de faibles proportions de cétones (5-15)% ont été détectées après analyse du milieu réactionnel. Dans le cas des substrats cycliques, la conversion est meilleure; elle atteint 80% dans le cas du tétrahydronaphtalène et 82 % dans le cas de l'indane, les excès énantiomériques sont respectivement 62 et 50% **(Tableau 9, lignes 5 et 6)**.

Tableau 9. Hydroxylation asymétrique des liaisons C-H catalysée par 9SFe(Cl) en présence de $PhI(OAc)_2$.

	Substrat	Conversion (%)[a]	Alcool/Cétone Ratio (%)[a]	Ee (%)[a] (config)[b]
1	Ethylbenzène	46	91/9	75 (S)
2	3-Ethyltoluène	32	85/15	60 (S)
3	4-Ethyltoluène	54	90/10	75 (S)
4	1-Bromo-4-éthylbenzène	47	95/5	76 (S)
5	Indane	82	84/16	50[c] (S)
6	Tétrahydronaphtalène	80	96/4	62[c] (S)

Conditions : substrat/$PhI(OAc)_2$/imidazole/**9SFe(Cl)** : 1000 µmol/100 µmol/10 µmol/1 µmol, 1 mL MeOH/H_2O (5/1), TA, 1h. [a]Déterminé par GC chirale. [b]Déterminée par le signe du pouvoir rotatoire après comparaison avec la littérature. [c]Déterminée par HPLC chirale.

C. Oxydation asymétrique catalysée par la porphyrine de manganèse hydrosoluble 9SMn(Cl) en présence d'H_2O_2 comme oxydant

1. Epoxydation asymétrique d'oléfines

Dans la littérature, il existe de nombreux exemples d'époxydation associant des métalloporphyrines de manganèse avec le peroxyde d'hydrogène comme oxydant.[91,93,127] Par contre, en ce qui concerne la version asymétrique de cette réaction, les exemples sont rares. Dans la plupart des cas, l'utilisation d'H_2O_2 résulte en une perte partielle ou totale[128] de la réactivité du système catalytique. Cela se traduit par de faibles rendements et/ou de faibles taux de synthèse asymétrique.[96b,101b] Ceci est dû d'une part, à la faible résistance de la métalloporphyrine vis-à-vis de la présence des radicaux hydroxyles générés par la rupture homolytique d'H_2O_2 [119b,c,129] et d'autre part, à la réaction de catalase[91] qui entre en compétition avec la réaction d'oxydation. Ces rares exemples ont été effectués en utilisant des métalloporphyrines non solubles dans l'eau en présence d'un excès d'H_2O_2 et dans des mélanges biphasiques de solvants.

Le complexe hydrosoluble **9SMn(Cl)** va offrir la possibilité d'effectuer la réaction dans un milieu homogène, soit dans l'eau pure, soit dans du méthanol aqueux (**Schéma 21**).

Dans un premier temps nous avons étudié l'influence de l'eau et du pH sur la réaction. Ensuite, plusieurs facteurs ont été étudiés avec l'objectif d'optimiser les conditions réactionnelles et d'avoir des informations sur le mécanisme de la réaction.

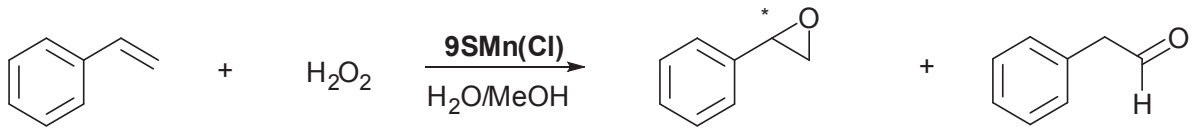


Schéma 21. Epoxydation du styrène catalysée par 9SMn(Cl) en présence d'H_2O_2

a. Influence de la proportion d'eau dans le méthanol sur la réaction.

Pour réaliser cette étude, le styrène a été choisi comme substrat et l'imidazole (24 équivalents par rapport au catalyseur) a été ajouté comme additif.[93,118d,130]

Tableau 10. Influence de l'eau sur la réaction avec le styrène en présence d'H_2O_2.

	MeOH : H_2O	Conversion (%)[a]	Epoxyde/Aldéhyde Ratio (%)[a]	Ee (%)[a]	Temps (h)
1	1 : 0	6		47	1
		31	99/1	47	4
2	3 : 1	68		47	1
		93	99/1	47	4
3	1 : 1	99	98/2	41	1
4	0 : 1	7		37	1
		100	98/2	35	4

Conditions : styrène/H_2O_2/imidazole/**9SMn(Cl)**: 40 µmol/120 µmol/24 µmol/1 µmol, 1 mL de solvant, TA. [a]Déterminé par GC chirale.

Les réactions ont été effectuées selon le mode opératoire décrit par Mansuy en 1988.[93] Une solution contenant le styrène (1 équiv.), l'imidazole (0,1 équiv.) et le catalyseur (0,025 équiv.) est traitée par un mélange du peroxyde d'hydrogène (35%) (3 équiv.) et d'imidazole (0,5 équiv.) ajouté progressivement pendant 1 heure dans des conditions anaérobiques. Les réactifs sont mis à réagir à température ambiante pendant 4 heures (cf partie expérimentale). La réaction dans le méthanol pur **(Tableau 10, ligne 1)** est lente et donne une conversion de 6% après une heure. Cette dernière augmente et atteint un maximum de 31% après 4 heures. Un excès énantiomérique de 47% est obtenu en faveur de l'énantiomère (*R*). Une très faible quantité d'aldéhyde formé comme sous-produit[131] (1%) a pu être détectée après analyse par GC.

Ensuite, la réaction est effectuée en présence de proportions croissantes d'eau dans le méthanol. A 25% d'eau dans le méthanol, l'excès énantiomérique se maintient (47%), cependant le taux de la conversion de la réaction augmente à 68% après 1 heure pour arriver à 93% après 4 heures. En présence de 50% d'eau **(Tableau 10, ligne 3)**, la réaction est très rapide : une heure est suffisante pour oxyder quantitativement le styrène, cela s'accompagne d'une légère diminution de l'excès énantiomérique (41%). Dans l'eau pure, **(Tableau 10, ligne 4)**, on constate une diminution de la vitesse de la réaction (7% après une heure) et de l'excès énantiomérique (37%), mais sans aucun effet négatif sur la conversion globale de la réaction (100% après 4 heures). Cela est probablement dû à la faible solubilité du styrène dans l'eau pure. La présence d'eau en quantité croissante n'a pas d'influence sur la sélectivité de la réaction et la proportion du phénylacétaldéhyde ne dépasse pas 2%.

b. Influence du pH

Puisque le mécanisme de la rupture de la liaison O─O d'H_2O_2 est dépendant du pH du milieu réactionnel,[88f] la réaction d'époxydation du styrène en présence de **9SMn(Cl)** est étudiée à différents pH. Les résultats sont résumés dans le **tableau 11**.

Tableau 11. Influence du pH sur l'époxydation du styrène en présence d'H_2O_2

	pH	Conversion (%)[(a)]	Ee (%)[(a)]	Temps (h)
1	4	12	43	1
		81	41	4
2	7	68	48	1
		93	47	4
3	9	79	44	1
		94	44	4
4[b]	10,5	100	40	1

Conditions : styrène/H_2O_2/imidazole/**9SMn(Cl)** : 40 µmol/120 µmol/24 µmol/1 µmol, 1 mL MeOH/tampon phosphate (3/1), TA. [a]Déterminé par GC chirale. [b]Un tampon borate a été utilisé.

Les réactions sont effectuées en présence de 3 équivalents d'H_2O_2 à température ambiante dans un milieu MeOH/tampon phosphate (3/1). Les taux de conversion et les excès énantiomériques ont été déterminés après 4 heures.

Les conversions et la vitesse de la réaction augmentent progressivement avec l'augmentation du pH. A pH 10,5 la réaction donne une conversion de 100% après 1 heure

(Tableau 11, ligne 4). Une légère diminution de l'excès énantiomérique à pH acide (41% à pH 4) et basique (44% à pH 9 et 40% à pH 10,5) a été observée **(Tableau 11, lignes 1,3 et 4)**.

c. Influence de la quantité d'H_2O_2 sur la réaction d'époxydation du styrène

La présence d'eau dans le solvant et l'augmentation du pH du milieu réactionnel ayant eu un effet positif sur la vitesse et le taux de conversion de la réaction, cela nous a conduit à essayer de diminuer la quantité d'H_2O_2 ajouté dans le milieu.

Dans un solvant MeOH/tampon phosphate pH 7 (3/1), la réaction a été testée avec 5, 3, 2 et 1,2 équivalents d'H_2O_2 **(Tableau 12)**. Le taux de conversion diminue progressivement en diminuant l'excès d'H_2O_2 mais reste raisonnable (64%) même dans le cas où la réaction est effectuée en présence d'un minimum d'H_2O_2 (1,2 équivalent) **(Tableau 12, ligne 4)**. Ensuite, cette dernière réaction est testée dans l'eau pure (tampon borate pH 10,5) **(Tableau 12, ligne 5)**, dans ce cas une conversion élevée de 92% est obtenue après 4 heures, prouvant ainsi que H_2O_2 est consommé essentiellement dans la réaction d'oxydation. Dans ces conditions, on observe une diminution de l'excès énantiomérique jusqu'à 36%. Cela est dû probablement à l'oxydation directe par les espèces dioxaborirane formées par la réaction entre H_2O_2 et l'ion borate du tampon, cette réaction étant favorisée à pH basique.[132]

Tableau 12. Influence de la quantité d'H_2O_2 sur la réaction d'époxydation avec le styrène

	X	Conversion (%)[(a)]	Ee (%)[(a)]	Temps (h)
1	5	83	46	1
		95	45	4
2	3	68	48	1
		93	47	4
3	2	68	44	1
		90	44	4
4	1,2	50	43	1
		64	43	4
5[b]	1,2	12	37	1
		92	36	4

Conditions : styrène/imidazole/**9SMn(Cl)** : 40 µmol/24 µmol/1 µmol, X = nombre d'équivalents d'H_2O_2 relativement au styrène, solvant : 1 mL MeOH/tampon phosphate pH 7 (3/1), TA. [a]Déterminé par GC chirale. [b]Solvent: 1 mL (BBS) pH 10,5.

d. Influence de la nature de l'oxydant sur la réaction

Afin de caractériser des intermédiaires catalytiques impliqués probablement dans le système, une comparaison entre les excès énantiomériques obtenus par réaction du styrène

avec différents oxydants a été effectuée **(Tableau 13)**. Dans les mêmes conditions opératoires, les oxydants testés sont: H_2O_2, *t*-BuOOH, *m*-CPBA et $PhI(OAc)_2$. Le meilleur taux de conversion est obtenu avec $PhI(OAc)_2$ (75%) **(Tableau 13, ligne 3)**, *m*-CPBA et H_2O_2 ont eu la même réactivité et ont donné des conversions moyennes (47% et 49% respectivement) **(Tableau 13, lignes 1et 2)**. Dans les trois cas, les excès énantiomériques sont identiques (≈ 46 %).

Cela nous conduit à proposer une espèce catalytique optiquement active commune pour les trois oxydants. La chiralité de cette espèce est indépendante de l'oxydant utilisé et ne dépend que de la chiralité intrinsèque de la métalloporphyrine.

Avec *t*-BuOOH, des traces de produit ont été détectées. Ce même comportement de *t*-BuOOH en présence de métalloporphyrine de manganèse a été observé par Minisci *et al.*[87b]

Tableau 13. Epoxydation asymétrique du styrène en présence de différents oxydants

	Oxydant	Conversion (%)[a]	Ee (%)[a]
1	*m*-CPBA	47	46
2	H_2O_2	49	47
3	$PhI(OAc)_2$	75	46
4	*t*-BuOOH	traces	-----

Conditions : styrène/H_2O_2/imidazole/**9SMn(Cl)** : 40 µmol/40 µmol/24 µmol/1 µmol, 1 mL MeOH/tampon phosphate pH 7 (3/1), TA, 1 heure. [a]Déterminé par GC chirale.

e. Le rôle de l'imidazole

Le rôle de l'imidazole en présence d'H_2O_2 a été mis en évidence pour la première fois par Mansuy *et al.* en 1985.[93,118d] Cette base participe à la réaction en complexant le métal et en favorisant la rupture hétérolytique d'H_2O_2. Pour mieux comprendre cet aspect, une étude est effectuée en fonction de la base ajoutée. Les résultats sont résumés dans le **tableau 14**.

Cette étude est réalisée dans un solvant MeOH/BBS pH 10,5 (3/1). Comme prévu, la réaction effectuée en absence de base **(Tableau 14, ligne 1)** donne après 4 heures une très faible conversion (4%). En présence d'imidazole, une conversion de 100% est obtenue après 1 heure **(Tableau 14, ligne 2)**. Ensuite, le N-méthylimidazole est testé dans les mêmes conditions, cette base s'est révélée beaucoup moins efficace que l'imidazole (32% de

conversion après 4 heures) **(Tableau 14, ligne 3)**. Ce résultat est identique à celui obtenu dans le méthanol pur en utilisant l'imidazole comme base **(Tableau 14, ligne 4)**.

Tableau 14. Etude du rôle de la base dans l'époxydation asymétrique du styrène catalysée par 9SMn(Cl) en présence d'H_2O_2.

	Co-catalyseur	Conversion (%)[a]	Ee (%)[a]	T (h)
1	----------	4	51	4
2	Imidazole	100	40	1
3	N-Méthylimidazole	32	49	4
4[b]	Imidazole	33	47	4

Conditions : styrène/H_2O_2/co-catalyseur/**9SMn(Cl)** : 40 µmol/120µmol/24µmol/1 µmol, 1 mL MeOH/BBS pH 10,5 (3/1), TA, 1 heure. [a] Déterminé par GC chirale. [b]Solvant : MeOH.

Cette réaction rapide observée à pH 10,5 peut s'expliquer par une déprotonation probable de l'imidazole, favorisée en milieu basique, et par conséquence une augmentation de la densité électronique au sein du cycle azoté lié au métal : cette densité électronique supplémentaire va enrichir le métal en électrons pour ensuite favoriser la rupture hétérolytique d'H_2O_2. Un tel comportement est impossible dans le cas du N-méthylimidazole et est défavorisé dans le cas de l'imidazole, utilisé dans le méthanol pur.[133]

f. Influence de l'effet électronique des alcènes

Pour étudier l'effet électronique des alcènes sur la conversion et l'excès énantiomérique, plusieurs dérivés de styrène substitués sur le phényle par des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs ont été testés, ainsi que des dérivés comme l'indène et le dihydronaphtalène. Le 2,2-diméthyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitrile, dont l'époxyde correspondant est un intermédiaire dans la synthèse des anti-hypertenseurs,[134] est aussi testé. Les résultats sont résumés dans le **tableau 15** ci-dessous.

Les taux de conversion varient entre 45 et 100%. Les plus élevés sont obtenus avec les dérivés du styrène portant des groupements méthyles électro-donneurs sur le cycle aromatique (93-98)% **(Tableau 15, lignes 2, 5 et 6)**. Par contre, les dérivés de styrène possédant des groupements électro-attracteurs (CF_3) ont donné des rendements moins élevés (56-70)% **(Tableau 15, lignes 3, 7 et 8)**. La réaction est sélective et les proportions des aldéhydes formés comme sous-produits ne dépassent pas 2%, à l'exception de la réaction avec le *p*-méthylstyrene (24%) **(Tableau 15, ligne 2)**.

Dans le cas des dérivés de styrène, les taux de synthèse asymétrique varient entre 20 et 52%, en faveur de l'énantiomère (+)-(*R*). La configuration absolue des produits est déterminée par le signe du pouvoir rotatoire mesuré à l'aide du polarimètre.

Les meilleurs excès énantiomériques sont obtenus avec le 1,2-dihydronaphtalène et le 2,2-diméthyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitrile (65% et 57% respectivement) **(Tableau 15, lignes 9 et 11)**.

Tableau 15. Epoxydation asymétrique de différents alcènes catalysée par 9SMn(Cl) en présence d'H_2O_2.

	Substrat	Conversion (%)[a]	Epoxyde/ aldéhyde Ratio (%)[a]	Ee (%)[a] (config)[b]	T (h)
1	Styrène	93	98/2	46(*R*)	4
2	4-Méthylstyrène	96	76/24	20[c] (*R*)	1
3	4-(Trifluorométhyl)styrène	62	100/0	38(*R*)	5
4	4-Chlorostyrène	90	99/1	48(*R*)	5
5	3-Méthylstyrène	98	99/1	46(*R*)	4
6	2-Méthylstyrène	93	99/1	46(*R*)	4
7	3-(Trifluorométhyl)styrène	70	100/0	52(*R*)	4
8	2-(Trifluorométhyl)styrène	56	100/0	46(*R*)	1,5
9	1,2-Dihydronaphtalène	52	100/0	65 (+)-(1*R*, 2*S*)	1
10	Indène	100	100/0	40[c] (-)-(1*R*, 2*S*)	0,5
11	2,2-Diméthyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitrile	45	100/0	57[c] (+)-(1*R*, 2*R*)	4

Conditions : styrène/H_2O_2/imidazole/**9SMn(Cl)** : 40 µmol/120 µmol/24 µmol/1 µmol, 1 mL MeOH/tampon phosphate pH 7 (3/1), TA. [a]Déterminé par GC chirale. [b]Déterminée par le signe du pouvoir rotatoire après comparaison avec la litératture. [c] Déterminée par HPLC chirale.

2. Hydroxylation asymétrique des liaisons C-H par H_2O_2 catalysée par la métalloporphyrine de manganèse hydrosoluble 9SMn(Cl)

Depuis le travail de Groves *et al.* en 1979 qui a décrit le premier exemple de réaction d'hydroxylation des liaisons C-H par une métalloporphyrine synthétique, le développement de tels systèmes biomimétiques est devenu un challenge. Dans la littérature, les exemples

décrivant la réaction d'hydroxylation catalysée par des porphyrines de manganèse sont effectués souvent en présence de PhIO comme oxydant.[88a,99b,135]

L'une des utilisations de métalloporphyrines les plus prometteuses est celle développée par Breslow *et al.* dans le cadre de l'hydroxylation biomimétique régio- et stéréosélective des stéroïdes en présence de PhIO comme oxydant.[102,125,136]

Bien qu'il existe dans la littérature quelques exemples associant des porphyrines de manganèse avec H_2O_2 dans le cadre de la réaction d'hydroxylation non asymétrique,[93,127e,f,137] la version asymétrique de cette réaction n'a jamais été développée.

Après les résultats intéressants obtenus dans le cadre de la réaction d'époxydation asymétriques des alcènes par **9SMn(Cl)**, il a été décidé d'étudier la performance du système catalytique dans le cadre de la réaction d'hydroxylation asymétrique **(Schéma 22)** des liaisons C-H en présence d'H_2O_2.

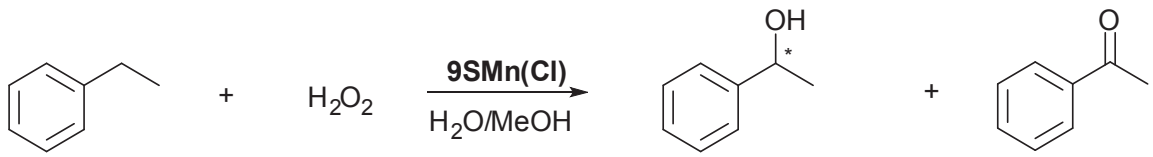


Schéma 22. Réaction d'hydroxylation des liaisons C-H catalysée par 9SMn(Cl).

Après l'optimisation des conditions opératoires, plusieurs substrats aromatiques ont été testés. Le substrat, en présence d'imidazole (24 équivalents par rapport au catalyseur)[124b] et de **9SMn(Cl)**, est traité par 5 équivalents d'H_2O_2, ajoutés progressivement pendant une heure, à température ambiante. Les résultats sont résumés dans le **tableau 16**.

A la différence de la réaction d'époxydation des alcènes, une proportion d'eau plus importante (50% au lieu de 25%) est nécessaire pour réaliser la réaction dans les meilleures conditions **(Tableau 16, lignes 1 et 2)**. Des taux de conversion très élevés variant entre 88% et 100% ont été obtenus dans ces conditions.

Les excès énantiomériques obtenus sont raisonnables et arrivent dans le cas de 4-éthyltoluène à 57% en faveur de l'énantiomère (-)-(*S*). Les substrats cycliques comme l'indane **(Tableau 16, Ligne 3)** et la tétraline **(Tableau 16, Ligne 4)** étant très réactifs dans

ces conditions, 1 heure de réaction est suffisante pour obtenir les alcools correspondants avec de bons rendements. Par contre, la réaction de l'éthylbenzène et ses dérivés étant moins rapide, une durée plus longue (7 heures) a été nécessaire pour compléter la réaction. Des quantités non négligeables de cétones, allant de 7% pour le 4-éthyltoluène jusqu'à 43% pour l'éthylbenzène, ont été détectées.

Tableau 16. Hydroxylation asymétrique de différents substrats catalysée par 9SMn(Cl) en présence d'H_2O_2.

	Substrat	Conversion (%)	Alcool/Cétone Ratio (%)	Ee (%) (config)[a]	T (h)
1[b]	Ethylbenzène	88	57/43	38(-)-(*S*)	7
2[b, c]	Ethylbenzène	75	51/49	37(-)-(*S*)	7
3[d]	Indane	88	77/23	32(+)-(*S*)	1
4[d]	Tétraline	90	62/38	43(+)-(*S*)	1
5[d]	4-Ethyltoluène	97	93/7	57(-)-(*S*)	7
6[d]	3-Ethyltoluène	98	84/16	50(-)-(*S*)	7
7[d]	2-Ethyltoluène	88	87/13	52(-)-(*S*)	7
8[b]	1-Bromo-4-Ethylbenzène	100	80/20	49(-)-(*S*)	7

Conditions : substrat/H_2O_2/imidazole/**9S(Mn)Cl** : 40 µmol/200 µmol/24 µmol/1 µmol, 1 mL MeOH/tampon phosphate pH 7 (2/2), TA. [a]Déterminée par le signe du pouvoir rotatoire après comparaison avec la littérature. [b]Les conversions, les ratios alcool/cétone et les excès énantiomériques sont déterminés par GC chirale. [c]Solvant : 1 mL MeOH/tampon phosphate pH 7 (3/1). [d]Les conversions, les ratios alcool/cétone sont déterminés par GC et les excès énantiomériques sont déterminés par HPLC chirale.

3. Oxydation asymétrique de sulfures catalysée par la métalloporphyrine de manganèse hydrosoluble 9SMn(Cl) en présence d'H_2O_2

Les sulfoxydes optiquements actifs constituent des intermédiaires très importants dans le domaine de la synthèse organique, notamment la synthèse de molécules ayant une activité biologique.[44,138] Pour cela, plusieurs méthodes ont été décrites pour avoir un accès à ces composés.[139] La catalyse asymétrique en utilisant des complexes chiraux de métaux de transition associés avec un oxydant reste la méthode l'une des méthodes les plus efficaces, surtout pour la production de ces composés en grande quantité à l'échelle industrielle.

La catalyse asymétrique permet également l'utilisation des réactifs commerciaux et non toxiques comme H_2O_2. Le premier exemple de sulfoxydation asymétrique catalysée par des

métalloporhyrines chirales de fer en présence d'H_2O_2 a été décrit par notre laboratoire.[70] La métalloporphyrine sulfonée de fer **9SFe(Cl)** catalyse l'oxydation de thioanisole et ses dérivés en présence d'H_2O_2, avec des rendements atteignant 100% et des excès énantiomériques allant jusqu'à 90% à basse température.

Dans la littérature il existe de rares exemples[104,140] décrivant la sulfoxydation non asymétrique utilisant des métalloporphyrines de manganèse associées avec H_2O_2, mais à notre connaissance, la version asymétrique de cette réaction n'a jamais été décrite à ce jour.

Dans cette partie, on examinera l'activité catalytique du complexe hydrosoluble **9SMn(Cl)** dans le cadre de la réaction de sulfoxydation asymétrique **(Schéma 23)**.

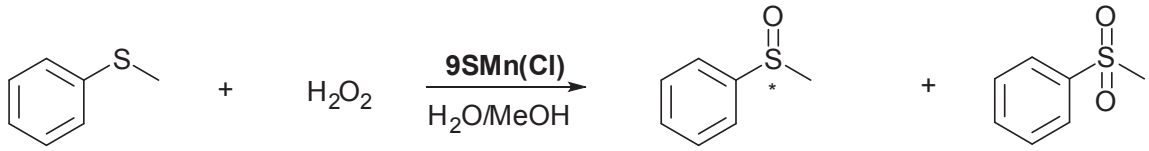


Schéma 23. Réaction d'oxydation des sulfures catalysée par 9SMn(Cl).

a. Influence de la proportion d'H_2O dans le méthanol

La réaction a été testée tout d'abord dans le méthanol pur comme solvant. Ensuite, des proportions croissantes d'H_2O ont été ajoutées pour tester l'influence de ce solvant sur les taux de conversion, les excès énantiomériques et les pourcentages de sulfone, sous-produit obtenue suite à une sur-oxydation du sulfoxyde formé.

Pour une meilleure sélectivité de la réaction, 0,5 équivalent d'H_2O_2 a été utilisé. Le thioanisole a été choisi comme substrat modèle pour réaliser cette étude. Comme pour l'époxydation et l'hydroxylation, l'addition d'un co-catalyseur est nécessaire pour ce type de réaction. Par conséquent, 24 équivalents d'imidazole par rapport au catalyseur ont été ajoutés.

Dans une réaction type, H_2O_2 est ajouté en une seule fois dans une solution contenant le substrat, l'imidazole et **9SMn(Cl)**, l'ensemble est laissé sous agitation sous atmosphère inerte à température ambiante pendant 2 heures. Les résultats sont résumés dans le **tableau 17**.

Tableau 17. Effet de la proportion d'H_2O sur la réaction de sulfoxydation asymétrique catalysée par 9SMn(Cl) en présence d'H_2O_2.

	MeOH:Tampon phosphate pH 7	Conversion (%)[b]	Ee (%)[c]	Sulfoxyde/Sulfone Ratio (%)[b]
1	1:0	Traces	-	-
2	3:1	100	33	99/1
3	1:1	100	32	97/3
4	1:3	100	30	92/8
5	0:1	12	-	82/18

Conditions : thioanisole/H_2O_2/imidazole/**9SMn(Cl)** : 85µmol/42µmol/48µmol/2µmol, 1 mL de solvant (MeOH/tampon phosphate pH 7), TA. [b]La conversion et le pourcentage de la sulfone sont déterminés par GC chirale sur le brut de la réaction. [c] Les excès énantiomériques sont déterminés par HPLC chirale (colonne OD-H).

Dans le méthanol pur comme solvant, des traces de sulfoxyde sont détectées après 2 heures. Ce résultat est amélioré en effectuant la réaction dans un mélange MeOH/tampon phosphate pH 7 (3/1), la conversion augmente à 100% avec une sélectivité quasi-complète en faveur du sulfoxyde correspondant (1% de sulfone détecté). L'analyse du milieu réactionnel par HPLC chirale après extraction au dichlorométhane a révélé la formation de l'énantiomère (-)-(*S*) avec un excès énantiomérique de 33 %. L'augmentation de la proportion d'eau à 50 et 75% n'a pas un effet très important sur la conversion, dans ce cas on observe une légère diminution de l'excès énantiomérique et une légère augmentation du pourcentage de sulfone formée **(Tableau 17, lignes 3 et 4)**. Dans l'eau pure, la conversion diminue à 12% dont 18% du produit formé est la sulfone. Cela est probablement dû à la faible solubilité du thioanisole dans l'eau.

b. Effet du pH sur la réaction

Une étude en fonction du pH a été réalisée dans un milieu MeOH/tampon aqueux (3/1) **(Tableau 18)**. Le pH de la solution s'est révélé ne pas avoir des effets significatifs sur l'excès énantiomérique et le ratio sulfoxyde/sulfone. Cependant, la conversion diminue de 100% à pH 7 jusqu'à 82 et 64% à pH 4 et 9 respectivement. En passant du pH 9 à pH 10,5, on observe une légère augmentation de la conversion (4%) et une légère diminution de l'excès énantiomérique **(Tableau 18, ligne 4)**, ceci est dû probablement à l'oxydation directe du thioanisole par le tampon borate en présence d'H_2O_2.[132b]

Tableau 18. Effet du pH sur la réaction.

	pH	Conversion (%)[b]	Ee (%)[c]	Sulfoxyde/Sulfone ratio (%)[b]
1	4	82	33	98/2
2	7	100	33	99/1
3	9	64	35	100/0
4[d]	10,5	68	32	99/1

Conditions : thioanisole/H_2O_2/ imidazole/**9SMn(Cl)** : 85 µmol/42 µmol/48 µmol/2 µmol, 1 mL MeOH/tampon phosphate (3/1), TA. [b]La conversion et le pourcentage de sulfone sont déterminés par GC chirale sur le brut de la réaction. [c]Les excès énantiomériques sont déterminés par HPLC chirale (colonne OD-H). [d]Solvant : 1 mL MeOH/BBS pH 10,5 (3/1).

c. Effet de la nature et de la quantité du co-catalyseur utilisé sur la réaction

En absence d'aucun additif, une faible conversion a été obtenue (33%) avec 35% d'excès énantiomérique **(Tableau 19, ligne 1)**. En présence d'imidazole (24 équivalents par rapport au catalyseur), la conversion atteint 100%. Comme pour les réactions d'époxydation et d'hydroxylation, l'utilisation d'un co-catalyseur s'est montrée essentielle pour augmenter la réactivité du système. En présence d'une quantité d'imidazole diminuée de moitié (12 équivalents), la conversion diminue à 46% **(Tableau 19, ligne 3)**.

Ensuite, plusieurs co-catalyseurs ont été testés dans les mêmes conditions (24 équivalents/catalyseur). En utilisant la pyridine **(Tableau 19, ligne 5)**, la conversion est faible (38%) et l'excès énantiomérique diminue à 25%. La pipéridine a également été testé **(Tableau 19, ligne 6)**, dans ce cas le taux de conversion est satisfaisant (80%) mais l'excès énantiomérique est faible (27%). Le 2-méthylimidazole donne également un résultat moins intéressant (53% de conversion et 24% ee) **(Tableau 19, ligne 7)**. En présence d'acétate d'ammonium (NH_4OAc), des traces de sulfoxyde ont été obtenues dans ces conditions **(Tableau 19, ligne 4)**, même en présence de 5 équivalents d'H_2O_2, la réaction donne 62% de conversion et 30% ee **(Tableau 19, ligne 8)**. Parmi tous les additifs testés, l'imidazole est le co-catalyseur le plus efficace.

Tableau 19. Effet de la nature et de la quantité du co-catalyseur sur la réaction.

	Co- catalyseur	Conversion (%)[b]	Ee (%)[c]	Sulfoxyde/Sulfone Ratio (%)[b]
1	-------	33	35	98/2
2	Imidazole	100	33	99/1
3[d]	Imidazole	46	31	100/0
4	NH_4OAc	Traces	-	-
5	Pyridine	38	25	97/3
6	Piperidine	80	27	99/1
7	2-Méthylimidazole	53	24	98/2
8[e]	NH_4OAc	62	30	98/2

Conditions: thioanisole/H_2O_2/co-catalyseur/**9SMn(Cl)** : 85 µmol/42 µmol/48 µmol/2 µmol, 1 mL MeOH/tampon phosphate pH 7 (3/1), TA, 2 heures. [b]La conversion et le pourcentage de sulfone sont déterminés par GC chirale sur le brut de la réaction. [c]Les excès énantiomériques sont déterminés par HPLC chirale (colonne OD-H).[d]24 µmol d'imidazole sont utilisées. [e]420 µmol d'H_2O_2 sont utilisées.

d. Effet de l'excès d'H_2O_2 sur la sélectivité de la réaction

La sélectivité dans une réaction de sulfoxydation asymétrique est un facteur déterminant pour évaluer l'efficacité d'un système catalytique. La sur-oxydation du sulfoxyde obtenu en sulfone, catalysée par un complexe chiral, peut être un moyen de dédoublement cinétique[141] mais peut aussi avoir un effet négatif, en réagissant préférentiellement sur l'énantiomère en excès de sulfoxyde, ce qui aboutit à la diminution de l'excès énantiomérique globale.

La réaction est testée en présence d'un nombre croissant d'équivalents d'H_2O_2 afin de pouvoir optimiser les conditions pour une réaction sélective (**Tableau 20**). En présence de 0,5 équivalent d'H_2O_2 par rapport au thioanisole, la réaction est parfaitement sélective et on obtient 100% de conversion, soit 99% de sulfoxyde désiré avec 33% d'excès énantiomérique, 1% seulement de sulfone comme sous-produit étant observé **(Tableau 20, ligne 1)**. En passant à 1 équivalent d'H_2O_2, la conversion diminue à 92%, le pourcentage de sulfone augmente légèrement et atteint 4% **(Tableau 20, ligne 2)**. En présence de 2 équivalents d'H_2O_2, la conversion remonte à 98%, cependant, une large proportion de sulfone (50%) accompagnée d'une augmentation de l'excès énantiomérique à 38% **(Tableau 20, ligne 3)** est observée dans ce cas. Ce résultat nous a conduit à penser à un possible dédoublement cinétique. Pour étudier cet aspect, une réaction de sulfonation est effectuée en présence de 0,5 équivalent d'H_2O_2 en partant d'un mélange racémique de sulfoxyde de thioanisole. Après 2

heures, l'analyse du milieu réactionnel montre la formation de la sulfone attendu avec un bon rendement (86%). L'excès énantiomérique non négligeable (14%) du sulfoxyde restant indique la présence d'une faible résolution cinétique. Celle-ci est probablement à l'origine de l'augmentation observée de l'excès énantiomérique de 33% à 38% dans le cas de la réaction de sulfoxydation.

Tableau 20. Effet de l'excès d'H_2O_2 sur la réaction.

	Nb. d'équiv. d'H_2O_2	Conversion (%)[b]	Ee (%)[c]	Sulfoxyde/Sulfone Ratio (%)[b]
1	0,5	100	33	99/1
2	1	92	34	94/6
3	2	98	38	50/50

Conditions: thioanisole/ imidazole/9SMn(Cl) : 85 µmol/48µmol/2 µmol, 1 mL MeOH/tampon phosphate pH 7 (3/1), TA, 2 heures. [b]La conversion et le pourcentage de sulfone sont déterminés par GC chirale sur le brut de la réaction. [c]Les excès énantiomériques sont déterminés par HPLC chirale (colonne OD-H).

Pour mesurer le taux de la destruction oxydative du catalyseur, l'évolution de ce dernier est suivie par spectroscopie UV-Visible **(Figure 30)** pendant la réaction effectuée en présence de 0,5 équivalents d'H_2O_2. Une destruction progressive de la métalloporphyrine est observée après l'addition d'H_2O_2, elle atteint 30% après 1h et 30 minutes. Ensuite, aucune évolution n'est observée. Cela est dû probablement à la consommation totale d'H_2O_2.

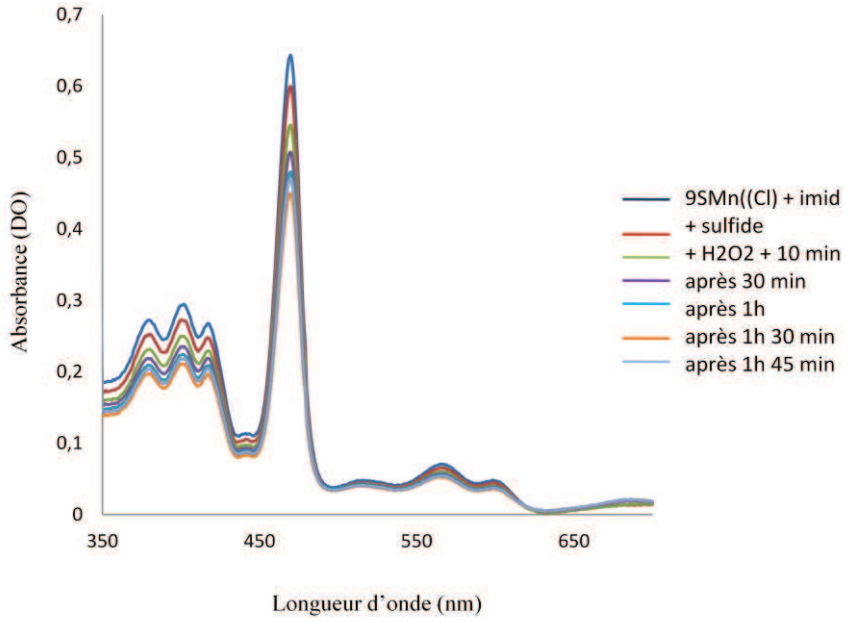


Figure 30. Oxydation destructive de la métalloporphyrine pendant la réaction.

e. Effet de la structure et des propriétés électroniques du substrat sur la réaction

Après l'optimisation des conditions opératoires de la réaction avec le thioanisole comme modèle, il a fallu tester la réactivité du système avec d'autres substrats ayant des structures et des propriétés électroniques différentes **(Tableau 21).** Ces deux facteurs peuvent influencer les rendements chimiques, la sélectivité et le taux de synthèse asymétrique de la réaction.

Tableau 21. Effet de la structure et des propriétés électroniques du sulfure sur la réaction.

	Substrat	Conversion (%)[b]	Ee[c](%) (config)[d]	Sulfoxyde/Sulfone Ratio (%)[b]
1	Thioanisole	100	33 (*S*)	99/1
2[e]	Thioanisole	0	-	100/0
3[f]	Thioanisole	10	0	94/6
4	2-Bromothioanisole	99	27 (*S*)	100/0
5	4-Méthoxythioanisole	58	16 (*S*)	100/0
6	4-Nitrothioanisole	64	57 (*S*)	97/3
7	4-Bromothioanisole	59	30 (*S*)	97/3
8	Benzylphénylsulfure	41	9 (*S*)	100/0
9	Benzylméthylsulfure	38	7 (*S*)	97/3
10	Méthyl *p*-tolylsulfure	54	25 (*S*)	97/3

Conditions: sulfure/H_2O_2/imidazole/9S(Mn)Cl : 85 µmol/42 µmol/48 µmol/2 µmol, 1 mL MeOH/tampon phosphate pH 7 (3/1), TA, 2 heures. [b]La conversion et le pourcentage de sulfone sont déterminés par GC chirale sur le brut de la réaction. [c]Détérminé par HPLC chirale. [d]Détérminée par le signe du pouvoir rotatoire. [e]Sans H_2O_2. [f]Sans catalyseur.

Aucune trace de sulfoxyde n'est détectée lorsque la réaction est effectuée en absence d'H_2O_2 **(Tableau 21, ligne 2)** prouvant ainsi que ce dernier est à l'origine de la réaction de transfert d'oxygène. En absence de catalyseur, H_2O_2 est capable d'oxyder le substrat avec une faible conversion (10%) **(Tableau 21, ligne 3)**.

Ensuite, plusieurs dérivés de thioanisole ont été testés. Les conversions varient entre 58 et 100%. Les excès énantiomériques sont compris entre 16 et 57% : il est plus élevé dans le cas de substrats ayant des groupements électro-attracteurs en position para du phényle (57% pour le *p*-nitro et 30% pour le *p*-bromo), par contre, il ne dépasse pas 16% dans le cas du *p*-méthoxythioanisole, un substrat riche en électrons **(Tableau 21, ligne 5)**.

D'autres substrats ayant un atome de soufre substitué par des groupements plus ou moins volumineux ont été testés. Le benzylphénylsulfure, un substrat plus encombré que le thioanisole, donne après 2 heures une conversion de 41%, mais l'excès énantiomérique est très faible (9%) **(Tableau 21, ligne 8)**. Dans le cas du benzylméthylsulfure, un substrat moins encombré, fonctionnalisé par un groupement méthyle d'un côté et un groupement benzyle de l'autre côté, l'excès énantiomérique est aussi faible (7%), avec 38% de conversion **(Tableau 21, ligne 9)**.

La sélectivité de la réaction est quasi-complète, les pourcentages de sulfone ne dépassent pas 3% quel que soit le substrat de la réaction.

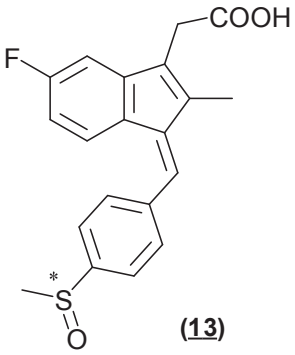
D. Application de la réaction d'oxydation asymétrique de sulfures : synthèse de médicaments

Les sulfoxydes chiraux sont présents dans des médicaments[44,142] tels que l'Oméprazole, le Sulindac, le Modafinil et beaucoup d'autres. La catalyse asymétrique des sulfures en sulfoxydes chiraux utilisant des complexes chiraux de métaux de transition est une voie synthétique efficace souvent choisie par les industries pharmaceutiques pour la production de ces composés à grande échelle. Les métaux de transition les plus utilisés dans ce domaine sont le titane et le vanadium.[138a] L'efficacité, la disponibilité des réactifs de départ, la simplicité des processus et leurs effets sur l'environnement sont des facteurs déterminants dans le choix d'un système catalytique par l'industrie. Pour cela, l'utilisation des réactifs moins toxiques et moins chers et des solvants verts s'avère donc nécessaire pour une chimie plus respectueuse de l'environnement. Dans ce domaine, H_2O_2 en tant qu'oxydant vert peut constituer une alternative pratique, moins chère et moins toxique par rapport aux autres oxydants.

Cette partie sera consacrée à la synthèse énantiosélective de deux médicaments contenant une fonction sulfoxyde chirale dans leur structure, le Sulindac et le Modafinil, et constitue une application de la réaction d'oxydation asymétrique des sulfures par **9SMn(Cl)** et **9SFe(Cl)** en présence d'H_2O_2.

1. Sulindac

Le Sulindac **(Figure 31)** appartient à la classe des médicaments appelés *anti-inflammatoires non stéroïdiens* ou *AINS*. Il est utilisé pour soulager les douleurs légères à modérément sévères accompagnées d'inflammation. Il atténue également la douleur engendrée par des pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose, la spondylarthrite ankylosante et la douleur dans l'épaule due à une bursite ou à une tendinite.



(13)

Figure 31. Structure du Sulindac.

Jusqu'à ce jour, le Sulindac est commercialisé sous forme racémique.[46b] Etant donné que l'activité physiologique ou pharmacologique des médicaments dépend essentiellement de leur reconnaissance par des récepteurs spécifiques, eux-mêmes chiraux, reconnaissance qui dépend de leur configuration absolue, l'activité de chacun des deux énantiomères d'une molécule chirale doit être soigneusement évaluée.

La synthèse de Sulindac optiquement pur a été effectuée pour la première fois en 2001 par Maguire *et al.* **(Schéma 24)**.[143] L'étape clé de cette synthèse est l'oxydation énantiosélective du sulfure (**10**) selon la méthode de Kagan.[144] En utilisant l'hydroperoxyde de cumène (CHP) comme oxydant et une quantité stœchiométrique d'un mélange de Ti(O*i*-Pr)$_4$, diéthyltartrate et H_2O dans des proportions (1/2/1) à -30 °C, les deux énantiomères du composé **(11)** sont obtenus avec des rendements moyens (56 et 54%) et un bon excès énantiomérique (90%). Ce composé (**11**) sert ensuite, à préparer le Sulindac optiquement pur en une seule étape procédant sans aucune racémisation. Cependant, le rendement est très faible (28%).

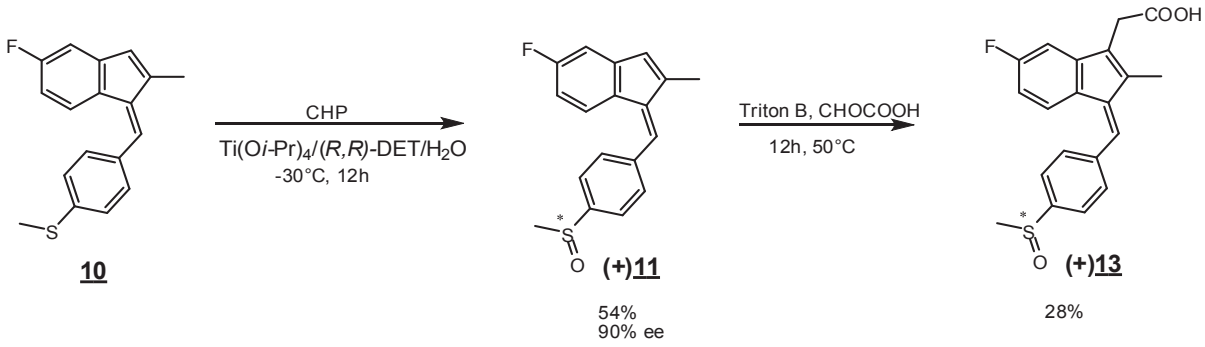
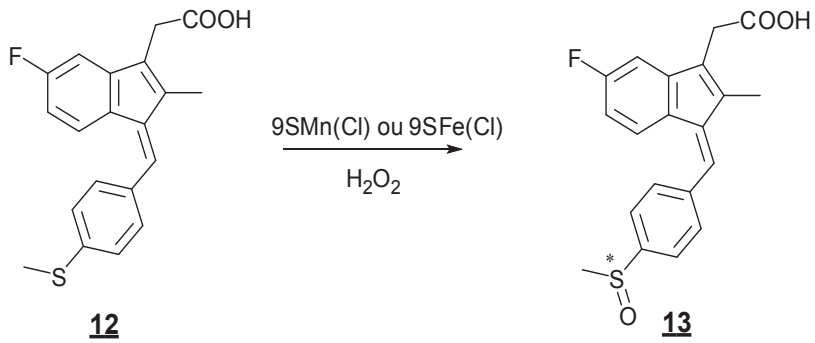


Schéma 24. Oxydation asymétrique de l'intermédiaire (10) selon la méthode de Kagan.[143]

Plus récemment, Bolm *et al.*[50] ont décrit l'oxydation asymétrique du même intermédiaire (**10**) dérivé de l'indène avec une méthode plus efficace : des quantités catalytiques d'un catalyseur au fer généré *in situ* à partir de $Fe(acac)_3$ et une base de Shiff chirale[49] sont utilisées en présence d'H_2O_2 comme oxydant. Dans ce système, la présence d'un additif, le sel de lithium de l'acide 4-méthoxybenzoïque, est indispensable pour augmenter l'excès énantiomérique de 54 à 92% dans le cas de l'énantiomère (-)- S du sulfoxyde (**11**) obtenu avec un rendement de 69%.

En 2006, Cardellicchio *et al.*[145] ont effectué l'oxydation énantiosélective de l'ester méthylique et l'ester ter-butylique du sulfure correspondant de Sulindac en utilisant Ti(O*i*-Pr)$_4$ et l'hydrobenzoïne optiquement actif en présence de *t*-butyl-hydroperoxyde ou d'hydroperoxyde de cumène comme oxydant. Un excès énantiomérique élevé (95%) a pu être obtenu mais le rendement est modeste (49%). Le dédoublement cinétique du sulfoxyde obtenu par l'oxydation de ce dernier en sulfone, dont le rendement dépasse 43%, s'est révélé un facteur essentiel pour atteindre ces valeurs élevées d'excès énantiomérique.

Après l'optimisation des conditions opératoires, **9SMn(Cl)** a été évalué en tant que catalyseur pour la synthèse du Sulindac optiquement actif. L'oxydation sera testée directement sur le sulfure correspondant du Sulindac comme étant l'étape finale de sa synthèse **(Schéma 25).**



12 **13**

Schéma 25. Oxydation asymétrique du sulfure de Sulindac catalysée par 9SMn(Cl) et 9SFe(Cl) en présence d'H_2O_2.

Le Sulindac commercialisé sous forme racémique est réduit par $TiCl_4$ en présence de triphénylphosphine[146] pour donner le sulfure correspondant (**12**). Ce sulfure (2 équiv. par rapport à H_2O_2) est réoxydé dans les conditions standards en présence d'H_2O_2, d'imidazole et de **9SMn(Cl)** dans des proportions molaires 42/48/2 dans un mélange de solvant MeOH/tampon phosphate pH 7 (3/1). La réaction donne, après 2 heures, le Sulindac (**13**) avec un rendement de 70% **(Tableau 22, ligne 1)**. L'excès énantiomérique de 27% a pu être déterminé par HPLC chirale après estérification du produit en utilisant 1,5 équivalent de triméthylsilyldiazométhane[147] dans un mélange (toluène/MeOH) (4/1). Le signe (-) du pouvoir rotatoire est une signature de l'énantiomère (*S*) formé en excès.[143]

Les résultats sont beaucoup plus intéressants dans le cas de **9SFe(Cl)**. L'oxydation asymétrique des sulfures par ce catalyseur hydrosoluble en présence d'H_2O_2 comme oxydant a déjà été étudiée dans notre laboratoire par Paul Le Maux.[70] Dans ce travail, les conditions opératoires sont optimisées dans le cas du thioanisole et de ses dérivés, et les réactifs thioanisole/H_2O_2/**9SFe(Cl)** dans des proportions molaires 100/120/1 sont mis à réagir dans le méthanol comme solvant pendant une heure. Une conversion totale a été obtenue avec tous les substrats testés, et les excès énantiomériques, variant entre 61 et 74% à 25°C, augmentent à – 20°C pour arriver dans le cas de certains substrats à 90%.

Tableau 22. Oxydation asymétrique du sulfure (12) correspondant au Sulindac.

	T/°C	Catalyseur	Conversion (%)[a]	Ee (%)[b]	Sulfoxyde/Sulfone Ratio (%)[a]
1[c]	25	**9SMn(Cl)**	70	27	100/0
2[d]	25	**9SFe(Cl)**	100	68	98/2
3[d]	0	**9SFe(Cl)**	100	74	97/3
4[d]	-20	**9SFe(Cl)**	100	80	96/4
5[d]	-20	**9SFe(Cl)**	100	82	97/3

[a]Déterminé par RMN. [b]Déterminé par HPLC chirale après estérification, colonne AS-H. [c]Conditions : **12**/H_2O_2/**9SFe(Cl)** : 100/120/1, solvant : 1mL MeOH, 1 heure. [d]Conditions : **12**/H_2O_2/imidazole/**9SMn(Cl)** : 85/42/48/2, solvant : 1mL MeOH/tampon phosphate pH 7 (3/1), 2 heures.

Ces conditions opératoires ont été transposées à la synthèse du Sulindac. La réaction effectuée à 25°C donne le Sulindac avec 68% d'excès énantiomérique **(Tableau 22, ligne 2)**. La réaction est quantitative (100%) et sélective (2% de sulfone). En baissant la température à 0 et à -20 °C, l'excès énantiomérique augmente à 74 et 80% respectivement **(Tableau 22, lignes 3 et 4)**. En présence de 2-méthylimidazole comme additif, l'excès énantiomérique augmente jusqu'à 82% à – 20 °C **(Tableau 22, ligne 5)**. Les 2 énantiomères sont séparés après estérification, par HPLC chirale sur une colonne AS-H **(Figure 32)**.

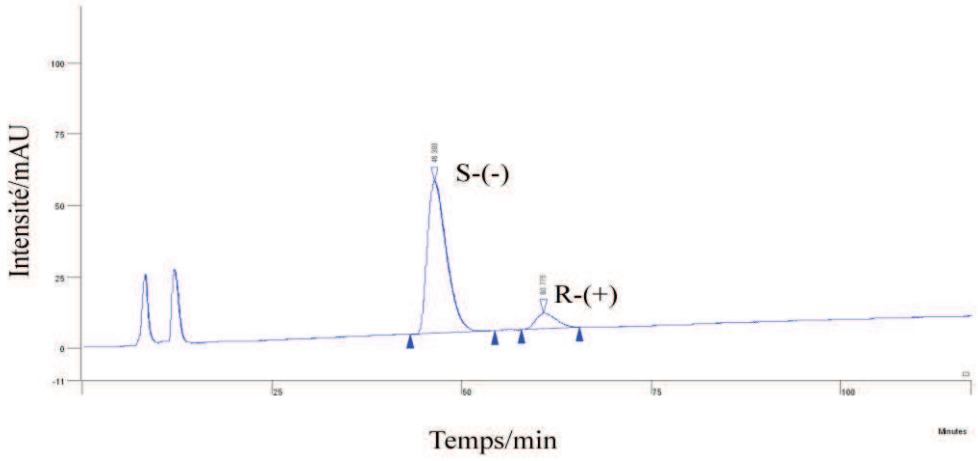


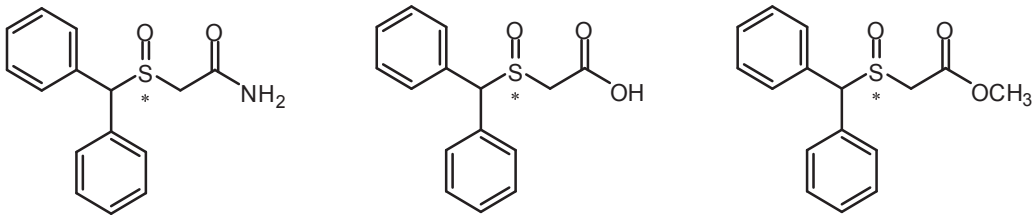
Figure 32. Chromatogramme HPLC du Sulindac obtenu après estérification.

La fonction acide du Sulindac reste intacte et n'intervient pas dans ces conditions. Cela a pu être confirmé en testant l'ester méthylique de (**12**) comme substrat : dans ce cas l'excès

énantiomérique obtenu (82%) est identique à celui obtenu dans le cas du sulfure (**12**) ayant une fonction acide.

2. Modafinil

Le Modafinil (**18**) **(Figure 33)** est un stimulant utilisé dans le traitement de la narcolepsie et de l'hypersomnie idiopathique. Son mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé. Bien qu'il est prescrit sous forme racémique, l'étude des propriétés pharmacologiques des deux énantiomères et du mécanisme d'action de chacun d'eux, a été réalisée. Ces études ont montré que l'énantiomère (*R*) ou l'Armodafinil est plus réactif, puisqu'il est éliminé de l'organisme vivant trois fois plus lentement.[148]



18 **Acide Modafinique** **DMSAM**

Figure 33. Structures du Modafinil (18), de l'acide Modafinique et de l'ester méthylique du Modafinil (DMSAM).

La séparation des deux énantiomères de Modafinil et la détermination de la configuration absolue de chacun d'eux ont été réalisées pour la première fois par Prinsanzano *et al.* en 2004.[149] La séparation a été effectuée par réaction de l'acide Modafinique avec un agent de dédoublement, l'α-méthylbenzylamine, suivie d'une recristallisation fractionnelle des deux diastéréoisomères formés. L'hydrolyse acide de chaque diastéréoisomère donne les produits désirés optiquement purs. Après analyse par cristallographie aux rayons X, la configuration (*R*) a été attribuée à l'énantiomère ayant un pouvoir rotatoire négatif (-).

La synthèse asymétrique du Modafinil en utilisant la méthode de Kagan a été brevetée en 2005. L'énantiomère (*R*) a pu être obtenu avec un rendement de 70% et un excès énantiomérique de 99%. Cependant, ce résultat n'est pas transposable aux dérivés du Modafinil. Dans ces conditions, l'acide Modafinique et l'ester méthylique (DMSAM) correspondant, ont été obtenus avec des excès énantiomériques de 50% et de 10% respectivement.[150]

En 2007, Ternois *et al.*[150] ont testé la performance de plusieurs systèmes catalytiques en présence d'H_2O_2 comme oxydant, notamment celui de Bolm[49] qui consiste en l'utilisation du $Fe(acac)_3$ avec une base de Schiff chirale comme ligand et celui de Jacobsen[52] en utilisant des complexes chiraux de manganèse de type salen. Ces systèmes donnent dans le cas du Modafinil un faible rendement (10-45%) et un faible excès énantiomérique (12-18%). Un autre système catalytique à base de Vanadium en présence d'H_2O_2 a été décrit par Tsogoeva *et al.*[29] Il a donné pour cette même réaction un excès énantiomérique de 38%.

Plus récemment, Gross *et al.*[151] ont étudié l'oxydation asymétrique de sulfures catalysée par des corroles de manganèse di-sulfonés hydrosolubles associés à l'albumine du sérum comme source de chiralité en présence d'H_2O_2 comme oxydant. Comme application de ce système, la synthèse asymétrique du Modfinil est testée. L'énantiomère (*R*) (Armodafinil) a pu être obtenu avec un rendement de 90% et un excès énantiomérique de 70%.

Nous avons voulu tester les deux catalyseurs hydrosolubles **9SFe(Cl)** et **9SMn(Cl)** pour la synthèse asymétrique du Modafinil et de ses dérivés. Pour cela la synthèse des sulfures correspondants a été réalisée selon la méthode décrite dans la littérature,[149] cette synthèse est résumée dans le **schéma 26**.

La réaction entre l'acide thioglycolique et le benzhydrole[152] dans l'acide trifluoroacétique comme solvant donne l'acide (**14**) avec un rendement de 99%. Ensuite, l'acide (**14**) par réaction avec le chlorure de thionyle donne le chlorure d'acyle correspondant. Ce dernier utilisé brut conduit, après traitement par une solution d'hydroxyde d'ammonium (NH_4OH 30%), à l'amide correspondant (**15**) avec un rendement de 87%. L'ester éthylique (**16**) se forme par une simple estérification de l'acide (**14**), effectuée dans l'éthanol en présence d'acide sulfurique concentré. Le composé N-hydroxylamine (**17**) est synthétisé à partir de l'ester (**16**) par réaction de ce dernier avec le chlorhydrate d'hydroxylamine (NH_2OH,HCl). Ce produit a pu être isolé sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 92%.

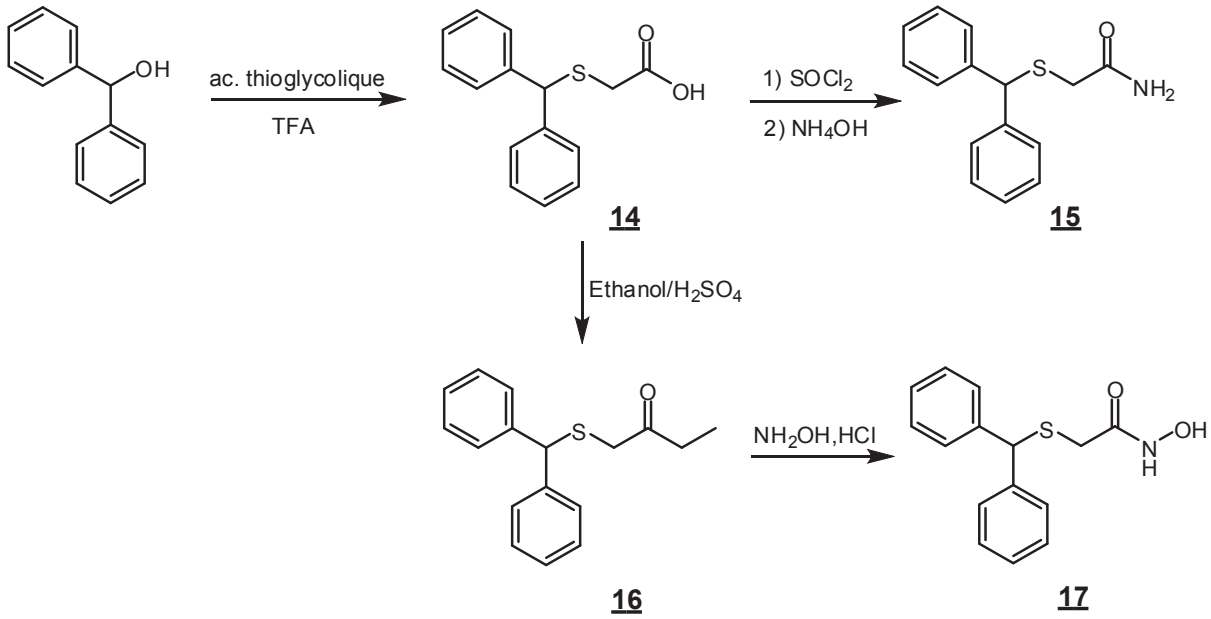


Schéma 26. Synthèse du sulfure correspondant au Modafinil (15) et ses dérivés.[149]

Les réactions catalytiques sont menées dans les conditions standards de chacun des deux catalyseurs **9SFe(Cl)** et **9SMn(Cl)**, les résultats sont résumés dans le **tableau 23**. Les substrats testés sont le sulfure correspondant au Modafinil **(15)** et ses dérivés, l'acide (**14**), l'ester éthylique (**16**) et l'hydroxylamine (**17**). Les conversions sont élevées, elles varient entre 76 et 90% quel que soit le substrat testé. La réaction est sélective et les pourcentages des sulfones sont ≤ 7%.

Tableau 23. Synthèse asymétrique du Modafinil et de ses dérivés catalysée par 9SFe(Cl) et 9SMn(Cl) en présence d'H_2O_2.

	Substrat	Catalyseur	T/°C	Conversion (%)	Ee (%)	Sulfoxyde/ sulfone Ratio (%)
1	**15**	9SFe(Cl)	20	85	9 (+)	93/7
2	**15**	9SFe(Cl)	-20	81	23 (+)	96/4
3	**15**	9SMn(Cl)	20	87	19 (+)	98/2
4	**14**	9SFe(Cl)	20	90	12 (+)	98/2
5	**14**	9SFe(Cl)	-20	88	22 (+)	95/5
6	**16**	9SFe(Cl)	20	79	17 (+)	93/7
7	**17**	9SFe(Cl)	-20	76	20 (+)	96/4

Conditions : identiques au tableau 22.

Les excès énantiomériques sont faibles pour les deux catalyseurs utilisés. Dans le cas du fer, le taux de synthèse asymétrique augmente en diminuant la température de la réaction[70] de 20 à -20 °C, ce comportement est observé dans deux cas, pour le sulfure de Modafinil **(15)** où il augmente de 9 à 23% **(Tableau 23, lignes 1 et 2)** et aussi dans le cas du sulfure de l'acide Modafinique **(14) (Tableau 23, lignes 4 et 5)** où l'excès augmente de 12 à 22%. Dans le cas du manganèse, le seul substrat testé est le sulfure de Modafinil **(15)** qui donne 19% d'excès énantiomérique **(Tableau 23, ligne 3)**.

III. Discussion

A. Bilan

L'utilisation des métalloporphyrines chirales synthétiques comme catalyseurs des réactions d'oxydation en phase liquide a fait l'objet de nombreux travaux.[118a] Etonnamment, le peroxyde d'hydrogène, oxydant vert et biomimétique a rarement été utilisé avec ces macrocycles en oxydation asymétrique. Lorsque ce dernier est l'oxydant de choix, dans la plupart du temps les excès énantiomériques et les rendements chutent[101] ou parfois le système échoue complètement.[128] A notre connaissance, dans ce chapitre nous avons développé le premier exemple efficace d'une réaction d'époxydation et d'hydroxylation asymétrique avec des métalloporphyrines chirales en utilisant H_2O_2 comme oxydant.

Dans le cadre de la réaction de sulfoxydation asymétrique, nous avons décrit le premier exemple pour la synthèse de Sulindac optiquement actif en effectuant l'oxydation comme étape finale de la synthèse. Au contraire, les autres systèmes catalytiques, notamment celui de Bolm et de Kagan, testés par Maguire[143] pour oxyder directement le sulfure correspondant au Sulindac, sont plus fragiles et donnent le Sulindac sous forme racémique. Dans ces systèmes, l'oxydation asymétrique est effectuée sur l'intermédiaire **(10)** et une étape supplémentaire est nécessaire pour obtenir le Sulindac optiquement actif. Ceci s'accompagne par une perte importante de rendement (28%).

Des conversions très élevées variant entre 88 et 100% ont été obtenues dans le cadre de la réaction d'hydroxylation des liaisons C-H par H_2O_2 en utilisant **9SMn(Cl)** comme catalyseur. Ces conversions sont beaucoup plus importantes que celles obtenues par Halterman et ses collaborateurs en 1997 (27-50%) en utilisant la même métalloporphyrine mais non sulfonée, et PhIO comme oxydant.[99b]

Les métalloporphyrines chirales hydrosolubles de fer et de manganèse utilisées pour réaliser ces réactions, sont plutôt riches en électrons : ceci est dû à la présence des groupements électrodonneurs $-CH_2$ en position *ortho* et *méta* des phényles. La résistance de ces métalloporphyrines est essentiellement assurée par les effets d'encombrements stériques offerts par les groupements chiraux volumineux, dérivés de l'anthracène sur lesquels les groupements sulfonates en position *para* des phényles offrent une protection supplémentaire. Un tel système va éviter la formation de dimères μ-oxo qui sont incapables de réaliser le

transfert d'oxygène mais décompose le peroxyde d'hydrogène avec une vitesse comparable à celle du monomère.[120]

Etant donné que la réactivité du système avec H_2O_2 peut présenter une réactivité « modèle » de l'effet « shunt » des enzymes monooxygénases dérivées de la famille cytochrome P450,[153] les mécanismes des réactions des porphyrines de fer et de manganèse avec H_2O_2 ont été largement étudiés.[69b,87a,120] Avec H_2O_2 comme oxydant, éviter la réaction catalase[91,154] et favoriser la rupture hétérolytique de la liaison O─O au détriment de la rupture homolytique qui s'accompagne par la génération des radicaux libres $^{\bullet}OH$ dans le milieu, reste le challenge essentiel. Plusieurs facteurs réactionnels vont déterminer la nature de la rupture de la liaison O─O. Cela dépend de la nature des substituants sur les métalloporphyrines, du ligand axial associé à la métalloporphyrine, du pH du milieu réactionnel et du solvant dans lequel la porphyrine est solubilisée. La dégradation des métalloporphyrines[154] pendant les réactions d'oxydation asymétrique est un problème majeur, puisqu'une telle dégradation peut aboutir à une sous-estimation de l'effet du catalyseur soit du point de vue « activité » ou même « induction asymétrique ».

Nous avons également voulu explorer le comportement de métalloporphyrines hydrosolubles dans les réactions d'oxydation. La fonctionnalisation de ces métalloporphyrines par des groupements sulfonates a permis de réaliser les réactions dans des conditions homogènes et d'éviter de travailler dans un milieu biphasique. La présence de l'eau a été nécessaire pour moduler le pH du milieu et s'est révélée dans certains cas indispensable pour le déroulement de la réaction.

Les excès énantiomériques ont été nettement plus élevés dans le cas du fer qu'avec le manganèse pour l'époxydation des oléfines (61% et 47% respectivement pour l'époxydation du styrène). Cela peut s'expliquer par une durée de vie plus longue de l'espèce radicalaire intermédiaire formée lors du transfert d'oxygène dans le cas du manganèse ce qui pourrait favoriser une racémisation plus prononcée **(Schéma 27)**.[67]

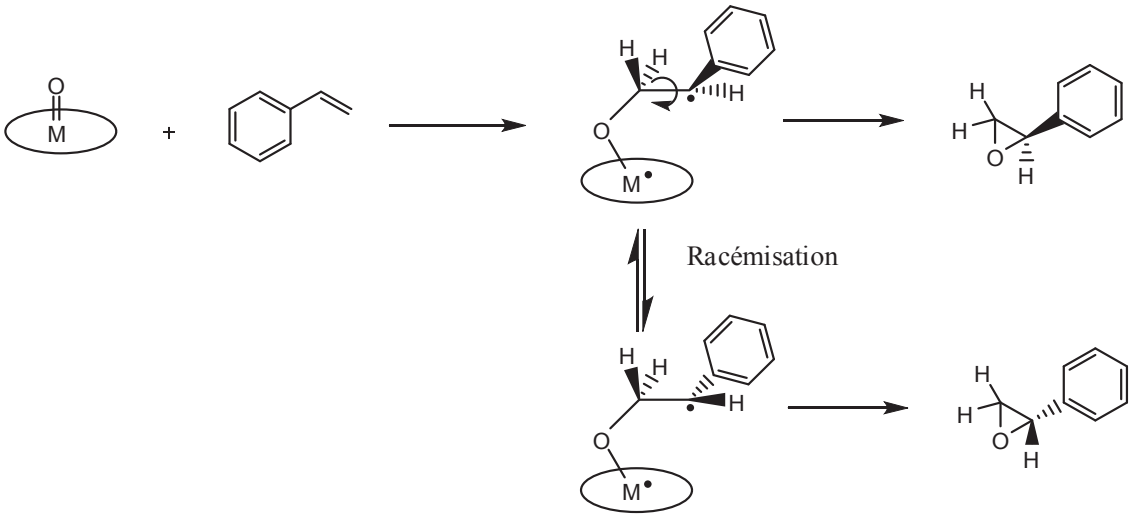


Schéma 27. Mécanisme proposé pour la racémisation de l'époxyde.[67]

B. Mécanismes possibles

1. Le complexe du fer

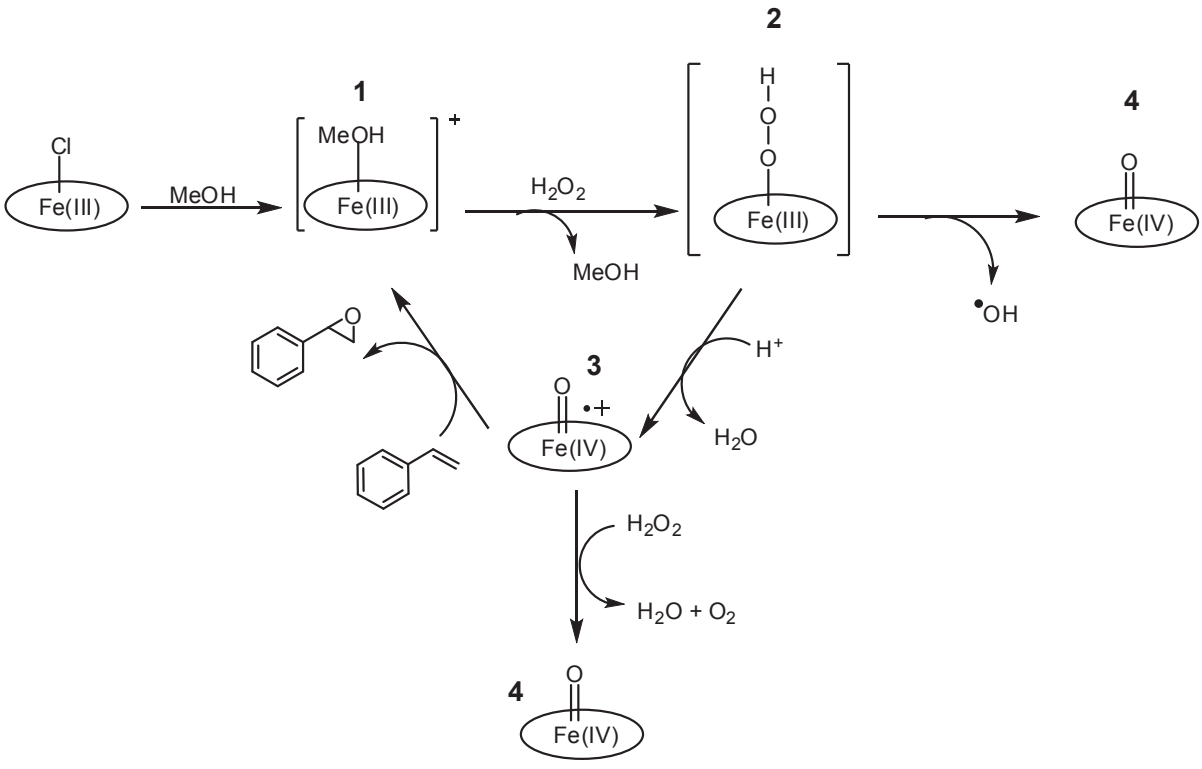


Schéma 28. Mécanisme possible pour le transfert d'oxygène avec H_2O_2 catalysé par les porphyrines de fer.[120]

Le mécanisme de la réaction d'oxydation par H_2O_2 catalysée par les porphyrines de fer a été essentiellement discuté par Bell[120] et Eldick.[69d] La première étape du cycle catalytique **(Schéma 28)** consiste en la dissociation[155] du complexe $Fe^{(III)}Cl$ pour produire une espèce active $[Fe^{(III)}MeOH]^+$ (**1**) avec une molécule de méthanol comme ligand. Ce double rôle du méthanol, et en général d'alcools non ramifiés, a été étudié par Paul Le Maux[70] dans le cadre de la réaction de sulfoxydation asymétrique catalysée par **9SFe(Cl)** en présence d'H_2O_2 comme oxydant. Cette étape dépend de la composition du solvant[121] utilisé : elle est favorisée dans les milieux où la concentration en méthanol est plus élevée **(Tableau 4)**. Ce complexe **(1)**, par réaction avec H_2O_2, donne le complexe $[Fe^{(III)}OOH]$ (**2**). Suite à la formation de cet intermédiaire très instable, deux réactions possibles peuvent avoir lieu, soit la coupure hétérolytique de la liaison O─O d'H_2O_2 qui donne le complexe $[Fe^{(IV)}{=}O]^{\bullet+}$ **(3)** soit la coupure homolytique conduisant au composé $[Fe^{(IV)}{=}O]$ **(4)**. Dans le premier cas, une molécule de méthanol est supposée intervenir pendant cette étape, en formant une liaison hydrogène avec une molécule d'oxygène de l'intermédiaire (**2**) facilitant ainsi la coupure hétérolytique de la liaison O─O. Ceci s'accompagne par la formation d'une molécule d'eau. Dans les solvants protiques,[156] le composé $[Fe^{(IV)}{=}O]^{\bullet+}$ est supposé être l'espèce catalytique active capable de transférer un atome d'oxygène aux substrats suffisamment nucléophiles comme les oléfines, ceci s'accompagne par la régénération du composé **(1)**. Un excès d'alcène dans le milieu par rapport à H_2O_2 est préféré lors de cette étape, afin d'éviter la réaction rapide de cette espèce radicalaire avec une autre molécule d'H_2O_2 pour donner le complexe $[Fe^{(IV)}{=}O]$ **(4)**.[157] Pour éviter une telle voie, il a été nécessaire d'effectuer les réactions en présence de 10 équivalents de substrats/H_2O_2. On note que le composé $[Fe^{(III)}OOH]$ **(2)** a été proposé par Nam[156] comme étant l'espèce catalytique active capable de transférer l'oxygène au substrat dans les solvants aprotiques. Cependant, dans nos conditions, le même excès énantiomérique obtenu en oxydation de styrène en présence d'H_2O_2 ou de $PhI(OAc)_2$ (60% et 59%, respectivement) **(Tableau 6)**, ne favorise pas cette possibilité.

La rupture homolytique du composé **(2)** va donner le complexe **(4)**. Ce complexe est incapable de réaliser la réaction d'époxydation.[69a] Cette coupure s'accompagne par la génération des radicaux $^{\bullet}OH$. On suppose que cette voie est favorisée en présence d'une large quantité d'eau **(Tableau 4)**. La destruction totale et très rapide du macrocycle porphyrinique, observée par spectroscopie UV-Visible pendant la réaction effectuée dans l'eau pure comme solvant, est en accord avec la présence de ces radicaux en large quantité.[154]

La nature de la rupture de la liaison O─O d'H_2O_2 lors de la réaction avec une porphyrine tétrasulfonnée de fer[69a] a été étudiée en fonction du pH du milieu réactionnel par Eldik[86b] dans un mélange méthanol/eau. Dans ce travail, l'intermédiaire **(3)** a pu être détecté à pH acide suite à une rupture hétérolytique tandis que la rupture homolytique a été favorisée à un pH basique et l'intermédiaire **(4)** inactif en époxydation[69a] a pu être identifié par UV-Visible. Le même comportement est observé dans notre cas, le rendement diminue de 91% à pH 4 jusqu'à 44% à pH 9 **(Tableau 5)**.

Plusieurs études ont été effectuées dans le but d'expliquer le rôle du ligand en position proximal du fer(IV) surtout dans les mono-oxygènases appartenant à la famille cytochrome P450. De même, avec les porphyrines de fer comme modèle synthétique,[158] le rôle du ligand axial pour favoriser la rupture hétérolytique de **(2)** dans le cas des porphyrines relativement riches en électrons a été confirmé par Nam.[159]

2. Le complexe du manganèse.

Comme leurs analogues de fer, le mécanisme de la réaction des métalloporphyrines de manganèse avec H_2O_2 et les autres oxydants a déjà été discuté. Les intermédiaires catalytiques réactifs proposés dans ces réactions sont des espèces oxo-manganèse de haut degré d'oxydation Mn(V).[88d-f,89,160] Pour effectuer des études mécanistiques, ces intermédiaires présentent l'avantage d'être plus stables que ceux du fer. Ils ont été caractérisés par plusieurs méthodes spectroscopiques y compris par RMN ^{1}H,[88g,h] et une fois isolés, leur activité a été évaluée dans plusieurs types de réactions d'oxydation catalytiques ou stœchiométriques dans les solvants organiques ainsi que dans l'eau. En 1997, Groves et ses collaborateurs[88d] ont été les premiers à caractériser et à étudier la réactivité d'un complexe porphyrinique oxo-manganèse(V) dans l'eau. Quelques années plus tard, la capacité d'H_2O_2 à générer un tel complexe dans l'eau a été démontrée par Nam et ses collaborateurs[88f] et la stabilité de ces espèces a été étudiée en fonction du pH du milieu réactionnel. Récemment, des spectres RMN ^{1}H ont été attribués sans ambiguïté à une espèce dioxo diamagnétique de manganèse de degré d'oxydation (V).[88g,h]

Avec l'objectif de détecter des espèces catalytiques intermédiaires dans le cadre de nos réactions, nous avons étudié le comportement de **9SMnCl** et de **9MnCl** (l'analogue non

sulfonée de **9SMn(Cl)** par spectroscopie UV-Visible après traitement par H_2O_2 dans des conditions stœchiométriques.

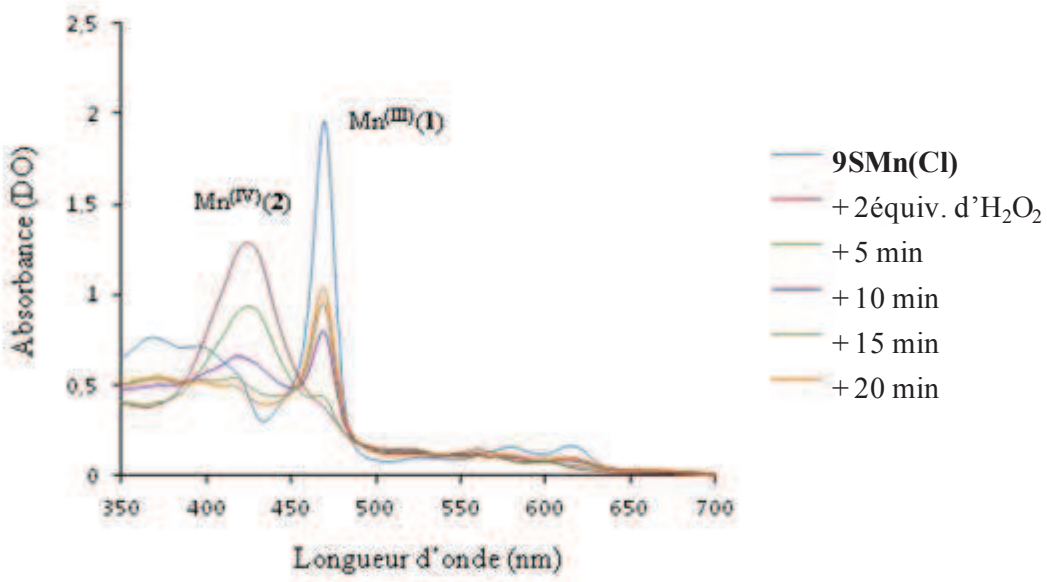


Figure 34. Evolution du spectre UV-Visible de la porphyrine 9SMn(Cl) après traitement par H_2O_2 dans l'eau (pH 14).

Après traitement du complexe **9SMn(Cl)** (**1**) (λ = 470 nm, ε = 35,50 cm^{-1} mM^{-1}) à pH 14 par 2 équivalents d'H_2O_2, on observe l'apparition d'une nouvelle espèce porphyrinique ayant une bande de Soret large (**Figure 34)** (**2**) (λ = 425 nm, ε = 23,38 $cm^{-1}.mM^{-1}$) : ce spectre est caractéristique d'un complexe $Mn^{(IV)}$.[88f,90a,90c] Ce complexe est incapable de régénérer le complexe (**1**) même après l'addition d'un grand excès de styrène. Il reste stable pendant 15 minutes. L'incapacité des espèces $Mn^{(IV)}$ à oxyder les oléfines a déjà été observée par Nam[88f] et Groves.[88e] Dans ces études, cet intermédiaire reste stable pendant 2 heures.

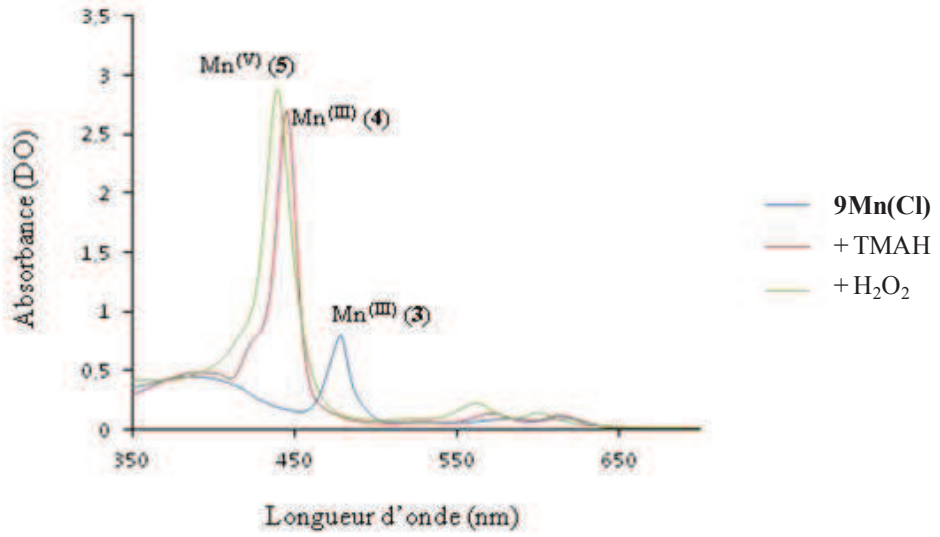


Figure 35. Evolution du spectre UV-Visible de la porphyrine 9Mn(Cl) après traitement par H_2O_2 dans l'acétonitrile.

Le traitement du complexe non sulfoné **9Mn(Cl) (3)** par l'hydroxyde de tétraméthylammonium (TMAH) donne une nouvelle espèce **(4)** (λ = 445 nm, ε = 135,31 cm^{-1} mM^{-1}) **(Figure 35)**. Après traitement de ce composé par 2 équivalents d'H_2O_2, une nouvelle espèce **(5)** est observée (λ = 439 nm, ε = 140.50 cm−1 mM−1), ceci s'accompagne d'un déplacement hypsochromique légère des deux bandes Q situées à 571 et 612 nm pour le complexe **(4)** vers 562 et 601 nm, respectivement. Le composé **(5)** persiste pendant 2-3 minutes. Ce spectre est similaire au spectre déjà obtenu par Nam et ses collaborateurs,[88h] attribué à un complexe oxo-Mn(V), et caractérisé ensuite par Groves[88g] comme une espèce [dioxo-$Mn^{(V)}$]$^-$. Ce même intermédiaire a pu être détecté après réaction de la chloro{5,10,15,20-tétrakis-(1',3-diméthylimidazolium-2-yl)-porphyrine}Manganèse(III) ayant 4 charges positives autour du centre métallique avec H_2O_2 dans l'eau.[87a] Dans le cas du complexe **9SMn(Cl) (Figure 34),** on suppose que le fait d'ajouter une charge négative supplémentaire au complexe ayant déjà quatre groupements sulfonates chargés négativement va déstabiliser le système. L'intérmédiaire dioxo-$Mn^{(V)}$ correspondant à **9SMn(Cl)** n'a pu être observé dans nos conditions.

Groves et ses collaborateurs[87a] décrivent le mécanisme **(Schéma 29)** de la réaction de la chloro{5,10,15,20-tétrakis-(1`,3-diméthylimidazolium-2-yl)-porphyrine}Manganèse(III) avec

H_2O_2 se déroulant en deux étapes principales pour former le composé trans-dioxoMn$^{(V)}$ **(C)**. La première étape consiste en la formation de l'espèce Mn$^{(III)}$OOH **(B)** après réaction avec H_2O_2, cette étape est favorisée à pH basique avec un maximum entre 10 et 10,5.[87a] La rupture hétérolytique de cette espèce est catalysée par une molécule d'eau. Cela peut expliquer les rendements très élevés de la réaction d'époxydation effectuée à pH basique (pH 9 et 10,5) **(Tableau 11)**. A pH 10,5, 1,2 équivalent d'H_2O_2 sont suffisants pour obtenir l'époxystyrène avec un rendement de 92% **(Tableau 12)**. Dans ces conditions, la rupture homolytique de (**B)** et la réaction de catalase sont quasiment évitées.

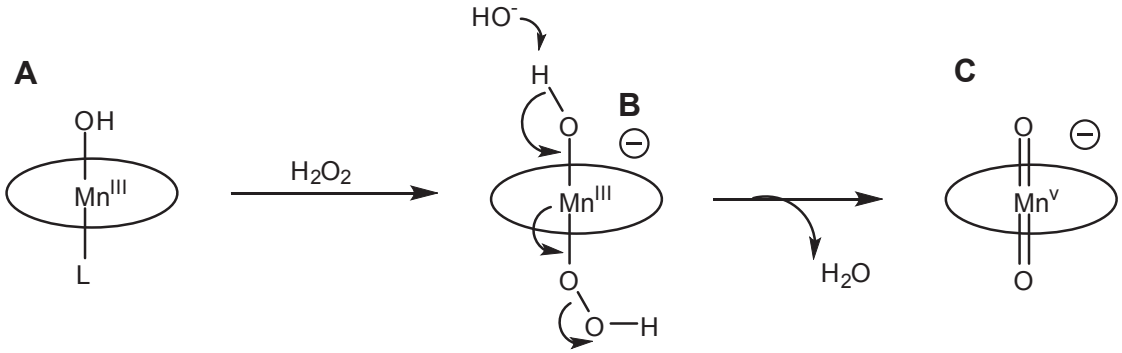


Schéma 29. Mécanisme proposé par Groves pour la formation du complexe [trans(dioxo)Mn$^{(V)}$]$^-$ (C).[87a]

L'influence du pH sur la nature de la rupture de la liaison O─O d'H_2O_2 a déjà été observée chez la microperoxydase 8 de manganèse.[161]

Le manganèse trans(dioxo)Mn$^{(V)}$ chargé négativement est supposé quasiment inerte en oxydation des substrats nucléophiles comme les alcènes[162] et une protonation cette espèce en oxohydroxo-Mn$^{(V)}$ ou en [dihydroxoMn$^{(V)}$]$^+$ est proposée afin d'effectuer le transfert d'oxygène, cette étape serait lente dans nos conditions.

IV. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons démontré que l'utilisation de peroxyde d'hydrogène comme oxydant dans le cadre des réactions d'oxydation catalytique asymétrique est possible avec des porphyrines chirales de fer et de manganèse. Cette méthode peut constituer une méthode alternative aux autres systèmes utilisant des oxydants beaucoup plus néfastes pour l'environnement.

L'efficacité de ce système dans le cadre de la réaction de sulfoxydation a offert l'occasion pour la première fois l'accès direct au Sulindac à partir du sulfure correspondant avec un excès énantiomérique élevé (82%).

Des résultats prometteurs, sont obtenus dans le cadre de la réaction d'hydroxylation des liaisons C-H avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 57%. Cette réaction a constitué durablement, malgré le nombre élevé de systèmes catalytiques développés dans ce domaine, un vrai challenge pour les chimistes organiciens.

V. Partie expérimentale

I. Techniques générales d'analyse

Les solvants ont été distillés sous atmosphère d'argon sur agents desséchants appropriés :

- L'éther diéthylique, le tétrahydrofurane et le pentane ont été distillés sur sodium/benzophénone.
- Le toluène a été distillé sur sodium benzophénone.
- Le dichlorométhane a été distillé sur hydrure de calcium.
- Le chloroforme a été distillé sur K_2CO_3 ou sur P_2O_5.
- Le méthanol a été distillé sur magnésium.
- Le diméthylformamide a été purifié par distillation azéotropique en utilisant un mélange benzène/eau (30/12 pour 250 mL de DMF)
- La pyridine a été distillée sur pastilles de potasse.
- L'acétone, l'acétonitrile, le cyclohexane, l'acétate d'éthyle de pureté HPLC ont été utilisés sans autre purification.

Les réactifs chimiques commerciaux ont été utilisés sans autre purification sauf indication dans le texte.

1. Résonance magnétique nucléaire

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone ont été enregistrés sur les spectromètres Bruker Avance 500 DPX, 400 DPX ou 200 DPX à des fréquences de résonance respectivement de :

- 500 MHz, 400 MHz et 200 MHz pour le proton.
- 125 MHz, 100 MHz et 75 MHz pour le carbone.

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au solvant deutérié, utilisé comme référence, tel que le chloroforme deutérié pour la RMN du proton (7,26 ppm) et du carbone 13 (77,16 ppm)

Pour décrire la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été utilisées : **s** singulet, **d** doublet, **t** triplet, **q** quadruplet, **m** multiplet, **dd** doublet de doublet.

2. Spectroscopie UV-Visible

Les spectres d'absorption UV-Visible en solution ont été enregistrés sur un spectrophotomètre UVIKON XL Biotech.

Les coefficients d'absorbance ε ont été déterminés pour une solution de concentration C dans une cuve en quartz présentant un chemin optique de longueur l = 1cm et selon la densité optique DO mesurée en utilisant la loi de Beer-Lambert :

$$\varepsilon = \frac{DO}{l \times c}$$

Avec

ε : $L.mol^{-1}.cm^{-1}$

l : cm

c : concentration de la solution $mol.L^{-1}$

3. Spectroscopie Infra-Rouge

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker IFS 28 soit en solution dans le dichlorométhane soit dans des pastilles KBr.

4. Spectroscopie de masse

Les spectres de masse haute-résolution ont été réalisés au centre de Mesures Physiques de l'Ouest (C.R.M.P.O) de l'université de Rennes 1. Ils ont été enregistrés sur spectromètre de masse haute résolution ZabSpec TOF Micromass pour l'ionisation FAB (Fast Atomic Bombardment) ou ESI (Electrospray Ionization) et sur spectromètre Varian Mat 311 pour l'impact électronique (EI).

Dans le cas des porphyrines sulfonées, les spectres ont été réalisés sur spectromètre de masse MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation Time-of-Flight), Bruker microflex LT en mode négatif.

5. Pouvoir rotatoire

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin Elmer modèle 341. Ils sont exprimés pour une longueur d'onde correspondante à la raie du sodium à 589 nm selon la relation (Loi de Biot) :

$$\alpha_{lu} = [\alpha]_D \times l \times c$$

$[\alpha]_D$: Pouvoir rotatoire absolu

α_{lu} : Angle de rotation observé (°)

l : Longueur du chemin optique (1 dm)

c : Concentration en substance active (en $g.mL^{-1}$)

II. Chromatographies

1. Chromatographie sur couches minces

Les chromatographies analytiques sur couches minces (CCM) sont réalisées sur des plaques MERCK Kiesegel 60 F254 (silice 60, indicateur fluorescent UV254). Les chromatographies préparatives ont été réalisées soit à l'aide de plaques de verre préparées avec le gel MERCK Kiesegel 60G soit à l'aide des plaques de verre MERCK Kiesegel 60 F254.

2. Chromatographies sur colonne

Les chromatographies sur colonnes de gel de silice ont été effectuées en utilisant de la silice 0,063-0,200 mm (MERCK).

3. Chromatographie gazeuse

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse ont été effectuées sur un appareil Varian CP-3380 équipée d'une colonne chirale CP-Chiral-Dex Column (25mètres)

4. Chromatographie liquide

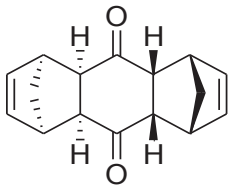
Les analyses en phase liquide ont été réalisées sur une HPLC Varian Prep Star 218 équipée d'un détecteur à barrette de diodes Varian Pro Star. Le choix des colonnes est indiqué selon les produits.

III. Synthèse des complexes de métalloporphyrines

Les produits **MnTPPS(Cl)** [99b,100] et **FeTPPS(Cl)** [116a,163] ont été préalablement décrits dans la littérature.

Synthèse de la porphyrine d'Halterman[99a] et complexation

1,1a,4,4a,5,5a,8,8a-tétrahydro-1:4,5:8-diméthanoanthracène-9,10-dione



$C_{16}H_{16}O_2$
Masse Molaire : 240,30 g.mol^{-1}
1

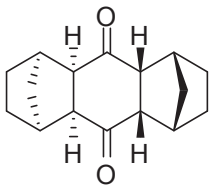
Dans un tricol sous atmosphère inerte à 0°C, 36,3 g (0,55mol) de cyclopentadiène fraîchement distillé sont mis en solution dans 200 mL de toluène. Apres avoir refroidi la solution, 27 g (0,25 mol) de *p*-benzoquinone sont additionnés lentement. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 40°C pendant 20h. Après retour à température ambiante, la solution est filtrée sur Büchner et le produit récupéré est lavé avec du pentane, refroidi et séché.

Aspect: poudre blanche rosée

Rendement : 96%

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200MHz): 1,34 (m, 2H, CH_2), 1,51 (m, 2H, CH_2), 2,91 (s, 4H, $CHCH_2$), 3,39 (s, 4H, CH), 6,22 (m, 4H, CH).

1,1a,2,3,4,4a,5,5a,6,7,8,8a-dodécahydro-1:4,5:8-diméthanoanthracène-9,10-dione



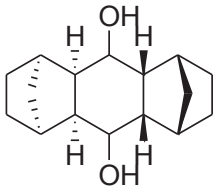
$C_{16}H_{20}O_2$
Masse Molaire : 244,33 g.mol^{-1}
2

Dans un autoclave, à 50 g (0,21 mol) de l'adduit de Diels-Alder sont ajoutés 1g (0,05 équiv.) de palladium sur charbon à 10% et 200 mL d'acétate d'éthyle. Le mélange est laissé à température ambiante sous une pression de 40 bars d'hydrogène pendant 18h puis filtré sur célite® pour éliminer le Pd/C. La solubilité du produit obtenu étant faible dans l'acétate d'éthyle, le solide formé est dissout et la célite® lavée avec du chloroforme. Le solvant est évaporé pour donner un solide blanc.

Rendement = quantitatif

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200MHz): 1,30 (m, 4H), 1,43 (m, 4H), 1,52 (m, 4H), 2,83 (s, 4H), 2,89 (s, 4H).

1,1a,2,3,4,4a,5,5a,6,7,8,8a,9,10-tétradécahydro-1:4,5:8-diméthanoanthracène-9,10-diol



$C_{16}H_{24}O_2$
Masse Molaire : 248,36 g.mol^{-1}
3

49,8 g (0,2 mol) du composé hydrogéné sont mis en suspension dans 500 mL de méthanol. 11,6 g (0,3 mol) de borohydrure de sodium sont ajoutés par petites fractions sur une période de 40 min à 0°C. Le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendant 8h avant

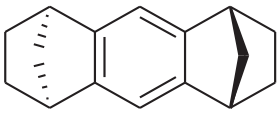
d'être hydrolysé avec 350 mL d'eau distillée. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 20 min. La moitié du solvant est évaporé, puis le mélange est filtré et lavé avec de l'eau.

Aspect: solide blanc

Rendement: 90%

RMN ^{1}H (DMSO-d6, 200MHz) : 1,19 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 1,28 (l s, 6H), 1,46 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 1,82 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 2,15 (m, 2H), 2,22 (l s, 2H), 2,26 (l s, 2H), 2,37 (l s, 2H), 3,74 (l s, 2H), 4,20 (s, 2H, J = 4,5 Hz).

1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1:4,5:8-diméthanoanthracène



$C_{16}H_{18}$
Masse Molaire : 210,31 g.mol^{-1}
4

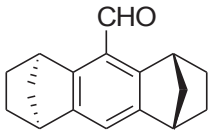
Dans un ballon, 15 g (61 mmol) de diol sont mis en suspension dans 500 mL d'acide orthophosphorique à 85%. Le mélange réactionnel est chauffé à 110°C sous agitation pendant 16 heures. Apres avoir laissé refroidir le mélange à température ambiante, celui-ci est versé sur de la glace (300 mL) puis extrait avec 300 mL de pentane (x 4). Les phases organiques réunies sont lavées 2 fois avec une solution saturée de $NaHCO_3$ (300 mL), 2 fois avec de l'eau (300 mL), et une fois avec une solution saturée de NaCl (300 mL). On sèche la phase organique puis on évapore. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un dépôt solide (éluant : pentane)

Aspect : solide blanc cassé

Rendement : 22%

RMN ^{1}H (DMSO-d6, 200MHz) : 1,08 (m, 4H), 1,43 (dd, J = 1,5, 8,5 Hz, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,83 (m, 4H), 6,93 (s, 2H), 3,25 (s, 4H).

1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1 :4,5 :8-diméthanoanthracène-9-carboxaldéhyde (+/-)



$C_{17}H_{18}O$
Masse Molaire : 238,32 g.mol^{-1}
5

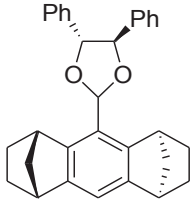
Dans un tube de Schlenk, sous agitation magnétique et sous atmosphère inerte, l'arène **4** (2 g, 9,52 mmol) est mis en solution dans 60 mL de dichlorométhane distillé, puis refroidi à -15°C avant d'ajouter $TiCl_4$ (2,1 mL, 2 équiv., 19,04 mmol). Une solution de Cl_2CHOCH_3 (1,64 mL, 1,5 équiv., 14,28 mmol) dans 5 mL de dichlorométhane est ensuite additionnée goutte à goutte sur 20 min. Le mélange réactionnel est laissé pendant 2h à 0°C avant d'être hydrolysé en le versant sur de la glace. La phase organique est lavée 2 fois avec une solution saturée de $NaHCO_3$ (50 mL), 3 fois avec de l'eau (50 mL), et enfin avec une solution saturée de NaCl (50mL) avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre et évaporée à sec sous pression réduite.

Aspect: huile jaune

Rendement: 75%

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200MHz): 1,08 (m, 4H), 1,49 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 1,69 (m, 2H), 1,89 (m, 4H), 3,28 (d, 2H, J = 2,0Hz), 4,09 (l s, 2H), 7,16 (s, 1H), 10,41 (s, 1H).

1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1:4,5:8-diméthanoanthracène-9-carboxaldéhyde (+)



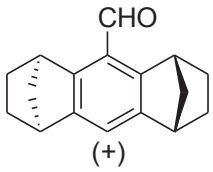
$C_{31}H_{30}O_2$
Masse Molaire : 434,57 g.mol^{-1}
6

Dans un bicol sous atmosphère inerte, sont additionnés à une solution d'aldéhyde (2 g, 8.39 mmol) racémique dans 100 mL de benzène, l'hydrobenzoïne (2,69 g, 12,58 mmol) et le pyridinium *p*-toluènesulfonate (129 mg, 0,51 mmol). Le mélange est chauffé à reflux pendant 17h et l'eau est éliminée par azéotropie à l'aide d'un extracteur Soxhlet contenant du tamis moléculaire (4 Å). Après retour à température ambiante, les cristaux d'hydrobenzoïne en excès sont filtrés. Le filtrat est ensuite lavé avec une solution saturée de $NaHCO_3$ (50 mL), puis à l'eau (50 mL) et enfin avec une solution saturée de NaCl (50 mL). La phase organique est alors séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et évaporée à sec. Le produit obtenu est chromatographié sur gel de silice (3:7, dichlorométhane:pentane). Le résidu est recristallisé à partir d'hexane chaud pour obtenir l'acétal (+) sous forme d'un solide blanc. $[\alpha]_D$: +109,4 (c 1,0, CH_3Cl)

Rendement : 27%

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200MHz) : 1,11 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 4,98 (d, 1H, J = 8,0Hz), 5,03 (d, 1H, J = 8,0Hz), 6,66 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,32-7,42 (m, 10H).

1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1:4,5:8-diméthanoanthracène-9-carboxaldéhyde (+)



(+)

$C_{17}H_{18}O$
Masse Molaire : 238,32 g.mol^{-1}
(+)8

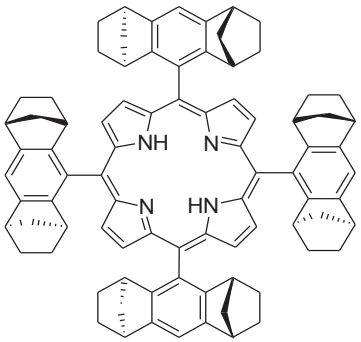
Un mélange (50 mL) de THF et d'une solution d'acide sulfurique à 3% (4:1) est placé dans un ballon de 100 mL. On ajoute ensuite l'acétal **(+)7** (0,920 g, 2,118 mmol) et le mélange est porté à reflux (70°C) pendant 2h30. Après retour à température ambiante, la solution est extraite 3 fois avec de l'acétate d'éthyle (40 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau (40 mL) et une solution saturée de NaCl (40 mL), séchées sur sulfate de magnésium anhydre et évaporées à sec. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (3 : 7 dichlorométhane-hexane puis acétate d'éthyle). $[\alpha]_D$: +212 (c 1,0, CH_3Cl)

Aspect : huile

Rendement : 75%

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz): 1,08 (m, 4H), 1,49 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 1,69 (m, 2H), 1,89 (m, 4H), 3,28 (d, 2H, J = 2,0Hz), 4,09 (l s, 2H), 7,16 (s, 1H), 10,41 (s, 1H).

5,10,15,20-tétrakis[(1S,4R,5R,8S)- 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1:4,5:8-diméthanoanthracène-9-yl]-porphyrine



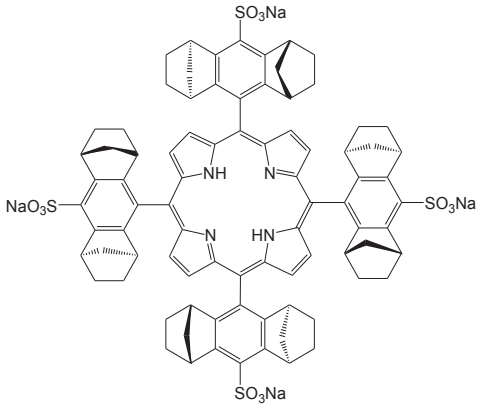
$C_{84}H_{78}N_4$
Masse Molaire : 1143,54 g.mol^{-1}
9

Dans un tricol sous atmosphère inerte, on additionne à 250 mL de dichlorométhane, fraîchement distillé et dégazé pendant 10 min, l'aldéhyde chiral **(+)8** (500 mg, 2,1 mmol) et du pyrrole (147 µL, 2,1 mmol). Après 5 min d'agitation, on additionne (183 µL, 0,33 équiv., 0,69 mmol) de $BF_3.OEt_2$ et l'agitation est maintenue 2 heures à température ambiante et à l'abri de la lumière. Après addition de quelques gouttes de triéthylamine (97 µL, 0,33 équiv., 0,69 mmol), l'oxydation du porphyrinogène est effectuée par la tétrachloroparabenzoquinone (389 mg, 0,75 équiv., 1,58 mmol) et le milieu est agité à l'air pendant 1 heure supplémentaire au reflux du solvant. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est repris par du dichlorométhane avant d'être purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange chloroforme:pentane (1:9). Après évaporation des solvants la porphyrine est obtenue sous la forme d'une poudre violette.

Rendement: 42%

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200MHz): -2,56 (s, 2H), 1,05 (m, 8H), 1,32 (m, 24H), 1,85 (m, 8H), 2,00 (d, 8H, J = 8,0 Hz), 2,77 (s, 8H), 3,56 (s, 8H), 7,36 (s, 4H), 8,72 (s, 8H).

Tétrasodium-5,10,15,20-tétrakis[(1S,4R,5R,8S)-10-sulfonato-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1,4:5,8-diméthano anthracène-9-yl]-porphyrine[8]



$C_{84}H_{74}N_4Na_4O_{12}S_4$
Masse molaire. 1551,73 g.mol^{-1}
9S

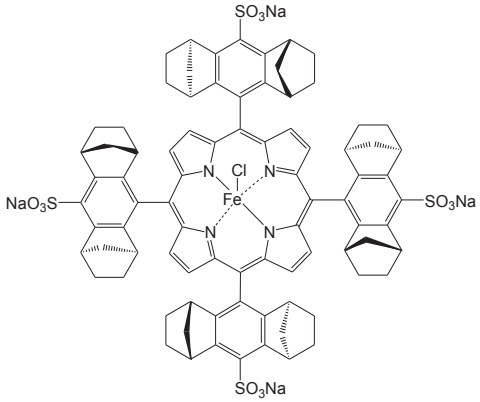
Dans un ballon, la porphyrine d'Halterman libre **9** (100 mg, 0,064 mmol) est mise en solution dans 10 mL d'acide sulfurique concentré puis laissée sous agitation à température ambiante pendant 5h. Le mélange est versé sur de la glace et neutralisé par ajout de petites quantités de carbonate de sodium jusqu'à obtention d'un pH 7 (solution passant d'une couleur verte à une couleur rouge). La solution est partiellement évaporée avant précipitation des sels à l'aide d'un mélange d'acétone et de méthanol (7/3). Après filtration et évaporation, le résidu violet est chromatographié sur résine d'exclusion Sephadex G25 en éluant avec de l'eau.

Rendement: 77%

RMN ^{1}H (MeOD, 500MHz): 0,90-1,58 (m, 32H, CH_2), 1,97 (m, 16H, CH_2), 2,72 (s, 8H, CH), 4,60 (s, 8H, CH), δ 8,78 (s large, 8H, β pyrrole).

UV-Visible (MeOH) λ_{max} 416nm (ε = 210 cm^{-1}.mM^{-1}), 515nm (ε = 6,56 cm^{-1}.mM^{-1}), 551nm (ε = 1,28 cm^{-1},mM^{-1}), 579nm (ε = 1,48 cm^{-1},mM^{-1}), 631nm (ε = 0,64 cm^{-1}.mM^{-1})

Chloro{Tétrasodium-5,10,15,20-tétrakis[(1S,4R,5R,8S)-10-sulfonato-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1,4:5,8-diméthanoanthracène-9-yl]-porphyrin}Fer(III) (HaltSFe(Cl))[8]



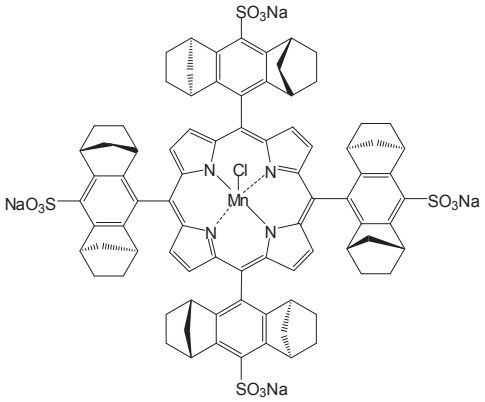
$C_{84}H_{72}N_4ClFeNa_4O_{12}S_4$
Masse molaire. 1641,01 g.mol^{-1}
9SFe(Cl)

Dans un tube de Schlenk sous atmosphère inerte, la porphyrine **9S** (60 mg, 0,038 mmol) est mise en solution dans 10 mL de DMF avant d'être portée à reflux. Après dissolution de la porphyrine, $FeCl_2,6H_2O$ (46 mg, 0,23 mmol, 6 équiv.) est additionné à la solution. Le chauffage est maintenu pendant une heure. L'insertion du fer est suivie par spectroscopie UV-Visible. Après évaporation du solvant, le complexe de Fe(III) est purifié par chromatographie sur une résine échangeuse d'ion cationique (Dowex 50) et séché sous pression réduite.

Rendement = 51%

UV-Visible (MeOH) λ_{max} 395 nm (ε = 82,54 cm^{-1}.mM^{-1}), 528 nm (ε = 10,31 cm^{-1}.mM^{-1}).

Chloro{Tetrasodium-5,10,15,20-tetrakis[(1S,4R,5R,8S)-10-sulfonato-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1,4:5,8-diméthano anthracène-9-yl]-porphyrin} Fer III (HaltSFe(Cl))



$C_{84}H_{72}N_4ClMnNa_4O_{12}S_4$
Masse molaire. 1640,10 g.mol^{-1}
9SMn(Cl)

Dans un tube de Schlenk sous atmosphère inerte, la porphyrine **9S** (120 mg, 0,077 mmol) est mise en solution dans 25 mL de DMF, puis la 2,6-lutidine (83 mg, 0,77 µmol) est ajoutée. Le tout est porté à reflux. Après dissolution de la porphyrine, $MnBr_2,4H_2O$ (222 mg, 0,77 mmol, 10 équiv.) est additionné à la solution. Le chauffage est maintenu pendant deux heures. L'insertion du manganèse est suivie par spectroscopie UV-Visible. Après évaporation du solvant, le solide brut est repris dans un mélange d'acide chlorhydrique (5%) et de méthanol (15 mL), et laissé sous agitation pendant 20 minutes. Le complexe de Manganèse (III) est purifié par chromatographie sur une résine échangeuse d'ion cationique (Dowex 50) et séché sous pression réduite.

Rendement = 80%

Aspect: solide noir verdâtre

MALDI-TOF: calculée m/z = 1514.364 $[M-4Na+3H]^-$ pour ($C_{84}H_{75}MnN_4O_{12}S_4$), trouvée: 1514,363.

UV-Vis (MeOH): λ_{max} 470 nm (ε = 35,50 cm^{-1} mM^{-1}), 567 nm (ε = 3,47 cm^{-1} mM^{-1}), 600 nm (ε = 2,43 cm^{-1} mM^{-1}).

IV. Réactions catalytiques

Les réactions catalytiques ont été réalisées dans des tubes à hémolyse sous agitation et sous atmosphère d'argon. Par ailleurs, des réactions témoins ont été effectuées afin de mettre en évidence le caractère catalytique ou le caractère asymétrique des réactions. Ainsi, des réactions ont été menées en absence du catalyseur ou en présence de complexes porphyriniques non chiraux **FeTPPS(Cl)** ou **MnTPPS(Cl)**. Dans le cas des porphyrines non chirales, aucune induction asymétrique n'a été observée. Les procédures de catalyse présentées ci-dessous concernent les complexes de manganèse et de fer : **9SMn(Cl)** et **9SFe(Cl)**.

1. Réactions catalysées par 9SFe(Cl)

a) Hydroxylation des liaisons C-H

Le complexe de fer **9SFe(Cl)** (1,6 mg, 1 μmol) et l'imidazole (0,68 mg, 10 μmol) sont mis dans un tube à hémolyse sous argon. Ensuite, 0,8 mL de méthanol et 0,2 mL H_2O sont ajoutés, suivi par l'éthylbenzène (106 mg, 1 mmol). $PhI(OAc)_2$, (32 mg, 100 μmol) dissous dans 0,2 mL de méthanol est ajouté progressivement pendant 45 minutes. Après 1 heure, le mélange réactionnel est analysé par chromatographie gazeuse pour déterminer le taux de conversion (46%), le pourcentage de la cétone formée (9%) et l'éxcès énantiomèrique (75%). La configuration absolue (*S*) de l'énantiomère formé en excès du phényléthanol est déterminée par le signe (-) du pouvoir rotatoire, mesuré au polarimètre. La même procédure expérimentale et la même méthode d'analyse sont utilisées pour les autres substrats à l'exception de l'indane et de 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène où l'excès énantiomérique a été déterminé par HPLC chirale. Conditions : colonne, Chirale OB-H, éluant : n-hexane/isopropanol (95/5), débit : 0,5 $mL.min^{-1}$; $\lambda = 220$ nm.

La même procédure est utilisé pour les réactions effectuées en présence du peroxyde d'hydrogène.

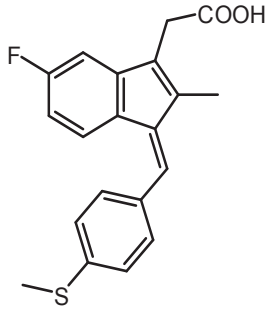
b) Epoxydation d'alcènes

Le complexe de fer **9SFe(Cl)** (1,6 mg, 1 μmol) et l'imidazole (0,68 mg, 10 μmol) sont introduits dans un tube à hémolyse. Le tube est mis sous vide puis sous argon. Ensuite, 1 mL de méthanol distillé est ajouté suivi du substrat (1 mmol). H_2O_2 (35%) (9,7 mg, 100 μmol) est ajouté progressivement pendant 15 minutes. Après la fin de l'addition, la réaction est laissée

sous agitation magnétique pendant 45 minutes. Le mélange réactionnel est analysé par chromatographie gazeuse pour déterminer la conversion, le pourcentage d'aldéhyde et l'excès énantiomérique qui dans certains cas a été déterminé par HPLC chirale analytique. La configuration absolue de l'époxyde est déterminée selon le signe du pouvoir rotatoire mesuré à l'aide du polarimètre.

c) Sulfoxydation du sulfure de Sulindac et des dérivés du Modafinil

i. Réduction du Sulindac



12
$C_{20}H_{17}FO_2S$
MM = 340,41 g.mol^{-1}

Le Sulindac racémique est commercial. Le sulfure correspondant est obtenu par réduction selon le mode opératoire suivant:[164]

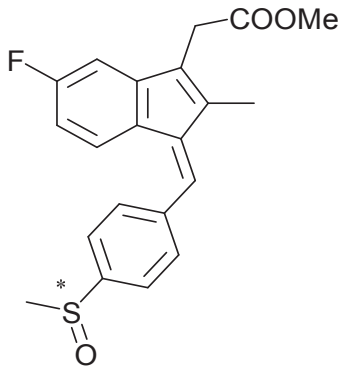
A une solution de sulindac (500 mg, 1,4 mmol) et de $TiCl_4$ (231 µL, 2,1 mmol) dans le THF (17,5 mL) mise sous argon, la triphénylphosphine (440 mg, 1,68 mmol) diluée dans 10,5 mL de THF est additionnée à l'aide d'une seringue. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 1 heure. Ensuite, une solution saturée de bicarbonate de sodium (70 mL) est ajoutée, puis le mélange est extrait avec de l'éther (3 x 70 mL), la phase organique est ensuite lavée à l'aide d'une solution aqueuse saturée en NaCl (70 mL) puis séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Rendement = 75%.

Aspect : solide blanc.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm): δ 2,11 (s, 3H, CH_3), δ 2,54 (s, 3H, SCH_3), δ 3,58 (s, 2H, CH_2), δ 6,58 (td, J = 2,32, 9,06 Hz, 1H, H_{ph}), δ 6,88 (dd, J = 2,23, 8,63 Hz, 1H, H_{ph}), δ 7,14 (s, 1H, H_{vinyle}), δ 7,28 (d, J = 8,31 Hz, 2H, H_{ph}), δ 7,36 (dd, J = 5,16, 8,33 Hz, 1H, H_{ph}), δ 7,43 (d, J = 8,31 Hz, 2H, H_{ph}).

ii. Estérification de Sulindac[147]



$C_{21}H_{19}FO_3S$
MM = 370,44 g.mol^{-1}

Le triméthylsilyldiazométhane ($TMSCHN_2$) (0,1 mmol, 1,5 équiv.) est dissous dans un mélange de toluène distillé (2 mL) + méthanol distillé (0,5 mL). La solution est laissée sous agitation sous atmosphère inerte pendant 5 heures à température ambiante. Ensuite, le sulindac (0,07 mmol, 1 équiv) dissous dans 100 µl de méthanol distillé est ajouté. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, la solution est diluée avec 2 mL d'éther et 3,75 mL d'acide acétique (10%). Le mélange est extrait 3 fois avec l'éther, lavé avec une solution saturée de Na_2CO_3 et séché sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

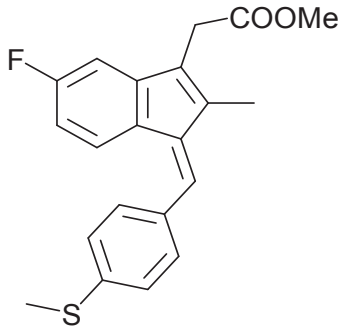
Rendement = 92%.

Aspect: solide jaune.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm): δ 2,20 (s, 3H, CH_3), δ 2,80 (s, 3H, $SOCH_3$), δ 3,56 (s, 2H, CH_2), δ 3 ,71 (s, 3H, OCH_3), δ 6,56 (td, J = 2,33, 8,9 Hz, 1H, H_{ph}), δ 6,87 (dd, J= 2,29, 8,91 Hz, 1H, H_{ph}), δ 7,14 (dd, J = 5,14, 8,42 Hz, 1H, H_{ph}), δ 7,15 (s, 1H, H_{vinyle}), δ 7,75 (q, J= 8,18 Hz 4H, H_{ph}).

iii. Estérification du sulfure correspondant au sulindac

Même procédure que l'estérification du Sulindac.



$C_{21}H_{19}FO_2S$
MM = 354,44 g.mol^{-1}

Rendement = 89%.

Aspect: solide jaune.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm): δ 2,20 (s, 3H, CH_3), δ 2,54 (s, 3H, SCH_3), δ 3,56 (s, 2H, CH_2), δ 3 ,71 (s, 3H, OCH_3), δ 6,58 (td, J = 2,35, 9,04 Hz, 1H, $H_{ph)}$, δ 6,88 (dd, J = 2,29, 8,99 Hz, 1H, H_{ph}), δ 7,14 (s, 1H, H_{ph}), δ 7,29 (d, J= 8,31 Hz, 2H, H_{ph}), δ 7,36 (dd, J = 5,21, 8,31Hz, 1H, H_{ph}), δ 7,44 (d, J = 8,31 Hz, 2H, H_{ph}).

iv. Synthèse des dérivés du Modafinil

Les dérivés du Modafinil sont synthétisés selon les modes opératoires décrits dans la littérature.[149]

v. Réaction catalytique

La porphyrine de fer **9SFe(Cl)** (1,6 mg, 1 µmol) et le sulfure (100 µmol) sont introduits dans un tube à hémolyse. Celui-ci est mis sous vide puis sous argon. Le méthanol distillé (1 mL) est introduit à l'aide d'une seringue suivi de H_2O_2 35% (11,6 mg, 120 µmol). Après une heure, H_2O (1 mL) est ajouté et le produit est extrait au dichlorométhane et séché sur $MgSO_4$. Le rendement et le pourcentage du sulfone sont déterminés par RMN ^{1}H. L'excès énantiomérique a été déterminé par HPLC. (Les conditions sont résumées ci-dessous). La

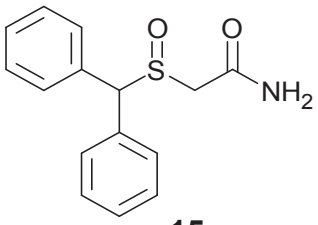
configuration absolue du sulfoxyde a été obtenue à partir du signe du pouvoir rotatoire mesuré à l'aide du polarimètre.

vi. Conditions HPLC des produits

Ester méthylique de Sulindac:

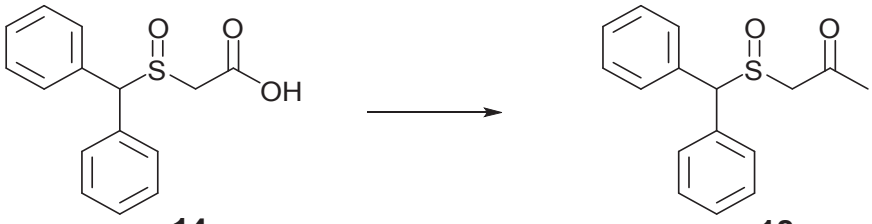
HPLC analytique, colonne : Chiralcel AS-H; éluant : n-hexane/isopropanol = 50/50; débit = 0,5 mL/min; λ = 220 nm; t_r (-)-(*S*) = 46,4 min, t_r (+)-(*R*) = 60,77 min.

Modafinil et ses dérivés: conditions HPLC



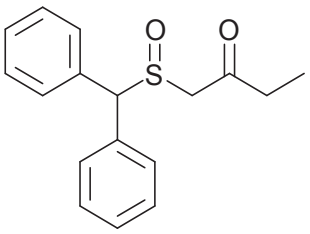
15

(15) HPLC analytique, colonne: Chiralcel AS-H; éluant : Ethanol; débit = 0,3 mL/min; λ = 220 nm; t_r (-)-(*R*) = 20,06 min, t_r (+)-(*S*) = 27,43 min.



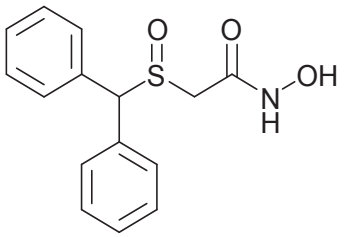
14 **18**

(18) HPLC analytique, colonne: Chiralcel AS-H; éluant : hexane/Ethanol (50/50); débit = 0,5 mL/min; λ = 220 nm; t_r (+)-(*S*) = 49,01 min, t_r (-)-(*R*) = 64,07 min.



16

(16) HPLC analytique, colonne: Chiralcel OD-H; éluant : n-hexane/éthanol = 70/30; débit = 0,5 mL/min; λ = 220 nm; t_r (+)-(*S*) = 19,85 min, t_r (-)-(*R*) = 23,76 min.



17

(17) HPLC analytique, colonne: Chiralcel AS-H; éluant : n-hexane/éthanol = 50/50; débit = 0,1 mL/min; λ = 220 nm; t_r (-)-(*S*) = 62,14 min, t_r (+)-(*R*) = 78,77 min.

2. Réactions catalysées par 9SMn(Cl)

a) Epoxydation d'alcènes

(*R*,*R*)-(+)-6-Cyano-3,4-époxy-3,4-dihydro-2,2-diméthyl-2H-1-benzopyrane.

La porphyrine de manganèse **9SMn(Cl)** (6,4 mg, 4 µmol) et l'imidazole (1 mg, 14,6 µmol) sont introduits dans un tube de Schlenk, celui-ci est mis sous vide puis sous argon. Le solvant (3 mL MeOH et 1 mL tampon phosphate pH 7) est ajouté à l'aide d'une seringue, suivi de l'alcène 6-cyano-3,4-dihydro-2,2-diméthyl-2H-1-benzopyrane (30 mg, 162 µmol). A cette solution, un mélange de H_2O_2 (35%) (48,5 µL, 486 µmol) et d'imidazole (5,34 mg, 78,4 µmol) dissous dans 1 mL de méthanol, est ajouté progressivement pendant une heure au pousse seringue à température ambiante. La solution est laissée ensuite sous agitation pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est extrait au dichlorométhane et séché sur $MgSO_4$. Le

produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant: CH_2Cl_2) (16 mg, 49% rendement).

Les autres alcènes sont oxydés en suivant la même mode opéraratoire.

RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz): δ 1,28 (s, 3H, CH_3), δ 1,55 (s, 3H, CH_3), δ 3,66 (d, 1H, J = 4,4 Hz, $CH_{époxyde}$), δ 4,02 (d, 1H, J = 4,4 Hz, $CH_{époxyde}$), δ 6,88 (d, 1H, J = 8,47 Hz, CH_{ph}), δ 7,6 (dd, 1H, J = 2,07; 8,47 Hz), δ 7,82 (d, 1H, J = 2 Hz, CH_{ph}).

HPLC analytique, colonne: chiralcel OJ-H; débit = 0,5 mL.min^{-1}; éluant: n-hexane/i-PrOH (70/30), T = 25 °C, λ = 220 nm : t_r (+)-(*R*,*R*) = 24,7 min, t_r (−)-(*S*,*S*) = 43 min. $[\alpha]^{22}_D$ + 62°, (MeOH).

b) Hydroxylation des liaisons C-H

(*S*)-(+)-1,2,3,4-tétrahydronaphthalén-1-ol

Le complexe de manganèse **9SMn(Cl)** (9 mg, 5,4 μmol) et l'imidazole (1,5 mg, 22 μmol) sont introduits dans un tube de Schlenk, ceci est mis sous vide puis sous argon. Le solvant (2 mL MeOH et 2 mL tampon phosphate pH 7) est ensuite ajouté à l'aide d'une seringue suivi de 1,2,3,4- tétrahydronaphtalène (29,19 mg, 220 μmol). A cette solution, un mélange de H_2O_2 (35%) (110 μL, 1100 μmol) et d'imidazole (8 mg, 117,5 μmol) dissous dans 1 mL de méthanol est ajouté progressivement pendant une heure à température ambiante. Après la fin de l'addition, la solution est laissée sous agitation pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est extrait au CH_2Cl_2 puis séché sur $MgSO_4$. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant: CH_2Cl_2) pour donner le 1,2,3,4-tétrahydronaphthalén-1-ol (15 mg, 45% rendement) et la 1-tétralone (12,5 mg, 39% rendement). Les autres substrats sont oxydés en suivant la même mode opéraratoire.

1,2,3,4-tétrahydronaphthalén-1-ol :

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,69 (s large, 1H, OH), δ 1,74−1,84 (m, 1H), δ 1,88−2,02 (m, 3H), δ 2,69−2,87 (m, 2H), δ 4,79 (t, 1H, J = 4,41 Hz), δ 7,09− 7,11 (m, 1H), δ 7,19−7,21 (m, 2H), δ 7,42−7,43 (m, 1H).

HPLC analytique, colonne chiralcel OB-H; débit: 0,5 mL.min^{-1}; n-hexane/i-PrOH (95/5), 25 °C, λ = 220 nm: t_r (+)-(*S*) = 16,4 min, t_r (−)-(*R*) = 25 min, $[\alpha]^{22}{}_D$ + 11 ($CHCl_3$).

1-tétralone :

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,74−1,84, 2,11−2,17 (m, 2H), δ 2,66 (dt, 2H, J = 6,1, 13,1 Hz), δ 2,97 (t, 2H, J = 6,1 Hz), δ 7,25 (d, 1H, J = 7,5 Hz), δ 7,3 (t, 1H, J = 7,5 Hz), δ 7,48 (ddd, 1H, J = 1,3, 7,5 et 7,5 Hz), 8,03 (dd, 1H, J = 1,3, 7,5 Hz).

HPLC analytique, colonne: chiralcel OB-H; débit : 0,5 mL.min^{-1}; n-hexane/i-PrOH (95/5), 25 °C, λ = 220 nm: t_r = 25,9 min.

c) Sulfoxydation du thioanisole et de ses dérivés

Dans une réaction typique, la porphyrine de manganèse (1,6 mg, 1 μmol) et l'imidazole (1,7 mg, 25 μmol) sont introduits dans un tube à hémolyse. Celui-ci est mis sous vide puis sous argon. Le solvant (375 μL MeOH et 125 μL tampon phosphate pH 7) est introduit à l'aide d'une seringue suivi de l'alcène (42,3 μmol). Le peroxyde d'hydrogène (1,8 μL, 21,2 μmol) est ensuite ajouté en une seule fois sur la solution. Après 2 heures, la solution est analysée par chromatographie gazeuse pour déterminer le rendement de la réaction et le pourcentage de sulfone. L'excès énantiomérique est déterminé par HPLC après avoir purifié le produit par extraction au dichlorométhane, puis par chromatographie sur silice. La configuration absolue des sulfoxydes a été obtenue à partir du signe du pouvoir rotatoire des sulfoxydes purifiés mesuré à l'aide du polarimètre.

V. Détermination des rendements, des sélectivités et des excès énantiomériques.

1- Les conditions de séparation et les temps de rétention de différents sulfoxydes sont résumés ci-dessous :

Conditions de la chromatographie gazeuse :

Colonne GC-CP-Chiral-Dex, injecteur 200 °C (pulsed split mode), détécteur (FID à 220 °C), four: 120 °C (1 minute) puis de 120 °C à 200 °C (2,5 °C min^{-1}), pression : 15 psi.

Phényl méthyl sulfoxyde:

GC: t_r (*S*) = 11,45 min, t_r (*R*) = 11,56 min, t_r (Sulfone) = 14,64 min.

HPLC: colonne, Chiralcel OB-H; éluant : n-hexane/isopropanole = 70/30; débit = 0,5mL/min; λ = 220 nm; t_r (*R*) = 28,2 min, t_r (*S*) = 31,6 min.

Méthyl *p*-tolyl sulfoxyde:

GC: t_r (*S*) = 15,3 min, t_r (*R*) = 15,39 min, t_r (Sulfone) = 18,74 min.

HPLC analytique, colonne: Chiralcel OD-H; éluant : n-hexane/isopropanol = 90/10; débit = 0,5mL/min; λ = 220 nm; t_r (*R*) = 25,1 min, t_r (*S*) = 27,4 min.

4-Methoxyphényl méthyl sulfoxyde:

GC: t_r (*S*) = 22,14 min, t_r (*R*) = 22,22 min, t_r (Sulfone) = 25,81 min.

HPLC analytique, colonne: Chiralcel OB-H; éluant: n-hexane/isopropanol = 50/50; débit = 0,5mL/min; λ = 220 nm; t_r (*S*) = 10,4 min, t_r (*R*) = 18,0 min.

4-Nitrophényl méthyl sulfoxyde:

GC: t_r (*S*) = 30,67 min, t_r (*R*) = 30,78 min, t_r (Sulfone) = 32,93 min.

HPLC analytique, colonne: Chiralcel OJ-H; éluant : n-hexane/isopropanol = 80/20; débit = 0,5mL/min; λ = 220 nm; t_r (*R*) = 54,8 min, t_r (*S*) = 64,8 min.

4-Bromophényl méthyl sulfoxyde:

GC: t_r (*S*) = 22, 90 min, t_r (*R*) = 23,04 min, t_r (Sulfone) = 25,84 min.

HPLC analytique, colonne: Chiralcel OB-H; éluant : n-hexane/isopropanol = 50/50; débit = 0,5mL/min; λ = 220 nm; t_r (*S*) = 9,6 min, t_r (*R*) = 12,0 min.

2-Bromophényl méthyl sulfoxyde:

GC: t_r (*S*) = 18,48 min, t_r (*R*) = 19,11 min, t_r (Sulfone) = 23,89 min.

HPLC analytique, colonne : Chiralcel OB-H; éluant : n-hexane/isopropanol = 50/50; débit = 0,5mL/min; λ = 220 nm; t_r (*S*) = 9,7 min, t_r (*R*) = 13,2 min.

Benzyl méthyl sulfoxyde:

GC: t_r (*S*+*R*) = 18,25 min, t_r (Sulfone) = 23,25 min.

HPLC analytique, colonne: Chiralcel OB-H; éluant : n-hexane/isopropanol = 70/30; débit = 0,5mL/min; λ = 220 nm; t_r (*R*) = 44,8 min, t*r* (*S*) = 48,8 min.

Benzyl phényl sulfoxyde:

GC: t_r (*S*+*R*) = 32,67 min, t_r (Sulfone) = 34,65 min.

HPLC analytique, colonne: Chiralcel OB-H; éluant : n-hexane/isopropanol = 70/30; débit = 0,5mL/min; λ = 220 nm; t_r (*R*) = 35,0 min, t_r (*S*) = 42,7 min.

2- Conditions de chromatographie gazeuse pour l'époxydation des dérivés du styrène et les autres oléfines.

Conditions de la chromatographie gazeuse :

Colonne GC-CP-Chiral-Dex, injecteur 200 °C (pulsed split mode), détécteur (FID à 220 °C), four: 80 °C (1 min) à 120 °C (2,5 °C min^{-1}) pendant 18 minutes puis à 180 minutes (2,5 °C min^{-1}) pression : 15 psi.

(*R*)-(+)-époxystyrène:

GC t_R (*R*) = 10,2 min, t_R (*S*) = 10,9 min, t_R(aldéhyde) = 11,5 min.

(*R*)-(+)-époxy-3-méthylstyrène :

GC t_R (*R*) = 14,2 min, t_R (*S*) = 14,7 min, t_R(aldéhyde) = 15,22 min.

(*R*)-(+)-époxy-2-méthylstyrène :

GC t_R (*R*) = 14,3 min, t_R (*S*) = 14,9 min, t_R(aldéhyde) = 15,4 min.

(*R*)-(+)-époxy-4-trifluorométhylstyrène :

GC t_R (*R*) = 11,9 min, t_R (*S*) = 12,8 min, t_R(aldéhyde) = 14,1 min.

(*R*)-(+)-époxy-3-trifluorométhylstyrène :

GC t_R (*R*) = 10,9 min, t_R (*S*) = 11,1 min, t_R(aldéhyde) = 12,68 min.

(*R*)-(+)-époxy-2-trifluorométhylstyrène :

GC t_R (*R*) = 9,03 min, t_R (*S*) = 9,12 min, t_R(aldéhyde) = 11,18 min.

(*R*)-(+)-époxy-4-chlorostyrène :

GC, conditions: Colonne GC-CP-Chiral-Dex, injecteur 200 °C (pulsed split mode), détécteur (FID à 220 °C), four: 120 °C (1 min) à 200°C (2,5 °C min^{-1}) pression : 15 psi. t_R (*R*) = 8,1 min, t_R (*S*) = 8,4 min, t_R(aldéhyde) = 8,57 min.

(*R*)-(+)-époxy-*p*-méthylstyrène :

GC t_R (*R*) = 14,05 min, t_R (*S*) = 14,47 min, t_R(aldéhyde) = 14,81 min.

(*R*)-(+)-époxy-*p*-méthoxystyrène :

GC t_R (*R*) = 14,32 min, t_R (*S*) = 14,97 min, t_R (aldéhyde) = 15,38 min.

HPLC analytique t_R (*S*) = 34,5 min, t_R (*R*) = 37,3 min (colonne: chiralcel OD-H; débit : 0,3 mL min^{-1}; n-hexane/*i*-PrOH (98/2), T = 25°C, λ = 220 nm.

(1R, 2S) époxyindane:

HPLC analytique: t_R (+)-(1*S*,2*R*) = 30,1 min , t_R (-)-(1*R*,2*S*) = 43 min (colonne: chiralcel OB-H; débit : 0,5 mL min^{-1}; n-hexane/*i*-PrOH (95/5), 25 °C, λ = 220 nm).

(*R*,*R*)-(+)-6-Cyano-3,4-époxy-3,4-dihydro-2,2-diméthyl-2H-1-benzopyrane :

HPLC analytique, colonne: chiralcel OJ-H; débit = 0,5 mL.min^{-1}; éluant: n-hexane/i-PrOH (70/30), T = 25 °C, λ = 220 nm): t_r (+)-(*R*,*R*) = 24,7 min, t_r (−)-(*S*,*S*) = 43 min. $[\alpha]^{22}_D$ + 62°, (MeOH).

3- Conditions de chromatographie gazeuse pour l'hydroxylation des dérivés d'éthylbenzène et les autres substrats aromatiques.

Conditions de la chromatographie gazeuze :

Colonne GC-CP-Chiral-Dex, injecteur 200 °C (pulsed split mode), détécteur (FID à 220 °C), four: 80 °C (1 min) à 120 °C (2,5 °C min^{-1}) pendant 18 minutes puis à 180 minutes (2.5 °C min^{-1}) pression : 15 psi.

(*S*)-(−)-1-Phényléthanol.

HPLC analytique t_R (*R*) = 19,8 min, t_R (*S*) = 30,2 min (colonne chiralcel OB-H; débit = 0,5 mL.min^{-1}; n-hexane/i-PrOH (95/5), T = 25 °C, λ = 220 nm.

GC: t_R (acétophenone) = 10,9 min, t_R (*R*) = 17,1 min, t_R (*S*) = 17,9 min.

(*S*)-(+)-1-Indanol

HPLC t_R (*S*) =14,5 min, t_R (*R*) = 42,49 min (colonne: chiralcel OB-H; débit = 0,3 mL min^{-1}; n-hexane/i-PrOH (97/3), T = 25 °C, λ = 220 nm).

GC: t_R (indanone) = 21,00 min, t_R (*R*) = 24,06 min, t_R (*S*) = 24,43 min.

(*S*)-(+)-1,2,3,4-tétrahydronaphthalén-1-ol

HPLC (chiralcel OB-H; débit: 0,5 mL.min^{-1}; n-hexane/i-PrOH (95/5), 25 °C, λ = 220 nm: t_R (1-tétralone) = 25,9 min, t_R (*S*) = 16,4 min, t_R (*R*) = 25 min, $[\alpha]^{22}_D$ + 11 ($CHCl_3$)).

(*S*)-(−)-1-(4-Méthylphenyl)éthanol

HPLC t_R (*S*) = 18,3 min, t_R (*R*) = 24,2 min (colonne: chiralcel OB-H; débit = 0,5 mL min^{-1}; n-hexane/i-PrOH (95/5), T = 25 °C, λ = 220 nm).

Colonne GC-CP-Chiral-Dex, injecteur 200 °C (pulsed split mode), détécteur (FID à 220 °C), four: 80 °C (1 min) à 120 °C (1 °C min^{-1}) pendant 42 minutes puis à 180 minutes (2,5 °C min^{-1}) pression: 15 psi. t_R (1-(4-Méthylphényl)éthanone = 19,85 min, t_R (*R*) = 32,55 min, t_R (*S*) = 34,75 min.

(*S*)-(−)-1-(3-Méthylphényl)éthanol.

HPLC: t_R (*S*) = 19.3 min, t_R (*R*) = 27,9 min (colonne: chiralcel OB-H; débit = 0,5 mL min^{-1}; n-hexane/i- PrOH (95/5), 25 °C, λ =220 nm).

GC: t_R (1-(3-Méthylphényl)éthanone = 14,2 min, t_R (*R*) = 21,06 min, t_R (*S*) = 21,54 min.

(*S*)-(−)-1-(2-Méthylphényl)éthanol.

HPLC: t_R (*R*) = 16,1 min, t_R (*S*) = 24,5 min (colonne : chiralcel OB-H; débit = 0,5 mL min^{-1}; n-hexane/i-PrOH (95/5), T = 25 °C, λ = 220 nm).

GC: t_R (1-(2-Méthylphényl)éthanone = 14,71 min, t_R (*R*) = 24,68 min, t_R (*S*) = 25,10 min.

(*S*)-(−)-4-Bromo-α-méthylbenzeneméthanol.

HPLC: t_R (*R*) = 31,2 min, t_R (*S*) = 32 min (colonne: chiralcel OB-H; débit = 0,5 mL.min^{-1}; n-hexane/i-PrOH (95/5), T = 25 °C, λ = 220 nm).

GC: t_R (1-(2-Bromophényl)éthanone = 24,53 min, t_R (*R*) = 31,73 min, t_R (*S*) = 32,43 min.

Chapitre 2 : Transfert de carbènes catalysé par des métalloporphyrines hydrosolubles : bio-conjugaison de l'insuline

I. Introduction

La modification régiosélective des protéines par l'introduction de petites molécules synthétiques dans leur structure peut constituer un outil très important pour étudier leurs mécanismes d'action, les interactions entre elles ou encore pour moduler leur activité biologique.[165]

La régulation de l'activité biologique des protéines, dont la transduction du signal constitue un bon exemple, est contrôlée par la reconnaissance de ces macromolécules par des ligands naturels spécifiques. La découverte de ces ligands et leur caractérisation est indispensable pour mieux comprendre ces processus biologiques. Pour ce faire, l'une des méthodes les plus prometteuses est le marquage de ces protéines par une sonde moléculaire facilement détectable par méthodes spectroscopiques.[166]

Au niveau industriel, la bio-conjugaison s'est révélée être également une méthode pratique. Dans ce domaine, plusieurs types d'enzymes immobilisés sont utilisés comme catalyseurs pour la synthèse de molécules à intérêt pharmaceutique.[167]

Cela a amené les chimistes à développer des méthodes efficaces pour greffer des petites molécules synthétiques aux protéines, créant ainsi l'effet associé à la modification. Lorsque la voie chimique est la méthode de choix, le grand challenge est de cibler un site ou un acide aminé spécifique au sein de ces macromolécules. Une modification non-contrôlée peut résulter en une perte partielle ou totale de la structure et de la fonction biologique de la protéine, comme l'altération du site catalytique d'un enzyme (activité catalytique) ou le domaine de reconnaissance d'une hormone (spécificité).

La modification covalente des protéines par voie chimique est une stratégie qui se fait souvent par une réaction entre des réactifs ayant un caractère électrophile réagissant sélectivement avec un acide aminé ayant un groupement nucléophile au sein de sa structure, comme les fonctions thiols des cystéines, les fonctions NH_2 des lysines ou des acides aminés en position N-terminale, ou même les fonctions acides da la chaîne latérale de l'acide aspartique ou de l'acide glutamique.[168] Dans la plupart des cas, les méthodes décrites souffrent d'une ou de plusieurs limitations, et le développement de nouvelles stratégies de bio-conjugaison s'avère essentiel.

Dans ce domaine, l'introduction de métaux de transition comme catalyseurs pour certaines réactions peut avoir des effets bénéfiques, comme limiter le nombres d'étapes[169] ou éviter l'utilisation de certains réactifs en grand excès,[170] mais surtout améliorer la régiosélectivité de la réaction.[9] Cependant, la sensibilité des protéines aux contraintes expérimentales (solvant organique, emploi de co-catalyseurs, température élevée, milieu acide ou basique, concentration élevée…) a fait de la catalyse un domaine moins développé.

Les carbènes générés par décomposition catalytique des réactifs diazos constituent, par leur caractère électrophile, de bons candidats pour réagir d'une manière sélective avec la fonction NH_2 terminale de la chaîne polypeptidique d'une protéine.[88i] Parmi les catalyseurs utilisés pour la réaction d'insertion des carbènes dans les liaisons N-H, les métalloporphyrines ont pris une grande importance. L'emploi de porphyrines de ruthénium, d'iridium, de fer ou de rhodium a déjà été décrit.[171]

Dans ce chapitre, on développera une revue bibliographique non exhaustive sur les différentes méthodes classiques utilisées pour la bio-conjugaison régiosélective des protéines et les systèmes développés pour la réaction d'insertion N-H. Ensuite, on présentera les résultats obtenus pour la réaction d'insertion N-H réalisée avec certains esters aminés naturels et l'application de cette réaction en bio-conjugaison de l'insuline. Les métalloporphyrines de fer et de ruthénium hydrosolubles seront utilisées comme catalyseurs pour ces réactions.

A. Revue bibliographique

1. Modification régiosélective des protéines avec des agents autres que les métallo-carbènes

Choisir la méthode appropriée pour fonctionnaliser une protéine n'est pas aisé. Les groupements fonctionnels des protéines les plus utilisés pour la modification chimique spécifique sont l'amine, disponible en position N-terminale du squelette, ainsi que les chaînes latérales d'acides aminés naturels tels que la cystéine (Cys, fonction thiol), la lysine (Lys, fonction amine), la tyrosine (Tyr, fonction phénol) et la glutamine (Gln, fonction amide). Les méthodes classiques de modification des protéines par voie chimique en fonction de l'acide aminé cible seront présentées séparément.

a. La cystéine

Puisqu'il est l'un des acides aminés les moins abondants, la cystéine par son groupement thiolate est couramment ciblée[172] afin d'effectuer une modification régiosélective des protéines. Les halo-acétamides et les maléimides[173] peuvent être utilisés comme réactifs électrophiles pour modifier les groupements thiolates **(Schéma 30)**. Les disulfures réagissent aussi d'une manière sélective, leur utilisation est limitée pour des applications *in vitro* puisqu'ils sont susceptibles de se réduire en présence de réducteurs biologiques comme la glutathione. Ils ont trouvé des applications dans l'immobilisation et la réticulation[174] des peptides et des protéines.[175]

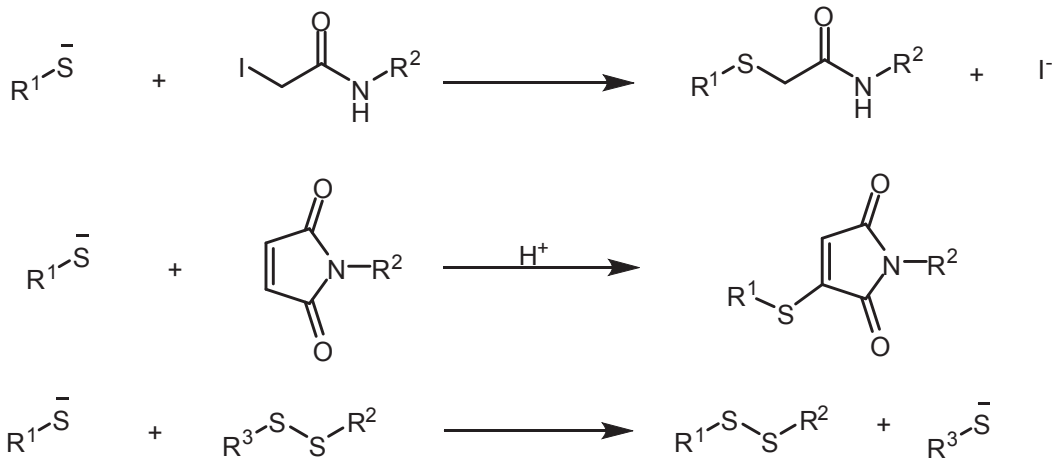


Schéma 30. Les différents réactifs utilisés pour modifier le groupement thiolate de la cystéine.[9]

L'interaction avidine/biotine, grâce à une liaison non covalente très forte dans les systèmes biologiques,[176] est une méthode très développée pour la détection, la purification des protéines et surtout l'amplification du signal (fluorescence) dans le cas où la protéine à détecter est exprimée en faible concentration. Pour cela, la biotinylation des protéines a fait l'objet de plusieurs études. Caddik *et al.*[175] ont développé une méthode pour la bio-conjugaison réversible d'un bromomaléimide biotinylé **(Figure 36)** avec les résidus cystéine de deux protéines, (L111C) le mutant de la protéine adaptatrice (Grb2) et la protéine fluorescente (GFP). Avec une conversion complète, les deux protéines ont été modifiées sans aucune dénaturation.

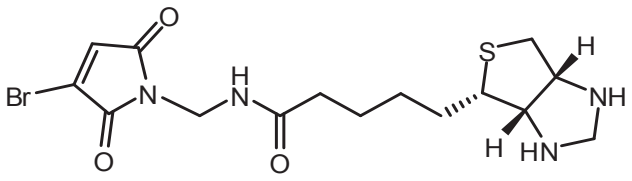


Figure 36. Bromomaléimide biotinylé utilisé par Caddik *et al.*[175]

b. La lysine et la fonction amine terminale

La fonction amine de la lysine et la fonction amine disponible en position N-terminale sont d'excellents nucléophiles. Ces fonctions peuvent réagir efficacement avec un bon nombre de groupes fonctionnels électrophiles tels que les aldéhydes et les acides carboxyliques activés. La réaction entre la lysine et/ou la fonction amine N-terminale d'une part et les aldéhydes d'autre part, conduit à la formation réversible dans l'eau d'une base de Schiff qui peut être réduite en présence de cyanoborohydrure de sodium ($NaBH_3CN$) **(Schéma 31)** pour former un lien amine secondaire. Plusieurs méthodes sont disponibles afin d'activer les acides carboxyliques en vue de réagir avec la lysine ou une fonction amine N-terminale, l'activation à l'aide de N-hydroxysuccinimide (NHS) est la méthode habituellement choisie **(Schéma 31)**.[177] La fonction amine de la lysine et la fonction amine N-terminale n'ont pas le même pKa (respectivement de l'ordre de 10,0 et 8)[178] d'où le travail dans un milieu légèrement acide (pH 5) peut optimiser la sélectivité de la réaction en faveur des fonctions amines terminales. En pratique, cela s'avère difficile.[179] Dans la plupart des cas, des produits de bio-conjugaison hétérogènes sont obtenus : cela est dû à la modification possible du groupement OH de la tyrosine ou NH_2 de la lysine.[180] Cependant, à pH 6,5 une sélectivité modérée (3:1) pour l'amine terminale a pu être obtenue pour la modification du peptide IQKVAGTWYSLA avec NHS-LC-biotine.[180c] L'acylation de la fonction hydroxyle de la tyrosine, de la sérine et de la thréonine est observée comme une réaction parasite lors de la bio-conjugaison des peptides en utilisant des esters NHS-Biotine sulfonés.[181]

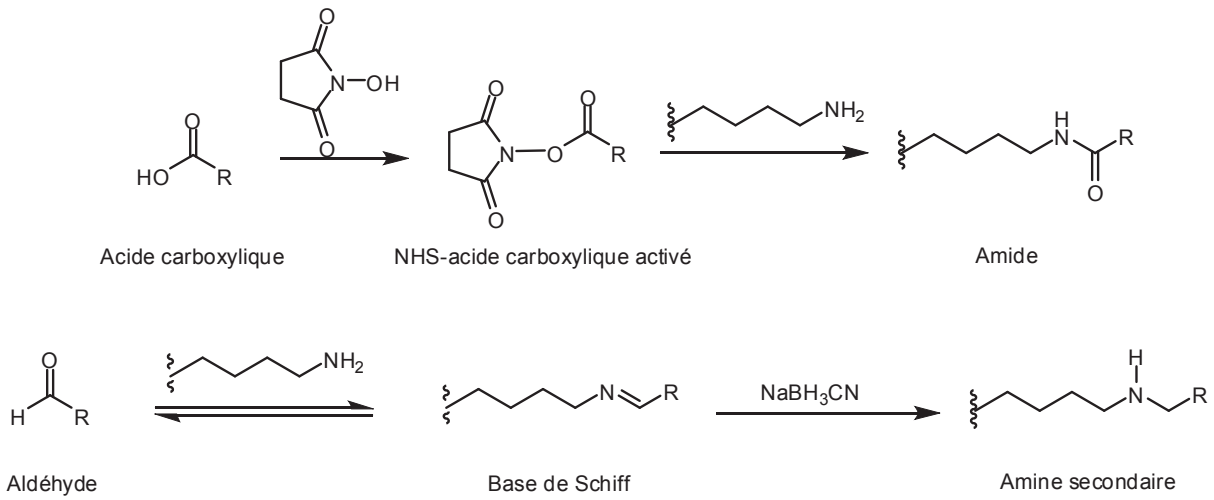


Schéma 31. Réactifs utilisés pour la modification des fonctions amines des protéines.[9]

Les principaux inconvénients de la méthode avec les aldéhydes sont d'une part, la nécessité de passer par une procédure en deux étapes et d'autre part, la complexité résultante de l'utilisation d'un aldéhyde, la synthèse de ce dérivé étant souvent plus compliquée. Récemment, cette méthode a été optimisée utilisant un catalyseur à base d'iridium pour effectuer la réduction *in situ* et le formate de sodium en tant que source d'hydrure **(Schéma 32)**.[169] L'alkylation sélective de quatre lysines parmi les six fonctions présentes dans la structure du lysozyme a pu être effectuée par cette méthode dans des conditions non dénaturantes (conversion totale de 85% estimée par spectrométrie de masse) malgré la présence de nombreux groupements polaires à la surface protéique. Cependant un large excès d'aldéhyde et 20% molaire du catalyseur ont été nécessaires pour effectuer cette modification.

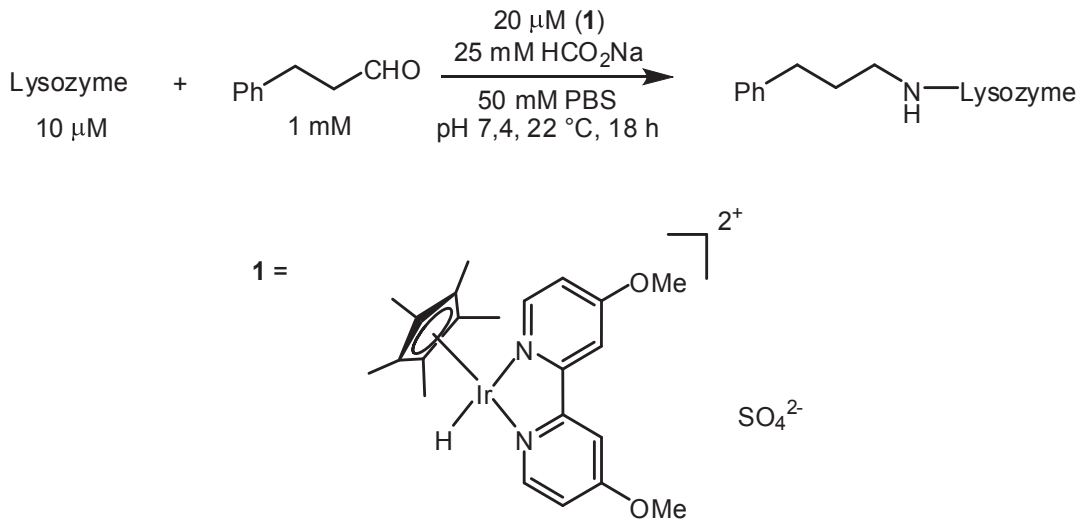


Schéma 32. Modification du lysozyme développée par Francis *et al.*[169]

Che *et al.*[168] décrivent la modification régiosélective de plusieurs protéines y compris l'insuline dans leur fonction amine N-terminale en utilisant des cétènes portant un groupement alcynes. En utilisant 10 équivalents de cétène, à pH 6,3 et à température ambiante, l'insuline mono-modifiée avec une conversion de 30% a pu être obtenue après 15 minutes **(Schéma 33)**. La digestion trypsique de l'insuline modifiée suivie par l'analyse LC-MS/MS a montré que la phénylalanine de la chaîne B est modifiée sélectivement. Aucune modification au niveau de la glycine N-terminale de la chaîne A ou de la lysine de la chaîne B n'a été observée. Une fois la protéine modifiée, la présence de la fonction alcyne au sein de la protéine a permis la réaction de cycloaddition [3+2] avec un dansyl-azide, catalysée par $CuSO_4$ **(Schéma 33)**.

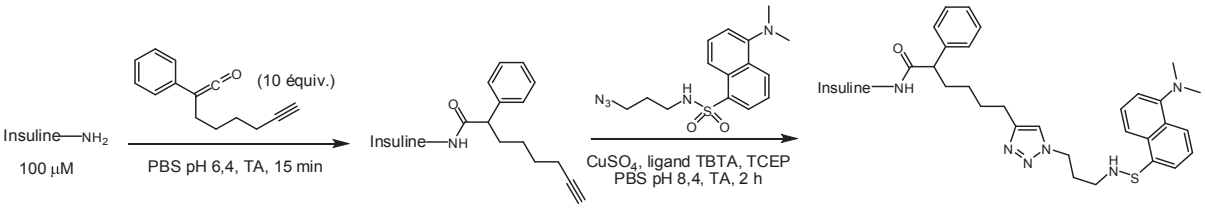


Schéma 33. Modification de l'insuline par les cétènes développée par Che *et al.*[168]

c. La tyrosine

La méthode la plus utilisée pour modifier la tyrosine est basée sur l'utilisation de sels de diazonium[182] **(Schéma 34)**. Un certain nombre de réactions d'alkylation et d'acylation peuvent également être effectuées. Cependant, des conditions drastiques doivent être utilisées

afin d'éviter la modification des lysines et/ou des cystéines. Récemment, les travaux de Francis *et al*.[170,183] ont conduit à des avancées significatives dans ce domaine. Cette équipe a développé plusieurs méthodes très sélectives et douces pour la modification de la tyrosine. L'une d'entre elles implique la réaction entre trois composés : la tyrosine, un aldéhyde aliphatique et un dérivé de l'aniline **(Schéma 34)**.[183a] Cette réaction s'effectue dans des conditions douces à pH quasi neutre (pH 6,5), en présence de très larges excès d'aldéhyde et d'aniline (1000 équivalents).

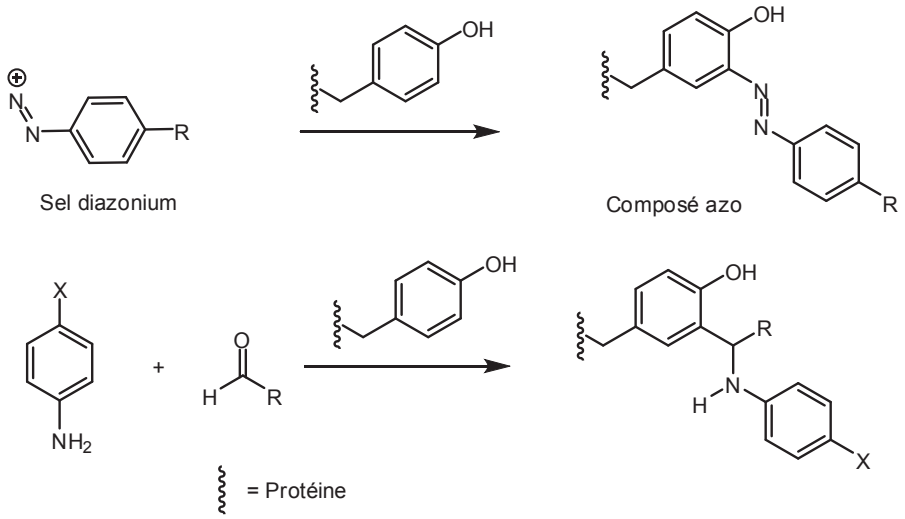


Schéma 34. Méthodes développées pour la modification de la tyrosine.[182,183a]

Par ailleurs, une méthode alternative ne requiert qu'un excès modéré (5 équivalents) de réactifs lorsqu'un catalyseur au palladium (20% M) en présence de triphénylphosphine tris(sulfonate) (TPPTS) est utilisé. Cela permet ainsi de coupler une espèce allyle marquée au rodhamine avec la fonction phénol de la tyrosine de la chimotrypsinogène en conditions légèrement basiques **(Schéma 35)**.[170]

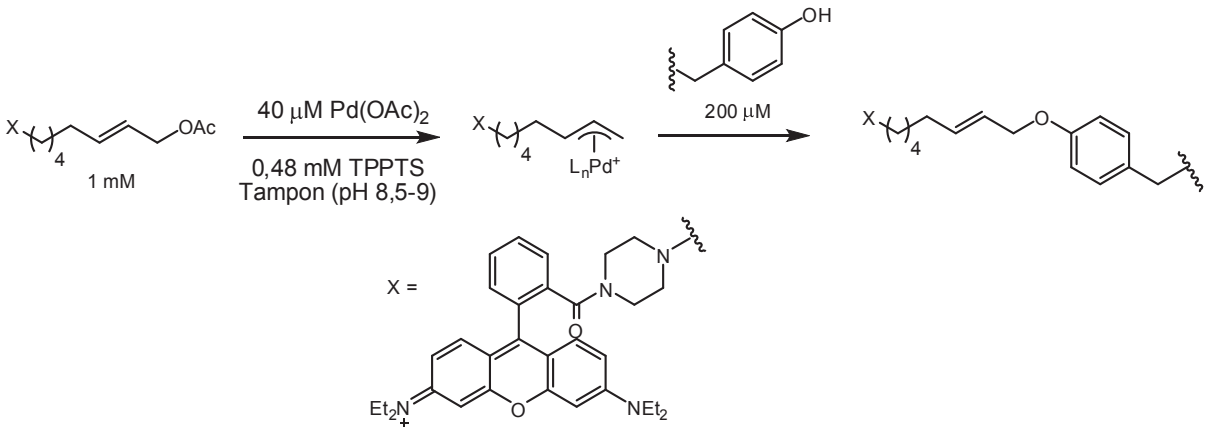


Schéma 35. La méthode développée par Tilley *et al.*[170] pour la modification de la chimotrypsinogène.

L'une des méthodes les plus testées dans ce domaine est le couplage oxydatif des protéines.[184] Cette approche est initiée par l'extraction d'un électron du cycle aromatique de la tyrosine créant ainsi un radical tyrosyle capable de réagir avec un autre résidu tyrosine d'une protéine adjacente. Cette réaction peut être catalysée par plusieurs systèmes comme Ni(II) complexé avec un peptide (GGH) en utilisant le magnésium monopéroxyphtalate (MMPP) ou l'oxone ($KHSO_4$) comme oxydant en quantité stœchiométrique.[185] Deux autres systèmes catalytiques, Pd(II)-tétrakis-(4-méthylpyridyl)porphyrine[186] ou le Ru(II)$bipy_3^{2+}$ [187] peuvent être également utilisés. Ces systèmes sont activés par photo-oxydation avec l'irradiation par la lumière visible en présence de persulfate d'ammonium ou $Co(III)(NH_3)_5Cl^{2+}$ comme accepteur d'électrons. Cependant cette méthode n'est pas sélective, le couplage peut avoir lieu sur les résidus tryptophane ainsi que sur les résidus cystéine.[188]

d. La glutamine

La glutamine est également une cible courante pour la modification sélective de protéines *via* l'utilisation d'une enzyme transglutaminase (TGase) **(Schéma 36)**. Cette enzyme catalyse l'amidation entre la glutamine et différentes amines primaires, incluant les chaînons latéraux de la lysine.[189] Les enzymes TGases sont extrêmement sélectives vis-à-vis de la lysine ciblée et ne vont catalyser que cette réaction si l'amine primaire est très accessible. Cette approche biosynthétique peut être utilisée pour introduire du poly(éthylèneglycol).

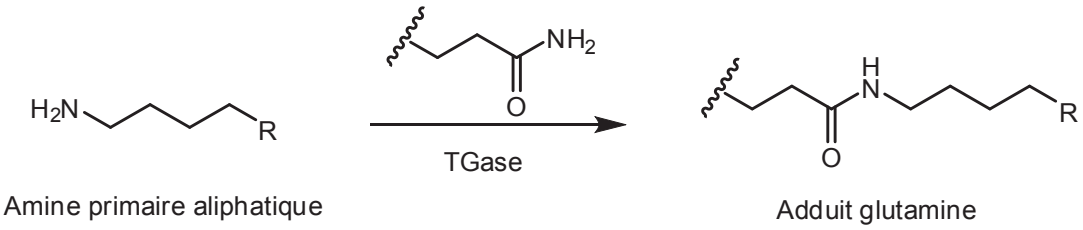


Schéma 36. Insertion des amines primaires dans les résidus glutamine.

e. Conclusion

Les méthodes présentées dans ce résumé sont indéniablement très utilisées en bio-conjugaison et font partie d'un arsenal d'outils standards. Cependant, l'incompatibilité de certaines méthodes ou réactifs, ou même de certains intermédiaires réactionnels avec le milieu aqueux est une limitation. D'autre part, la régiosélectivité complète de ces modifications s'avère difficile dans plusieurs cas, surtout lorsqu'il s'agit de cibler un acide aminé partiellement ou complètement inséré dans la protéine. En présence d'autres fonctions, des réactions parasites peuvent également avoir lieu donnant un mélange de produits.

B. Modification régiosélective des protéines par des métallo-carbènes

1. Réaction d'insertion N-H

Le transfert de carbènes catalysé par des complexes de métaux de transition représente un outil important dans le domaine de la synthèse organique.[190] Des réactions de cyclopropanation d'oléfines, d'insertion de carbènes dans les liaisons polaires N-H, S-H, O-H ou dans les liaisons C-H et des réactions sigmatropiques ont été décrites.[190a] Le transfert de carbènes se fait par décomposition catalytique des dérivés diazo stabilisés, souvent les dérivés diazocarbonylés commerciaux comme le diazoacétate d'éthyle ou facilement accessibles par acylation des diazoalcanes surtout le diazométhane (CH_2N_2). **(Schéma 37)** ou par d'autres méthodes.[191]

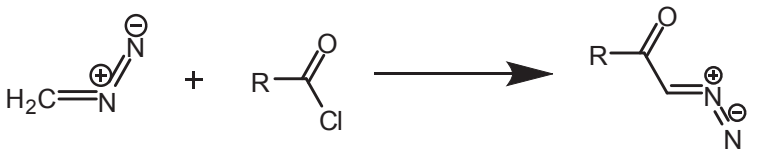


Schéma 37. Synthèse des diazocétones par transfert du groupement diazo à partir du diazométhane.[191]

La réaction d'insertion de carbènes dans les liaisons N-H a pris une grande importance après la synthèse des *β*-lactames en 1978.[192] L'étape clé de cette synthèse est une réaction d'insertion N-H intramoléculaire catalysée par l'acétate de rhodium $Rh_2(OAc)_4$ **(Schéma 38)**. Dès lors, une large gamme de catalyseurs a été développée pour étudier la réactivité, la chimio-sélectivité et l'énantiosélectivité de cette réaction avec des complexes de métaux de transition (Rh^{II}, Cu^{I}, Ag^{I}, Au^{I}, Ru^{II}, $Fe^{II, III}$ …).

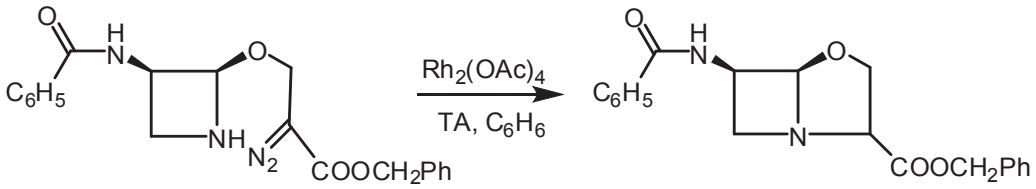


Schéma 38. Synthèse de 6*β*-phénylacétamido-1-oxabisnorpenicillate: un exemple important de la réaction d'insertion N-H dans sa version intramoléculaire.[192]

Cette réaction est devenue une méthode très utile pour le couplage des amines primaires et secondaires, avec comme application la synthèse d'acides aminés naturels et modifiés, les dipeptides, les azétidin-3-ones et les systèmes bicycliques dérivés de la famille des *β*-lactames.[192-193] Son mécanisme met en jeu la plupart du temps, des complexes métallo-carbènes.

En 1997, notre laboratoire a été le premier à décrire des réactions d'insertion N-H en utilisant les porphyrines de ruthénium.[194] Dès lors plusieurs études réalisées au sein du laboratoire[7,109,195] et par d'autres équipes de recherche[171a,b,171d] ont montré l'efficacité des porphyrines de fer, de ruthénium et d'iridium[171e] pour réaliser les réactions d'insertion de carbènes dans les liaisons N-H dans les solvants organiques et moins souvent dans l'eau.[88i]

L'intérêt de notre laboratoire concernant la chimie des métalloporphyrines hydrosolubles et le transfert de carbènes dans l'eau comme solvant[196] nous a amené à continuer ces recherches dans le cadre de la réaction d'insertion N-H.

Dans cette partie, on présentera une revue bibliographique non exhaustive concernant les travaux déjà effectués dans le cadre de la réaction d'insertion N-H, dans les solvants organiques et dans les milieux aqueux et leurs applications dans le domaine de la bio-conjugaison des protéines.

a. Insertion N-H dans les solvants organiques

i. Complexes métalliques non porphyriniques :

En 1952, Yates *et al.*[197] ont décrit les premières réactions d'insertion N-H en utilisant comme catalyseur le cuivre métallique. La réaction d'insertion dans la liaison N-H de l'aniline par transfert de carbène à partir de l'α-diazoacétophénone a pu être réalisée avec un rendement de 33%.

Une quinzaine d'années plus tard, le cyanure de cuivre CuCN a été utilisé par Shimizu *et al.* [198] pour effectuer l'insertion du diazoacétate d'éthyle dans la liaison N-H de la pipéridine, de la morpholine et de la *n*-butylamine. Quelques années plus tard, Kagan et Nicoud[199] développent une nouvelle synthèse asymétrique de l'alanine, dont l'étape clé est la réaction d'insertion du diazopropionate dans les liaisons N-H des benzylamines chiraux **(Schéma 39)**. Une diastéréosélectivité de 26% a pu être atteinte par cette méthode.

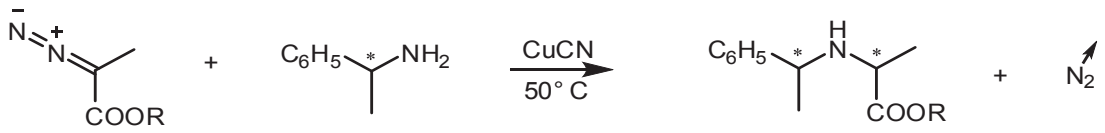


Schéma 39. L'étape clé de la synthèse asymétrique d'un dérivé de l'alanine développée par Kagan et Nicoud.[199]

La découverte de l'activité catalytique de l'acétate de rhodium $Rh_2(OAc)_4$ en 1970 par Paulissen *et al.* [200] a constitué une avancée dans ce domaine. Ce catalyseur s'est montré très efficace en catalyse des réactions d'insertion N-H[200] et d'autres types de réactions de transfert de carbènes comme les réactions d'insertion dans les liaisons O-H.[201] En 1974, Paulissen *et al.*[202] utilisent pour la première fois $Rh_2(OAc)_4$ pour catalyser l'insertion du carbométoxycarbène dans la liaison N-H de l'aniline avec un rendement de 70%.

Par la suite, Christensen[192] utilise l'acétate de rhodium pour effectuer l'étape clé de la synthèse des *β*-lactames. Cette réaction a été le premier exemple de la version intramoléculaire de la réaction d'insertion N-H catalysée par un métal de transition.[203] Après ce succès, la réaction d'insertion N-H a été considérée comme la méthode la plus efficace pour la formation des systèmes bi-cycliques dérivés des *β*-lactames. Plusieurs travaux se sont concentrés sur le développement de cette réaction.[193c,200a,204]

Plus récemment, Meckervey *et al.*[205] mettent en évidence le premier exemple de catalyse asymétrique d'une réaction d'insertion N-H dans sa version intramoléculaire. La compétition entre 3 réactions possibles (insertion C-H, β-élimination ou insertion N-H) s'est révélée très sensible à la structure des ligands chiraux fixés sur le rhodium. Le meilleur excès énantiomérique (45%) lors de la réaction d'insertion N-H a pu être obtenu en utilisant 5 mol% de Rh[(*S*)-mandelate]$_4$ **(Schéma 40)** en effectuant la réaction à 0°C dans le dichlorométhane comme solvant. Cependant le produit d'insertion N-H (dérivé de l'acide pipécolique) est le produit minoritaire dans ces conditions. En utilisant la même méthode, la synthèse de la proline avec 15% d'excès énantiomérique a pu être réalisée d'une manière régiosélective. Ce travail est le premier exemple de la catalyse asymétrique de la réaction d'insertion N-H catalysée par des complexes chiraux de métaux de transition.

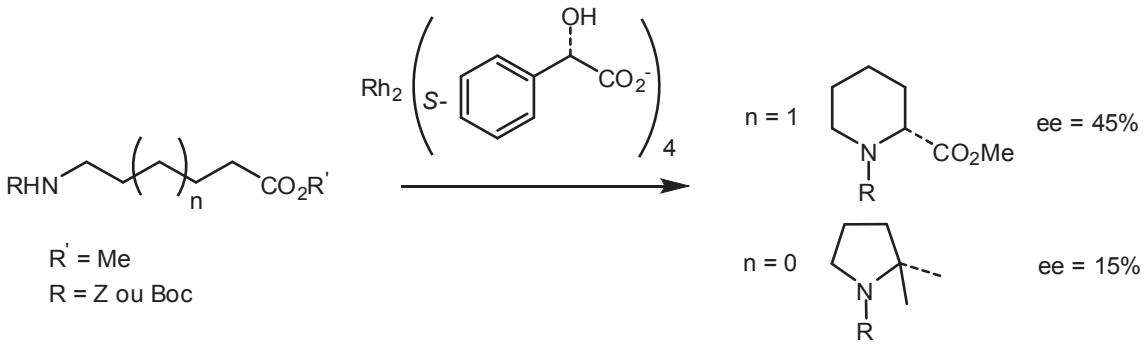


Schéma 40. Le premier exemple de la catalyse asymétrique de la réaction d'insertion N-H.[205]

En 2004, en utilisant des catalyseurs à base de cuivre(I) et d'argent(I) associés avec des ligands chiraux, Jørgensen *et al.*[206] développent la catalyse asymétrique de la réaction d'insertion de l'α-diazopropionate d'éthyle dans l'aniline **(Schéma 41)**. Parmi une gamme de ligands chiraux et de solvants testés, les dérivés de bisoxazolines comme ligands avec le dichlorométhane comme solvant sont les plus performants. Pour le cuivre, le meilleur excès ne dépasse pas 28% (54% de rendement). Un meilleur excès énantiomérique est obtenu dans le cas de l'argent (48%), mais avec un très faible rendement (5%).

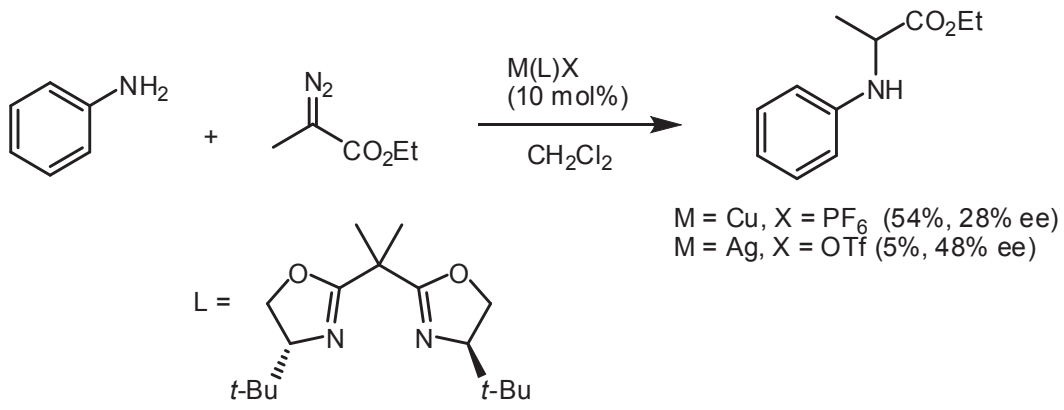


Schéma 41. Réaction d'insertion N-H catalysée par les complexes chiraux de cuivre et d'argent.[206]

Quelques années plus tard, Zhou *et al.*[207] réalisent la synthèse des dérivés d'acides aminés optiquement actifs, avec de bons rendements, en utilisant le cuivre comme métal et des ligands chiraux de type spiro-bisoxazoline **(Schéma 42).** Avec de bons rendements (86-96%), des excès énantiomériques jamais atteints (85-98%) sont obtenus pour le couplage de l'α-diazopropionate d'éthyle avec l'aniline et ses dérivés. La même réaction effectuée dans les mêmes conditions opératoires, mais en utilisant le (*S*,*S*)-Ph-Box comme ligand donne un excès énantiomérique très faible (5%).

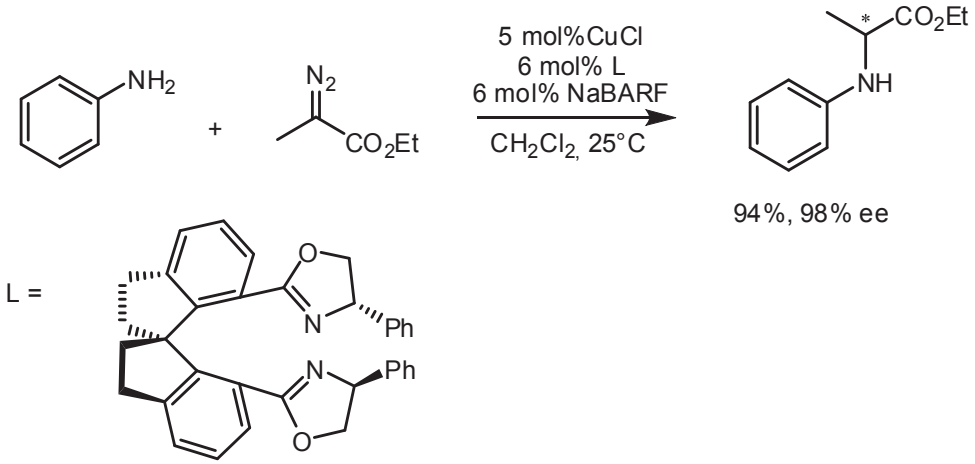


Schéma 42. Synthèse asymétrique des dérivés d'esters aminés développée par Zhou *et al.*[207]

ii. Complexes porphyriniques :

L'utilisation des porphyrines comme ligands de métaux de transition dans le domaine de réactions de transfert de carbènes s'est largement développée et ceci particulièrement à la suite des travaux effectués par Mansuy *et al.* en 1977[208] qui ont isolé le premier complexe

hexacoordinné métalloporphyrine-carbène (TPP(Fe)(CCl_2)(H_2O)). Quelques années plus tard Callot *et al.*[209] décrivent le premier exemple de transfert de carbènes à l'aide des complexes métalliques de porphyrines. La mésotétraphénylporphyrine iodo-rhodium (III) **(Figure 37)** a été utilisée comme catalyseur pour la réaction de cyclopropanation entre des oléfines et le diazoacétate d'éthyle avec de bons rendements (71%) et une très légère sélectivité pour l'isomère *cis* (1,1/1).

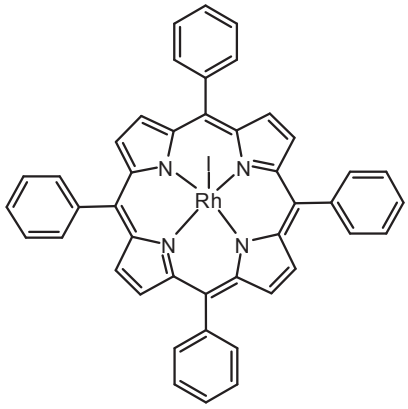
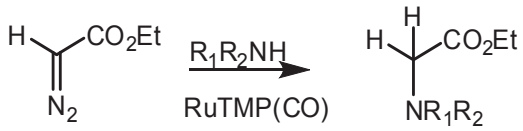


Figure 37. Complexe (Rh)TPP(I).[209]

1) Porphyrines de ruthénium :

Le premier complexe métallo-carbènique avec les porphyrines de ruthénium a été isolé par Collman *et al.*.[210] Le même groupe décrit dix ans plus tard, la réaction[211] de décomposition du diazoacétate d'éthyle catalysée par un complexe porphyrinique de ruthénium et la formation du maléate de diéthyle.

Inspiré par ce travail en 1997,[194] notre laboratoire a été le premier à effectuer une réaction de transfert de carbènes catalysée par des porphyrines de ruthénium RuTMP(CO) lors de réactions de cyclopropanation[212] et d'insertion N-H et S-H.[212] Des réactions d'insertion du diazoacétate d'éthyle dans des amines primaires et secondaires ont été effectuées avec des rendements pouvant atteindre 81%. Une régiosélectivité complète est obtenue en faveur de l'insertion S-H en présence des deux fonctions S-H et O-H sur le même substrat. Dans le cas de la réaction d'insertion N-H, l'addition progressive du diazo et de l'amine simultanément afin d'éviter l'empoisonnement du ruthénium a été nécessaire **(Schéma 43)**. Les rendements obtenus avec les amines primaires sont plus faibles (63%) que ceux obtenus avec les amines secondaires (81%) et les réactions sont plus lentes.



R_1R_2NH = Et_2NH, *i*-$PrNH_2$, PhMeNH, *t*-$BuNH_2$, *n*-$PrNH_2$, (p-MeC_6H_4)NH_2

Schéma 43. Le premier exemple de la réaction d'insertion N-H catalysée par une porphyrine de ruthénium.[194]

Les réactions de compétition entre la cyclopropanation et l'insertion N-H et S-H a permis une chimio-sélectivité totale (> 99%) en faveur des produits d'insertion **(Schéma 44)**.[195a]

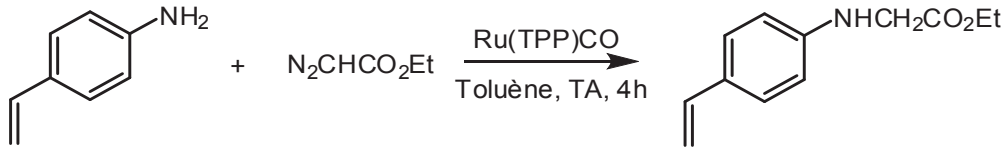


Schéma 44. Compétition entre la réaction de cyclopropanation et la réaction d'insertion N-H.[195a]

Récemment en 2010, Le Maux[195b] a étudié la décomposition de 6-diazo-5-oxo-L-norleucine (DON),[213] un antibiotique[214] dérivé de l'acide glutamique, en utilisant des mesotétraphénylporphyrines de fer et de ruthénium. Des réactions d'insertion du DON dans l'aniline ont été effectuées avec un rendement de 71% avec la tétraphénylporphyrine de ruthénium RuTPP(CO) et 55% avec celle de fer FeTPP(Cl). Ce diazo, dans sa forme non protégée sur la fonction l'amine, subit une insertion N-H intramoléculaire en présence de la porphyrine de ruthénium tétrasulfonée soluble dans l'eau pour donner un accès direct à l'acide *cis*-5-oxo-L-pipécolique **(Schéma 45)**, un intermédiaire dans la synthèse de l'acide *cis*-5-hydroxy-L-pipécolique présent dans plusieurs plantes.[215]

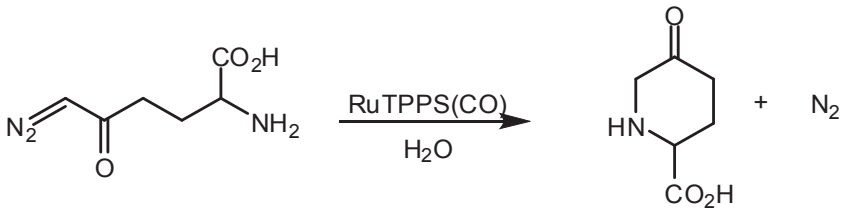


Schéma 45. Cyclisation du DON en présence de RuTPPS(CO).[195b]

2) Porphyrines de fer :

En 2006, Gross[216] a décrit les premières réactions d'insertion N-H catalysées par des porphyrines et des corroles de fer. Lors des réactions de compétition entre la cyclopropanation et l'insertion N-H, une sélectivité complète en faveur de l'activation de la liaison N-H a été obtenue. Une comparaison entre le fer et les différents métaux utilisés précédemment pour ce type de réaction a montré l'efficacité du fer par rapport au rhodium et au ruthénium qui souffrent parfois, dans le cas de certains types d'amines, de l'une ou de plusieurs des limitations suivantes : faibles rendements, empoisonnement du métal ou formation du dimère (fumarate de diéthyle ou maléate de diéthyle) en larges quantités. Ainsi, l'addition progressive du diazo est nécessaire dans le cas de certains métaux comme le ruthénium[195a] ou le cuivre.[217]

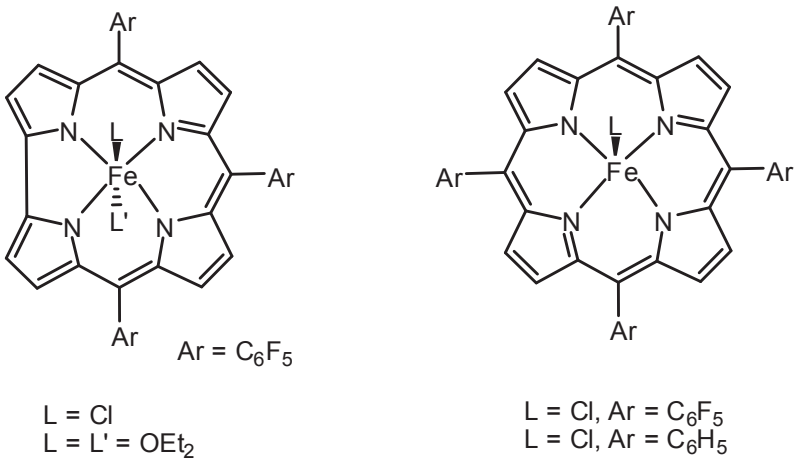


Figure 38. Porphyrines et corroles de fer utilisées par Gross *et al.*[216]

En 2008, la même équipe[171b] a réussi pour la première fois à effectuer une insertion d'un diazoester dans l'ammoniac comme amine. La réaction d'insertion N-H est réalisée avec une série d'amines primaires et secondaires et est catalysée par des corroles et des porphyrines de fer **(Figure 38)**. Ces réactions sont effectuées dans l'éther diéthylique comme solvant et les réactifs (amine et diazo) sont ajoutés simultanément en une seule fois dans une solution contenant le complexe de fer. La possibilité de la formation des produits de double insertion est encore observée dans le cas des amines aliphatiques non encombrées comme l'éthylamine **(Schéma 46)**.

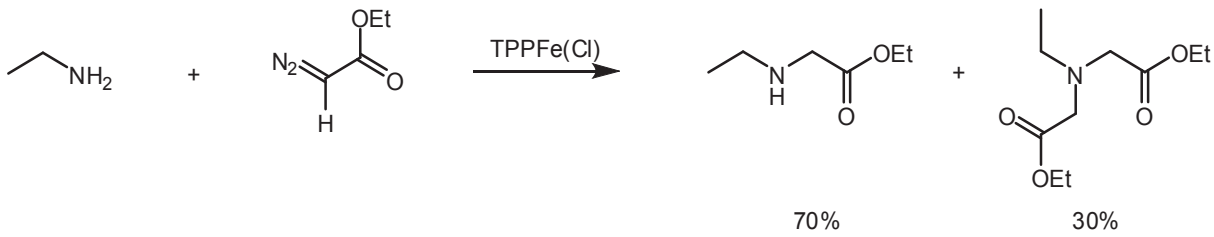


Schéma 46. Formation des produits de mono et de double insertion.[171b]

Des essais ont été effectués, avec l'*α*-diazopropionate d'éthyle pour effectuer la version asymétrique de cette réaction en utilisant la myoglobine ou des corroles de fer hydrosolubles conjuguées à l'albumine de sérum comme catalyseurs chirals, mais aucune synthèse asymétrique n'a pu être observée. Dans ce travail, un mécanisme a été discuté et la formation d'un ylure **(Schéma 47)** lors de la réaction d'insertion N-H a été proposée. Cet ylure, ayant une durée de demi-vie relativement élevée, permet la racémisation complète avant le transfert du proton de l'amine au carbone adjacent. Ceci expliquerait l'incapacité de ces systèmes catalytiques à catalyser cette réaction d'une manière énantiosélective.

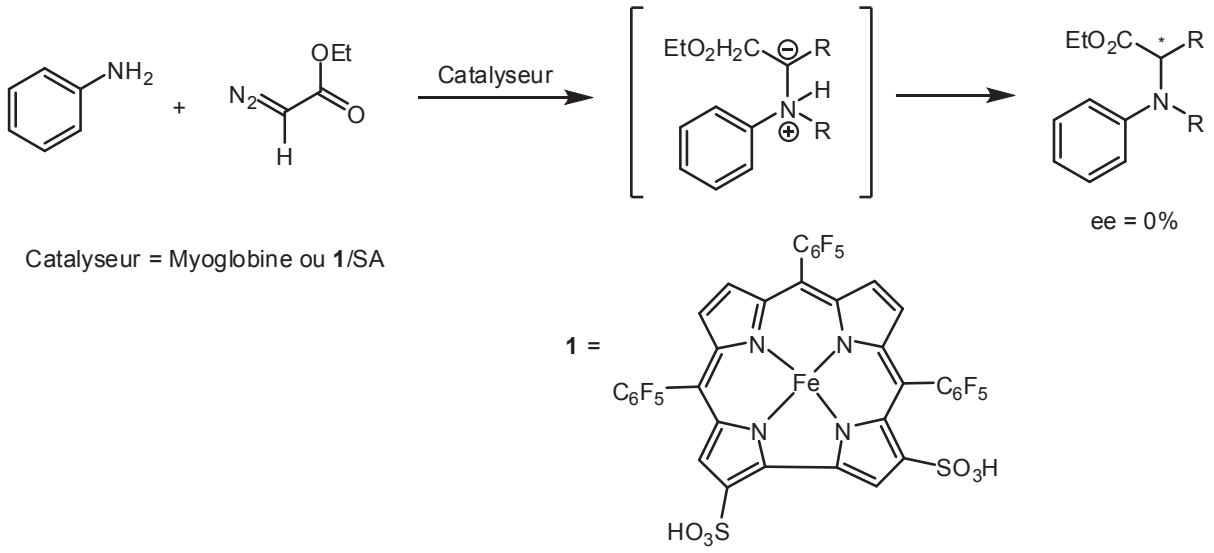


Schéma 47. Formation d'ylure proposée par Gross *et al.*[171b]

En 2007, Woo *et al.*[171d] ont développé la réaction d'insertion N-H catalysée par la tétraphénylporphyrine de fer, FeTPP(Cl). Les résultats ont montré que les amines primaires sont capables de subir une seconde insertion en présence d'un excès d'EDA. Les études mécanistiques ont mis en évidence une attaque du carbène électrophile complexé au métal par

l'amine. Le complexe carbène-Fer(III) est proposé comme intermédiaire catalytique capable d'effectuer le transfert aux amines **(Schéma 48).**

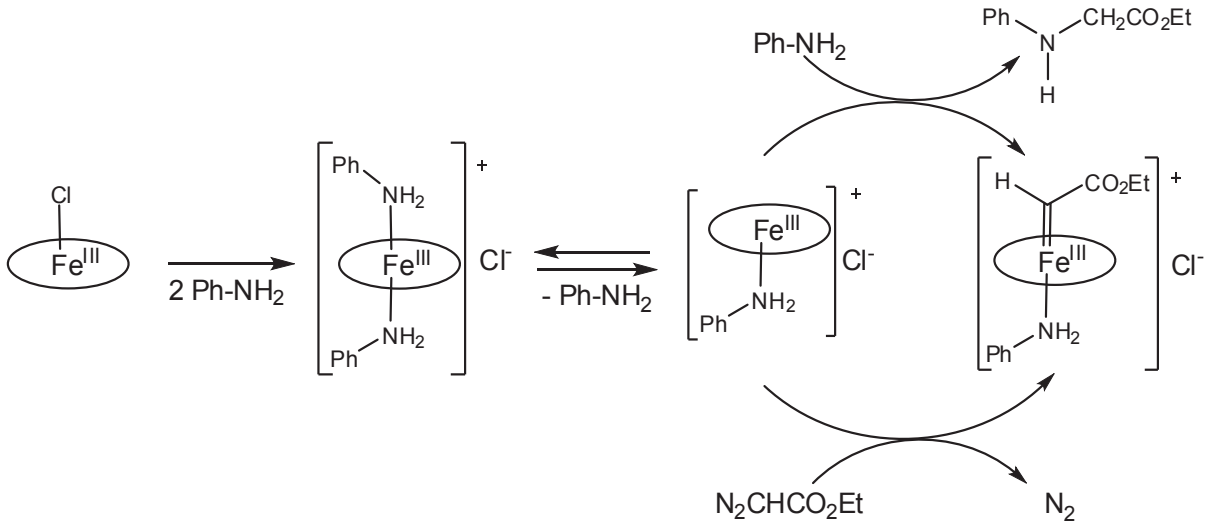


Schéma 48. Mécanisme proposé par Woo *et al.*[171d]

b. Transfert de carbènes dans l'eau

Réaliser des réactions de transfert de carbènes par des complexes de métaux de transition dans l'eau comme solvant n'est pas aisé. Cela peut poser pour certains métaux un problème de sélectivité ou de stabilité des complexes métallo-carbènes intermédiaires : le choix du métal joue un rôle crucial. Pour cette raison, les exemples dans la littérature décrivant ces réactions dans l'eau ou les solvants protiques,[218] sont rares.

En raison de leur forte réactivité, beaucoup de complexes de rhodium ont été employés pour catalyser la réaction d'insertion des α-diazocarbonyles dans les liaisons O-H, S-H, N-H, ainsi que dans les liaisons C-H des composés organiques.[201c,202,219] Cependant les complexes rhodium-carbènes sont connus pour être très réactifs dans l'eau en s'insérant facilement dans les liaisons O-H **(Schéma 49)**. De nombreuses revues décrivent l'insertion O-H catalysée par l'acétate de rhodium soit pour la synthèse d'alcools, [201a,220] soit comme réactions secondaires, dues aux traces d'eau à l'intérieur du système.[221] Cela a été observé également dans le cas des porphyrines de rhodium.[222]

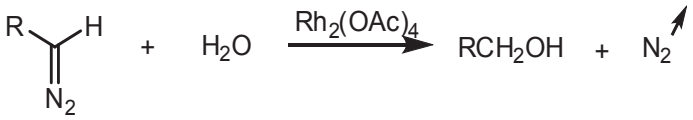


Schéma 49. Insertion des diazos dans la liaison O-H de l'eau.[201a,220]

Les complexes de cuivre décomposent également les dérivés diazo dans l'eau.[223] Cependant dans les solutions hydro-alcooliques, les complexes carbéniques réagissent plutôt avec l'alcool pour donner l'éther qu'avec l'eau **(Schéma 50)**.[224] Beaucoup d'autres métaux sont considérés comme étant capables de catalyser la réaction d'insertion O-H. Parmi ces métaux, on peut citer le rhodium,[219] la platine,[225] le molybdène,[226] le ruthénium,[227] le plomb[221] et le nickel.[221]

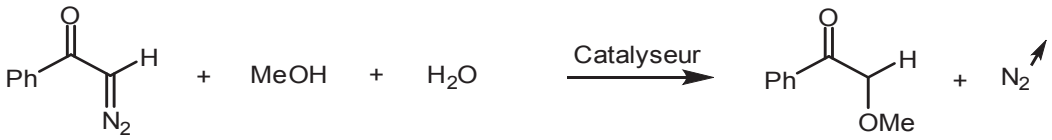


Schéma 50. Insertion des diazos dans les liaisons O-H du méthanol.[224]

Après la mise en évidence du premier complexe carbénique de porphyrine de ruthénium avec du méthanol comme ligand axial et sa caractérisation en diffraction des rayons X lors de la thèse d'Erwan Galardon,[228] notre laboratoire s'est intéressé ensuite à réaliser des réactions de transfert de carbènes dans l'eau ou les solvants protiques comme solvants. C'est dans le cadre de la réaction de cyclopropanation asymétrique des oléfines avec le diazoacétate d'éthyle, catalysée par des porphyrines de fer et de ruthénium hydrosolubles,[7] que la présence de l'eau s'est montrée avantageuse. Le recyclage de ces catalyseurs a été possible grâce à leur stabilité dans les conditions expérimentales utilisées. Une meilleure énantiosélectivité est obtenue dans le cas des systèmes biphasiques contenant une porphyrine chirale non hydrosoluble (excès énantiomériques : 89% (Ru) et 85% (Fe) pour le cyclopropane formé à partir du styrène et ayant une configuration *trans*).

Effectuer des réactions de bio-conjugaison de protéines en utilisant une réaction de transfert de carbènes catalysée par un complexe organométallique comme méthode est envisageable. Le métallo-carbène doit être suffisamment stable, le challenge est d'optimiser les paramètres de la réaction dans des conditions non-dénaturantes et d'éviter l'insertion des carbènes dans les liaisons O-H de l'eau ou des alcools, utilisés éventuellement comme co-solvants.

2. Bio-conjugaison des protéines par des métallo-carbènes

L'insertion C-H et N-H dans les résidus tryptophane de la myoglobine et de la subtilisine d'un diazoester catalysée par l'acétate de Rhodium $Rh_2(OAc)_4$ a été décrite par Antos *et al.*[229] Des conditions exotiques, (un équivalent de catalyseur $Rh_2(OAc)_4$ et l'emploi d'un pH acide (1,5-3)) ont été nécessaires pour effectuer une modification significative de la myoglobine contenant deux résidus tryptophane avec 60% de conversion (mono et double insertion) et une modification de la subtilisine contenant 1 résidu tryptophane (50%). La dénaturation des protéines testées a été nécessaire pour permettre l'accessibilité des résidus tryptophane. D'autre part, du fait que les carbènes de rhodium sont capables de s'insérer dans la liaison O-H de l'eau,[221] 100 équivalents de diazo ont été nécessaires pour réaliser la réaction. La régiosélectivité de la réaction a été confirmée après digestion enzymatique de la protéine et analyse par spectrométrie de masse. La réaction testée avec le 3-méthylindole dans un mélange (eau/éthylène glycol : 80/20) a mis en évidence deux réactions possibles : 1) l'insertion N-H dans la fonction amine secondaire de l'indole, 2) l'insertion C-H dans le carbone en position 2 par l'intermédiaire d'un cyclopropane **(Schéma 51).**

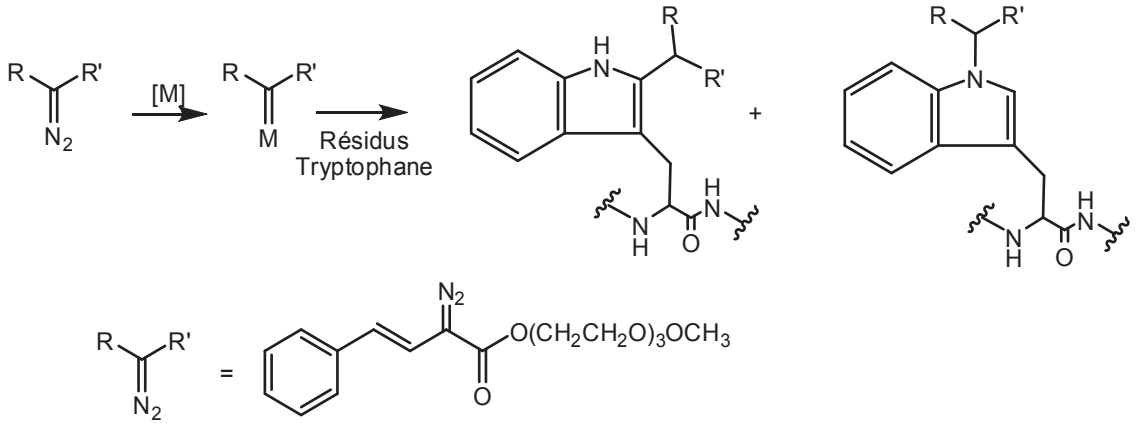


Schéma 51. Bio-conjugaison des résidus tryptophane catalysée par $Rh_2(OAc)_4$.[229]

Ball *et al.*[230] ont développé une nouvelle stratégie pour la bio-conjugaison des protéines. Ils ont utilisé des catalyseurs à base de rhodium en remplaçant un ou deux groupements acétate de $Rh_2(OAc)_4$ par des fonctions carboxylates de l'acide glutamique ou aspartique présents au sein de certains peptides comme ligands. La capacité de ces métallo-peptides, à entrer en interaction avec un peptide ou un domaine déterminé da la protéine à modifier, offre une meilleure orientation de l'entité catalytique et une meilleure sélectivité en comparaison avec leur analogue $Rh_2(OAc)_4$. Comme application de ces systèmes, la bio-conjugaison

régiosélective dans les résidus tryptophane de nombreuses protéines naturelles[230e] ou recombinantes[230d] a pu être réalisée par transfert de carbènes à partir des diazos fonctionnalisés **(Schéma 52)**. La modification du domaine (SH_3) de la protéine (Fyn), une protéine appartenant à la famille des tyrosine kinases, a pu être réalisée. Des conversions élevées, comprises entre 85 et 96% selon la position de l'acide aspartique ou glutamique (ligand du rhodium), ont pu être obtenues. Cependant, 50% de métallo-peptide et 25 équivalents de diazo ont été nécessaires pour réaliser ces modifications. La régiosélectivité de la modification pour les résidus tryptophane a été confirmée par l'analyse LC-MS/MS des protéines modifiées.[230e]

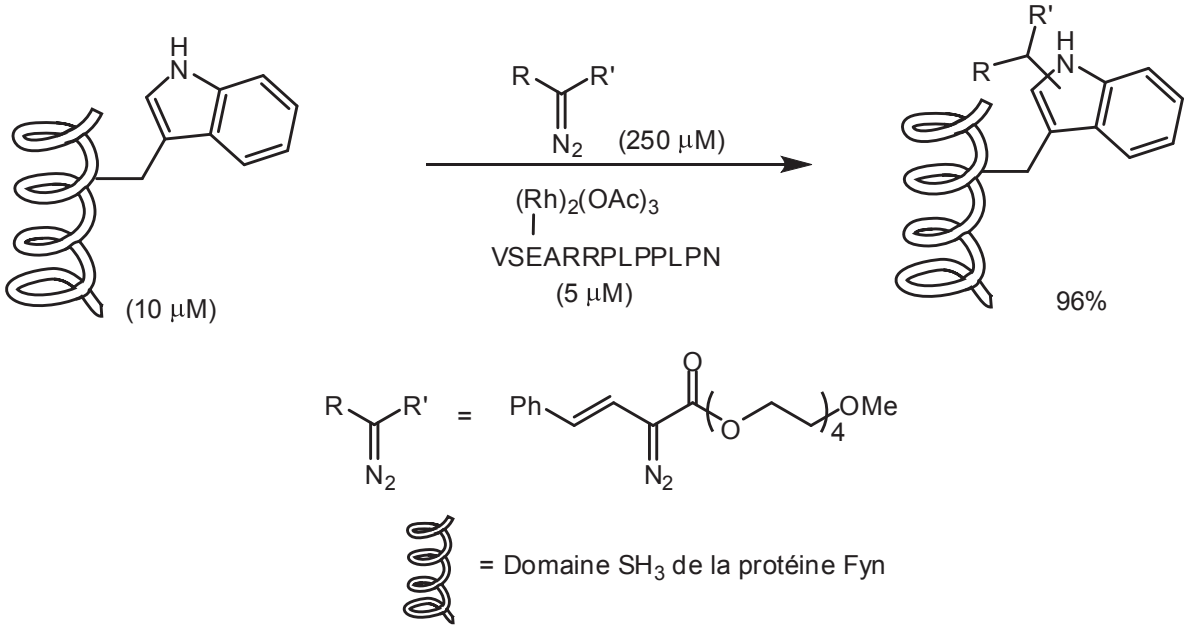


Schéma 52. Bio-conjugaison des protéines catalysée par des métallo-peptides.[230e]

En 2010, Che *et al.*[88i] décrivent des réactions de transfert de carbènes dans les liaisons N-H dans l'eau à partir d'un diazoester portant un marqueur fluorescent **(Schéma53)**. Dans le cas des dérivés de l'aniline comme substrats, la réaction est effectuée en présence de 0,5 équivalent de diazo, celui-ci est ajouté très lentement pendant une période de 10 heures pour éviter la formation du dimère. Ces réactions sont catalysées par une *meso*-tétraphénylporphyrine de ruthénium **[RuII(4-Glc-TPP)(CO)]** ayant des groupements glucosyles hydrosolubles sur les phényles **(Schéma53)**. Les réactions de bio-conjugaison ont été effectuées dans des conditions douces et non dénaturantes (pH 7,4, T° : 37 °C). Les tests réactionnels réalisés avec une série de peptides contenant plusieurs groupements fonctionnels

(hydroxyle, tryptophane, disulfure) susceptibles de réagir avec les réactifs diazos ont donné les produits d'insertion N-H dans l'amine terminale avec un rendement allant de 5% à 95 %. Dans le cas où les deux fonctions S-H d'une cystéine et NH_2 terminale sont présentes, le seul produit formé est celui d'insertion S-H **(Schéma 53)**. La sélectivité de la réaction est complète lors de la réaction d'un peptide contenant un résidu lysine : le seul produit obtenu est celui de l'insertion dans la fonction amine terminale.

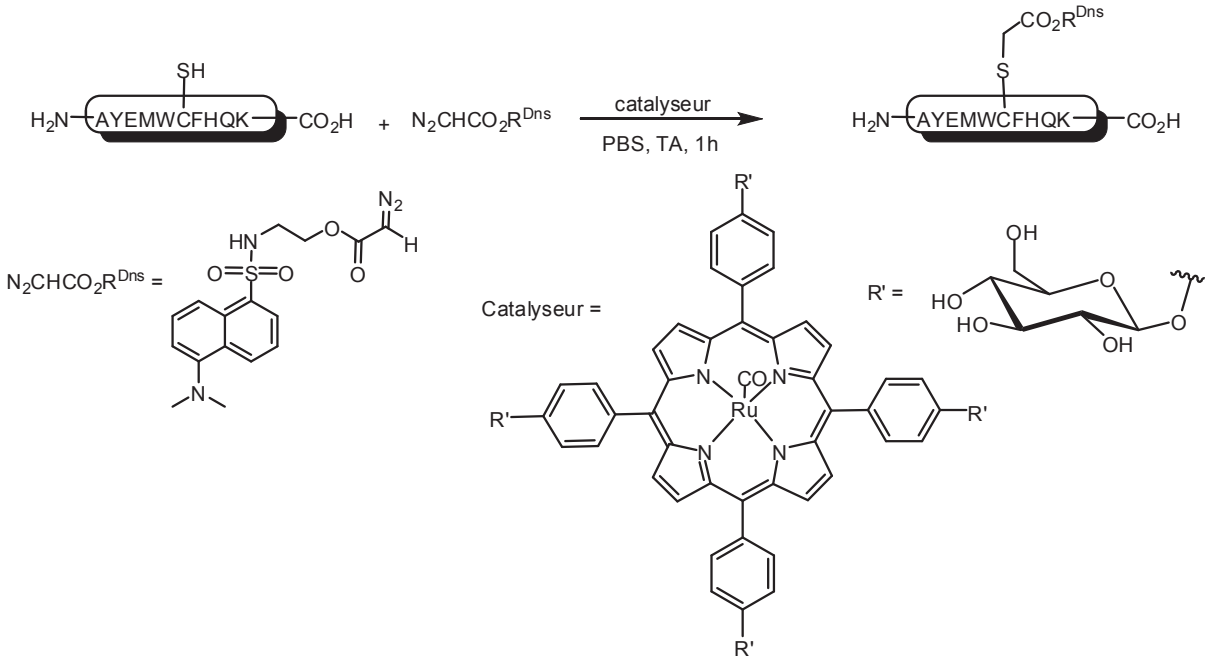


Schéma 53. Transfert de carbènes dans l'eau catalysé par RuII(4-Glc-TPP)(CO).[88i]

Dans le cas de l'insuline, une conversion de 54%, dont 6% de double modification, a été obtenue. Cependant, dans ces réactions de couplage, la quantité de complexe du ruthénium est très importante (1 équiv.) par rapport à celle du diazo. Cette absence de réactivité de la métalloporphyrine rend le système peu fonctionnel. C'est pourquoi nous avons choisi de tester les porphyrines de fer hydrosolubles, *a priori* beaucoup plus réactives, pour catalyser les réactions de bio-conjugaison. Les résultats obtenus avec le fer seront comparés aux ceux obtenus avec le ruthénium.

II. Résultats

A. Préparation des catalyseurs

1. Préparation des complexes porphyriniques non solubles dans l'eau

a. Métallation de la tétraphénylporphyrine (H_2TPP)

i. La porphyrine de ruthénium (RuTPP(CO)):

L'insertion de ruthénium **(Schéma 54)** est effectuée selon les méthodes déjà décrites dans la littérature.[231]

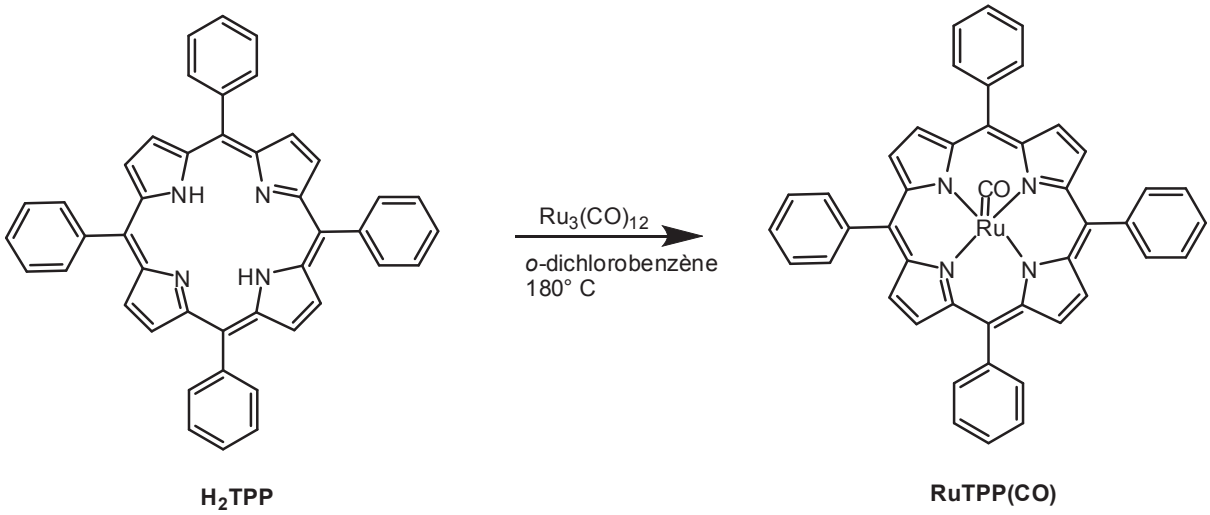


Schéma 54. Insertion du ruthénium dans la tétraphénylporphyrine.[231]

La porphyrine non métallée est mise dans de l'*o*-dichlorobenzène, ce solvant a été choisi pour son point d'ébullition élevé. La solution est laissée à reflux en présence de trois équivalents de $Ru_3(CO)_{12}$ sous atmosphère inerte. La réaction est suivie par CCM et par spectroscopie UV-Visible. Le complexe est obtenu avec un rendement de 70%, sa formation est confirmée par RMN 1H par la disparition du signal des deux protons portés par les azotes du cycle. Ce signal résonne pour la porphyrine libre à -2,5 ppm. Le complexe est caractérisé aussi par un déplacement hypsochrome de la bande de Soret de l'ordre de 10 nm en spectroscopie UV-Visible.

ii. La porphyrine de fer (FeTPP(Cl)):

La porphyrine est mise à réagir avec 10 équivalents de dichlorure de fer hydraté **(Schéma 55)** dans du diméthylformamide[99b] comme solvant. La réaction est laissée ensuite à reflux sous agitation. Comme pour la porphyrine de ruthénium, la réaction est suivie par CCM et par spectroscopie UV-Visible. Après évaporation du solvant, le résidu est traité par une solution d'HCl (0,1N). Après purification, le complexe de fer est obtenu avec un rendement de 60%. Le complexe formé est un complexe paramagnétique, caractérisé en RMN par un singulet large correspondant aux protons β pyrroliques, situé à +80 ppm. En spectroscopie UV-Visible, un éclatement de la bande de Soret sous forme de deux bandes, situées à 380 et 416 nm est observé.

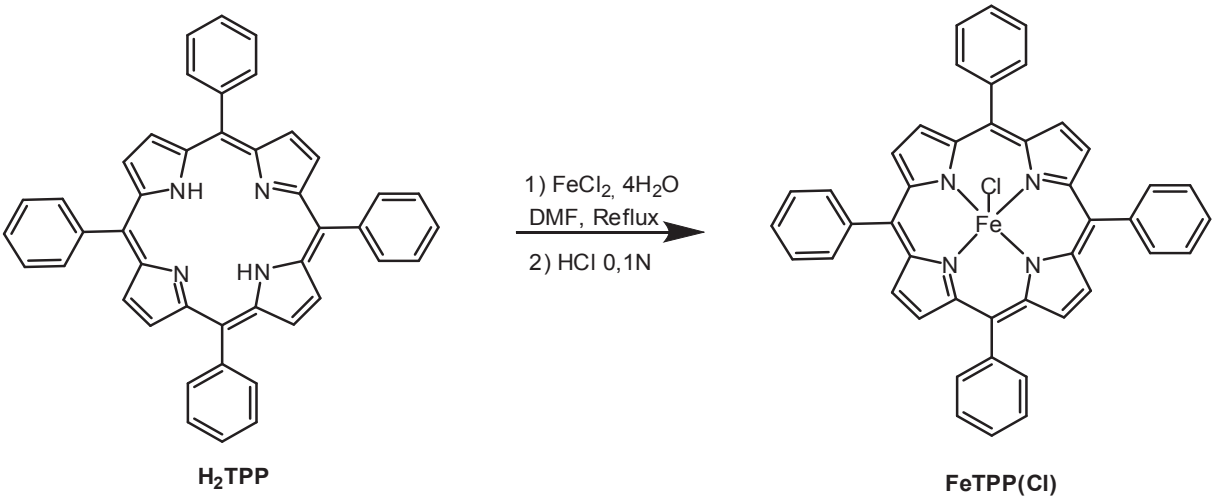


Schéma 55. Insertion du fer dans la tétraphénylporphyrine.[99b]

2. Préparation des complexes porphyriniques solubles dans l'eau

De nombreux modèles de porphyrines solubles dans l'eau[232] ont été synthétisés dans le but de mimer des enzymes comme le cytochrome P450[69a,233] dans le cadre des réactions d'oxydation. La solubilisation de ces macrocycles a été une nécessité pour comprendre les mécanismes de ces réactions.[69a] La préparation des porphyrines solubles dans l'eau a présenté également des intérêts dans d'autres domaines comme la chimie supramoléculaire et analytique.[234]

Les porphyrines synthétiques solubles dans l'eau peuvent être divisées en trois classes : les porphyrines chargées positivement comme celles ayant des groupements pyridinium[235] ou

anilinium,[236] les porphyrines fonctionnalisées par des groupements chargés négativement comme les groupements sulfonates[237] ou les groupement carboxylates[238] et les porphyrines neutres comme celles qui sont fonctionnalisées par des groupements éthylène glycol[239] ou des sucres.[88i]

a. Sulfonation (H_2TPPS)

La sulfonation **(Schéma 56)** constitue la méthode la plus développée pour solubiliser les porphyrines. Les porphyrines sulfonées sont connues par leur activité contre le HIV,[240] en PDT pour leurs propriétés à cibler les tumeurs[241] ou encore comme agent de contraste en imagerie médicale.[242]

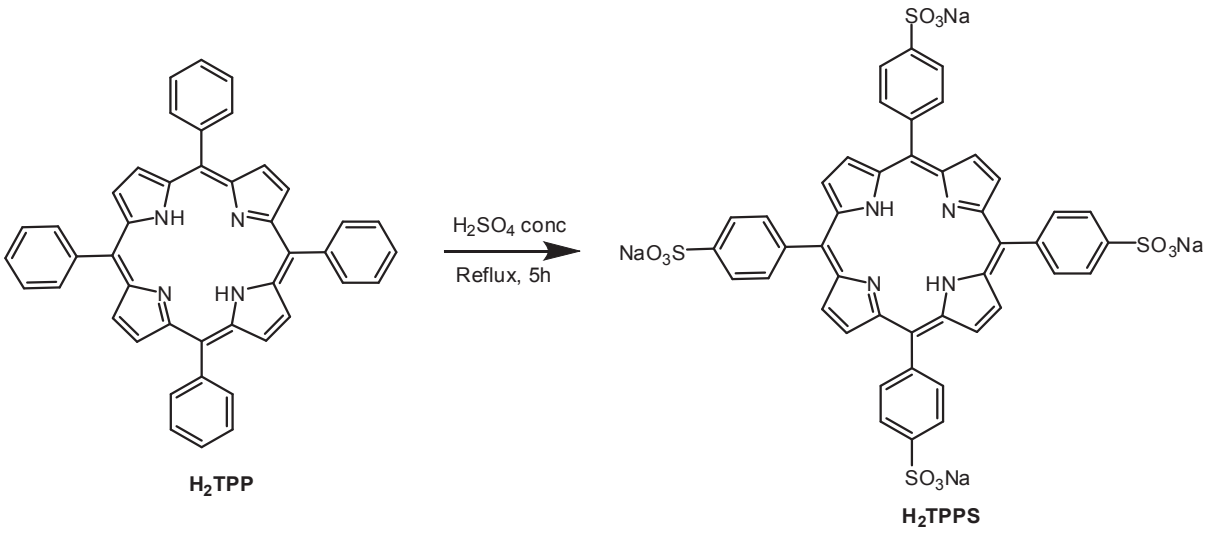


Schéma 56. Sulfonation de la H_2TPP.[8,116a,116d,243]

La synthèse se fait par sulfonation directe des tétraphenylporphyrines par une réaction de substitution électrophile aromatique en utilisant de l'acide sulfurique concentré[116a,116d,243] comme agent de sulfonation. La sulfonation est sélective pour les positions *para* des phényles. Les rendements sont moyens et la réaction nécessite des étapes de purification fastidieuses et longues.

La sulfonation de la H_2TPP s'effectue à reflux de l'acide sulfurique pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est traité par du carbonate de sodium, ajouté en petites fractions. Cette étape s'accompagne par un dégagement de gaz (CO_2) et la formation d'une mousse. Après neutralisation du milieu et précipitation des sels, la couleur de la solution change du vert en

rouge. A ce stade la sulfonation est confirmée par spectroscopie UV-Visible, qui montre un spectre d'absorption avec un déplacement de la bande de Soret vers 418 nm et quatre bandes Q situées à 516, 554, 590 et 650 nm. Ensuite, la porphyrine sulfonée est purifiée sur une résine d'exclusion Sephadex G25 pour éliminer les dernières traces de sels, en éluant avec de l'eau pour obtenir la porphyrine pure avec un rendement de 61%.

b. Métallation

i. Complexe du ruthénium (RuTPPS(CO))

Une série de porphyrines de ruthénium solubles dans l'eau a été synthétisée par Hartmann en 1997. [244] Ces complexes ont été étudiés comme agent de clivage de l'ADN tumoral.[245] En 2008, et dans le cadre de sa thèse, Irène Nicolas[7] a synthétisé au laboratoire une série de complexes porphyriniques sulfonés incluant celui de ruthénium. Ces complexes ont montré une grande efficacité dans les réactions de cyclopropanation asymétrique réalisées en milieu aqueux.

Plus récemment, Che *et al.*[88i] ont synthétisé une porphyrine de ruthénium soluble dans l'eau en fonctionnalisant la tétraphénylporphyrine par des groupements glucosyles hydrophiles en position *para* des phényles. L'activité de cette métalloporphyrine a été étudiée dans le cadre des réactions de transfert de carbènes pour réaliser la bio-conjugaison des protéines.

L'insertion du ruthénium **(Schéma 57)** a été réalisée par réaction de la H_2TPPS avec le triruthénium dodécacarbonyl ($Ru_3(CO)_{12}$) en présence d'une base faible, la 2,6-lutidine au reflux du DMF.

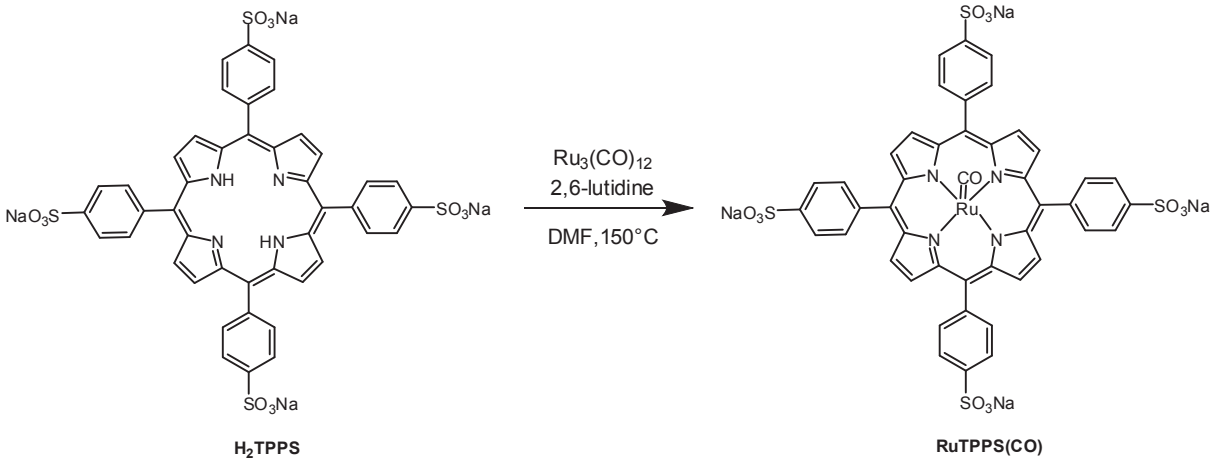


Schéma 57. Insertion du ruthénium dans la porphyrine sulfonée.[8]

Quatre équivalents de $Ru_3(CO)_{12}$ sont nécessaires pour réaliser l'insertion de ruthénium. La 2,6-lutidine (10 équivalents) est ajoutée pour déprotoner les fonctions amines du macrocycle afin de faciliter la réaction. La réaction est contrôlée par spectroscopie UV-Visible. Le complexe RuTPPS(CO), de couleur orange-marron, est obtenu avec un rendement de 75%. Il est facilement soluble dans l'eau et le méthanol.

En spectroscopie RMN ^1H, la métalloporphyrine est caractérisée par la disparition du signal correspondant aux deux protons des azotes, ce signal résonne à -2,90 ppm pour la porphyrine libre. Le spectre UV-Visible **(Figure 39)** présente un déplacement hypsochromique de 8 nm la bande de Soret par rapport à la porphyrine libre.

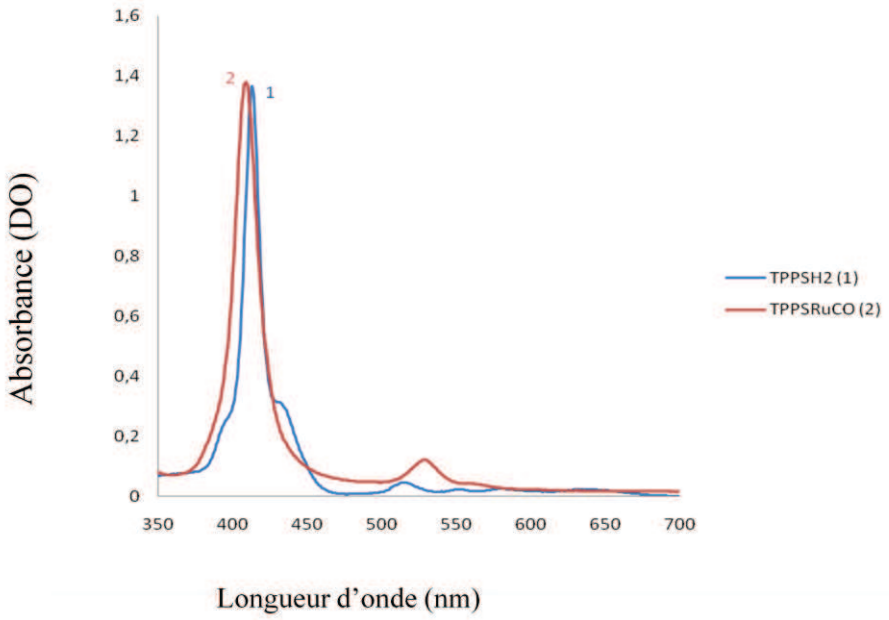


Figure 39. Spectres UV-Visible de la H_2TPPS (1) et de la RuTPPS(CO) (2)

ii. Complexe du fer (FeTPPS(Cl))

Ce complexe a été déjà synthétisé pour effectuer des réactions d'oxydation biomimétiques en milieux aqueux. Il a été utilisé comme modèle de ligninases[246] et de peroxydases pour effectuer l'oxydation des polluants,[247] l'oxydation biomimétique de médicaments (acétaminophène et éllipticine)[248] ou encore pour réaliser des réactions de N-deméthylation d'alkaloïdes qui constitue une étape clé dans la synthèse d'opiacés pharmaceutiques.[163]

Plusieurs méthodes ont été proposées pour réaliser la complexation avec le fer à partir de sels de $FeSO_4$.[116a,246,249] Dans le cadre de la thèse, la complexation **(Schéma 58)** a été réalisée à partir de dichlorure de fer.

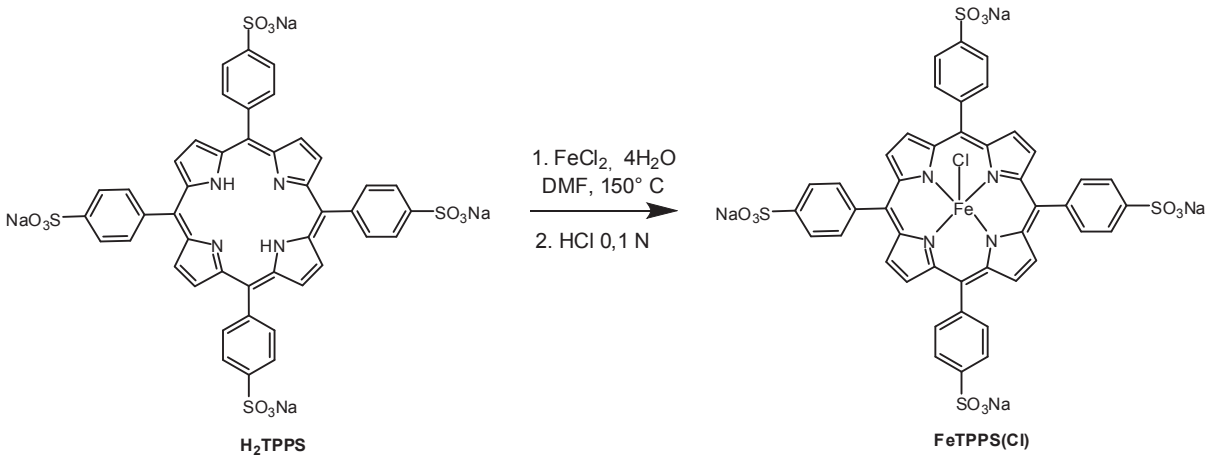


Schéma 58. Insertion du fer dans la H_2TPPS.[8]

La porphyrine, base libre, est mise à réagir avec dix équivalents d'un complexe de dichlorure de fer tétrahydraté au reflux du DMF. La réaction est suivie par spectroscopie UV-Visible. Le solide, obtenu après évaporation du solvant, est traité par une solution de HCl (0,1 N) nécessaire pour l'hydrolyse du complexe μ-oxo obtenu. La porphyrine de fer (III) est obtenue avec un rendement de 55% après purification sur une résine échangeuse d'ions cationiques Dowex 50. Le complexe FeTPPS(Cl) se caractérise en spectroscopie UV-Visible par un déplacement de la bande de Soret à 393 nm et une bande à 528 nm.

B. Préparation des composés diazos

Depuis la première synthèse du diazoacétate d'éthyle par diazotization de la glycine en 1883, plusieurs méthodes ont été développées pour la préparation des α-diazocarbonyles.[250]

Les composés diazos présentent une grande importance en synthèse organique[251] étant donné la variété des réactions qu'ils peuvent effectuer. En plus de leur activation par voie thermique ou photochimique,[252] leur décomposition par les complexes de métaux de transition,[190a] donne accès à la formation des complexes métallo-carbènes. Ces complexes ont trouvé leurs applications dans de nombreuses réactions,[251] telles que les réactions d'insertion X-H (X = C, O, S, N…), les réactions de cyclopropanation.

La méthode de transfert d'acyle en présence d'un petit excès de diazoméhane dans l'éther a constitué une méthode efficace pour synthétiser les composés diazo avec de bons rendements. Plusieurs méthodes ont été décrites dans la littérature ensuite, comme le transfert

de la fonction diazo à partir de TsN_3 comme alternatif moins dangereux du diazométhane.[253] Cette méthode nécessite des conditions basiques, donc non généralisable surtout pour les diazos sensibles à de telles conditions. Le (trimétylsilyl)diazométhane qui est thermiquement plus stable que le diazométhane a permis de surmonter ces difficultés dans plusieurs réactions y compris les réactions de synthèse des diazocétones.[254] Cette chimie a été particulièrement développée pour la synthèse organique dans le cas de réactions de Ardnt-Eistert.[255]

1. Synthèse du diazoester fluoré et du diazoester soufré

Récemment, Fukuyama *et al.*[256] ont décrit une nouvelle méthode pour la préparation des diazoesters à partir de l'alcool correspondant. Cette méthode consiste en l'utilisation de N, N', ditosylhydrazine comme précurseur du groupement diazo. Ce dernier est préparé à partir de l'hydrazide de *p*-toluènesulfonyle et le chlorure de *p*-toluènesulfonyle, deux réactifs commerciaux et facilement accessibles. Une série de diazoesters a été préparée à partir des alcools fonctionnalisés pour examiner le caractère général de cette méthode.

On a choisi cette méthode pour la synthèse des réactifs diazoesters en utilisant deux alcools benzyliques fonctionnalisés, l'un par un groupement CF_3 et l'autre par un groupement SCH_3 en position *para* des phényles. Les différentes étapes de synthèse sont résumées dans le **schéma 59** ci-dessous.

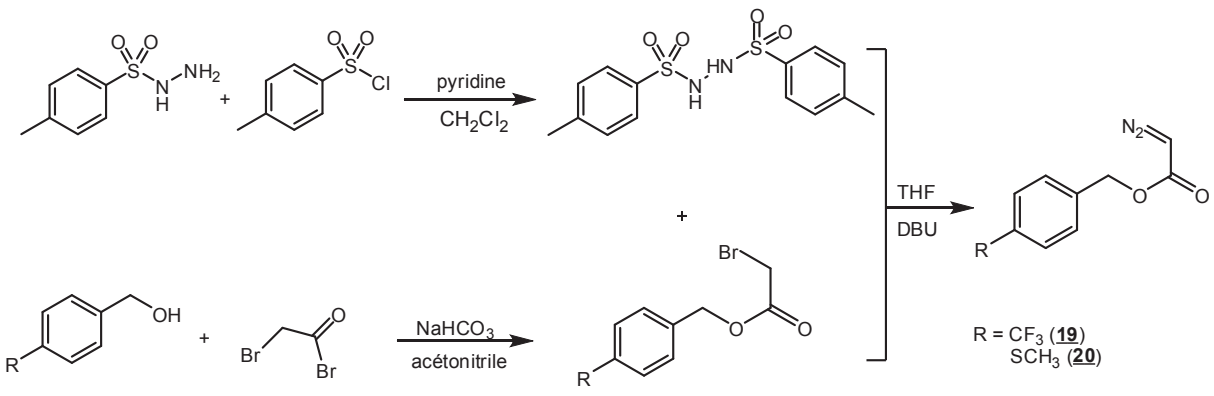


Schéma 59. Les différentes étapes de la synthèse des diazoesters fluorés (19) et soufrés (20).

La préparation de la N,N,ditosylhydrazine se fait par réaction de l'hydrazide de *p*-toluènesulfonyle et le chlorure de *p*-toluènesulfonyle en présence de la pyridine comme base. Le produit est obtenu pur sous forme d'une poudre blanche avec un bon rendement (82%)

après recristallisation dans le méthanol à chaud. Ensuite, l'alcool est transformé en bromoacétate correspondant, la réaction étant effectuée dans l'acétonitrile à température ambiante en présence de trois équivalents de $NaHCO_3$. Un simple lavage à l'eau est effectué et le résidu de cette réaction est utilisé brut sans autre purification pour l'étape suivante. Enfin, la formation du diazo est effectuée par réaction de ce bromoacétate avec la N, N', ditosylhydrazine déjà préparée, cette réaction est réalisée dans le THF en présence du DBU comme base. Les diazoesters, de couleur jaune, sont obtenus avec un bon rendement (88-90%) sous forme d'un solide pour celui ayant une fonction soufrée et d'une huile pour celui ayant un groupement fluoré. Ces diazoesters sont stables à température ambiante et ils se caractérisent par RMN ^1H par un singulet large situé à 4,8 ppm.

2. Synthèse du diazométhylphoshonate de diisopropyle

Comme leur analogues α-diazocarbonyles, les diazophosphonates peuvent être des précurseurs pour effectuer le transfert des carbènes, surtout dans le cadre de la réaction de cyclopropanation pour former les cyclopropylphosphonates,[257] des composés ayant une activité biologique potentielle.[258] Les réactions de transfert de ces carbènes phosphorylés dans les liaisons O-H,[221] C-H[259] et N-H[260] ont été également décrites.

Le diazométhylphosphonate de diisopropyle est préparé en trois étapes **(Schéma 60)**. La première étape consiste en la synthèse de phtalimido-méthylphosphonate de diisopropyle[261] par réaction entre le phosphite de diisopropyle et le bromométhylphtalimide en présence de l'hydrure de sodium comme base. Après purification du produit, le traitement avec l'hydrazine monohydraté[262] dans le méthanol donne l'aminométhylphosphonate de diisopropyle. Ce composé subit ensuite une diazotization directe[263] en présence de nitrite de sodium en milieu acide.[264] Le diazo (**21**) est isolé après purification sous forme d'une huile jaune.

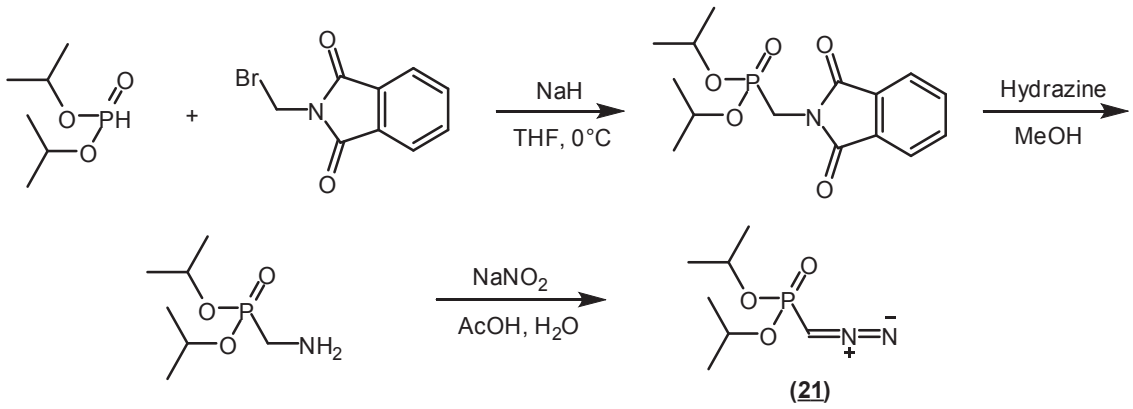


Schéma 60. Préparation du diazométhylphosphonate de diisopropyle (21).[263,264]

C. Réactions catalytiques

1. Diazoacétate d'éthyle

Des acides aminés protégés sous forme d'ester méthylique sont choisis comme modèles simples de protéines. Les réactions sont effectuées dans un tampon carbonate (pH = 10), ce pH est choisi pour assurer la « disponibilité » de la fonction amine en position α dont le pKa est compris entre 9,1 et 9,6.

Dans une réaction type **(Schéma 61),** le diazoacétate d'éthyle (1 équiv.) est ajouté en une seule fois sur la solution tamponnée (pH = 10) contenant le catalyseur FeTPPS(Cl) (1% M) et l'ester aminé sous forme de chlorhydrate (1 équiv.). Après l'addition du diazo, un fort dégagement de gaz est observé, la réaction est laissée sous agitation à température ambiante et est suivie par CCM. A l'exception de la réaction avec l'ester méthylique de la tyrosine où la réaction a été réalisée dans un mélange EtOH/CBS (pH 10) (50/50), aucun co-solvant n'est ajouté. Les résultats sont résumés dans le **tableau 24** ci-dessous. En absence de catalyseur, aucun produit d'insertion n'est observé après 24 heures **(Tableau 24, ligne 1)**. Les taux de conversion sont raisonnables et varient entre (43-71%) **(Tableau 24, lignes 3, 4, 5 et 6)** pour les esters aminés. L'aniline donne un rendement moyen de 43% **(Tableau 24, ligne 2)**.

L'amine secondaire formée dans le milieu peut réagir avec une autre molécule de diazo pour donner le produit bis-inséré. La formation de ces produits doublement modifiés (14-18%) est observée avec tous les esters aminés testés. Cette proportion augmente avec la diminution de l'encombrement stérique (32% pour l'ester méthylique de la glycine) **(Tableau 24, ligne 6)**. On notera que lors de la réaction de cyclopropanation catalysée par les

métalloporphyrines de fer, il y a besoin d'utiliser un réducteur[7] ou de la pyridine[265] comme ligand axial pour activer le fer. Dans le cas de la réaction d'insertion N-H, le substrat lui-même va jouer ce rôle d'activation.[171d]

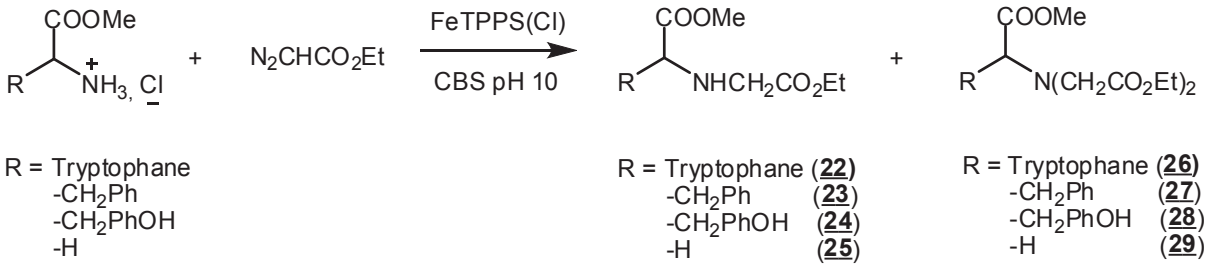


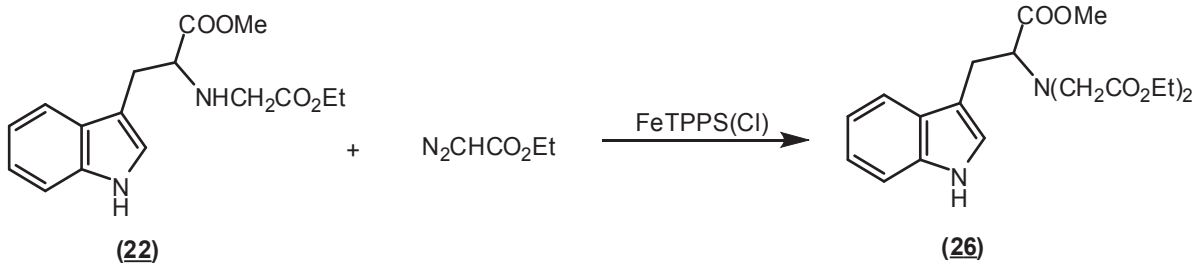
Schéma 61. Réaction d'insertion du diazoacétate d'éthyle dans les liaisons N-H des esters aminés.

Tableau 24. Insertion du diazoacétate d'éthyle dans les liaisons N-H d'amines, catalysée par les métalloporphyrines de fer et de ruthénium.

	Catalyseur	Substrat[a]	Temps	Conversion (%)	Mono:Bis (%)[b]
1	----------	Tryptophane	24 h	0	-------
2	FeTPPS(Cl)	Aniline	15 min	43	100/0
3	FeTPPS(Cl)	Tryptophane	15 min	66	(82/18)
4[c,d]	FeTPPS(Cl)	Tyrosine	15 min	71	(86 /14)
5	FeTPPS(Cl)	Phénylalanine	15 min	62	(83/17)
6	FeTPPS(Cl)	Glycine	15 min	43	(68/32)
7[e]	FeTPP(Cl)	Tryptophane	2 min	82	(90/10)
8[e]	FeTPP(Cl)	Phénylalanine	2 min	80	(89/11)
9	FeTPPS(Cl)	**22**	24h	traces	
10[f]	FeTPPS(Cl)	**22**	1h	48	
11[g]	RuTPPS(CO)	Tryptophane	4h	56	(80 /20)
12[h]	RuTPPS(CO)	Tryptophane	4h	0	

Conditions : les réactifs (catalyseur:substrat:diazo) dans des proportions molaires (1:100:100) sont mis à réagir dans 1 mL de CBS pH 10,5 à température ambiante. [a]Acide aminé sous forme de chlorhydrtate de l'ester méthylique correspondant. [b]Déterminé par RMN. [c]L'ester méthylique de la tyrosine est employé sous forme non protégée sur la fonction amine. [d]Solvant : (EtOH/CBS (pH 10) (50/50). [e]La réaction est réalisée dans le dichlorométhane comme solvant, 1,5 équiv. de NEt_3 est ajouté. [f] 20 équivalents de dithionite de sodium par rapport au catalyseur sont ajoutés. [g]Addition progressive de l'ester aminé et du diazo dissous ensemble dans l'éthanol, solvant : (EtOH/CBS pH 10 (20/80). [h]Addition progressive du diazo sur une solution contenant le catalyseur et l'ester aminé.

Pour regarder la réactivité des amines secondaires et l'origine des produits doublement modifiés, l'amine secondaire obtenue comme produit d'insertion avec l'ester de tryptophane **(22)** est mise à réagir avec un équivalent de diazoacétate d'éthyle **(Schéma 62)**. Après 24 heures, aucune insertion n'est observée **(Tableau 24, ligne 9)**. L'addition d'un réducteur[266] (le dithionite de sodium) a été nécessaire pour activer le catalyseur **(Tableau 24, ligne 10)**. Le produit doublement modifié est ainsi obtenu avec 48% de rendement après une heure.



(22) **(26)**

Schéma 62. Insertion du diazoacétate d'éthyle dans la liaison N-H de l'amine secondaire.

Dans le dichlorométhane comme solvant, les réactions sont effectuées en présence de la métalloporphyrine non sulfonée FeTPP(Cl) **(Tableau 24, lignes 7 et 8)**. Dans ce cas, 1,5 équivalent de triéthylamine par rapport au substrat sont ajoutés pour déprotonner la fonction amine des esters aminés et favoriser leur solubilisation. Après addition du diazo, la couleur de la solution change en rouge, cela est suivi par un fort dégagement immédiat d'azote (< 1 min). Les conversions sont plus élevées que celles obtenues dans l'eau (82 et 80% respectivement pour l'ester méthylique du tryptophane et l'ester méthylique de la phénylalanine). Une meilleure sélectivité est observée : le pourcentage du produit doublement modifié ne dépasse pas 10% dans le cas de l'ester méthylique de tryptophane et 11% dans le cas de l'ester méthylique de la phénylalanine.

Pour comparer la réactivité de la porphyrine tétrasulfonée de ruthénium (RuTPPS(CO)), avec son analogue de fer, le tryptophane est choisi comme substrat. L'addition progressive pendant 4 heures de l'ester aminé et du diazo dissous ensemble dans un co-solvant (EtOH) a été nécessaire pour éviter le blocage du ruthénium en présence d'un excès d'amine[194,267] **(Tableau 24, lignes 11 et 12)**. Cela évite également la formation du dimère.[195a] La conversion obtenue est raisonnable (56%) bien qu'elle soit légèrement moins élevée que celle obtenue avec la porphyrine hydrosoluble de fer (66%). On notera que le pourcentage de la double insertion obtenu (20%), est comparable à celui obtenu dans le cas du fer (18%).

Les produits de mono et de double insertion sont caractérisés par spectrométrie de masse et par RMN ^{1}H et ^{13}C. La sélectivité de la réaction en faveur de l'amine en position α pour le tryptophane et la tyrosine est vérifiée par RMN 2D. Aucune insertion dans la fonction amine du cycle indole du tryptophane ni dans la fonction O-H phénolique de la tyrosine n'est observée.

A l'exception du produit d'insertion obtenu avec la glycine (**25**), les produits mono-modifiés des esters aminés (**22**, **23** et **24**) sont caractérisés par un système AB en RMN ^{1}H centré à 3,4 ppm. Ce signal correspond aux deux protons du groupement CH_2 lié à l'amine lors du couplage. Dans le cas des produits doublement modifiés, les 4 protons des deux groupements CH_2 (liaison N-CH_2) correspondants aux deux motifs diazo insérés sont équivalents. Ils sont caractérisés par un singulet situé autour de 3,7 ppm. Le spectre HMBC de l'ester méthylique du tryptophane mono-inséré (**22**) est représenté dans la **figure 40**. Dans ce spectre, on observe le couplage entre les deux protons du groupement CH_2 de la liaison NH-CH_2 formée dont le signal est centré à 3,4 ppm avec le carbone asymétrique de l'ester aminé dont le signal est situé à 62 ppm.

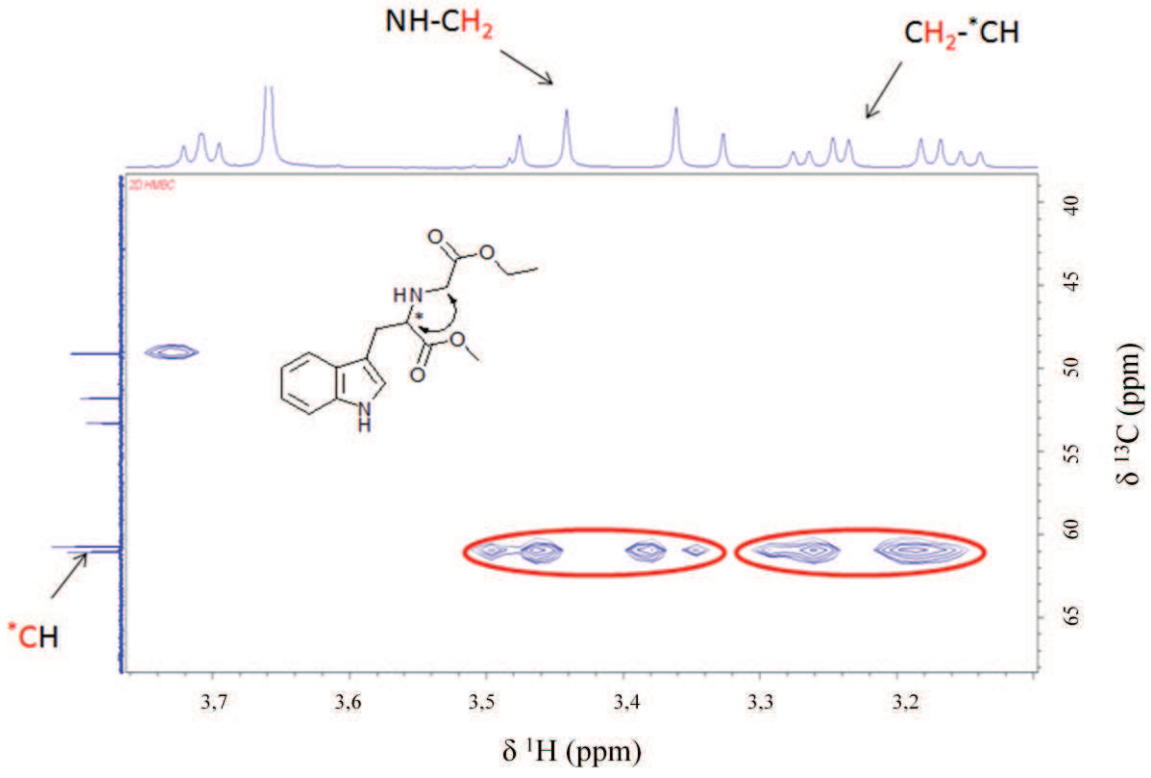


Figure 40. Spectre HMBC ^{1}H-^{13}C du produit d'insertion (22) obtenu lors du couplage entre le diazoacétate d'éthyle et l'ester méthylique du tryptophane.

La racémisation des acides α-aminés[268] est un problème majeur lors des réactions de ces composés avec plusieurs réactifs, surtout dans les processus d'hydrolyse des protéines. Après optimisation des conditions opératoires de notre système catalytique, il a fallu regarder s'il y avait une possible racémisation, surtout à pH basique employé dans ces réactions.[269] Pour cela, deux réactions ont été effectuées, l'une en utilisant l'ester méthylique de la phénylalanine sous forme racémique (L + D), dont le chromatogramme HPLC des deux énantiomères du produit d'insertion obtenu est représenté dans la **figure 41 (A)** et l'autre en utilisant un échantillon optiquement pur de l'ester aminé (L). Dans cette dernière, un seul énantiomère du produit est obtenu **(Figure 41 (B))** : cette comparaison démontre que la réaction procède sans aucune racémisation.

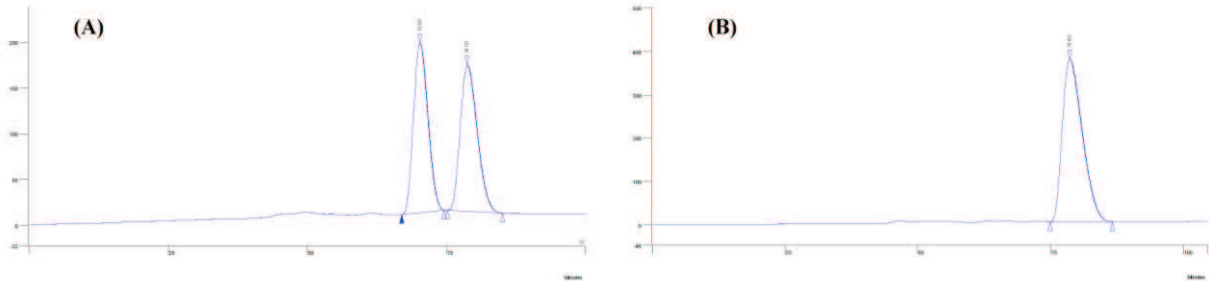


Figure 41. Chromatogrammes HPLC du produit d'insertion N-H de la phénylalanine sous forme racémique (A) et sous forme optiquement pure (B).

2. Diazoester soufré et diazoester fluoré

La réactivité des deux nouveaux diazoesters synthétisés est tout d'abord testée dans le dichlorométhane comme solvant en utilisant la métalloporphyrine non sulfonée (FeTPP(Cl)) **(Schéma 63)**. Le diazo (1 équiv.), l'ester aminé (1 équiv.), et la triéthylamine (1,5 équiv.) dissous ensemble dans du dichlorométhane sont ajoutés en une seule fois dans une une solution de dichlorométhane contenant le catalyseur FeTPP(Cl). Les résultats obtenus sont résumés dans le **tableau 25** ci-dessous. Dans le cas du diazo fluoré **(19)**, les rendements obtenus sont très élevés (87 et 88% dans le cas de l'ester méthylique de la phénylalanine et du tryptophane respectivement) **(Tableau 25, lignes 2 et 3)** à l'exception de la tyrosine qui présente un problème de solubilité (rendement = 66%) **(Tableau 25, ligne 4)** malgré l'addition de 50% d'éthanol comme co-solvant. L'aniline donne également un excellent rendement (97%) **(Tableau 25, ligne 1).**

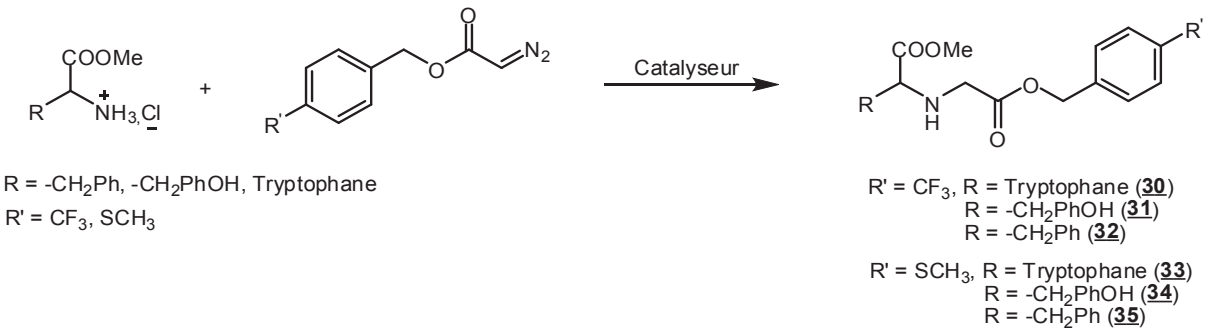


Schéma 63. Insertion des diazoesters fluorés (19) et soufrés (20) dans les liaisons N-H des esters aminés.

Tableau 25. Insertion du diazoeser fluoré (19) et du diazoester soufré (20) dans les liaisons N-H des amines catalysée par FeTPP(Cl).

	Diazo	Substrat[a]	Temps	Rendt (%)
1	**19**	Aniline	2 min	97
2	**19**	Tryptophane	2 min	88
3	**19**	Phénylalanine	2 min	87
4	**19**	Tyrosine	2 min	66
5	**20**	Aniline	2 min	62
6	**20**	Tyrosine	2 min	50
7	**20**	Tryptophane	2 min	67
8	**20**	Phénylalanine	2 min	63

Conditions : les réactifs (substrat:diazo:FeTPP(Cl):NEt_3) dans des proportions molaires (1:1:0,01:1,5) sont mis à réagir dans 1 mL de CH_2Cl_2 à température ambiante. [a]Acide aminé sous forme de chlorhydrate de l'ester méthylique correspondant.

Les rendements obtenus avec le diazo soufré sont moins élevés. Cela est observé dans le cas de l'aniline (62%) **(Tableau 25, ligne 5)** ainsi que dans le cas des esters aminés testés (50%, 67% et 63%) respectivement pour les esters méthyliques de la tyrosine, du tryptophane et de la phénylalanine **(Tableau 25, lignes 6, 7 et 8)**. Etant donné la structure voisine des deux diazos utilisés, une possible interaction entre le soufre et le fer est supposée être à l'origine de la diminution des rendements.[270] Ces produits, (**30**-**35**), comme leurs analogues obtenus avec le diazoacétate d'éthyle, sont caractérisés par spectroscopie RMN ^1H par un système AB correspondant aux deux protons du groupement CH_2 lié à l'amine après l'insertion. Le spectre HMBC du produit d'insertion **(34)** du diazo soufré avec l'ester méthylique de la tyrosine est représenté dans la **figure 42**.

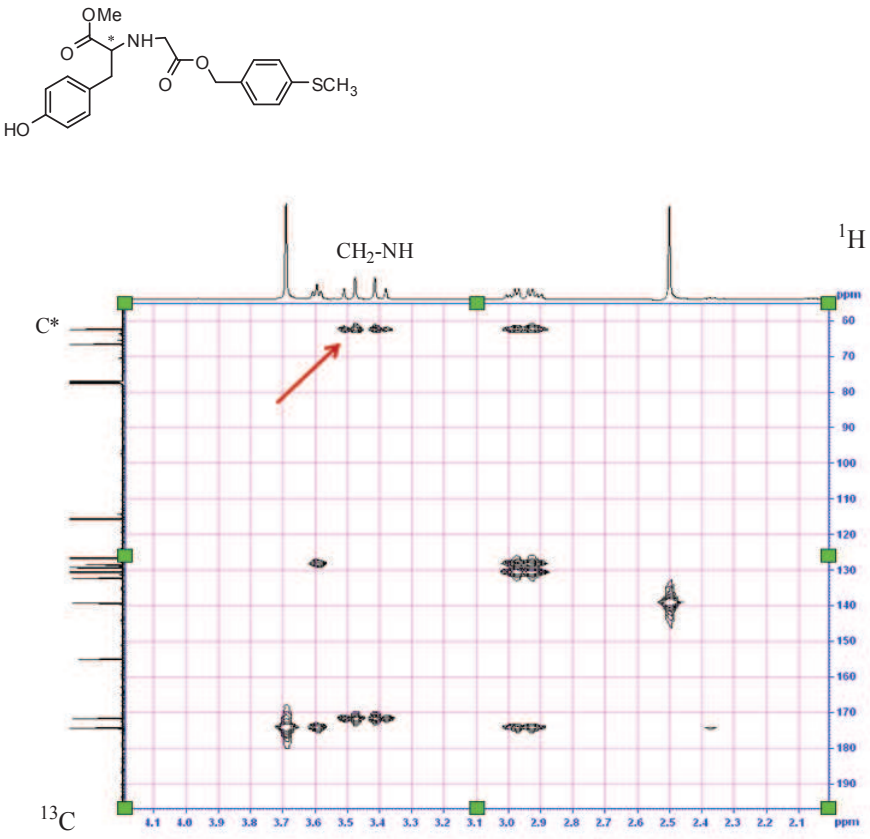


Figure 42. Spectre HMBC ^{1}H-^{13}C du produit d'insertion N-H (34) obtenu lors du couplage entre le diazo soufré et l'ester méthylique de la tyrosine

Ensuite, la réactivité des diazoesters synthétisés a été testée dans l'eau comme solvant **(Tableau 26)**. Les réactions sont effectuées dans les mêmes conditions que le diazoacétate d'éthyle, mais dans ce cas, le méthanol est utilisé comme co-solvant (50%) pour une meilleur solubilité du composé diazo. Dans une réaction typique, une solution de méthanol contenant le diazo (1 équivalent) et le substrat (1 équivalent) est ajoutée en une seule fois dans une une solution d'eau (CBS pH 10) contenant le catalyseur (FeTPPS(Cl)). La réaction est arrêtée après la consommation totale du diazo, révélée par CCM.

Tableau 26. Insertion du diazoester fluoré (19) et du dizoester soufré (20) dans les liaisons N-H des esters aminés catalysée par FeTPPS(Cl).

	Diazo	Catalyseur	Ester aminé[a]	Temps	Rendt (%)
1	**19**	FeTPPS(Cl)	Tryptophane	10 min	79
2	**19**	FeTPPS(Cl)	Phénylalanine	10 min	81
3	**19**	FeTPPS(Cl)	Tyrosine	10 min	51
4[b]	**19**	RuTPPS(CO)	Tryptophane	4 heures	45
5	**20**	FeTPPS(Cl)	Tyrosine	10 min	33
6	**20**	FeTPPS(Cl)	Tryptophane	10 min	51

Conditions : les réactifs (substrat:diazo:catalyseur) dans des proportions (1:1:0,01) sont mis à réagir dans 1 mL de MeOH/CBS pH 10 (50/50), à température ambiante. [a]Acide aminé sous forme de chlorhydrate de l'ester méthylique correspondant. [b]Le diazo et l'amine solubilisés dans du MeOH sont ajoutés ensemble pendant 4 heures dans une solution de (CBS pH 10) contenant le catalyseur.

Bien qu'ils soient légèrement moins élevés que ceux obtenus dans le dichlorométhane, les rendements sont raisonnables et sont voisins de 80% **(Tableau 26, lignes 1 et 2)** pour certains esters aminés. Le complexe de ruthénium hydrosoluble donne en insertion du diazo fluoré avec l'ester méthylique du tryptophane un rendement de 45%. Dans le cas du diazo soufré, on observe comme dans le cas du complexe FeTPP(Cl), une diminution du rendement jusqu'à 51% avec l'ester méthylique du tryptophane **(Tableau 26, ligne 6)**, en comparaison avec celui obtenu avec le diazo fluoré (79%) **(Tableau 26, ligne 1)**.

3. Diazométhylphosphonate de diisopropyle

a. Insertion N-H

Les premiers travaux sur une réaction d'insertion N-H en utilisant des diazophosphonates ont été centrés sur la version intramoléculaire de cette réaction catalysée par l'acétate de rhodium. Cette réaction a constitué l'étape clé de la synthèse d'antibiotiques de type carbapénème[271] plus stables et plus résistants à certains enzymes, en substituant les fonctions carboxylates par des fonctions phosphonates **(Figure 43)**.

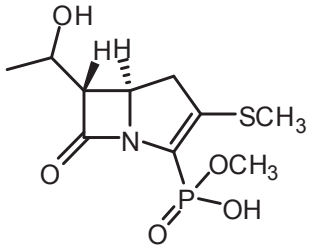
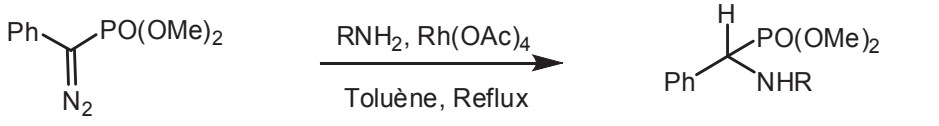


Figure 43. Le premier exemple de la réaction d'insertion d'un diazophosphonate dans les liaisons N-H.[271b]

Les travaux les plus significatifs dans ce domaine, sont ceux reportés par Moody *et al.*, [193b] en utilisant le rhodium comme métal. Ils ont développé la synthèse des dipeptides par réaction d'insertion des diazophosphonates dans les liaisons N-H des fonctions amides. La préparation d'aminophosphonates par réaction d'insertion N-H en utilisant des diazos disubstitués en position α est également étudiée par le même groupe **(Schéma 64)**.[272] En général, le chauffage à reflux dans le toluène est nécessaire pour effectuer le transfert de ces carbènes, malgré la réactivité importante du rhodium.[272]

La réaction d'insertion N-H dans les fonctions amides et les fonctions amines des dérivés de l'aniline a pu également être effectuée. Cependant, aucun produit d'insertion n'a été observé dans le cas des alkylamines primaires comme substrats. Cela est expliqué par les auteurs par la basicité élevée de ces amines et ainsi le blocage des sites catalytiques du complexe de rhodium.[273]



R = COMe (13%)
R = COEt (33%)
R = CO_2CH_2Ph (96%)
R = CO_2Bu^t (95%)
R = 4-ClC_6H_4 (76%)
R = 4-MeC_6H_4 (16%)
R = 4-$MeOC_6H_4$ (52%)

Schéma 64. Synthèse d'aminophosphonates catalysée par l'acétate de rhodium.[273]

Les N-(phosphonométhyl)acides aminés dont la structure générale est représentée dans la **figure 44** sont des composés ayant une grande importance grâce à leur activité anti-

bactérienne.[274] Parmi ces composés, le glyphosate ou le N-(phosphonométhyl)glycine est un inhibiteur de l'enzyme EPSP synthase,[275] il est utilisé comme herbicide.

Ces composés sont utilisés également comme ligands pour les métaux de transition.[276] Ils peuvent ainsi inhiber les métallo-enzymes en complexant leurs centres métalliques.[277]

L'application de ces composés s'étend aux phosphonopeptides qui sont des agents antibactériens[278] ou ayant une activité inhibitrice pour certains enzymes comme la thrombine[279] ou encore des ligands pour le recepteur NOP, un régulateur endogène de la dopamine.[280] La synthèse de ces composés a fait l'objet de nombreux brevets.

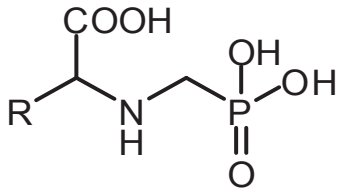
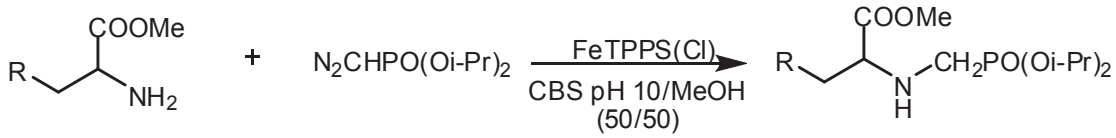


Figure 44. Structure générale des N-(phosphonométhyl)acides aminés.

Pour avoir accès à ces composés importants, une méthode efficace et simple présente un grand intérêt sur le plan synthétique. La réaction d'insertion d'un diazométhylphosphonate dans les liaisons N-H des esters aminés semble donc envisageable. A notre connaissance le fer n'a jamais été utilisé comme catalyseur d'une réaction d'insertion d'un diazophosphonate dans les liaisons N-H.



R = Tryptophane, -PhOH, -Ph

R = Tryptophane (**38**)
R = -PhOH (**39**)
R = -Ph (**40**)

Schéma 65. Réaction d'insertion du diazométhylphosphonate de diisopropyle dans les liaisons N-H des esters aminés.

En utilisant la porphyrine de fer hydrosoluble (FeTPPS(Cl)) et le diazométhylphosphonate de diisopropyle, plusieurs esters aminés ainsi que l'aniline sont testés **(Schéma 65)**. Les résultats sont présentés dans le **tableau 27** ci-dessous.

Tableau 27. Insertion du diazométhylphosphonate de diisopropyle (21) dans les liaisons N-H des esters aminés et de l'aniline.

	Substrat[a]	Rendement (%)[b]
1	Tryptophane	90
2	Tyrosine	92
3	Phénylalanine	81
4	Aniline	87
5[c]	Aniline	96

Conditions : les réactifs (substrat:**21**:FeTPPS(Cl)**)** dans une proportion de (1:1:0,01) sont mis à réagir à température ambiante dans un mélange (MeOH:CBS pH 10) (50:50) pendant une heure. [a]Acide aminé sous forme de chlorhydrate de l'ester méthylique correspondant. [b]Rendement du produit isolé. [c]Solvant : CH_2Cl_2, catalyseur : FeTPP(Cl).

Dans une réaction typique, une solution d'un tampon aqueux (CBS pH 10) et de méthanol (50/50) contenant le substrat (1 équivalent) (ester aminé ou aniline) et le catalyseur (0,01 équivalent) est traitée par 1 équivalent de diazométhylphosphonate de diisopropyle. La réaction est laissée sous agitation magnétique et est suivie par CCM. Après la consommation totale du composé diazo, le produit est extrait avec du dichlorométhane. Après élimination du catalyseur par extraction, une chromatographie est effectuée, si nécessaire.

Les réactions sont effectuées à température ambiante, aucun blocage du fer n'est observé. Des rendements très élevés sont obtenus, ils dépassent 80% dans le cas de l'ester méthylique de la phénylalanine **(Tableau 27, ligne 3)**, pour atteindre 90% et 92% respectivement pour l'ester méthylique du tryptophane et l'ester méthylique de la tyrosine **(Tableau 27, lignes 1 et 2)**. Dans le cas de l'aniline le rendement est légèrement meilleur dans le dichlorométhane (96%) **(Tableau 27, ligne 5)** que dans l'eau (87%) **(Tableau 27, ligne 4)**.

b. Cyclopropanation asymétrique

Les cyclopropanes substitués par des fonctions phosphonates sont susceptibles d'applications en tant qu'insecticides[281] et comme antagonistes des récepteurs du N-méthyl aspartate.[282] Cependant, comparés aux diazoacétates, les diazométhylphosphonates ont été beaucoup moins étudiés en tant qu'agent de cyclopropanation des oléfines. Quant à la version

asymétrique de cette réaction, ce n'est qu'en 2003[283] que le premier exemple est publié par notre équipe. La réaction du styrène avec le diazométhylphosphonate de diisopropyle, en utilisant comme catalyseur une métalloporphyrine chirale de ruthénium, a été reportée. Le cyclopropane *trans* a été obtenu avec une diastéréosélectivité de 97% et un excès énantiomérique de 33%. Des excès énantiomériques beaucoup plus élevés ont été obtenus en utilisant le même métal, mais avec la porphyrine d'Halterman comme ligand chiral, **(9Ru(CO)) (Figure 45)**. Dans ce cas, le cyclopropylstyrène est obtenu avec une diastéréosélectivité quasi-complète (% *cis* = 4%) et un excès énantiomérique très élevé (ee_{trans} = 90%). Dans ce travail, le complexe carbénique de la porphyrine de ruthénium est isolé et sa réactivité est testée en cyclopropanation du styrène, il est proposé comme intermédiaire catalytique pour cette réaction.[284]

En 2005, Charette *et al.*[257] utilisent des complexes de cuivre et de ruthénium avec deux ligands chiraux (Box et Pybox), pour réaliser la cyclopropanation asymétrique avec les diazophosphonates. Certains cyclopropylphosphonates ont pu être obtenu avec une bonne diastéréosélectivité (98:2) (*trans*:*cis*) et une énantiosélectivité très élevée (98%).

Le fer comme métal, malgré sa disponibilité, son prix, son abondance, sa toxicité beaucoup moins élevée que les autres métaux, mais surtout sa réactivité importante dans les réactions de transfert de carbènes[7,196,265,285] n'a jamais été testé pour activer les diazophosphonates.

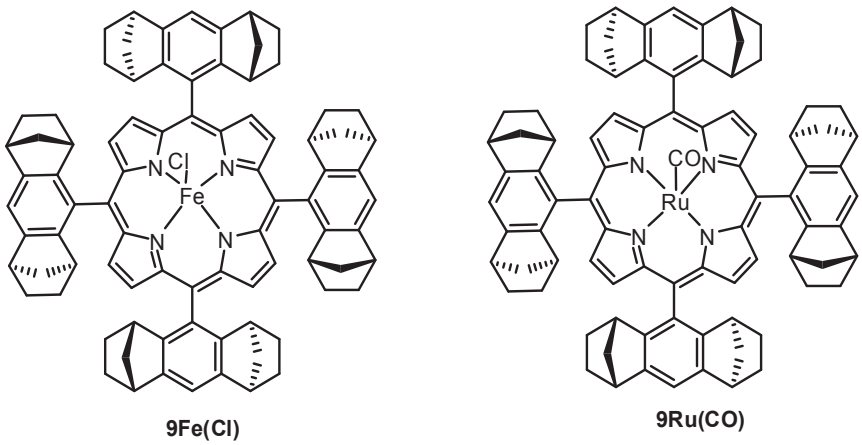


Figure 45. Structures de 9Fe(Cl) et de 9Ru(CO).

Etant donné l'activité catalytique remarquable observée dans la réaction d'insertion du diazométhylphosphonate de diisopropyle dans les liaisons N-H, et dans le cadre de la réaction

de cyclopropanation asymétrique avec les diazoesters et les diazocétones réalisée déjà au laboratoire,[196] nous avons décidé de tester la porphyrine d'Halterman de fer **(9Fe(Cl)) (Figure 45)** en cyclopropanation asymétrique d'oléfines avec le diazométhylphosphonate de diisopropyle **(Schéma 66)** et comparer sa réactivité à celle de ruthénium.

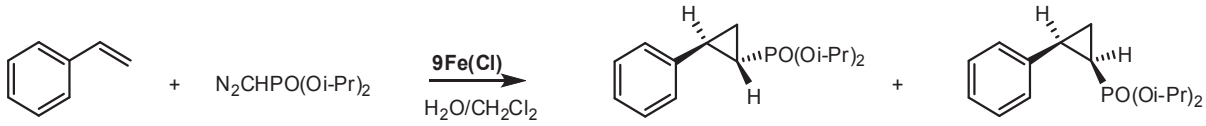
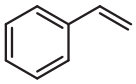
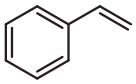
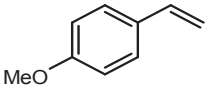
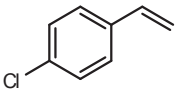
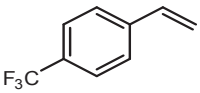
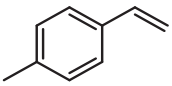
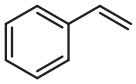


Schéma 66. Cyclopropanation asymétrique du styrène et de ses dérivés avec le diazométhylphosphonate de diisopropyle catalysée par 9Fe(Cl).

Les réactifs catalyseur:dithionite:diazo:substrat dans une proportion molaire 1:20:20:100 sont mis à réagir pendant une heure à 40°C. Les résultats sont résumés dans le **tableau 28**. La présence d'eau dans le milieu réactionnel a été nécessaire pour une meilleure solubilité du dithionite utilisé comme réducteur pour le fer(III). A l'exception de la réaction effectuée avec le 4-méthylstyrène qui donne un excès énantiomérique de 74% **(Tableau 28, ligne 3)**, les excès énantiomériques sont élevés et varient entre 80 et 84%. Avec une conversion ($\geq$ 96) quasi-complète, le diastéréo-contrôle de la réaction est quasi-totale (% *cis* $\leq$ 5%). Un meilleur rendement est obtenu à 40°C (99 %) **(Tableau 28, ligne 2)** qu'à température ambiante (69%) **(Tableau 28, ligne 1)** pour la cyclopropanation du styrène. Le chauffage à 40 °C n'a eu aucun effet sur l'induction asymétrique puisque le même excès énantiomérique est obtenu dans les deux cas.

Tableau 28. Cyclopropanation asymétrique du styrène et de ses dérivés avec le diazométhylphosphonate de diisopropyle (21) catalysée par 9Fe(Cl).

	Substrat	T (°C)	Rendt (%)[a]	Trans/cis (ratio)[b]	ee_{trans}[c,d]	ee_{cis}[b]
1		20	69	98/2	84	33
2		40	99	97/3	84	32
3		40	99	98/2	74	33
4		40	97	99/1	80	9
5		40	96	98/2	84	29
6		40	97	95/5	84	29
7[e]		40	99	98/2	0	0

Conditions: les réactifs (**9FeCl**/dithionite/**21**/substrat) dans une proportion molaire de 1:20:20:100 sont mis à réagir dans un mélange CH_2Cl_2/H_2O (50/50) pendant 1 h. [a]Rendement du produit isolé. [b]Déterminé par GC chirale.[c]Déterminé par HPLC chirale. [d]Configuration absolue indéterminée. [e]**FeTPP(Cl)** est utilisé comme catalyseur.

Le fer s'est montré beaucoup plus réactif que le ruthénium : 1 heure a été suffisante pour obtenir les cyclopropanes avec un rendement ≥ 96% tandis que les réactions avec le ruthénium procèdent très lentement (TOF = $1{,}15*10^{-3}$) (48h).[283-284,286] Les excès énantiomériques sont légèrement moins élevés avec le fer qu'avec le ruthénium (84% et 90%[284] respectivement). Cette légère différence a déjà été observée dans le cas des réactions de cyclopropanation des oléfines avec les diazocétones.[196]

4. Application de la réaction d'insertion N-H : bio-conjugaison régiosélective de l'insuline.

L'insuline nécessaire à la régulation de la glycémie est la seule hormone hypoglycémiante dans l'organisme vivant. Elle est secrétée par les cellules β des Ilots de Langerhans du pancréas. Cette hormone baisse le taux de glucose dans le sang en cas d'hyperglycémie en stimulant la synthèse de glycogène dans le foie et des lipides dans les tissus adipeux. La structure primaire de l'insuline **(Figure 46)** est formée de deux chaînes A (21 acides aminés) et B (30 acides aminés) réunies par deux ponts disulfures inter-chaînes qui relient les cystéines A7 et A20 de la chaîne A à leurs homologues B7 et B19 de la chaîne B. On retrouve aussi un pont intra-chaîne dans la chaîne A qui relie les deux cystéines 6 et 11. Son poids moléculaire est de 5808 Da. Pour traiter les personnes diabétiques, souffrant d'un diabète insulinodépendant, l'injection de l'insuline est nécessaire. Etant donné son rôle physiologique indispensable et son importance dans le domaine pharmaceutique, de nombreuses modifications[287] ont été effectuées notamment par génie génétique. Ces modifications ont pour objet de modifier sa structure pour adapter sa cinétique d'action à chaque cas et pour maintenir un taux de glycémie stable.

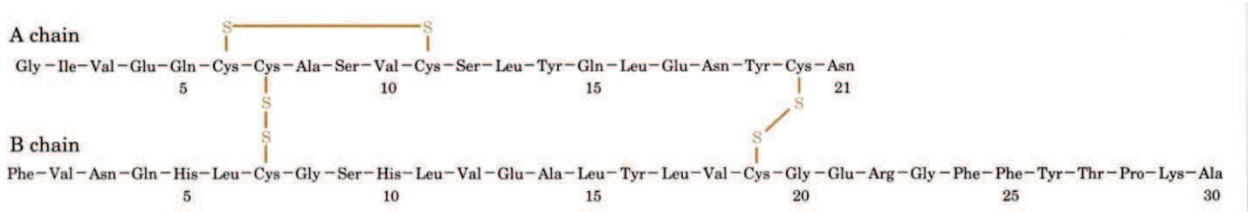


Figure 46. Structure primaire de l'insuline bovine.

En 2010, Che *et al.*[88i] ont décrit le seul exemple connu d'une réaction de transfert de carbènes catalysée par une métalloporphyrine dans les liaisons N-H terminales des protéines. La réaction avec l'insuline est effectuée dans un tampon phosphate (PBS pH 7,4) comme solvant en utilisant le dioxane comme co-solvant, à 37 °C en présence de 1,1 équivalent du composé diazo. Un équivalent de la porphyrine de ruthénium comme catalyseur a été nécessaire pour réaliser une conversion de 54%, dont 6% de double modification. Le rendement est estimé par MALDI-TOF. Cependant, le nombre de produits obtenus ainsi que les sites de modifications effectuées n'ont pas été déterminés.

Dans cette partie nous allons présenter l'application de la réaction d'insertion N-H de différents diazos synthétisés pour la bio-conjugaison régiosélective de l'insuline.

A notre connaissance aucune réaction de bio-conjugaison de protéines n'a été décrite à ce jour en utilisant une porphyrine de fer comme catalyseur. Cette réaction sera développée en utilisant la porphyrine de fer hydrosoluble FeTPPS(Cl). La réactivité de cette dernière sera ensuite comparée avec celle de ruthénium RuTPPS(CO). L'insuline bovine qui diffère de l'insuline humaine par 3 acides aminés sera utilisée comme modèle. Une alanine et une valine, respectivement en position 8 et 10 de la chaîne A, remplacent la thréonine et l'isoleucine. L'acide aminé 30 de la chaîne B est une alanine au lieu d'une thréonine.[288]

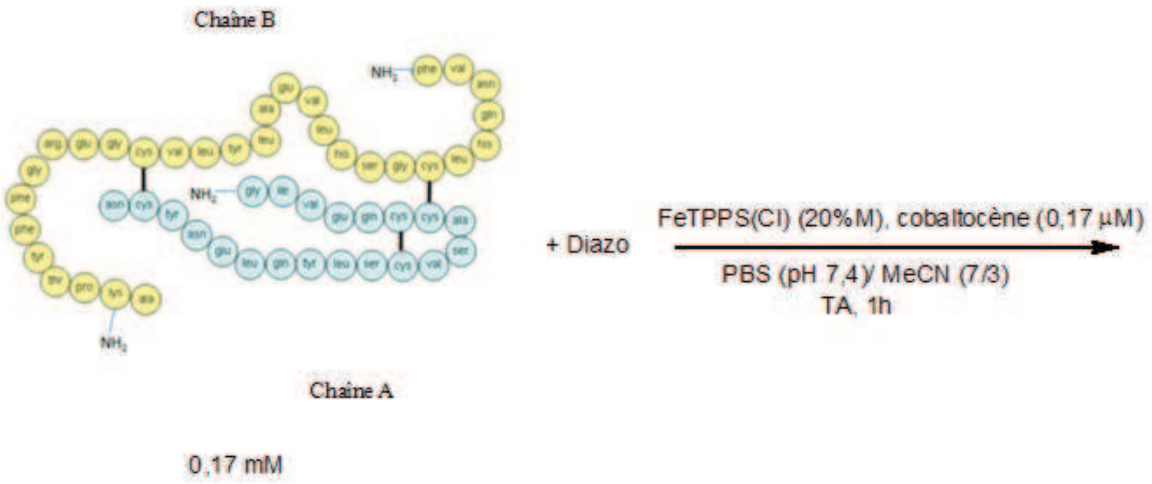


Schéma 67. Réaction de l'insuline bovine avec les réactifs diazos catalysée par FeTPPS(Cl).

La réaction avec les deux métalloporphyrines est effectuée dans un mélange PBS pH 7,4/MeCN (7/3) pour une meilleure solubilité de la protéine. Dans le cas de la réaction catalysée par TPPSRuCO, 1 équivalent de ce dernier et 6 équivalents du diazoacétate d'éthyle ont été nécessaire pour réaliser une modification avec 65% de conversion dont 10% de double-insertion **(Tableau 29, ligne 1)**. La diminution de la quantité du catalyseur à 0,2 équivalent conduit à un taux de conversion moins élevé (14%) **(Tableau 29, ligne 2).**

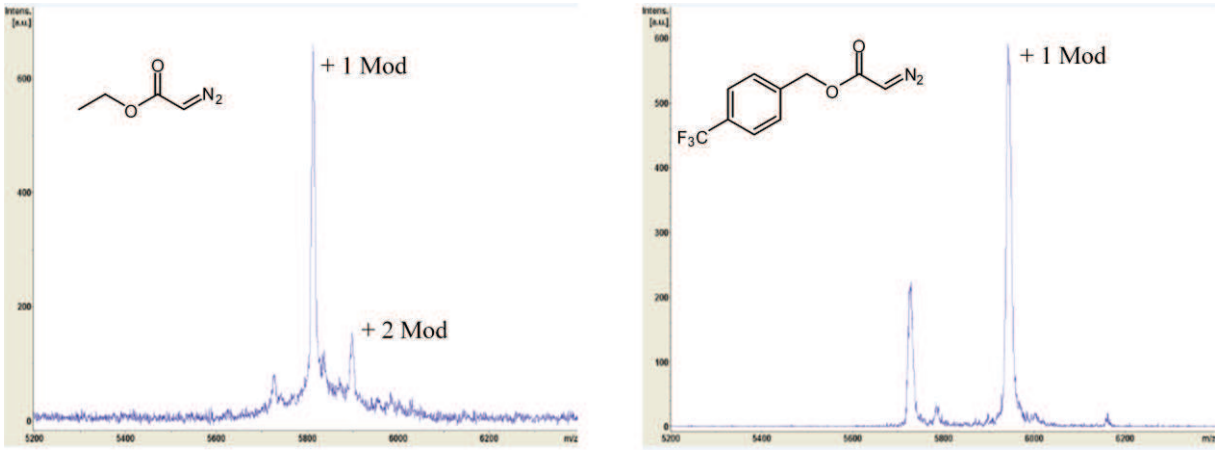
Tableau 29. Bio-cojugaison de l'insuline.

	Catalyseur	Diazo	Conversion (%)[a]	Mono : double Ratio (%)[a]
1	RuTPPS(CO) (0,17 mM)	EDA (1 mM)	65	90 : 10
2	RuTPPS(CO) (0,034 mM)	EDA (1 mM)	14	97 : 3
3[b]	FeTPPS(Cl) (0,034 mM)	EDA (0,25 mM)	90	90 : 10
4[b]	FeTPPS(Cl) (0,034 mM)	**20** (0,25 mM)	traces	
5[b]	FeTPPS(Cl) (0,034 mM)	**19** (0,25 mM)	75	98 : 2
6[b]	FeTPPS(Cl) (0,034 mM)	DAMP (0,25 mM)	traces	
7[b]	FeTPPS(Cl) (0,17 mM)	DAMP (0,25 mM)	20	100 : 0

Conditions : les réactifs : insuline (0,17 mM):diazo:catalyseur sont mis à réagir dans un mélange (PBS pH 7,4/MeCN) (7/3) à température ambiante pendant 1 heure. [a]Estimés par MALDI-TOF, [b]Dix équivalents de cobaltocène relativement au catalyseur sont ajoutés.

Dans le cas du fer, la réaction **(Schéma 67)** effectuée dans les mêmes conditions que dans le cas du ruthénium ne donne aucune modification. L'emploi d'un réducteur s'est avéré nécessaire. Le dithionite de sodium,[289] réducteur parfaitement soluble dans l'eau, est testé dans un premier temps. L'insertion a pu être réalisée dans ces conditions mais cela s'accompagne par une réduction des ponts disulfures.[290]

En utilisant le cobaltocène comme réducteur, en présence de 1,5 équivalents de diazoacétate d'éthyle et 0,2 équivalent de FeTPPS(Cl), une modification de 90% dont 10% de double **(Tableau 29, ligne 3)** estimée par MALDI-TOF a pu être obtenue **(Figure 47, A).** Aucune réduction des ponts disulfures n'est observée dans ces conditions. Pour vérifier le site de modification observée, le produit est purifié après centrifugation par HPLC préparative, en utilisant comme éluant un gradient H_2O (0,1% TFA)/MeCN.



(A) (B)

Figure 47. Spectres MALDI-TOF de l'insuline modifiée par EDA (A) et par le diazo fluoré (B).

Les 3 sites susceptibles de modifications sont la fonction NH_2 terminale de la chaîne B correspondant à une phénylalanine (pKa = 9), la fonction NH_2 terminale de la chaîne A correspondant à une glycine (pKa = 9,7) et la fonction amine en position ε de la chaîne latérale de la lysine (B29) (pKa = 10,67).

Par spectroscopie RMN ^1H, **(Figure 48)** on observe l'apparition de pics correspondants au diazoacétate d'éthyle inséré, le triplet situé à 1,2 ppm correspondant au groupement CH_3 de la fonction ester éthylique a pu être observé. Le système AB, un signal caractéristique du groupement CH_2 de la liaison NH-CH_2 situé à 3,4 ppm, est également observé. Ce signal caractéristique des esters aminés modifiés à l'exception de celui obtenu avec l'ester de la glycine, est la signature d'une insertion dans la liaison N-H en position α d'un acide aminé ayant un carbone asymétrique. L'insertion est effectuée probablement dans la liaison N-H de la phénylalanine, l'acide aminé terminal de la chaîne B.

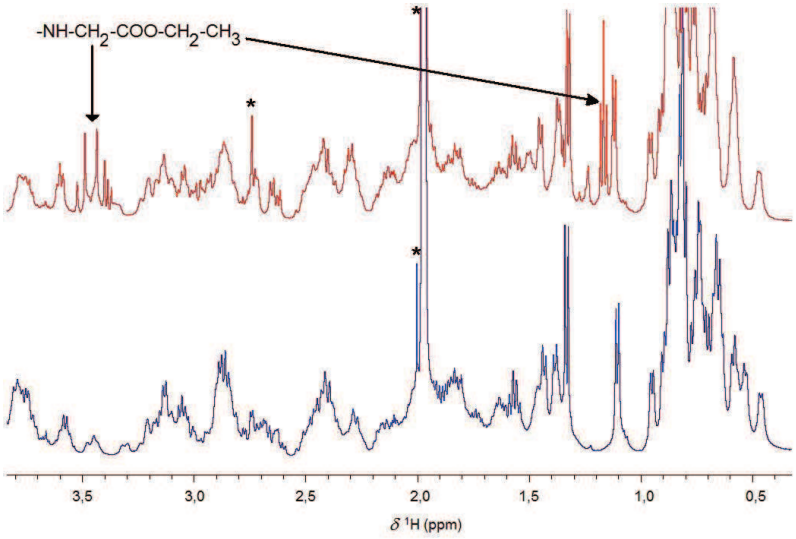


Figure 48. Spectre RMN ^{1}H de l'insuline modifiée par EDA (rouge) et de l'insuline non modifiée (bleu).

Pour confirmer le site d'insertion, l'insuline modifiée et celle non modifiée sont analysées par LC-MS/MS dont les spectres sont représentés dans la **figure 49**. Pour les fragments (GIVEK) du coté N-terminal de la chaîne A contenant la glycine (G) ayant une fonction NH_2 libre et (GERGFFYTPKA) du coté C-terminale de la chaîne B contenant une lysine (K), aucune différence en masse n'a été détectée entre les deux insulines. Par contre, une augmentation de masse de +86 Da a été observée pour le fragment (FVNQHL) du coté N-terminal de la chaîne B. La detection des ions monochargés générés à partir de ce même fragment **(Figure 49, A)** a permi d'identifier sans ambiguité le site unique de l'insertion du diazo : il s'agit de la phénylalanine en position N-terminale.

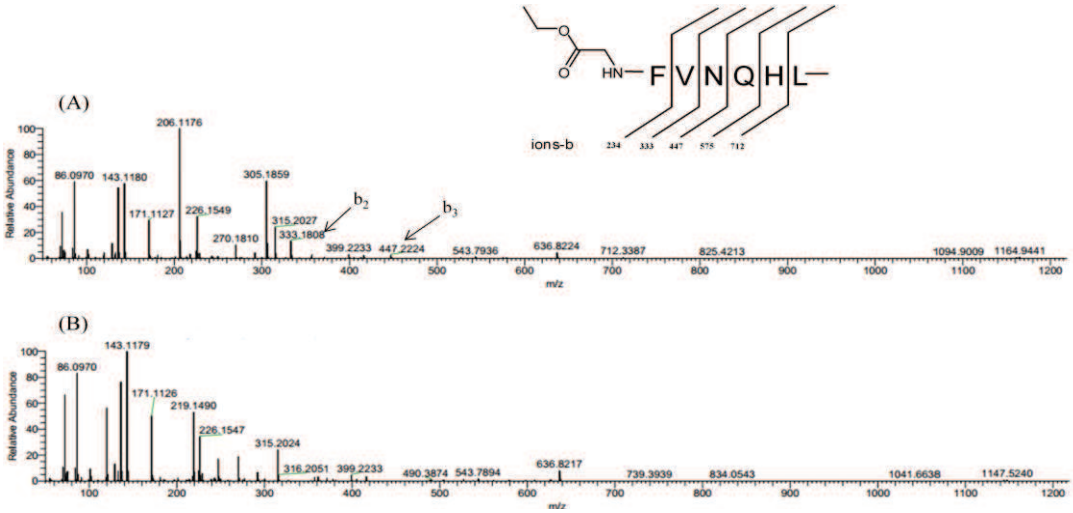


Figure 49. Spectres de masse (MS-MS) de l'insuline modifiée (A) et de l'insuline non modifiée (B)

Les diazos fluorés et soufrés ont aussi été testés dans les mêmes conditions que le diazoacétate d'éthyle. 75% de conversion estimée par MALDI-TOF est obtenu dans le cas du diazoester fluoré dont essentiellement (98%) de mono-modification **(Ligne 5, tableau 29)** tandis que le diazo soufré n'a donné aucune modification. Dans le cas du diazométhylphosphonate de diisopropyle, un équivalent de FeTPPS(Cl) a été nécessaire pour donner une conversion de 20% **(Tableau 29, lignes 6 et 7)**.

III. Discussion

A. Bilan

La modification par voie chimique d'une protéine peut constituer une méthode efficace et simple pour la modification régiosélectivite des protéines. Dans ce domaine la catalyse par les métaux de transition a fait l'objet d'un nombre important d'études,[9] offrant des effets bénéfiques sur la vitesse et la sélectivité de la réaction.[291] Adapter les différents paramètres d'une réaction catalytique dans les conditions les plus douces possibles, tout en maintenant une activité raisonnable du système, n'est pas toujours aisé. La fragilité structurale[229b] de ces biomolécules dans les conditions chimiques classiques est l'une des limitations dans ce domaine. La tendance des protéines à s'agréger[292] à concentration élevée, exige le travail dans des solutions très diluées (μM). L'homogénéité de la réaction catalytique devra palier en partie à cette difficulté. L'emploi de catalyseurs hydrosolubles est essentiel.[170] Parmi ces catalyseurs, les métalloporphyrines hydrosolubles ont trouvé leurs applications.[88i,186]

Le challenge essentiel dans ce type de réaction est la régiosélectivité, notamment lorsqu'il s'agit de cibler une fonction amine terminale au sein d'une protéine. Dans la plupart des cas, des réactions secondaires avec les groupements ε-NH_2 des lysines peuvent avoir lieu,[180] altérant ainsi la reconnaissance de la protéine modifiée par les récepteurs spécifiques. Le pH de la réaction, l'accessibilité du site à modifier au solvant (H_2O) et aux réactifs et l'emploi d'un complexe organométallique peut jouer un rôle crucial pour un meilleur ciblage d'un site préférentiel au sein de la protéine. L'emploi des métallo-peptides comme catalyseurs capables de reconnaître une séquence déterminée d'une protéine a constitué une bonne stratégie.[230e]

La réaction d'insertion de carbènes stabilisés par des métaux de transition dans les liaisons NH_2 terminales des protéines, catalysée par une porphyrine de ruthénium hydrosoluble, avait déjà été reportée.[88i] Dans ce chapitre nous avons voulu explorer la réactivité des porphyrines de fer hydrosolubles dans le cadre de la réaction d'insertion N-H de réactifs diazoesters et diazophosphonates en milieux aqueux. Par comparaison avec le ruthénium, le fer s'est montré plus réactif, les rendements sont plus élevés et les réactions se déroulent avec des vitesses plus importantes. Au contraire des systèmes employant le ruthénium ou d'autres métaux comme le cuivre ou le rhodium, nécessitant l'addition du diazo et du substrat progressivement pendant

la réaction pour éviter la formation du dimère ou l'empoisonnement du catalyseur,[88i,194-195,273,293] la réaction avec le fer ne nécessite pas ces précautions.

Le premier exemple de réactions d'insertion N-H et de cyclopropanation avec un diazophosphonate en utilisant le fer comme métal a également été décrit. Au contraire du rhodium qui s'est montré inefficace dans le cas de la réaction des diazophosphonates avec les amines aliphatiques, les complexes de fer peuvent conduire, en une seule étape, à des intermédiaires pour la synthèse de composés susceptibles d'applications anti-bactériennes ou comme inhibiteurs de métallo-enzymes.[294]

De plus, aucune réaction parasite d'insertion des diazos dans les liaisons O-H de l'eau n'est observée. Cette sélectivité a offert la possibilité de travailler dans l'eau sans le besoin d'utiliser un grand excès du composé diazo comme dans le cas des réactions effectuées avec le rhodium lors de la bio-conjugaison des protéines.[9]

Pour la réaction avec l'insuline, le fer s'est montré plus réactif que le ruthénium. Une fois réduit en fer(II), il est capable d'effectuer plusieurs cycles catalytiques. L'emploi de 0,2 équivalent de catalyseur de fer au lieu d'un équivalent nécessaire dans le cas du ruthénium a été suffisant pour effectuer la modification de l'insuline avec une bonne conversion (90%).

B. Mécanisme possible

A la différence des porphyrines de ruthénium qui sont connues pour réagir avec les composés diazos pour former des complexes carbéniques, eux-mêmes considérés comme les intermédiaires capables de transférer les carbènes dans les liaisons N-H dans un mécanisme concerté, le mécanisme avec les porphyrines de fer n'est pas complètement élucidé. Bien que les complexes carbéniques de fer résultant de la réaction entre les porphyrines de fer(III) et le diazoacétate d'éthyle aient été proposés comme intermédiaires, leur identification n'a jamais pu être démontrée. Seuls les complexes carbéniques issus de la réaction des porphyrines de fer(II) avec d'autres diazos stabilisés ont pu être détectés.[285a,295]

Le rôle du diazo ou des réducteurs mono-électroniques dans la réduction du fer(III) porphyrinique en fer (II)[7,295] ou le rôle des amines utilisées comme ligand axial pour favoriser le transfert des diazos lors de la réaction de cyclopropanation[265,285b] ou d'insertion N-H[171d] a déjà été proposé.

Quel que soit le diazo (EDA, diazoester soufré ou fluoré ou diazométhylphosphonate), les réactions d'insertion N-H dans les esters d'amines primaires ont pu être réalisées sans l'addition d'un réducteur, ce qui montre un rôle possible de la fonction amine des substrats dans le mécanisme de la réaction. Ainsi, dans le cas des amines secondaires, la réaction est très lente et l'addition d'un réducteur comme le dithionite est nécessaire. L'aniline, amine modèle pour ce type de couplage, a fait l'objet de plusieurs études mécanistiques avec les porphyrines de fer.[171b,171d] A la différence de plusieurs autres types d'amines, les amines aromatiques, y compris l'aniline, sont incapables de réduire le fer(III)Cl en fer(II). Les amines aliphatiques primaires et secondaires non-encombrées sont capables de réduire le fer des chloroporphyrines en formant des complexes bis(amine)Fe(II).[296] Dans le cas de l'insuline et des amines secondaires, la formation de tels complexes s'avère difficile, l'addition d'un réducteur est donc nécessaire.

Un mécanisme possible est représenté dans le **schéma 68**. Une fois réduit, le fer Fe^{II} **(1)** est suffisamment réactif pour attaquer le carbone en α du diazo pour former un complexe carbénique $(RNH_2)Fe^{II}$=CHCOOEt **(2)**, ce dernier est attaqué par l'amine du substrat pour former un ylure intermédiaire **(3)** suivi d'une migration du proton porté par l'azote au carbone adjacent pour donner le produit d'insertion. La compréhension d'un tel mécanisme requiert plus d'investigations, afin de caractériser certains intermédiaires.

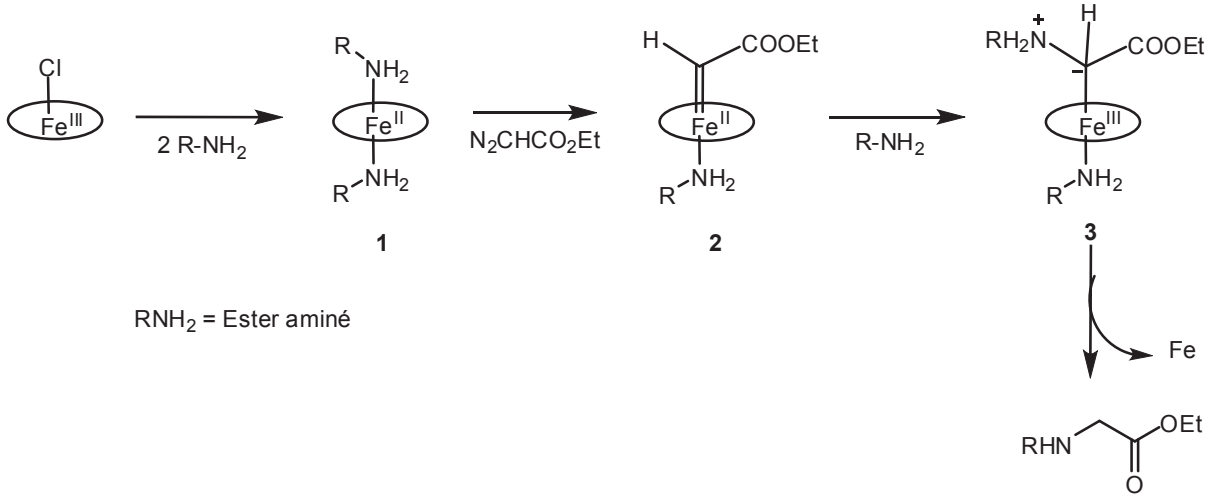


Schéma 68. Mécanisme possible pour la réaction d'insertion des diazoesters dans les liaisons N-H des esters aminés catalysée par les porphyrines de fer.[171b,171d]

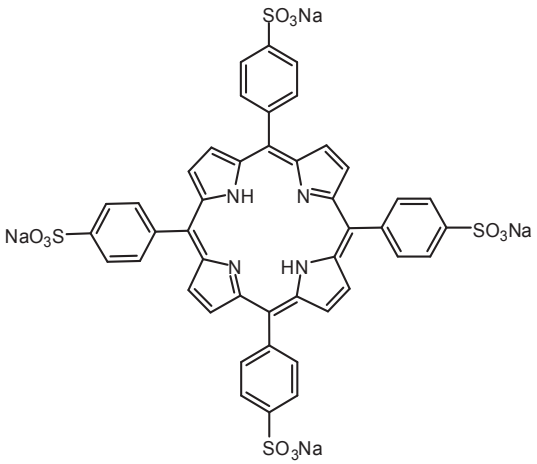
IV. Conclusion

Ce chapitre décrit le premier exemple d'une réaction de bio-conjugaison régiosélective catalysée par une porphyrine hydrosoluble de fer. Nous avons démontré également l'utilité de la réaction d'insertion N-H pour la synthèse des molécules ayant une activité biologique importante. Ce métal (Fe) est économique et moins toxique que les autres métaux. Il permet aussi de surmonter plusieurs limitations dans le domaine de la catalyse des réactions de transfert de carbènes. La synthèse de diazoesters plus élaborés, portant des groupements détectables par des méthodes spectroscopiques ou capables de moduler les propriétés physico-chimiques de l'insuline, représente une perspective intéressante.

V. Partie expérimentale

1. Synthèse de la tétraphénylporphyrine sulfonée et complexation

A. Sulfonation[297]



$C_{44}H_{26}N_4Na_4O_{12}S_4$

Masse molaire : 1022,92 g.mol^{-1}

Dans un ballon, la porphyrine H_2TPP (2 g, 3,25 mmol) est mise en solution dans 10 mL d'acide sulfurique concentré, la solution est chauffé à reflux pendant 5 heures. Le mélange est versé sur de la glace et neutralisé par ajout de petites quantités de carbonate de sodium jusqu'à obtention d'un pH 7 (solution passant d'une couleur verte à une couleur rouge). La solution est partiellement évaporée avant précipitation des sels à l'aide d'un mélange d'acétone et de méthanol (7/3). Après filtration et évaporation, le résidu violet est chromatographié sur résine d'exclusion de taille Sephadex G25 en éluant avec de l'eau.

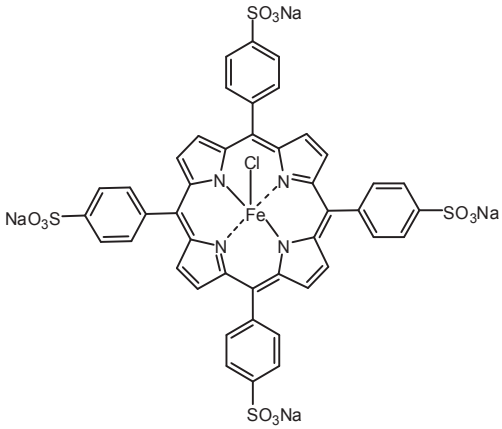
Rendement: 70%

RMN ^{1}H (MeOD, 500 MHz) : δ 8,90 (s large, 8H, *β* pyrrole); 8,32-7,20 (m, 16H, H_{Ar}).

UV-Visible (H_2O) λ_{max} 418 nm, 512 nm, 548 nm, 594 nm.

B. Complexation

Chloro{tétrasodium-5,10,15,20-tetrakis[4'-sulfonato-phényl]-porphyrin}Fer(III) (FeTPPS(Cl)) [116a,163,298]

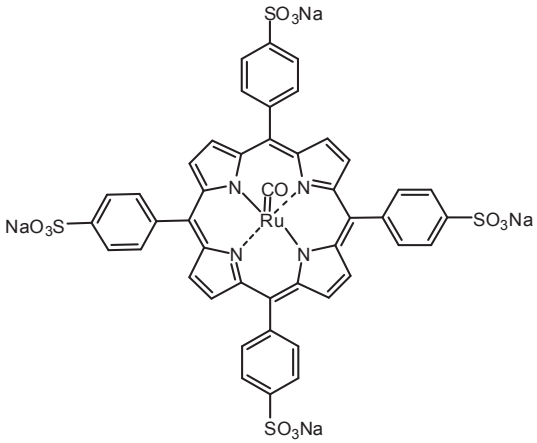


$C_{44}H_{24}ClFeN_4Na_4O_{12}S_4$
Masse molaire : 1112,20 g.mol^{-1}

Dans un tube de Schlenk, sous atmosphère inerte, la porphyrine H_2TPPS (50 mg, 0,048 mmol) est mise en solution dans 10 mL de DMF avant d'être portée à reflux. Après dissolution de la porphyrine, $FeCl_2$,$6H_2O$ (58 mg, 0,29 mmol, 6 équiv.) est additionné à la solution. Le chauffage est maintenu pendant une heure. L'insertion du fer est suivie par spectroscopie UV-Visible. Après évaporation du solvant, le complexe de fer (III) est repris dans une solution aqueuse à pH 4 (HCl) et est purifié par chromatographie sur une résine échangeuse d'ions cationiques (Dowex 50). Le complexe est ensuite précipité par addition d'acétone et séché sous pression réduite. Le spectre UV-Visible montre 3 bandes à 393, 528 et 680 nm.

Rendement = 55%

Carbonyl{tétrasodium-5,10,15,20-tetrakis[4'-sulfonato-phényl]-porphyrin}Ruthénium(II) (RuTPPS(CO))



$C_{45}H_{24}N_4Na_4O_{13}RuS_4$
Masse molaire : 1149,98 g.mol^{-1}

Dans un tube de Schlenk, sous atmosphère inerte, la porphyrine H_2TPPS (100 mg, 0,097 mmol) est mise en solution dans 40 mL de DMF et de 2,6-lutidine (93,47 µl, 0,81 mmol, 10 équiv.). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux avant d'additionner le triruthénium dodécacarbonyle (248 mg, 202 µmol) par petites fractions. Le chauffage est maintenu pendant 2 heures. L'insertion du ruthénium est suivie par spectroscopie UV-Visible. Après évaporation du solvant, le complexe de ruthénium est précipité dans l'éther et chromatographié sur résine d'exclusion de taille (Sephadex G25) en éluant avec de l'eau. Le spectre UV-Visible montre 2 bandes à 409 et 528 nm.

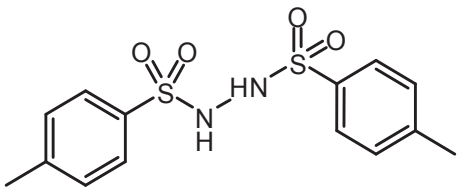
Rendement = 75%

RMN ^{1}H (D_2O, 500 MHz): 8,33-8,17 (m, 16H, H_{Ar}), δ 8,77 (s large, 8H, *β* pyrrole).

2. Synthèse des composés diazo

a) Diazoesters[256]

N,N'-ditosylhydrazine

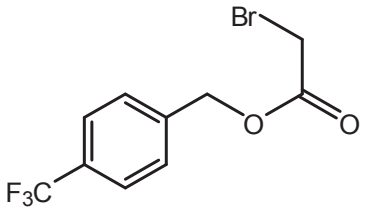


$C_{14}H_{16}N_2O_4S_2$
Masse molaire = 340,42 g.mol^{-1}

Dans un ballon de 250 mL, l'hydrazide de *p*-toluènesulfonyle (5,58 g, 30 mmol) et le chlorure de *p*-toluènesulfonyle (8,57 g, 45 mmol) sont introduits, suivis de 30 mL de CH_2Cl_2 anhydre. La suspension formée est mise sous agitation et la pyridine (3,6 mL, 45 mmol) est ajoutée goutte à goutte pendant une minute. Pendant l'addition, la solution devient homogène et sa couleur change en jaune. Un précipité blanc se forme après 3 minutes, la réaction est laissée ensuite sous agitation pendant 1,5 heures. L'éther (120 mL) et l'eau (10 mL) sont ajoutés et la solution est laissée sous agitation pendant 15 min à 0°C. Le précipité blanc formé est filtré sur Büchner et lavé avec 60 mL d'éther. Le solide obtenu est repris dans du méthanol (240 mL) et la solution est portée à l'ébullition. Après refroidissement à température ambiante, une partie du méthanol est évaporée (200 mL) au rotavapeur et le précipité formé est collecté sur Büchner et est lavé avec du méthanol froid (12 mL) et de l'éther (60 mL) pour donner un solide blanc.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz, ppm): δ 2,4 (s, 6H), δ 7,39 (d, J = 8,04, 4H), δ 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 4H), δ 9,58 (s, 2H).

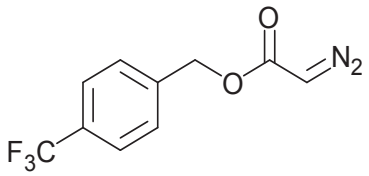
Bromoacétate de 4-(trifluorométhyl)benzyle



$C_{10}H_8BrF_3O_2$
Masse molaire : 297,07 g.mol^{-1}

L'alcool 4-trifluorométhylbenzylique (548 µL, 4,0 mmol) et le bicarbonate de sodium ($NaHCO_3$) (1,008 g, 12.0 mmol) sont dissous dans 20 mL d'acétonitrile. Ensuite, le bromure de bromoacétyle (524 µl, 6,0 mmol) est ajouté lentement à 0°C. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 15 minutes. Après l'addition de 10 mL d'H_2O, le produit est extrait au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution de saturée de NaCl puis séchées sur $MgSO_4$ et filtrées. Le solvant est éliminé au rotavapeur et le résidu formé est utilisé brut pour l'étape suivante.

Diazoacétate de 4-(trifluorométhyl)benzyle



19
$C_{10}H_7F_3N_2O_2$
Masse molaire : 244,17 g.mol^{-1}

Le bromoacétate de 4-trifluorométhylbenzyle et le N,N'-ditosylhydrazine (272,4 mg, 8,0 mmol) sont dissous dans 20 mL de THF. Après refroidissement à 0°C, le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) (3 mL, 20 mmol) est ajouté lentement et la solution est laissée sous agitation à température ambiante, pendant 10 minutes. Après l'addition d'une solution saturée de $NaHCO_3$, le produit est extrait 3 fois à l'éther, les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl, puis séchées sur $MgSO_4$ et filtrées. Après évaporation du solvant, le produit est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice pour donner une huile jaune.

Rendement : 90%

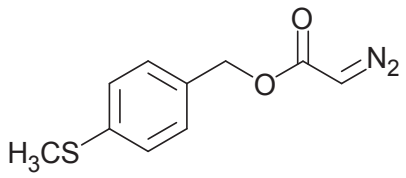
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm): δ 4,83 (s, 1H, $CH{=}N_2$), δ 5,25 (s, 2H, CH_2), δ 7,47 (d, J = 8,02 Hz, 2H), δ 7,63 (d, J = 8,02 Hz, 2H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, ppm): δ 46,52 ($CH{=}N_2$), δ 65,56 (CH_2), δ 124,12(q, $^{1}J_{CF}$ = 270,64 Hz, CF_3), δ 125,67 (q, $^{3}J_{CF}$ = 3,09 Hz, CH_{ph}), δ 128,23 (CH_{ph}), δ 130,55 (q, $^{2}J_{CF}$ = 32,33 Hz, C_q), δ 140,06 (C_q), δ 166,55 (C=O).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 376 MHz, ppm): δ -62,681.

HR-MS (m/z): masse calculée pour $C_{10}H_7N_2O_2F_3Na$ $[M+Na]^+$: 267,03573, trouvée: 267,0356 (0 ppm).

Diazoacétate de 4-(méthylthio)benzyle



20
$C_{10}H_{10}N_2O_2S$
Masse molaire : 222,26 g.mol^{-1}

Ce diazo est synthétisé en suivant le même mode opératoire que le diazo fluoré. Après purification, il est obtenu sous forme d'un solide jaune.

Rendement: 90%

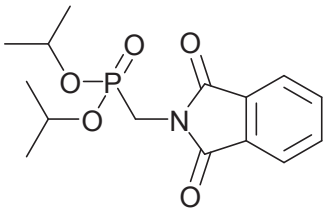
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm): δ 2,48 (s, 3H, SCH_3), δ 4,79 (s, 1H, $CH{=}N_2$), δ 5,16 (s, 2H, CH_2), δ 7,24 – 7,30 (m, 4H, H_{ph}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, ppm): δ 15,85 (SCH_3), δ 46,48 ($CH{=}N_2$), δ 66,28 (CH_2), δ 126,68 (2xCH_{ph}), δ 129,07 (2xCH_{ph}), δ 132,72 (C_q), δ 139,08 (C_q), δ 166,8 (C_q, C═O).

HR-MS (m/z): masse calculée pour $C_{10}H_{10}N_2O_2NaS$ $[M+Na]^+$: 245,03607, trouvée: 245,0361 (0 ppm).

b) Diazométhylphosphonate de diisopropyle[263,264]

Phtalimido-méhylphosphonate de diisopropyle



$C_{15}H_{20}NO_5P$
Masse molaire : 325,30 g.mol^{-1}

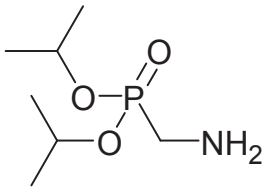
Le phosphite de diisopropyle (4,65 g, 28 mmol, 1 équiv.) en solution dans le THF (10 mL) est additionné à 0 °C sous atmosphère inerte à une suspension de NaH (60 %) (1,2 g, 1,1 équiv.) dans le THF (50 mL). Lorsque la déprotonation est terminée (1 heure), la bromométhylphtalimide (6,7 g, 28 mmol, 1 équiv.) en solution dans le THF (20 mL) est additionnée. Le mélange est chauffé au reflux du THF pendant 2 heures. La solution est ensuite agitée une nuit à température ambiante avant d'être hydrolysée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (10 %). Le produit est extrait au dichlorométhane, les phases organiques sont réunies puis séchées et filtrées. Le solvant est éliminé au rotavapeur et l'huile est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane).

Rendement = 40 %.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$, ppm) : δ 1,33 (2d superposés, J= 6,3 Hz, 12 H, 4xCH_3), δ 4,06 (d, J_{HP} = 11,7 Hz, 2H, PCH_2), δ 4,77 (oct, J_{HH} = J_{HP} = 6,1 Hz, 2H, CHOP), δ 7,3 (m , 4H, CH_{ph}).

RMN ^{31}P (101,2 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 18,2 (s).

Aminométhylphosphonate de diisopropyle



$C_7H_{18}NO_3P$
Masse molaire : 195,20 g.mol^{-1}

Le phtalimidophosphonate (8,9 g, 0,027 mol, 1 équiv.) est solubilisé dans 100 mL de méthanol puis l'hydrazine (sous forme d'hydrate, 2 équiv, 3 mL) est additionnée goutte à goutte. La solution est agitée à température ambiante pendant 15 heures (une nuit). Le mélange est ensuite porté à reflux deux heures, puis après refroidissement la solution trouble est filtrée, et le solvant est évaporé. L'excès d'hydrazine est éliminé sous pression réduite. Le produit est utilisé brut pour l'étape suivante.

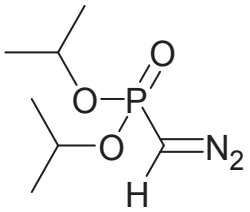
Rendement = 85%

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$, ppm) : δ 1,33 (2d superposés, J_{HH} = 6,2 Hz, 12H, 4xCH_3), δ 2,94 (d, J_{HP} = 10,1 Hz, 2H, PCH_2), δ 4,71 (oct, J_{HH} = J_{HP} = 6,3 Hz, 2H, CHOP).

RMN ^{31}P (101,2 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 26,9 (s).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 24,1 (d, J_{CP} = 7,1 Hz, 4xCH_3), δ 39,0 (d, J_{CP} = 147 Hz, PCH_2), δ 70,5 (d, J_{CP} = 6,64 Hz, 2xCHOP).

Diazométhylphosphonate de diisopropyle



21
$C_7H_{15}N_2O_3P$
Masse molaire : 206,18 g.mol^{-1}

L'aminométhylphosphonate de diisopropyle (3,7 g, 19 mmol) en solution dans le dichlorométhane (10 mL) est additionné à un mélange d'acide acétique (2,3 g, 2 équiv.) et d'eau (20 mL). L'ensemble du mélange est refroidi à -5 °C et une solution de $NaNO_2$ (1,8 g, 20,9 mmol, 1,1 équiv.) dans 6 mL d'eau est ajoutée lentement. La réaction est agitée 2 heures à une température comprise entre – 5°C et 0°C. Les phases organiques et aqueuses sont séparées. La phase aqueuse est extraite 2 fois au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées et filtrées puis le solvant est éliminé sous pression réduite. L'huile jaune intense est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice, (éluant : dichlorométhane).

Rendement = 89%.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$, ppm) : δ 1,34 et δ 1,36 (2d, J_{HH} = 6,1 Hz, 12H, 4xCH_3), δ 3,8 (d, J_{HP} = 11,1 Hz, 1H, PCH), δ 4,6-4,8 (m, 2H, 2xCHOP).

RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 16,62 (s).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 23,8 et δ 23,9 (2d, $^{3}J_{CP}$ = 4,2 Hz, 4xCH_3), δ 30,6 (d, $^{1}J_{CP}$ = 232,7 Hz, PCH), δ 71,5 (d, $^{2}J_{CP}$ = 5,4 Hz, 2xCHOP).

3. Réactions catalytiques

a) Diazoacétate d'éthyle

<u>Réaction d'insertion N-H catalysée par FeTPPS(Cl)</u>

Procédure générale : la porphyrine de fer (**FeTPPS(Cl)**) (2 mg, 1,8 µmol, 0,01 équiv.) est introduite dans un tube de Schlenk suivie de l'ester aminé sous forme de chlorydrate (à l'exception de l'ester méthylique de la tyrosine) (0,18 mmol, 1 équiv.), celui-ci est mis sous vide puis sous argon. Le solvant (2 mL d'une solution tampon bicarbonate pH 10) est ajouté ensuite à l'aide d'une seringue. Le diazoacétate d'éthyle (20,5 mg, 0,18 mmol, 1 équiv.) est ajouté en une seule fois dans le milieu réactionnel. La réaction est agitée pendant 15 minutes à température ambiante. Le produit est extrait 3 fois au dichlorométhane, séché sur $MgSO_4$ et purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice. Les rendements sont calculés en pesant les produits isolés. Le pourcentage des produits avec une double insertion est

déterminé par RMN ^{1}H. Les produits d'insertion mono- et bis- sont isolés et caractérisés par RMN ^{1}H, RMN ^{13}C et par spectrométrie de masse.

Réaction d'insertion N-H catalysée par FeTPP(Cl)

Procédure générale : la porphyrine de fer (**FeTPP(Cl)**) (1,3 mg, 1,8 µmol, 0,01 équiv) est introduite dans un tube de Schlenk suivie de l'ester aminé (0,18 mmol, 1 équiv.), celui-ci est mis sous vide puis sous argon. Le solvant (2 mL de CH_2Cl_2) est ajouté ensuite à l'aide d'une seringue, suivi de la triéthylamine (NEt_3) (0,27 mmol, 37,32 mg). Le diazoacétate d'éthyle (20,5 mg, 0,18 mmol, 1 équiv.) est ajouté à l'aide d'une seringue en une seule fois dans le milieu réactionnel. La réaction est laissée sous agitation pendant 2 minutes à température ambiante. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Reaction d'insertion N-H catalysée par RuTPPS(CO)

Procédure générale : la porphyrine de ruthénium (**RuTPPS(CO)**) (2,1 mg, 1,8 µmol, 0,01 équiv.) est introduite dans un tube de Schlenk, celui-ci est mis sous vide puis sous argon. Le solvant (2 mL d'une solution tampon bicarbonate pH 10) est ajouté ensuite à l'aide d'une seringue. L'ester aminé sous forme de chlorydrate (à l'exception de l'ester méthylique de la tyrosine) (0,18 mmol, 1 équiv.) et le diazoacétate d'éthyle (20,5 mg, 0,18 mmol, 1 équiv.), sont solubilisé dans 0,5 mL d'éthanol puis le mélange est ajouté progressivement pendant 4 heures. Après la fin de l'addition, la réaction est laissée sous agitation pendant 4 heures. Le produit est extrait 3 fois au dichlorométhane, séché sur $MgSO_4$ et purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

b) Diazoester fluoré et diazoester soufré

Réaction d'insertion N-H catalysée par FeTPPS(Cl)

Procédure générale : la porphyrine de fer (**FeTPPS(Cl)**) (2 mg, 1,8 µmol, 0,01 équiv.) est introduite dans un tube de Schlenk, celui-ci est mis sous vide puis sous argon. Le solvant (1 mL d'une solution tampon bicarbonate pH 10) est ajouté ensuite à l'aide d'une seringue. Le diazoester (0,18 mmol, 1 équiv.) et l'ester aminé (0,18 mmol, 1 équiv) dilués dans 1 mL de méthanol sont ajoutés ensuite en une seule fois dans le milieu réactionnel. La réaction est agitée pendant 15 minutes, à température ambiante. Le méthanol est évaporé, le produit est

extrait 3 fois au dichlorométhane, séché sur $MgSO_4$ et purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice. Les rendements sont calculés en pesant le produit isolé. Les produits sont caractérisés par RMN ^{1}H, RMN ^{13}C et RMN ^{19}F et par spectrométrie de masse.

Réaction d'insertion N-H catalysée par FeTPP(Cl)

Procédure générale : la porphyrine de fer (**FeTPP(Cl)**) (1,3 mg, 1,8 µmol, 0,01 équiv) est introduite dans un tube de Schlenk, celui-ci est mis sous vide puis sous argon. Le solvant (1,5 mL de CH_2Cl_2) est ajouté ensuite à l'aide d'une seringue. L'ester aminé (0,18 mmol, 1 équiv.), la triéthylamine (NEt_3) (0,27 mmol, 37,32 mg) et le diazoester (0,18 mmol, 1 équiv.), le tout dissous dans 0,5 ml de CH_2Cl_2 est ajouté à l'aide d'une seringue en une seule fois dans le milieu réactionnel. La réaction est laissée sous agitation pendant 2 minutes à température ambiante. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Réaction d'insertion N-H catalysée par RuTPPS(CO)

Procédure générale : la porphyrine de ruthénium (**RuTPPS(CO)**) (2,1 mg, 1,8 µmol, 0,01 équiv.) est introduite dans un tube de Schlenk, celui-ci est mis sous vide puis sous argon. Le solvant (1 mL d'une solution tampon bicarbonate pH 10) est ajouté ensuite à l'aide d'une seringue. L'ester aminé sous forme de chlorydrate (à l'exception de l'ester méthylique de la tyrosine) (0,18 mmol, 1 équiv.) et le diazoester (0,18 mmol, 1 équiv.), le tout étant solubilisé dans 1 mL de méthanol, sont ajoutés progressivement pendant 4 heures. La réaction est laissée sous agitation pendant 4 heures à température ambiante. Le méthanol est évaporé, le produit est extrait 3 fois au dichlorométhane, séché sur $MgSO_4$ et purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

c) Diazométhylphosphonate de diisopropyle

Réaction d'insertion N-H

Procédure générale : la porphyrine de fer (**FeTPPS(Cl)**) (2 mg, 1,8 µmol, 0,01 équiv.) est introduite dans un tube de Schlenk suivie de l'ester aminé (0,18 mmol, 1 équiv.), celui-ci est mis sous vide puis sous argon. Le solvant (1 mL d'une solution tampon bicarbonate pH 10) est ajouté ensuite à l'aide d'une seringue. Le diazophoshonate (37 mg, 0,18 mmol, 1 équiv.) dilué dans 1 mL de méthanol est ajouté ensuite en une seule fois dans le milieu réactionnel.

La réaction est laissée sous agitation pendant une heure à température ambiante. Le méthanol est évaporé, le produit est extrait 3 fois au dichlorométhane, séché sur $MgSO_4$ et purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice. Les rendements sont calculés en pesant le produit isolé. Les produits sont caractérisés par RMN ^{1}H, RMN ^{13}C, RMN ^{31}P et par spectrométrie de masse.

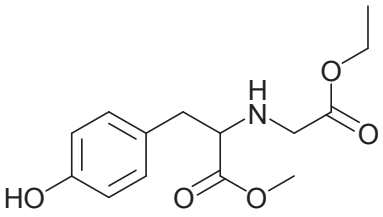
Réaction de cyclopropanation

Procédure générale : la porphyrine de fer (**9Fe(Cl)**) (2,2 mg, 1,8 µmol, 0,01 équiv.), est introduite dans un tube de Schlenk, celui-ci est mis sous vide puis sous argon, le solvant (1 mL de CH_2Cl_2) distillé et bien dégazé est ajouté. Ensuite, une solution de dithionite de sodium (6 mg, 0,2 équiv.) préparée dans 1 mL d'H_2O distillée et bien dégazée est ajoutée suivie de l'alcène (0,18 mmol, 1 équiv.) et du diazophosphonate (7,4 mg, 36 µmol, 0,2 équiv.). La réaction est agitée pendant une heure à 40°C. Le méthanol est évaporé, le produit est extrait 3 fois au dichlorométhane, séché sur $MgSO_4$ et purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice. Les rendements sont calculés en pesant le produit isolé. La proportion des deux diastéréoisomères ainsi que l'excès énantiomérique du cyclopropane ayant une configuration *cis* sont déterminés par GC chirale. L'excès énantiomérique du cyclopropane ayant une configuration *trans* est déterminé par HPLC chirale.

4. Caractérisation des produits d'insertion N-H

a) Les produits d'insertion du diazoacétate d'éthyle avec les esters aminés

2-(2-éthoxy-2-oxoéthylamino)-3-(4-hydroxyphényl)propanoate de méthyle



24
$C_{14}H_{19}NO_5$
Masse molaire : 281,30 g.mol^{-1}

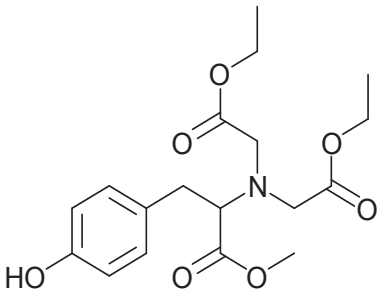
Aspect : huile jaune

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CH_3), δ 2,88-2,98 (m, 2H, CH_2), δ 3,37 (sys AB, J = 17 Hz, 2 H, CH_2), δ 3,57 (t, 6,8 Hz, 1H, *CH), δ 3,67 (s, 3 H, OCH_3), δ 4,14 (q, 7,2 Hz, 2 H, CH_2), δ 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, CH), δ 7,02 (d, 8,5 Hz, 2 H, CH).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 14,13 (CH_3 (CO_2Et)), δ 38,56 (CH_2Ph), δ 49,11 (CH_2NH), δ 51,92 (CH_3 (CO_2Me)), δ 61,02 (CH_2 (CO_2Et)), δ 62,23 (*CH), δ 115,51 (CH, Ph), δ 128,33 (Cq, CH_2Ph), δ 130,32 (CH, Ph), δ 154,9 (Cq (PhOH)), δ 171,75 (Cq (CO_2Et)), δ 174,22 (Cq (CO_2Me)).

HR-MS (m/z): masse calculée pour $C_{14}H_{19}NO_5Na$ $[M+Na]^+$: 304,29, trouvée: 304,11(3 ppm)

2,2'-(3-(4-hydroxyphényl)-1-méthoxy-1-oxopropan-2-ylazanediyl)diacétate d'éthyle



28
$C_{18}H_{25}NO_7$
Masse molaire : 367,39 g.mol^{-1}

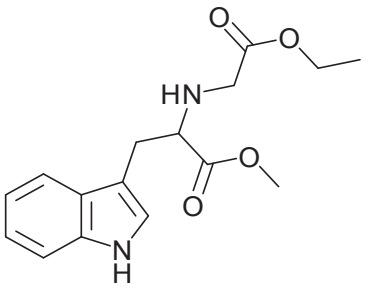
Aspect : huile jaune

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 6H, 2xCH_3), δ 2,91-2,99 (m, 2H, CH_2), δ 3,57 (s, 3H, OCH_3), 3,63 (t, 6,8 Hz, 1H, *CH), 3,71 (s, 4 H, 2xCH_2), δ 4,14 (q, 7,2 Hz, 2H, CH_2), δ 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H, CH), δ 7,02 (d, 8,5 Hz, 2H, CH).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 14,32 (CH_3 (CO_2Et)), δ 36,37 (CH_2Ph), δ 51,50 (CH_3 (CO_2Me)), δ 52,85 (CH_2N), δ 60,82 (CH_2 (CO_2Et)), δ 67,12 (*CH), δ 115,38 (CH, Ph), δ 129,34 (Cq, CH_2Ph), δ 130,48 (CH, Ph), δ 154,56 (Cq (PhOH)), δ 171,60 (Cq (CO_2Et)), δ 172,47 (Cq (CO_2Me).

HR-MS (m/s): masse calculée pour $C_{18}H_{25}NO_7Na$ $[M+Na]^+$: 390,15287, trouvée: 390,1528. (0 ppm).

2-(2-éthoxy-2-oxoéthylamino)-3-(1*H*-indol-3-yl)propanoate de méthyle



22

$C_{16}H_{20}N_2O_4$

Masse molaire : 304,34 g.mol^{-1}

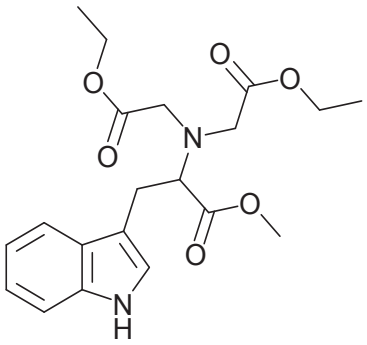
Aspect : huile jaune

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 6H, CH_3), δ 3,12-3,27 (m, 2H, CH_2), δ 3,39 (sys AB, J = 17 Hz, 2H, CH_2), 3, 66 (s, 3 H, OCH_3), 3,70 (t, 6,1 Hz, 1H, *CH), δ 4,10 (q, 7,1 Hz, 2H, CH_2), δ 7,08-7,13 (m, 2H, CH), 7,18 (t, J = 7,3 Hz, 1H, CH), 7,34 (d, J = 8 Hz, 1H, CH), 7,6 (d, J = 7,8 Hz, 1H, CH), δ 8,19 (s, 1H, NH (indole)).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 14,25 ($CH_3(CO_2Et)$), δ 29,27 (CH_2Ph), δ 49,40 (CH_2N), δ 52,04 (CH_3 (CO_2Me)), δ 60,97 (CH_2 (CO_2Et)), δ 61,32 (*CH), δ 111,03 (Cq), δ 111,32 (CH), δ 118,83 (CH), δ 119,63 (CH), δ 122,27 (CH), δ 123,08 (CH), δ 127,54 (Cq), δ 136,35 (Cq), δ 171,78 (Cq (CO_2Et)), δ 174,52 (Cq (CO_2Me)).

HR-MS (m/s): masse calculée pour ($C_{16}H_{20}N_2O_4Na$) $[M+Na]^+$: 327,13208; trouvée : 327,1322.

2,2'-(3-(1*H*-indol-3-yl)-1-méthoxy-1-oxopropan-2-ylazanediyl)diacétate d'éthyle



26

$C_{20}H_{26}N_2O_6$

Masse molaire : 390,43 g.mol^{-1}

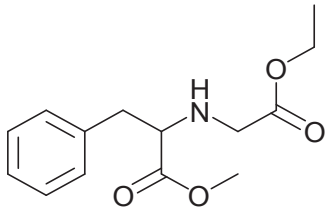
Aspect : huile jaune

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 6H, 2xCH_3), δ 3,13-3,28 (m, 2H, CH_2), δ 3,57 (s, 3H, OCH_3), 3,76 (s, 4H, 2xCH_2), 3,82 (t, 7,4 Hz ,1H, *CH), δ 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H, CH_2), δ 7,11 (t, J = 7,3 Hz, 1H, CH), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH), 7,33(d, J = 8 Hz, 1H, CH), 7,63(d, J = 7,8 Hz, 1H, CH), δ 7,99 (s, 1H, NH (indole)).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 14,34 (CH_3 (CO_2Et)), δ 26,58 (CH_2Ph), δ 51,45 (CH_3 (CO_2Me)), δ 52,78 (CH_2N), δ 60,73 (CH_2 (CO_2Et)), δ 65,62 (*CH), δ 111,16 (CH), δ 111,45 (Cq), δ 118.79 (CH), δ 119,51 (CH), δ 122,06 (CH), δ 123,15 (CH), δ 127,61 (Cq), δ 136,15 (Cq), δ 171,61 (Cq (CO_2Et)), δ 172,76 (Cq (CO_2Me)).

HR-MS (m/s): masse calculée pour ($C_{20}H_{26}N_2O_6$Na) $[M+Na]^+$: 413,16886; trouvée : 413,1701.

2-(2-éthoxy-2-oxoéthylamino)-3-phénylpropanoate méthyle



23
$C_{14}H_{19}NO_4$
Masse molaire : 265,30 g.mol^{-1}

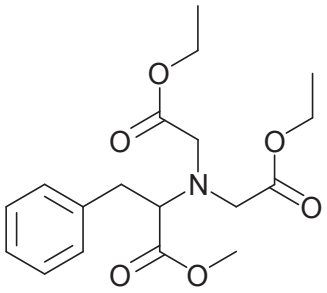
Aspect : huile jaune

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH_3), δ 2,94-3,05 (m, 2H, CH_2), δ 3,36 (sys AB, J = 17 Hz, 2H, CH_2NH), δ 3,60 (t, J = 6,7 Hz ,1H, $^*CH$), δ 3,66 (s, 3H, CH_3), δ 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2), δ 7,19-7,30 (m, 5H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 14,13 (CH_3 (CO_2Et)), δ 39,67 (CH_2Ph), δ 49,32 (CH_2NH), δ 51,85 (CH_3 (CO_2Me)), δ 60,99 (CH_2 (CO_2Et)), δ 62,31 ($^*CH$), δ 127 (CH, Ph), δ 128,65 (CH, Ph), δ 129,32 (CH, Ph), δ 137,04 (Cq ($PhCH_2$)), δ 171,72 (Cq (CO_2Et)), δ 174,21 (Cq (CO_2Me)).

HR-MS (m/s): masse calculée pour ($C_{14}H_{19}NO_4Na$) $[M+Na]^+$: 288,12118; trouvée: 288,1207 (2 ppm).

2,2'-(1-méthoxy-1-oxo-3-phénylpropan-2-ylazanediyl)diacétate d'éthyle



27
$C_{18}H_{25}NO_6$
Masse molaire : 351,39 g.mol^{-1}

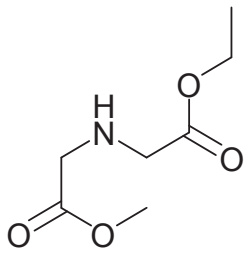
Aspect : huile jaune

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 6H, 2xCH_3), δ 2,99-3,08 (m, 2H, CH_2), δ 3,57 (s, 3H, CH_3), δ 3,66-3,7 (m, 1H, *CH), δ 3,72 (s, 4H, 2xCH_2), δ 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 4H, 2xCH_2), δ 7,17-7,27 (m, 5H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 14,34 (CH_3 (CO_2Et)), δ 37,28 (CH_2Ph), δ 52,87 (CH_2NH), δ 51,46 (CH_3 (CO_2Me)), δ 60,75 (CH_2 (CO_2Et)), δ 66,9 (*CH), δ 126,69 (CH, Ph), δ 128,50 (CH, Ph), δ 129,37 (CH, Ph), δ 137,50 (Cq ($PhCH_2$)), δ 171,48 (Cq (CO_2Et)), δ 172,26 (Cq (CO_2Me)).

HR-MS (m/s): masse calculée pour ($C_{18}H_{25}NO_6Na$) $[M+Na]^+$: 374,15796; trouvée: 374,1590 (3 ppm)

2-(2-méthoxy-2-oxoéthylamino)acétate d'éthyle



25
$C_7H_{13}NO_4$
Masse molaire : 175,18 g.mol^{-1}

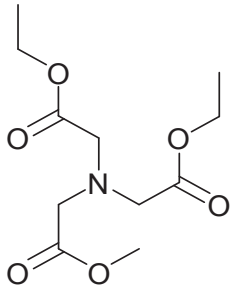
Aspect : huile jaune

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm : δ 1,25 (t, J = 7,13 Hz, 3H, CH_3), δ 3,44 (s, 2H, CH_2), δ 3,46 (s, 2H, CH_2 (CH_2NH)), δ 3,71 (s, 3H, CH_3 (CO_2Me)), δ 4,17 (q, J = 7,13 Hz, 2H, CH_2 (CO_2Et)).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 14,27 (CH_3 (CO_2Et)), δ 50,05 (CH_2), δ 50,23 (CH_2), δ 51,93 (CH_3), δ 60,95 (CH_2 (CO_2Et)), δ 171,83 (Cq (CO_2Et)), δ 172,30 (Cq (CO_2Me)).

HR-MS (m/s): masse calculée pour ($C_7H_{13}NO_4Na$) $[M+Na]^+$: 198,07423; trouvée: 198,0748 (3 ppm).

2,2'-(2-méthoxy-2-oxoéthylazanediyl)diacétate d'éthyle



29
$C_{11}H_{19}NO_6$
Masse molaire : 261,27 g.mol^{-1}

Aspect : huile jaune

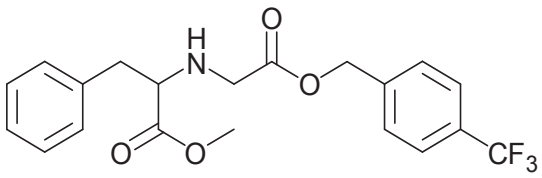
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH_3), δ 3,63 (s, 4H, 2xCH_2), δ 3,65 (s, 2H, CH_2), δ 3,69 (s, 3H, $CH_3(CO_2Me)$), δ 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H, $CH_2(CO_2Et)$).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, ppm): RMN ^{13}C, (500 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 14,31 (CH_3 (CO_2Et)), δ 51,81 (CH_3 (CO_2Me)), δ 55,10 (CH_2 (CH_2CO_2Me)), δ 55,29 ($NHCH_2$), δ 60,80 (CH_2 (CO_2Et)), δ 170,87 (Cq (CO_2Et)), δ 171,37 (Cq (CO_2Me)).

HR-MS (m/s): masse calculée pour ($C_{11}H_{19}NO_6Na$) $[M+Na]^+$: 284,11101; trouvée: 284,11111 (0 ppm).

b) Les produits d'insertion du diazoester fluoré avec l'aniline et les esters aminés

2-(2-oxo-2-(4-(trifluorométhyl)benzyloxy)éthylamino)-3-phénylpropanoate de méthyle



32
$C_{20}H_{20}F_3NO_4$
Masse molaire : 395,37 g.mol^{-1}

Aspect : huile jaune

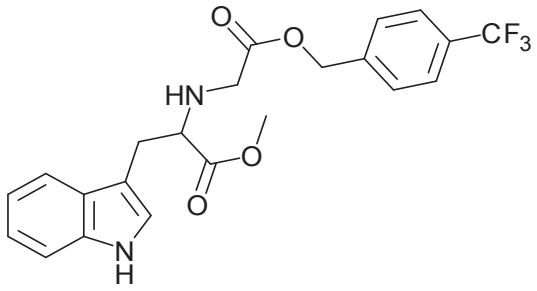
RMN ^{1}H (500MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 2,93–3,05 (m, 2H, CH_2), δ 3,42 (sys AB, J = 17,40 Hz, 2H, CH_2NH), δ 3,61 (t, J = 6,90 Hz, 1H, $^{*}CH$), δ 3,65 (s, 3H, OCH_3), δ 5,16 (s, 2H, OCH_2), δ 7,17–7,29 (m, 5H, H_{ph}), δ 7,42 (d, J = 8 Hz, 2H, H_{ph}), δ 7,60 (d, J = 8 Hz, 2H, H_{ph}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz, ppm): δ 39,67 (CH_2), δ 49,27 (CH_2), δ 51,99 (CH_3O), δ 62,23 (*CH), δ 65,71 (CH_2), δ 124,09 (q, $^{1}J_{CF}$ = 272,14 Hz, CF_3), δ 125,68 (q, $^{3}J_{CF}$ = 3,78 Hz, CH_{ph}), δ 127,04 (CH_{ph}), δ 128,40 (CH_{ph}), δ 128,66 (CH_{ph}), δ 129,31 (CH_{ph}), δ 130,66 (q, $^{2}J_{CF}$ = 32,57 Hz, C_q), δ 136,95 (C_q), δ 139,59 (C_q), δ 171,45 (C_q, $COOCH_2$), δ 174,13 (C_q, COOMe).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 376 MHz, ppm): δ -62,685 (s).

HR-MS (m/z): masse calculée pour ($C_{20}H_{20}F_3NO_4Na$) $[M+Na]^+$: 418,12421; trouvée: 418,1239 (1 ppm).

3-(1*H*-indol-3-yl)-2-(2-oxo-2-(4-(trifluorométhyl)benzyloxy)éthylamino)propanoate de méthyle



30
$C_{22}H_{21}F_3N_2O_4$
Masse molaire : 434,41 g.mol^{-1}

Aspect: huile jaune

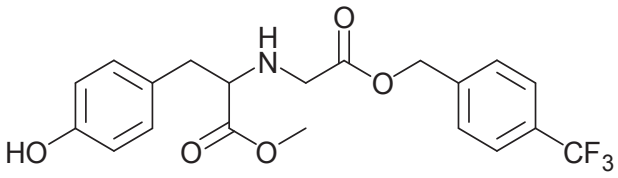
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 3,12–3,28 (m, 2H, CH_2), δ 3,48 (sys AB, J = 17,38 Hz, 2H, CH_2-NH), δ 3,66 (s, 3H, CH_3), δ 3,72 (t, J = 7,08 Hz, 1H, $^{*}CH$), δ 5,12 (sys AB, J = 6,82 Hz, 2H, CH_2Ph), δ 7,07 (d, J = 1,99 Hz, 1H, H_{indole}), δ 7,13 (t, J = 7,75 Hz, 1H, H_{indole}), δ 7,2 (t, J = 7,69 Hz, 1H, H_{indole}), δ 7,34 (d, J = 8,11 Hz, 1H, H_{indole}), δ 7,38 (d, J = 8,01 Hz, 2H, $H_{phényle}$), δ 7,59 (d, J = 8,01 Hz, 2H, $H_{phényle}$), δ 7,60 (d, J = 7,04 Hz, 1H, H_{indole}), δ 8,12 (s, 1H, NH_{indole}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, ppm): δ 29,27 (CH_2), δ 49,34 (CH_2), δ 52,05 (OCH_3), δ 61,26 ($^*CH$), δ 65,63 (CH_2), δ 110,86 (C_q), δ 111,37 (CHNH), δ 118,75 (CH_{ph}), δ 119,59 (CH_{ph}), δ 122,24 (CH_{ph}), 123,15 (CH_{ph}), 124,08 (q, $^1J_{CF}$ = 272,04 Hz, CF_3), δ 125,61 (q, $^3J_{CF}$ = 3,74 Hz, CH), δ 127,47 (C_q), δ 128,33 (CH_{ph}), δ 130,54 (q, $^2J_{CF}$ = 32,42, C_q), δ 136,36 (C_q), δ 139,57 (C_q), δ 171,54 (C_q, $COOCH_2$), δ 174,48 (C_q, COOMe).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 376 MHz, ppm): δ -62,632 (s).

HR-MS (m/z): masse calculée pour ($C_{22}H_{21}F_3N_2O_4Na$) $[M+Na]^+$: 457,13511; trouvée: 457,135 (0 ppm).

3-(4-hydroxyphényl)-2-(2-oxo-2-(4-(trifluorométhyl)benzyloxy)éthylamino)propanoate de méthyle



31
$C_{20}H_{20}F_3NO_5$
Masse molaire : 411,37 g.mol^{-1}

Aspect: huile jaune

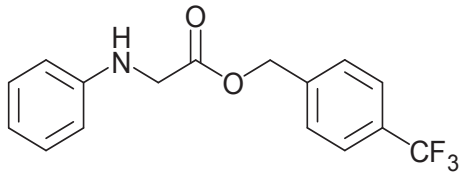
RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3, ppm): δ 2,87–2,96 (m, 2H, CH_2), δ 3,46 (sys AB, J = 17,4 Hz, 2H, CH_2NH), δ 3,59 (t, J = 6,60 Hz, 1H, $^*CH$), δ 3,67 (s, 3H, CH_3), δ 5,16 (s, 2H, CH_2OCO), δ 6,69 (d, J = 8,44, Hz, $2H_{PhOH}$), δ 7,0 (d, J = 8,44 Hz, $2H_{PhOH}$),), δ 7,4 (d, J = 8,1 Hz, $2H_{PhCF3}$), δ 7,6 (d, J = 8,1 Hz, $2H_{PhCF3}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, ppm): δ 38,59 (CH_2), δ 49,11 (CH_2), δ 52,1 (CH_3O), δ 62,23 (*CH), δ 65,84 (CH_2), δ 115,68 (CH_{ph}), δ 124,05 (q, $^1J_{CF}$ = 272,08 Hz, CF_3), δ 125,65 (q, $^3J_{CF}$ = 3,71 Hz, CH), δ 128,12 (C_q), δ 128,37 (CH_{ph}), δ 130,40 (CH_{ph}), δ 130,45 (q, $^2J_{CF}$ = 32,51 Hz, C_q), δ 139,42 (C_q), δ 155,15 (C_q), δ 171,56 (C_q, $COOCH_2$), δ 174,32 (C_q, COOMe).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 376 MHz, ppm): δ -62,668 (s).

HR-MS (m/z): masse calculée pour ($C_{20}H_{20}F_3NO_5Na$) $[M+Na]^+$: 434,11913, trouvée: 434,1187 (1 ppm).

2-(phénylamino)acétate de 4-(trifluorométhyl)benzyle



36
$C_{16}H_{14}F_3NO_2$
Masse molaire : 309,28 g.mol^{-1}

Aspect : huile jaune

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 4,00 (s, 2H, CH_2, ($NHCH_2$)), δ 5,26 (s, 2H, CH_2), δ 6,62 (d, J = 7,71 Hz, 2H, ortho-Ph), δ 6,77 (t, J = 7,34 Hz, 1H, para-Ph), δ 7,20 (t, 2H, J = 7,44 Hz, méta-Ph), δ 7,42 (d, J = 8,01 Hz, 2H, 2xCH_{ph}), δ 7,62 (d, J = 8,01 Hz, 2H, 2xCH_{ph}).

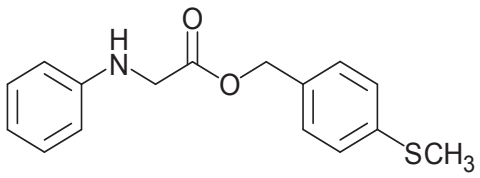
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, ppm): δ 46,02 (CH_2), δ 66,10 (CH_2), δ 113,19 (CH), δ 118,70 (CH), δ 124,07 (q, $^1J_{CF}$ = 272,17 Hz, CF_3), δ 125,72 (q, $^2J_{CF}$ = 3,72 Hz, CH), δ 128,41 (CH_{ph}), δ 129,50 (CH_{ph}), δ 130,73 (q, $^2J_{CF}$ = 32,53 Hz, C_q), δ 139,41 (C_q), δ 146,99 (C_q), δ 171,12 (C_q, $COOCH_2$).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 376 MHz, ppm): δ -62,682 (s).

HR-MS (m/z): masse calculée pour ($C_{16}H_{14}F_3NO_2Na$) $[M+Na]^+$: 332,08743, trouvée: 332,0873 (0 ppm).

c) Les produits d'insertion du diazoester soufré avec l'aniline et les esters aminés

2-(phénylamino)acétate de 4-(méthylthio)benzyle



37
$C_{16}H_{17}NO_2S$
Masse molaire : 287,38 g.mol^{-1}

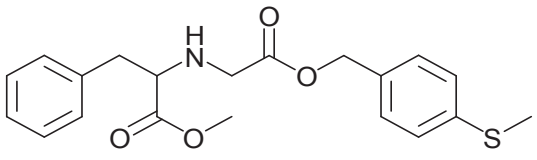
Aspect: solide jaune

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 2,38 (s, 3H, (SCH_3)), δ 3,83 (s, 2H, (CH_2) $NHCH_2$), δ 5,06 (s, 2H, CH_2-Ph), δ 6,50 (d, J = 7,69 Hz, 2H, ortho-Ph), δ 6,65 (t, J = 7,34 Hz, 1H, para-Ph), δ 7,08 (t, 2H, J = 7,42 Hz, ortho-Ph), δ 7,15 (sys AB, J = 8,65 Hz, 4H, 4xCH_{ph}).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, ppm): δ 15,71 (SCH_3), δ 45,98 (CH_2), δ 66,76 (CH_2), δ 113,11 (CH), δ 118,37 (CH), δ 126,57 (CH), δ 129,16 (CH), δ 129,40 (CH), δ 132,05 (C_q), δ 139,31 (C_q), δ 147,03 (C_q), δ 171,15 (C_q).

HR-MS (m/z): masse calculée pour ($C_{16}H_{17}NO_2SNa$) $[M+Na]^+$: 310,08777; trouvée: 310,0879 (0 ppm).

2-(2-(4-(méthylthio)benzyloxy)-2-oxoéthylamino)-3-phénylpropanoate de méthyle



35
$C_{20}H_{23}NO_4S$
Masse molaire : 373,47 g.mol^{-1}

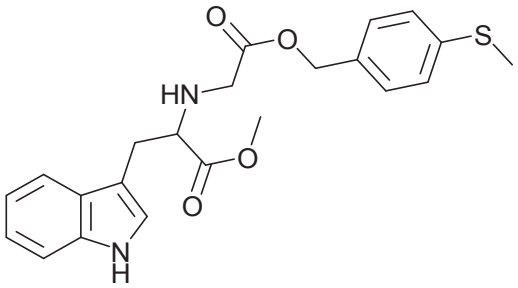
Aspect: solide jaune

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 2,5 (s, 3H, CH_3S), δ 2,96–3,08 (m, 2H, CH_2), δ 3,43 (sys AB, J = 16,34 Hz, 2H, CH_2NH), δ 3,64 (t, J = 6,81 Hz, 1H, $^{*}CH$), δ 3,67 (s, 3H, CH_3O), δ 5,1 (s, 2H, CH_2OCO), δ 7,2–7,31 (m, 9H, H_{ph}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, ppm): δ 15,78 (CH_3S), δ 39,57 (CH_2), δ 49,24 (CH_2), δ 51,89 (CH_3O), δ 62,17 ($^{*}CH$), δ 66,32 (CH_2), δ 123,90 (CH_{ph}), δ 126,60 (CH_{ph}), δ 126,94 (CH_{ph}), δ 128,58 (CH_{ph}), δ 129,120 (CH_{ph}), δ 129,26 (CH_{ph}), δ 132,26 (C_q), δ 136,94 (C_q), δ 139,13 (C_q), δ 171,52 (C_q, $COOCH_2$), δ 174,08 (C_q, COOMe).

HR-MS (m/z): masse calculée pour ($C_{20}H_{23}NO_4SNa$) $[M+Na]^+$: 396,12455; trouvée: 396,1248 (1 ppm).

3-(1*H*-indol-3-yl)-2-(2-(4-(méthylthio)benzyloxy)-2-oxoéthylamino)propanoate de méthyle



33
$C_{22}H_{24}N_2O_4S$
Masse molaire : 412,50 g.mol^{-1}

Aspect: huile jaune

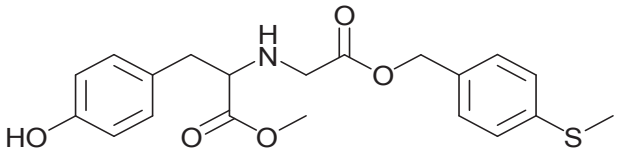
RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3, ppm): δ 2,47 (s, 3H, CH_3S), δ 3,15–3,27 (m, 2H, CH_2), δ 3,44 (sys AB, J = 16,35 Hz, 2H, CH_2NH), δ 3,64 (s, 3H, CH_3O), δ 3,69 (t, J = 6,08 Hz, 1H, $^{*}CH$), δ 5,03 (sys AB, J = 5,12 Hz, 2H, CH_2Ph), δ 7,09 (d, J = 2,02 Hz, 1H, H_{indole}), δ 7,12 (t, J = 7,78 Hz, 1H, H_{indole}), δ 7,18 (t, J = 7,29 Hz, 1H, H_{indole}), δ 7,24–7,28 (m, 4H, H_{PhSMe}), δ 7,35 (d, J = 8,03 Hz, 1H, H_{indole}), δ 7,6 (d, J = 7,84 Hz, 1H, H_{indole}), δ 8,07 (s, 1H, NH_{indole}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, ppm): δ 15,73 (CH_3S), δ 29,21 (CH_2), δ 49,35 (CH_2), δ 52,0 (CH_3O), δ 61,23 ($^{*}CH$), δ 66,29 (CH_2), δ 110,71 (C_q), δ 111,35 (CH), δ 118,69 (CH), δ119,48

(CH), δ 122,11 (CH), δ 123,19 (CH), δ 126,53 (CH), δ 127,43 (C_q), δ 129,1 (CH), δ 132,23 (C_q), δ 136,3 (C_q), δ 139,06 (C_q), δ 171,66 (C_q, $COOCH_2$), δ 174,48 (C_q, COOMe).

HR-MS (m/z): masse calculée pour ($C_{22}H_{24}N_2O_4SNa$) $[M+Na]^+$: 435,13545; trouvée: 435,1357 (1 ppm).

3-(4-hydroxyphényl)-2-(2-(4-(méthylthio)benzyloxy)-2-oxoéthylamino)propanoate de méthyle



34
$C_{20}H_{23}NO_5S$
Masse molaire : 389,47 g.mol^{-1}

Aspect: huile jaune

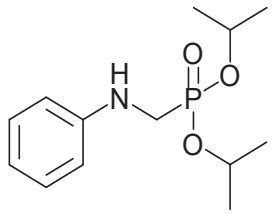
RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3, ppm): δ 2,51 (s, 3H, CH_3S), δ 2,9–3,02 (m, 2H, CH_2), δ 3,45 (ABsys, J = 16,48 Hz, 2H, CH_2NH), δ 3,61 (t, J = 6,72 Hz, 1H, $^*CH$), δ 3,7 (s, 3H, CH_3O), δ 5,10 (s, 2H, CH_2), δ 6,72 (d, J = 8,33 Hz, 2H, H_{PhOH}), δ 7,04 (d, J = 8,33 Hz, 2H, H_{PhOH}), δ 7,24–7,28 (m, 4H, H_{PhSMe}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, ppm): δ 15,73 (CH_3S), δ 38,59 (CH_2), δ 49,17 (CH_2), δ 52,05 (CH_3O), δ 62,24 ($^*CH$), δ 66,51 (CH_2), δ 115,65 (CH_{ph}), δ 126,57 (CH_{ph}), δ 128,13 (C_q), δ 129,14 (CH_{ph}), δ 130,37 (CH_{ph}), δ 132,1 (C_q), δ 139,14 (C_q), δ 155,13 (C_q), δ 171,68 (C_q, $COOCH_2$), δ 174,3 (C_q, COOMe).

HR-MS (m/z): masse calculée pour ($C_{20}H_{23}NO_5SNa$) $[M+Na]^+$: 412,11946; trouvée: 412,1195 (0 ppm).

d) Produit d'insertion du diazométhylphosphonate de diisopropyle avec l'aniline et les esters aminés

(phénylamino)méthylphosphonate de diisopropyle



41
$C_{13}H_{22}NO_3P$
Masse molaire : 271,29 g.mol^{-1}

Aspect : huile jaune

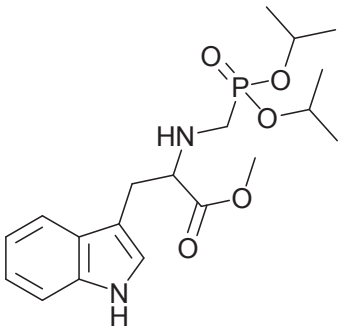
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1,32 (d, J = 6,2 Hz, 6H, 2xCH_3(isop)), δ 1,37 (d, J = 6,2 Hz, 6H, 2xCH_3(isop)), δ 3,46 (d, J_{HP} = 13,7 Hz, 2H, CH_2), δ 3,96 (s large, 1H, NH), δ 4,73-4,82 (oct, J_{HH} = J_{HP} = 6,3 Hz, 2H, CHOP), δ 6,68 (d, J = 7,8 Hz, 2H, H_{ph}), δ 6,77 (t, J = 7,3 Hz, 1H, H_{ph}), δ 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 2H, H_{ph}).

RMN ^{13}C, HMBC (125MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 23,94 (d, $^3J_{CP}$ = 4,7 Hz, 2xCH_3(isop)), δ 24,06 (d, $^3J_{CP}$ = 3,8 Hz, 2xCH_3(isop)), δ 41,03 (d, $^1J_{CP}$ = 156,13 Hz, $NHCH_2$), δ 71,18 (d, $^2J_{CP}$ = 6,72 Hz, 2xCHOP), δ 113,26 (CH ortho), δ 118,37 (CH para), δ 129,19 (CH (meta)), δ 147,67 (d, $^3J_{CP}$ = 3,8 Hz, C_q).

RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 22,68 (s).

HRMS (m/z): masse calculée pour $C_{13}H_{22}NO_3PNa$ $(M+Na)^+$: 294,1235; trouvée: 294,1236 (0 ppm).

2-((diisopropoxyphosphoryl)méthylamino)-3-(1*H*-indol-3-yl)propanoate de méthyle



38
$C_{19}H_{29}N_2O_5P$
Masse molaire : 396,42 g.mol^{-1}

Aspect : huile jaune

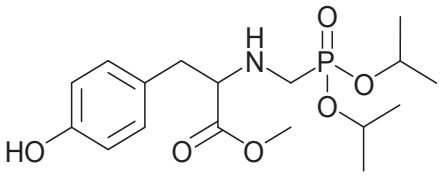
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1,22 (t, J = 6,44 Hz, 6H, 2xCH_3(isop), δ 1,26 (t, J = 6,59 Hz, 6H, 2xCH_3(isop)), δ 2,79 (t, J = 14,37 Hz, 1H, CH_2), δ 3,04 (t, J = 12,94 Hz, 1H, CH_2), δ 3,08-3,21 (m, 2H, CH_2 (tryp)), δ 3,63 (s, 3H, CH_3 (OCH_3)), δ 3,73 (t, J = 6,39 Hz, 1H, *CH), δ 4,6-4,7 (oct, $J_{HH} = J_{HP}$ = 6,3 Hz, 2H, CHOP), δ 6,99 (s, 1H, H_{indole}), δ 7,08 (t, 1H, 7,38 Hz, H_{indole}), δ 7,15 (t, 1H, J = 7,76 Hz, H_{indole}) δ 7,33 (d, 1H, J = 8,1 Hz, H_{indole}), δ 7,57 (d, 1H, 7,88 Hz, H_{indole}), δ 8,07 (s, 1H, NH_{indole}).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 23,96 (2d superposés, J = 5,09, 5,78 Hz, 2xCH_3 (isop)), δ 24,12 (d, J = 3,74 Hz, 2xCH_3 (isop)), δ 29,13 (CH_2, (tryptophane)), δ 44,47 (d, $^{1}J_{CP}$ = 158,17 Hz, $NHCH_2$), δ 51,86 (CH_3 (OCH_3), δ 62,82 (d, $^{3}J_{CP}$ = 15,44 Hz, *CH), δ 70,78 (d, ^{2}J = 1,8 Hz, CH (isop)), δ 70,94 (s, CH (isop)), δ 110,68 (Cq_{indole})), δ 111,38 (CH_{indole}), δ 118,71 (CH_{indole}), 119,35 (CH_{indole}), 121,95 (CH_{indole}), 123,20 (CH_{indole}), δ 127,54 (Cq_{indole}), δ 136,39 (Cq_{indole}), δ 174,55 (C_q (CO)).

RMN ^{31}P (162MHz, $CDCl_3$, ppm): 23,13 (s).

HR-MS (m/z): masse calculée pour ($C_{19}H_{29}N_2O_5NaP$) $[M+Na]^+$: 419,1711; trouvée: 419,1712 (0 ppm).

2-((diisopropoxyphosphoryl)méthylamino)-3-(4-hydroxyphényl)propanoate de méthyle



39
$C_{17}H_{28}NO_6P$
Masse molaire : 373,38 g.mol^{-1}

Aspect : huile jaune

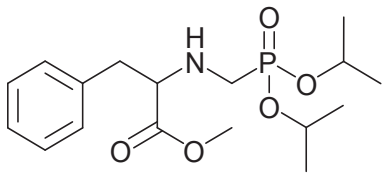
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1,22 (t, J = 5,81 Hz, 6H, CH_3(isop)), δ 1,26 (d, J = 6,18 Hz, 6H, CH_3(isop)), δ 2,74 (t, J = 14,38 Hz, 1H, CH_2), 2,77-2,93 (m, 2H, CH_2 (tyrosine)), δ 3,01 (t, J = 11,85 Hz, 1H, CH_2), δ 3,59 (t, J = 6,58 Hz, 1H, *CH), δ 3,65 (s, 3H, CH_3 (OCH_3)), δ 4,58-4,69 (oct, J_{HP} = J_{CP} = 6,01 Hz, 2H, CHOP), δ 6,74 (d, 2H, 8,33 Hz, $CH_{phényle}$), δ 6,96 (d, 2H, 8,33 Hz, $CH_{phényle}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 23,96 (2d superposés, $^{3}J_{CP}$ = 4,86 Hz, 2xCH_3(isop)), δ 24,1 (2d chevauchés, $^{3}J_{CP}$ = 3,63 Hz, 2xCH_3(isop)), δ 38,67 (CH_2 (tyrosine)), δ 44,32 (d, $^{1}J_{CP}$ = 160,04 Hz, $NHCH_2$), δ 51,86 (CH_3 (OCH_3)), δ 63,71 (d, $^{3}J_{CP}$ = 14,96 Hz, *CH), δ 71,42 (2d superposés, $^{2}J_{CP}$ = 6,84 Hz, 2xCH(isop)), δ 115,58 (CH_{ph}), δ 127,54 (Cq_{ph}), δ 130,24 (CH_{ph}), δ 156,1 (C_q (C─OH), δ 174,41 (C_q (COOMe)).

RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 22,93 (s)

HR-MS (m/z): masse calculée pour ($C_{17}H_{28}NO_6PNa$) $[M+Na]^+$: 396,1552; trouvée: 396,1553 (0 ppm).

2-((diisopropoxyphosphoryl)méthylamino)-3-phénylpropanoate de méthyle



40
$C_{17}H_{28}NO_5P$
Masse molaire : 357,38 g.mol^{-1}

Aspect : huile jaune

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1,24 (t, J = 7,16 Hz, 6H, 2xCH_3(isop)), δ 1,27-1,29 (m, 6H, CH_3(isop)), 2,76 (t, 1H, CH_2 ($NHCH_2$)), δ 2,89-3,02 (m, 2H, CH_2 (phénylalanine) + 1H,CH_2 ($NHCH_2$)), δ 3,64 (t, 6,77 Hz, 1H, *CH), δ 3,67 (s, 3H, CH_3 (OCH_3)), δ 4,61-4,70 (m, 2H, CH(isop), δ 7,17-7,28 (m, 5H, CH (phényle)).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 24,06 (2d superposés, $^{3}J_{CP}$ = 4,9 Hz, 2xCH_3(isop)), δ 24,2 (2d superposés, $^{3}J_{CP}$ = 2,57 Hz, 2xCH_3(isop)), δ 39,56 (CH_2 (phénylalanine)), δ 45,29 (CH_2, $NHCH_2$), δ 51,88 (CH_3 (OCH_3)), δ 63,66 (d, $^{3}J_{CP}$ = 15,42 Hz, *CH), δ 70,91 (2d superposés, $^{2}J_{CP}$ = 6,52, 6,93Hz, 2xCH(isop)), δ 126,88 (CH_{ph}), δ 128,56 (CH_{ph}), δ 129,36 (CH_{ph}), 137,23 (Cq_{ph}), δ 174,28 (Cq (COOMe)).

RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$, ppm): 22,73 (s).

HR-MS (m/z): masse calculée pour ($C_{17}H_{28}NO_5PNa$) [M+Na^{+}]: 380,16028; trouvée: 380,1598 (1 ppm).

5. Détermination des diastéréosélectivités et des énantiosélectivités des cyclopropanes

Les conditions de séparation et les temps de rétention de différents cyclopropanes sont résumés ci-dessous :

<u>Conditions de la chromatographie gazeuse</u>

Colonne GC-CP-Chiral-Dex, injecteur 200 °C (pulsed split mode), détécteur (FID à 220 °C), four : 120 °C (1 minute) puis de 120 °C à 200 °C (2,5 °C min^{-1}), pression : 15 psi.

Styrène + DMAP

GC : t_R (*cis*) = 23,76 min et 23,98 min; t_R (*trans*) = 25,65 min.

HPLC analytique t_R (-) = 7,1 min, t_R (+) = 10,73 min; (Lux-Cellulose-2, Hexane/éthanol (95/5), 1 mL/min, UV 254 nm et polarimètre)

4-méthoxystyrène + DMAP

GC : t_R (*Cis*) = 32,20 min et 35,95 min; t_R (*Trans*) = 35,95 min.

HPLC analytique t_R (-) = 9,45 min, t_R (+) = 12,59 min; (Lux-Cellulose-4, Hexane/éthanol (95/5), 1 mL/min, UV 254 nm et polarimètre).

4-Chlorostyrène + DMAP

GC : t_R (*Cis*) = 30,04 min; t_R (*Trans*) = 32,76 min et 32,99 min.

HPLC analytique t_R (-) = 5,75 min, t_R (+) = 7,16 min; (Lux-Cellulose-2, Hexane/éthanol (95/5), 1 mL/min, UV 254 nm et polarimètre).

4-Trifluorométhylstyrène + DMAP

GC : t_R (*Cis*) = 22,78 min et 22,92 min. t_R (*Trans*) = 25,29 min

HPLC analytique t_R (-) = 7,02 min, t_R (+) = 8,86 min; (Lux-Cellulose-2, Hexane/éthanol (95/5), 1 mL/min, UV 254 nm et polarimètre).

4-Méthylstyrène + DMAP

GC : t_R (*Cis*) = 26,38 min et 22,92min; t_R (*Trans*) = 29,47 min.

HPLC analytique t_R (-) = 6,32 min, t_R (+) = 8,27 min; (Lux-Cellulose-2, Hexane/éthanol (95/5), 1 mL/min, UV 254 nm et polarimètre).

6. Insuline

Réaction d'insertion

L'insuline (5 mg, 0,87 µmol, 1 équiv.) est introduite dans un tube de Schlenk suivie du catalyseur (TPPSFeCl) (0,2 mg, 0,17 µmol, 0,2 équiv.), celui-ci est mis sous vide puis sous argon. Le solvant (10 mL PBS pH 7,4 et 5 mL MeCN) est ajouté, la solution est bien dégazée avant d'être transférée dans un autre tube de Schlenk contenant le cobaltocène (0,32 mg, 1,7 µmol, 2 équiv.) mis sous argon. Ensuite, le diazo (1,3 µmol, 1,5 équiv.) dilué dans 10 µl de MeCN bien dégazé est ajouté à l'aide d'une seringue. La réaction est laissée sous agitation

pendant 1 heure. Le rendement est estimé par MALDI-TOF. Le produit ensuite est centrifugé et purifié par HPLC préparative puis lyophilisé pour donner une poudre blanche.

RMN ^{1}H (500 MHz)

Solvant : H_2O (0,1% TFA)/MeCN (70/30)

Conditions de la chromatographie liquide

Les analyses en phase liquide sont effectuées en collaboration avec Dr. Amor Mosbah, elles sont réalisées sur une HPLC Varian PrepStar 218, équipée d'un détecteur Waters 2996 Varian ProStar avec un système de double pompes Waters delta 600 et un injecteur automatique Waters 2707.

Colonne : Xbridge C18 BEH.

Méthode: (95/5) (Eau (0,1% TFA)/MeCN) (10 min), un gradient jusqu'à 60 % MeCN (40 min), un gradient jusqu'à 95% MeCN, (10 min), (5/95) (Eau (0,1% TFA)/MeCN) (5 min), (95/5) (Eau (0,1% TFA)/MeCN) (10 min); Débit : 10 mL/min, UV 280 nm.

Temps de rétention : t_R (insuline) = 30,54 min, t_R (insuline mono-modifiée) = 31,11 min, t_R (insuline doublement modifiée) = 31,61 min.

Conclusion Générale

Les travaux présentés dans ce mémoire de thèse s'inscrivent dans le cadre d'études de la réactivité des métalloporphyrines hydrosolubles dans le domaine de la catalyse des réactions d'oxydation asymétrique et de transfert de carbènes.

Dans la première partie, la possibilité de l'utilisation d'H_2O_2 comme oxydant en association avec des métalloporphyrines de fer et de manganèse dans des réactions d'oxydation asymétrique (époxydation, hydroxylation et sufoxydation) a été démontrée. La réactivité de ces systèmes porphyriniques associés à H_2O_2 peut servir de « modèle » de l'effet « shunt » des enzymes monooxygénases dérivées de la famille cytochrome P450. Cette partie a été introduite par la présentation de différents avantages d'H_2O_2 (Oxydant vert et économique), en comparaison avec les autres oxydants et de différentes difficultés (réaction de catalase et génération des radicaux $^{\bullet}OH$) rencontrées lors de son utilisation en catalyse asymétrique. Ensuite, les différents systèmes catalytiques chiraux non porphyriniques utilisant H_2O_2 comme oxydant ainsi que les systèmes catalytiques porphyriniques utilisant des oxydants autres que H_2O_2 pour réaliser des réactions d'oxydation asymétrique ont été présentés dans une revue bibliographique.

Les résultats obtenus selon le métal utilisé (Fe et Mn) ont été décrits. Les métalloporphyrines d'Halterman sulfonées utilisées pour réaliser ces réactions se sont montrées très efficaces. La résistance de ces métallopoprhyrines aux radicaux $^{\bullet}OH$, l'environnement chiral particulier qu'elles peuvent créer ainsi que leur solubilité dans l'eau et les solvants protiques, sont tous des facteurs qui ont permis le déroulement des réactions dans de bonnes conditions.

Dans le cadre de la réaction d'époxydation, le premier exemple efficace de la version asymétrique de cette réaction catalysée par une métalloporphyrine en présence d'H_2O_2 a été développé. L'influence de différents facteurs réactionnels (pH, $\%H_2O$, nombre d'équivalents d'H_2O_2 utilisé…) a été étudiée. Les excès énantiomériques ont été nettement plus élevés avec le fer (78%) qu'avec le manganèse (65%).

L'efficacité de ce système dans le cadre de la réaction de sulfoxydation asymétrique nous a permis d'étendre cette réaction à la synthèse de deux médicaments contenant une fonction sulfoxyde chirale, le Sulindac et le Modafinil. Dans ce domaine, la possibilité d'avoir un

accès direct au Sulindac optiquement actif à partir du sulfure correspondant avec un excès énantiomérique élevé (82%) en utilisant le catalyseur du fer a été décrit.

Des résultats très encourageants ont été obtenus dans le cadre de la réaction d'hydroxylation des liaisons C-H. Les excès énantiomériques s'élèvent à 57% dans certains cas. L'utilité de cette réaction dans sa version asymétrique ainsi que sa difficulté ont posé un vrai challenge pour les chimistes organiciens.

L'extension de la gamme des substrats de ces réactions surtout en hydroxylation et en sulfoxydation asymétrique constitue une perspective intéressante. Beaucoup d'autres médicaments contenant une fonction sulfoxyde chirale tels que l'Oméprazole représentent des candidats potentiels.

Dans la deuxième partie, la décomposition des réactifs diazo dans l'eau, catalysée par des métalloporphyrines de fer et de ruthénium hydrosolubles, a été étudiée. La réaction d'insertion N-H a été développée dans l'optique d'applications possibles de ce type de couplage pour la bio-conjugaison régiosélective des protéines. Dans un premier temps, nous avons présenté une revue bibliographique non exhaustive sur les différentes stratégies de bio-conjugaison par voie chimique et les différents réactifs utilisés dans ce domaine, y compris les métallo-carbènes.

L'insertion des réactifs diazoesters et diazophosphonates dans les liaisons N-H de plusieurs esters aminés comme modèles simples de protéines a été ensuite étudiée dans l'eau. Le fer a montré une grande efficacité. Il a permis de surmonter plusieurs limitations rencontrées souvent avec d'autres métaux comme le ruthénium ou le rhodium.

Une régiosélectivité quasi-complète a été observée lors de la réaction avec l'insuline. La modification de la fonction amine de l'acide aminé N-terminal de la chaîne B dans des conditions non dénaturantes a été confirmée par LC-MS/MS et estimée à 90%.

Après la mise au point de la méthode, la synthèse des dérivés diazos plus élaborés pour une bio-conjugaison plus orientée, constitue la perspective principale de ces études. Ces études sont actuellement en cours d'investigation.

L'essentiel de ce travail se focalise sur les avantages qui peuvent être apportés par l'utilisation des catalyseurs hydrosolubles. Ces catalyseurs ont permis de réaliser les réactions d'oxydation asymétrique avec H_2O_2 ainsi que les réactions de bio-conjugaison de l'insuline dans l'eau ou dans les solvants protiques dans des conditions homogènes améliorant ainsi la réactivité du système.

Références

(1) (a) Sanderson, K. *Nature* **2011**, *469*, 18. (b) Jimenez-Gonzalez, C.; Constable, D. J. C.; Ponder, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1485.
(2) Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686.
(3) Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M.; Williamson, T. C. *Appl. Catal A: Gen.* **2001**, *221*, 3.
(4) Collins, T. J. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 782.
(5) (a) Ferrand, Y. *Thèse N° d'ordre 3151, Université de Rennes 1* **2005**. (b) Ferrand, Y.; Daviaud, R.; Le Maux, P.; Simonneaux, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 952.
(6) (a) Simon, M.-O.; Li, C.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1415. (b) Li, C.-J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095.
(7) Nicolas, I.; Le Maux, P.; Simonneaux, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *56*, 5793.
(8) Nicolas, I. *Thèse N° d'ordre 4033, Université de Rennes 1* **2009**.
(9) Antos, J. M.; Francis, M. B. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2006**, *10*, 253.
(10) Goti, A.; Cardona, F. In *Green Chemical Reactions*, **2008**.
(11) (a) Sono, M.; Roach, M. P.; Coulter, E. D.; Dawson, J. H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2841. (b) Collman, J. P.; Zhang, X.; Lee, V. J.; Uffelman, E. S.; Brauman, J. I. *Science* **1993**, *261*, 1404. (c) Rose, E.; Lecas, A.; Quelquejeu, M.; Kossanyi, A.; Boitrel, B. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *180*, 1407.
(12) (a) Marigo, M.; Franzén, J.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964. (b) Lauret, C.; Roberts, S. M. *Aldrichimica Acta* **2002**, *35*, 47. (c) Weiß, K. M.; Tsogoeva, S. B. *Chem. Rec.* **2011**, *11*, 18. (d) Kelly, D. R.; Roberts, S. M. *Biopolymers* **2006**, *84*, 74.
(13) Wang, X.; Reisinger, C. M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6070.
(14) Zhuang, W.; Marigo, M.; Jorgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3883.
(15) Carlqvist, P.; Eklund, R.; Brinck, T. *J. Org. Chem* **2001**, *66*, 1193.
(16) (a) Liao, S.; Čorić, I.; Wang, Q.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10765. (b) Liu, Z.-M.; Zhao, H.; Li, M.-Q.; Lan, Y.-B.; Yao, Q.-B.; Tao, J.-C.; Wang, X.-W. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1012.
(17) De Faveri, G.; Ilyashenko, G.; Watkinson, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1722.
(18) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471.
(19) Döbler, C.; Mehltretter, G.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3026.
(20) Mansuy, D. *Coord. Chem. Rev.* **1993**, *125*, 129.
(21) Jacobsen, H.; Cavallo, L. *Organometallics* **2005**, *25*, 177.
(22) Noyori, R.; Aoki, M.; Sato, K. *Chem. Commun.* **2003**, 1977.
(23) Besse, P.; Veschambre, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8885.
(24) Marco-Contelles, J.; Molina, M. T.; Anjum, S. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2857.
(25) Miyashita, K.; Imanishi, T. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4515.
(26) (a) Lane, B. S.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2457(b) Arends, I. W. C. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6250.
(27) Gopalaiah, K. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3248.
(28) (a) Gelalcha, F. G.; Bitterlich, B.; Anilkumar, G.; Tse, M. K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7293. (b) Gelalcha, F. G.; Anilkumar, G.; Tse, M. K.; Brückner, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7687.
(29) Stingl, K. A.; Weiß, K. M.; Tsogoeva, S. B. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8493.

(30) Lyakin, O. Y.; Ottenbacher, R. V.; Bryliakov, K. P.; Talsi, E. P. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1196.
(31) Wu, M.; Miao, C.-X.; Wang, S.; Hu, X.; Xia, C.; Kühn, F. E.; Sun, W. *Adv. Synt. Catal.* **2011**, *353*, 3014.
(32) (a) Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801. (b) Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063. (c) Palucki, M.; Pospisil, P. J.; Zhang, W.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9333.
(33) (a) Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7345. (b) Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 481.
(34) Irie, R.; Hosoya, N.; Katsuki, T. *Synlett* **1994**, 255.
(35) Schwenkreis, T.; Berkessel, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4785.
(36) Berkessel, A.; Frauenkron, M.; Schwenkreis, T.; Steinmetz, A.; Baum, G.; Fenske, D. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *113*, 321.
(37) Bolm, C.; Kadereit, D.; Valacchi, M. *Synlett* **1997**, 687.
(38) Wu, M.; Wang, B.; Wang, S.; Xia, C.; Sun, W. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3622.
(39) Teixeira, J.; Silva, A. R.; Branco, L. C.; Afonso, C. A. M.; Freire, C. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 3321.
(40) Ottenbacher, R. V.; Bryliakov, K. P.; Talsi, E. P. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 885.
(41) Maity, N. C.; Rao, G. V. S.; Prathap, K. J.; Abdi, S. H. R.; Kureshy, R. I.; Khan, N.-u. H.; Bajaj, H. C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, *366*, 380.
(42) Pitchen, P.; Dunach, E.; Deshmukh, M. N.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188.
(43) Di Furia, F.; Modena, G.; Seraglia, R. *Synthesis* **1984**, 325.
(44) Legros, J.; Dehli, J. R.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 19.
(45) (a) Fernández, I.; Khiar, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651. (b) Carmen Carreno, M.; Hernandez-Torres, G.; Ribagorda, M.; Urbano, A. *Chem. Commun.* **2009**, 6129. (c) Kaczorowska, K.; Kolarska, Z.; Mitka, K.; Kowalski, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8315.
(46) (a) Legros, J.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4225. (b) Legros, J.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1086. (c) Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8940.
(47) (a) Duboc-Toia, C.; Ménage, S.; Lambeaux, C.; Fontecave, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3727. (b) Duboc-Toia, C.; Ménage, S.; Ho, R. Y. N.; Que, L.; Lambeaux, C.; Fontecave, M. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 1261.
(48) Mekmouche, Y.; Hummel, H.; Ho, R. Y. N.; Que, J. L.; Schünemann, V.; Thomas, F.; Trautwein, A. X.; Lebrun, C.; Gorgy, K.; Leprêtre, J.-C.; Collomb, M.-N.; Deronzier, A.; Fontecave, M.; Ménage, S. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1196.
(49) Legros, J.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5487.
(50) Korte, A.; Legros, J.; Bolm, C. *Synlett* **2004**, 2397.
(51) Egami, H.; Katsuki, T. *Synlett* **2008**, 1543.
(52) Palucki, M.; Hanson, P.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7111.
(53) Schoumacker, S.; Hamelin, O.; Pécaut, J.; Fontecave, M. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 8110.
(54) Brinksma, J.; La Crois, R.; Feringa, B. L.; Donnoli, M. I.; Rosini, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4049.
(55) Carey, J. R.; Ma, S. K.; Pfister, T. D.; Garner, D. K.; Kim, H. K.; Abramite, J. A.; Wang, Z.; Guo, Z.; Lu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10812.

(56) (a) Zhang, J.-L.; Garner, D. K.; Liang, L.; Chen, Q.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2008**, 1665. (b) Zhang, J.-L.; Garner, D. K.; Liang, L.; Barrios, D. A.; Lu, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7481.
(57) Zhang, Z.; Guan, F.; Huang, X.; Wang, Y.; Sun, Y. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2012**, *363–364*, 343.
(58) (a) Borovik, A. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1870. (b) Che, C.-M.; Lo, V. K.-Y.; Zhou, C.-Y.; Huang, J.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1950. (c) Lu, H.; Zhang, X. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1899.
(59) Ortiz de Montellano, P. R. *Chem. Rev.* **2009**, *110*, 932.
(60) (a) Kinne, M.; Poraj-Kobielska, M.; Ralph, S. A.; Ullrich, R.; Hofrichter, M.; Hammel, K. E. *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 29343. (b) Wang, X.; Peter, S.; Kinne, M.; Hofrichter, M.; Groves, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12897.
(61) Talsi, E. P.; Bryliakov, K. P. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 1418.
(62) Mekmouche, Y.; Duboc-Toia, C.; Ménage, S.; Lambeaux, C.; Fontecave, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *156*, 85.
(63) Groves, J. T.; Myers, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5791.
(64) (a) Porter, T. D.; Coon, M. J. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 13469. (b) Collman, J. P.; Zhang, X.; Lee, V. J.; Uffelman, E. S.; Brauman, J. I. *Science* **1993**, *261*, 1404. (c) Rose, E.; Quelquejeu, M.; Pandian, R. P.; Lecas-Nawrocka, A.; Vilar, A.; Ricart, G.; Collman, J. P.; Wang, Z.; Straumanis, A. *Polyhedron* **2000**, *19*, 581. (d) Collman, J. P. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 5145.
(65) Mansuy, D.; Battioni, P.; Renaud, J. P.; Guerin, P. *J. Chem. Soc., Chem. commun.* **1985**, 155.
(66) Cirino, P. C.; Arnold, F. H. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 932.
(67) Meunier, B. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1411.
(68) Groves, J. T. *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 434.
(69) (a) Yang, S. J.; Nam, W. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 606. (b) Nam, W.; Han, H. J.; Oh, S.-Y.; Lee, Y. J.; Choi, M.-H.; Han, S.-Y.; Kim, C.; Woo, S. K.; Shin, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8677. (c) Stephenson, N. A.; Bell, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8635. (d) van Eldik, R. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 1649.
(70) Le Maux, P.; Simonneaux, G. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6957.
(71) Groves, J. T.; Viski, P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3628.
(72) Reginato, G.; Bari, Lorenzo D.; Salvadori, P.; Guilard, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1165.
(73) Rose, E.; Soleilhavoup, M.; Christ-Tommasino, L.; Moreau, G.; Collman, J. P.; Quelquejeu, M.; Straumanis, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2042.
(74) Lindsay Smith, J. R.; Reginato, G. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2543.
(75) Naruta, Y.; Tani, F.; Ishihara, N.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6865.
(76) Rose, E.; Ren, Q.-Z.; Andrioletti, B. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 224.
(77) Ren, Q.; Wang, A.; Liu, S.; Ding, X. *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 895.
(78) Collman, J. P.; Wang, Z.; Straumanis, A.; Quelquejeu, M.; Rose, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *121*, 460.
(79) Adam, W.; Prikhodovski, S.; Roschmann, K. J.; Saha-Möller, C. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2677.
(80) Nakagawa, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Nagano, T.; Higuchi, T. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *219*, 221.
(81) Groves, J. T.; Nemo, T. E.; Myers, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1032.
(82) Groves, J. T.; Viski, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8537.

(83) (a) Bagchi, V.; Bandyopadhyay, D. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 2786. (b) Agarwala, A.; Bandyopadhyay, D. *Catal. Lett.* **2008**, *124*, 256. (c) Nam, W.; Goh, Y. M.; Lee, Y. J.; Lim, M. H.; Kim, C. *Inorg. chem.* **1999**, *38*, 3238.
(84) Naruta, Y.; Tani, F.; Maruyama, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1378.
(85) Chiang, L.-c.; Konishi, K.; Aida, T.; Inoue, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 254.
(86) (a) Baciocchi, E.; Gerini, M. F.; Lanzalunga, O.; Lapi, A.; Grazia Lo Piparo, M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 422. (b) Wolak, M.; van, E., Rudi *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4873. (c) Zipplies, M. F.; Lee, W. A.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4433.
(87) (a) Jin, N.; Lahaye, D. e. E.; Groves, J. T. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 11516. (b) Minisci, F.; Fontana, F.; Araneo, S.; Recupero, F.; Banfi, S.; Quici, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 226. (c) De Angelis, F.; Jin, N.; Car, R.; Groves, J. T. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 4268.
(88) (a) Hill, C. L.; Schardt, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6374. (b) Collins, T. J.; Gordon-Wylie, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4511. (c) Collins, T. J.; Powell, R. D.; Slebodnick, C.; Uffelman, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 899. (d) Groves, J. T.; Lee, J.; Marla, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6269. (e) Jin, N.; Groves, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2923. (f) Nam, W.; Kim, I.; Lim, M. H.; Choi, H. J.; Lee, J. S.; Jang, H. G. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2067. (g) Jin, N.; Ibrahim, M.; Spiro, T. G.; Groves, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12416. (h) Song, W. J.; Seo, M. S.; DeBeer George, S.; Ohta, T.; Song, R.; Kang, M.-J.; Tosha, T.; Kitagawa, T.; Solomon, E. I.; Nam, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1268. (i) Ho, C.-M.; Zhang, J.-L.; Zhou, C.-Y.; Chan, O.-Y.; Yan, J. J.; Zhang, F.-Y.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1886.
(89) Shimazaki, Y.; Nagano, T.; Takesue, H.; Ye, B.-H.; Tani, F.; Naruta, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 98.
(90) (a) Groves, J. T.; Stern, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8628. (b) Schardt, B. C.; Hollander, F. J.; Hill, C. L. *J. Chem. Soc., Chem. commun.* **1981**, 765. (c) Czernuszewicz, R. S.; Su, Y. O.; Stern, M. K.; Macor, K. A.; Kim, D.; Groves, J. T.; Spiro, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4158. (d) Groves, J. T.; Stern, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3812(e) Schardt, B. C.; Smegal, J. A.; Hollander, F. J.; Hill, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3964.
(91) Robert, A.; Loock, B.; Momenteau, M.; Meunier, B. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 706.
(92) Mansuy, D.; Battioni, P.; Renaud, J.-P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1255.
(93) Battioni, P.; Renaud, J. P.; Bartoli, J. F.; Reina-Artiles, M.; Fort, M.; Mansuy, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8462.
(94) O'Malley, S.; Kodadek, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9116.
(95) Collman, J. P.; Zhang, X.; Hembre, R. T.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5356.
(96) (a) Collman, J. P.; Lee, V. J.; Zhang, X.; Ibers, J. A.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3834. (b) Collman, J. P.; Lee, V. J.; Kellen-Yuen, C. J.; Zhang, X.; Ibers, J. A.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 692.
(97) (a) Simonato, J.-P.; Pécaut, J.; Marchon, J.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7363. (b) Gazeau, S.; Pécaut, J.; Haddad, R.; Shelnutt, John A.; Marchon, J.-C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2956.
(98) Pérollier, C.; Pécaut, J.; Ramasseul, R.; Marchon, J.-C. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 3758.

(99) (a) Halterman, R. L.; Jan, S. T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5253. (b) Halterman, R. L.; Jan, S.-T.; Nimmons, H. L.; Standlee, D. J.; Khan, M. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11257.
(100) Barry, J. F.; Campbell, L.; Smith, D. W.; Kodadek, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7753.
(101) (a) Vilain-Deshayes, S.; Robert, A.; Maillard, P.; Meunier, B.; Momenteau, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *113*, 23. (b) Vilain-Deshayes, S.; Maillard, P.; Momenteau, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *113*, 201. (c) Vilain, S.; Maillard, P.; Momenteau, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1697.
(102) Breslow, R.; Huang, Y.; Zhang, X.; Yang, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **1997**, *94*, 11156.
(103) (a) Yang, J.; Breslow, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2692. (b) Yang, J.; Gabriele, B.; Belvedere, S.; Huang, Y.; Breslow, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5057.
(104) Marques, A.; Marin, M.; Ruasse, M.-F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7588.
(105) Fan, Q.-H.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3385.
(106) Wang, C.; Shalyaev, K. V.; Bonchio, M.; Carofiglio, T.; Groves, J. T. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 4769.
(107) (a) Zhang, R.; Yu, W.-Y.; Lai, T.-S.; Che, C.-M. *Chem. Commun.* 1999, 1791. (b) Zhang, R.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2005**, *16*, 3520. (c) Che, C.-M.; Huang, J.-S. *Chem. Commun.* **2009**, 3996. (d) Gross, Z.; Ini, S. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2077.
(108) (a) Lai, T.-S.; Zhang, R.; Cheung, K.-K.; Che, C.-M.; Lai, T.-S.; Kwong, H.-L. *Chem. Commun.* **1998**, 1583. (b) Jiang, G.; Chen, J.; Thu, H.-Y.; Huang, J.-S.; Zhu, N.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6638.
(109) Simonneaux, G.; Le Maux, P. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *228*, 43.
(110) Gross, Z.; Ini, S.; Kapon, M.; Cohen, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7325.
(111) Le Maux, P.; Lukas, M.; Simonneaux, G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *206*, 95.
(112) Simonneaux, G.; Le Maux, P.; Chevance, S.; Srour, H. *Handbook of Porphyrin Science* **2012**, *21*, 377.
(113) Collman, J. P.; Brauman, J. I.; Fitzgerald, J. P.; Hampton, P. D.; Naruta, Y.; Sparapany, J. W.; Ibers, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3477.
(114) Alder, K.; Stein, G. *Liebigs Ann. Chemie,* **1933**, *501*, 247.
(115) Dehn, W. M.; Jackson, K. E. *J. Am. Chem. Soc* **1933**, *55*, 4284.
(116) (a) Fleischer, E. B.; Palmer, J. M.; Srivastava, T. S.; Chatterjee, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3162. (b) Hoffmann, P.; Labat, G.; Robert, A.; Meunier, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1991. (c) Panicucci, R.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6063. (d) Sutter, T. P. G.; Rahimi, R.; Hambright, P.; Bommer, J. C.; Kumar, M.; Neta, P. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1993**, *89*, 495. (e) Meng, G. G.; James, B. R.; Skov, K. A. *Canad. J. Chem.* **1994**, *72*, 1894. (f) Meng, G. G.; James, B. R.; Skov, K. A.; Korbelik, M. *Canad. J. Chem.* **1994**, *72*, 2447.
(117) Winter, G. *Inorg. Synth.* **1973**, *14*, 101.
(118) (a) Rose, E.; Andrioletti, B.; Zrig, S.; Quelquejeu-Etheve, M. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 573. (b) Boitrel, B.; Lecas, A.; Renko, Z.; Rose, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1820. (c) Boitrel, B.; Lecas, A.; Renko, Z.; Rose, E. *New J. Chem.* **1989**, *13*, 73. (d) Mansuy, D.; Battioni, P.; Renaud, J. P.; Guerin, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 155(e) Gross, Z.; Ini, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5514.
(119) (a) Porhiel, E.; Bondon, A.; Leroy, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4829. (b) Cunningham, I. D.; Danks, T. N.; Hay, J. N.; Hamerton, I.; Gunathilagan, S.; Janczak, C. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2002**, *185*, 25. (c) Cunningham, I. D.; Danks, T. N.; Hay, J. N.; Hamerton, I.; Gunathilagan, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6847.

(120) Stephenson, N. A.; Bell, A. T. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2007**, *275*, 54.
(121) Stephenson, N. A.; Bell, A. T. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 5591.
(122) Lente, G.; Fabian, I. *Dalton Trans.* **2007**, 4268.
(123) Ohno, T.; Suzuki, N.; Dokoh, T.; Urano, Y.; Kikuchi, K.; Hirobe, M.; Higuchi, T.; Nagano, T. *J. Inorg. Biochem.* **2000**, *82*, 123.
(124) (a) Kang, Y.; Chen, H.; Jeong, Y. J.; Lai, W.; Bae, E. H.; Shaik, S.; Nam, W. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10039. (b) Kamachi, T.; Kouno, T.; Nam, W.; Yoshizawa, K. *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 751.
(125) Yang, J.; Gabriele, B.; Belvedere, S.; Huang, Y.; Breslow, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5057.
(126) In, J.-H.; Park, S.-E.; Song, R.; Nam, W. *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *343*, 373.
(127) (a) Renaud, J.-P.; Battioni, P.; Bartoli, J. F.; Mansuy, D. *j. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 888. (b) Rebelo, S. L. H.; Simões, M. M. Q.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Tagliatesta, P.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2005**, *232*, 135. (c) Neves, C. M. B.; Simões, M. M. Q.; Santos, I. C. M. S.; Domingues, F. M. J.; Neves, M. G. P. M. S.; Almeida Paz, F. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2898. (d) Rebelo, Susana L. H.; Simões, Mário M. Q.; Neves, M. Graça P. M. S.; Silva, Artur M. S.; Cavaleiro, José A. S.; Peixoto, Andreia F.; Pereira, Mariette M.; Silva, Manuela R.; Paixão, José A.; Beja, Ana M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4778. (e) Rebelo, S. L. H.; Simões, M. M. Q.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2003**, *201*, 9. (f) Rebelo, S. L. H.; Pereira, M. M.; Simões, M. M. Q.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Catal.* **2005**, *234*, 76. (g) Mohajer, D.; Hosseini Monfared, H. *J. Chem. Res.* **1998**, 772. (h) Monfared, H. H.; Aghapoor, V.; Ghorbanloo, M.; Mayer, P. *Appl. Catal. A: General* **2010**, *372*, 209.
(128) Rispens, M. T.; Manfredi, A.; Pozzi, G.; Banfi, S.; Quici, S. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **1998**, *136*, 13.
(129) Gonsalves, A. M. d. A. R.; Johnstone, R. A. W.; Pereira, M. M.; Shaw, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1991**, 645.
(130) (a) Baciocchi, E.; Boschi, T.; Cassioli, L.; Galli, C.; Lapi, A.; Tagliatesta, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7283. (b) Battioni, P.; Renaud, J.-P.; Bartoli, J. F.; Mansuy, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 341.
(131) d'A. Rocha Gonsalves, A. M.; Serra, A. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 715.
(132) (a) Wolf, P. F.; Barnes, R. K. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3441. (b) Deary, M. E.; Durrant, M. C.; Davies, D. M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 309. (c) Durrant, M. C.; Davies, D. M.; Deary, M. E. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7249.
(133) Mahmoudi, L.; Mohajer, D.; Kissner, R.; Koppenol, W. H. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8695.
(134) Bergmann, R.; Gericke, R. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 492.
(135) Groves, J. T.; Kruper, W. J.; Haushalter, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6375.
(136) (a) Breslow, R.; Zhang, X.; Huang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4535. (b) Yang, J.; Breslow, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2692.
(137) (a) Banfi, S.; Maiocchi, A.; Moggi, A.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1794. (b) Doro, F. G.; Smith, J. R. L.; Ferreira, A. G.; Assis, M. D. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2000**, *164*, 97.
(138) (a) Konstantin, P. V.; Nariman, F. S. *Russ. Chem. Rev.* **2009**, *78*, 457. (b) Carreno, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717.
(139) Wojaczyńska, E.; Wojaczyński, J. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4303.
(140) Marques, A.; Matteo, M. d.; Ruasse, M.-F. *Canad. J. Chem.* **1998**, *76*, 770.

(141) Komatsu, N.; Hashizume, M.; Sugita, T.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4529.
(142) Liu, K. K. C.; Sakya, S. M.; O'Donnell, C. J.; Flick, A. C.; Li, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1136.
(143) Maguire, A. R.; Papot, S.; Ford, A.; Touhey, S.; O'Connor, R.; Clynes, M. *Synlett* **2001**, 41.
(144) Brunel, J.-M.; Diter, P.; Duetsch, M.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8086.
(145) Naso, F.; Cardellicchio, C.; Affortunato, F.; Capozzi, M. A. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3226.
(146) Fogli, S.; Banti, I.; Stefanelli, F.; Picchianti, L.; Digiacomo, M.; Macchia, M.; Breschi, M. C.; Lapucci, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5100.
(147) Kühnel, E.; Laffan, D. D. P.; Lloyd-Jones, G. C.; Martínez del Campo, T.; Shepperson, I. R.; Slaughter, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7075.
(148) Wong, Y.; King, S.; Simcoe, D.; Gorman, S.; Laughton, W.; McCormick, G.; Grebow, P. *J. Clin. Pharmacol.* **1999**, *39*, 281.
(149) Prisinzano, T.; Podobinski, J.; Tidgewell, K.; Luo, M.; Swenson, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1053.
(150) Ternois, J.; Guillen, F.; Plaquevent, J.-C.; Coquerel, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2959.
(151) Nigel-Etinger, I.; Mahammed, A.; Gross, Z. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 578.
(152) Carceller, E.; Merlos, M.; Giral, M.; Almansa, C.; Bartroli, J.; Garcia-Rafanell, J.; Forn, J. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2984.
(153) Meunier, B.; de Visser, S. P.; Shaik, S. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3947.
(154) Cunningham, I. D.; Danks, T. N.; Hay, J. N.; Hamerton, I.; Gunathilagan, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6847.
(155) Hoshino, M.; Katayama, S.; Yamamoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3360.
(156) Nam, W.; Lim, M. H.; Lee, H. J.; Kim, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6641.
(157) Stephenson, N. A.; Bell, A. T. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 2758.
(158) (a) Gross, Z.; Nimri, S. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 1731. (b) Song, W.; Ryu, Y.; Song, R.; Nam, W. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2005**, *10*, 294. (c) Takahashi, A.; Kurahashi, T.; Fujii, H. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 2614. (d) Nam, W.; Oh, S.-Y.; Sun, Y. J.; Kim, J.; Kim, W.-K.; Woo, S. K.; Shin, W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7903.
(159) Nam, W.; Lee, H. J.; Oh, S.-Y.; Kim, C.; Jang, H. G. *J. Inorg. Biochem.* **2000**, *80*, 219.
(160) (a) Jin, N.; Bourassa, J. L.; Tizio, S. C.; Groves, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3849. (b) Zhang, R.; Newcomb, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12418. (c) Zhang, R.; Horner, J. H.; Newcomb, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6573.
(161) Primus, J.-L.; Grunenwald, S.; Hagedoorn, P.-L.; Albrecht-Gary, A.-M.; Mandon, D.; Veeger, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1214.
(162) Crestoni, M. E.; Fornarini, S.; Lanucara, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7863.
(163) Dong, Z.; Scammells, P. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9881.
(164) Zeng, Z.; Chen, C.-S.; Jin, G.-F.; Zhao, J.-W.; Zhu, S.-Z. *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*, 1443.
(165) Chalker, J. M.; Davis, B. G. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 781.
(166) (a) Lavis, L. D.; Raines, R. T. *ACS Chem. Biol.* **2008**, *3*, 142. (b) Gonçalves, M. S. T. *Chem. Rev.* **2008**, *109*, 190.
(167) Lagerlöf, E.; Nathorst-Westfelt, L.; Ekström, B.; Sjöberg, B. In *Methods Enzymol.* **1976**, *44*. 759.
(168) Chan, A. O.-Y.; Ho, C.-M.; Chong, H.-C.; Leung, Y.-C.; Huang, J.-S.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2589.

(169) McFarland, J. M.; Francis, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13490.
(170) Tilley, S. D.; Francis, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1080.
(171) (a) Zhou, C.-Y.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *Synlett* **2010**, *2010*, 2681. (b) Aviv, I.; Gross, Z. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3995. (c) Gillingham, D.; Fei, N. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4918. (d) Baumann, L. K.; Mbuvi, H. M.; Du, G.; Woo, L. K. *Organometallics* **2007**, *26*, 3995(e) Anding, B. J.; Woo, L. K. *Organometallics* **2013**, *32*, 2599.
(172) Chalker, J. M.; Bernardes, G. J. L.; Lin, Y. A.; Davis, B. G. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 630.
(173) (a) Tedaldi, L. M.; Smith, M. E. B.; Nathani, R. I.; Baker, J. R. *Chem. Commun.* **2009**, 6583. (b) Lavis, L. D.; Chao, T.-Y.; Raines, R. T. *ACS Chem. Biol.* **2006**, *1*, 252. (c) Kim, Y.; Ho, S. O.; Gassman, N. R.; Korlann, Y.; Landorf, E. V.; Collart, F. R.; Weiss, S. *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 786.
(174) Li, M.; Yamato, K.; Ferguson, J. S.; Singarapu, K. K.; Szyperski, T.; Gong, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *130*, 491.
(175) Nathani, R. I.; Chudasama, V.; Ryan, C. P.; Moody, P. R.; Morgan, R. E.; Fitzmaurice, R. J.; Smith, M. E. B.; Baker, J. R.; Caddick, S. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2408.
(176) (a) Dirksen, A.; Yegneswaran, S.; Dawson, P. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2023. (b) Holmberg, A.; Blomstergren, A.; Nord, O.; Lukacs, M.; Lundeberg, J.; Uhlén, M. *Electrophoresis* **2005**, *26*, 501.
(177) Veronese, F. M.; Pasut, G. *Drug Discovery Today* **2005**, *10*, 1451.
(178) Klok, H.-A. *J. Polym. Sci.Part A: Polym. Chem.* **2005**, *43*, 1.
(179) (a) Wetzel, R.; Halualani, R.; Stults, J. T.; Quan, C. *Bioconjugate Chem.* **1990**, *1*, 114. (b) Gaertner, H. F.; Offord, R. E. *Bioconjugate Chem.* **1996**, *7*, 38.
(180) (a) Abello, N.; Kerstjens, H. A. M.; Postma, D. S.; Bischoff, R. *Proteome Res.* **2007**, *6*, 4770. (b) Gaudriault, G.; Vincent, J.-P. *Peptides* **1992**, *13*, 1187. (c) Sélo, I.; Négroni, L.; Créminon, C.; Grassi, J.; Wal, J. M. *Immunol. Methods* **1996**, *199*, 127.
(181) (a) Miller, B. T.; Collins, T. J.; Nagle, G. T.; Kurosky, A. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 5060. (b) Miller, B. T.; Kurosky, A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1993**, *196*, 461. (c) Miller, B. T.; Rogers, M. E.; Smith, J. S.; Kurosky, A. *Anal. Biochem.* **1994**, *219*, 240. (d) Miller, B. T.; Collins, T. J.; Rogers, M. E.; Kurosky, A. *Peptides* **1997**, *18*, 1585.
(182) Jones, M. W.; Mantovani, G.; Blindauer, C. A.; Ryan, S. M.; Wang, X.; Brayden, D. J.; Haddleton, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7406.
(183) (a) Joshi, N. S.; Whitaker, L. R.; Francis, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15942. (b) Schlick, T. L.; Ding, Z.; Kovacs, E. W.; Francis, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3718.
(184) Fancy, D. A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 28.
(185) Brown, K. C.; Yang, S.-H.; Kodadek, T. *Biochemistry* **1995**, *34*, 4733.
(186) Kim, K.; Fancy, D. A.; Carney, D.; Kodadek, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11896.
(187) Fancy, D. A.; Kodadek, T. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1999**, *96*, 6020.
(188) Kodadek, T.; Duroux-Richard, I.; Bonnafous, J.-C. *Trends Pharmacol. Sci.* **2005**, *26*, 210.
(189) Sato, H. *Adv. Drug. Deliver. Rev.* **2002**, *54*, 487.
(190) (a) Doyle, M. P. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919. (b) Ye, T.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091.
(191) Maas, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8186.
(192) Cama, L. D.; Christensen, B. G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4233.

(193) (a) J. Moody, C.; Swann, E.; J. Moody, C.; Ferris, L.; Haigh, D. *Chem. Commun.* **1997**, 2391. (b) Buck, R. T.; Clarke, P. A.; Coe, D. M.; Drysdale, M. J.; Ferris, L.; Haigh, D.; Moody, C. J.; Pearson, N. D.; Swann, E. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2160. (c) Moyer, M. P.; Feldman, P. L.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5223.
(194) Galardon, E.; Le Maux, P.; Simonneaux, G. *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1* **1997**, 2455.
(195) (a) Galardon, E.; Le Maux, P.; Simonneaux, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 615. (b) Le Maux, P.; Nicolas, I.; Chevance, S.; Simonneaux, G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4462.
(196) Nicolas, I.; Le Maux, P.; Simonneaux, G. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 727.
(197) Yates, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5376.
(198) Saegusa, T.; Ito, Y.; Kobayashi, S.; Hirota, K.; Shimizu, T. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 6131.
(199) Nicoud, J.-F.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2065.
(200) (a) Ratcliffe, R. W.; Salzmann, T. N.; Christensen, B. G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 31. (b) Moody, C. J.; Pearson, C. J.; Lawton, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3171. (c) Zaragoza, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3425.
(201) (a) Paulissen, R.; ReimLinger, H.; Hayez, E.; Hubert, A. J.; Teyssié, P. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2233. (b) Ikota, N.; Takamura, N.; Young, S. D.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4163. (c) Noels, A. F.; Demonceau, A.; Petiniot, N.; Hubert, A. J.; Teyssié, P. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2733.
(202) Paulissen, R.; Hayez, E.; Hubert, A. J.; Teyssie, P. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 607.
(203) Moore, J. A.; Medeiros, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6026.
(204) (a) Beak, P.; Tse, A.; Haawkins, J.; Chen, C.-W.; Mills, S. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1983.(b) Evans, D. A.; Sjogren, E. B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3787. (c) Bodurow, C. C.; Boyer, B. D.; Brennan, J.; Bunnell, C. A.; Burks, J. E.; Carr, M. A.; Doecke, C. W.; Eckrich, T. M.; Fisher, J. W.; Gardner, J. P.; Graves, B. J.; Hines, P.; Hoying, R. C.; Jackson, B. G.; Kinnick, M. D.; Kochert, C. D.; Lewis, J. S.; Luke, W. D.; Moore, L. L.; Morin Jr, J. M.; Nist, R. L.; Prather, D. E.; Sparks, D. L.; Vladuchick, W. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 2321. (d) Yamamoto, S.; Itani, H.; Takahashi, H.; Tsuji, T.; Nagata, W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4545. (e) Habich, D.; Hartwig, W. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3667. (f) Stork, G.; Kahne, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1072.
(205) Garcia, C. F.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Chem. Commun.* **1996**, 1465.
(206) Bachmann, S.; Fielenbach, D.; Jorgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3044.
(207) Liu, B.; Zhu, S.-F.; Zhang, W.; Chen, C.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5834.
(208) Mansuy, D.; Lange, M.; Chottard, J.-C.; Guerin, P.; Morliere, P.; Brault, D.; Rougee, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 648.
(209) Callot, H. J.; Piechocki, C. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3489.
(210) Collman, J. P.; Brothers, P. J.; McElwee-White, L.; Rose, E.; Wright, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4570.
(211) Collman, J. P.; Rose, E.; Venburg, G. D. *J. Chem. Soc., Chem. commun.* **1993**, 934.
(212) Galardon, E.; Le Maux, P.; Simonneaux, G. *Chem. Commun.* **1997**, 927.
(213) Coutts, I. G. C.; Saint, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3243.
(214) Dion, H. W.; Fusari, S. A.; Jakubowski, Z. L.; Zora, J. G.; Bartz, Q. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3075.
(215) (a) Ko, K.-Y.; Lee, K.-I.; Kim, W.-L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6651. (b) Adams, D. R.; Bailey, P. D.; Collier, I. D.; Heffernan, J. D.; Stokes, S. *Chem. Commun.* **1996**, 349.
(216) Aviv, I.; Gross, Z. *Synlett* **2006**, 951.

(217) Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Nolan, S. P.; Kaur, H.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10846.
(218) (a) Estevan, F.; Lloret, J.; Sanaú, M.; Úbeda, M. A. *Organometallics* **2006**, *25*, 4977. (b) Candeias, N. R.; Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5489(c) Candeias, N. R.; Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M. *Chem. Commun.* **2005**, 391.
(219) Doyle, M. P.; Yan, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5929.
(220) Doyle, M. P.; Dorow, R. L.; Terpstra, J. W.; Rodenhouse, R. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1663.
(221) Miller, D. J.; Moody, C. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10811.
(222) (a) Callot, H. J.; Schaeffer, E. *New J. Chem.* **1980**, *4*, 311. (b) Hayashi, T.; Kato, T.; Kaneko, T.; Asai, T.; Ogoshi, H. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *473*, 323.
(223) (a) Haupter, F.; Pucek, A. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 249. (b) Eistert, B.; Donath, P. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 1725.
(224) Takebayashi, M.; Ibata, T.; Kohara, H.; Ueda, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 2938.
(225) Schils, R.; Simal, F.; Demonceau, A.; Noels, A. F.; Eremenko, I. L.; Sidorov, A. A.; Nefedov, S. E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7849.
(226) Davies, H. M. L.; Yokota, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4851.
(227) Simal, F.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 63.
(228) Galardon, E.; Maux, P. L.; Toupet, L.; Simonneaux, G. *Organometallics* **1998**, *17*, 565.
(229) (a) Antos, J. M.; Francis, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10256. (b) Antos, J. M.; McFarland, J. M.; Iavarone, A. T.; Francis, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6301.
(230) (a) Zaykov, A. N.; MacKenzie, K. R.; Ball, Z. T. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8961. (b) Popp, B. V.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6660. (c) Popp, B. V.; Ball, Z. T. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 690. (d) Chen, Z.; Popp, B. V.; Bovet, C. L.; Ball, Z. T. *ACS Chem. Biol.* **2011**, *6*, 920. (e) Chen, Z.; Vohidov, F.; Coughlin, J. M.; Stagg, L. J.; Arold, S. T.; Ladbury, J. E.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10138.
(231) (a) Fleischer, E. B.; Thorp, R.; Venerable, D. *J. Chem. Soc. D, Chem. Commun.* **1969**, 475a. (b) Tsutsui, M.; Ostfeld, D.; Hoffman, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1820. (c) Tsutsui, M.; Ostfeld, D.; Francis, J. N.; Hoffman, L. M. *J. Coord. Chem.* **1971**, *1*, 115.
(232) (a) Hambright, P. *In The Porphyrin Handbook. Vol. 3. Kadish. KH, Smith K, Guilard R. (eds). Academic Press: New. York* **2000**, 129. (b) Komives, E. A.; Tew, D.; Olmstead, M. M.; Ortiz de Montellano, P. R. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 3112.
(233) (a) Bernadou, J.; Meunier, B. *Chem. Commun.* **1998**, 2167. (b) Mansuy, D.; Battioni, J. P.; Chottard, J. C.; Ullrich, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3971.
(234) (a) Fermín, D. J.; Duong, H. D.; Ding, Z.; Brevet, P.-F.; Girault, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10203. (b) Vinogradov, S. A.; Wilson, D. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995**, 103. (c) Schmitt, F.; Govindaswamy, P.; Süss-Fink, G.; Ang, W. H.; Dyson, P. J.; Juillerat-Jeanneret, L.; Therrien, B. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1811.
(235) (a) Hambright, P.; Fleisher, E. B. *Inorg. Chem.* **1970**, *9*, 1757. (b) Li, H.; Fedorova, O. S.; Grachev, A. N.; Trumble, W. R.; Bohach, G. A.; Czuchajowski, L. *Biochim. Biophys. Acta* **1997**, *1354*, 252. (c) Santra, S.; Kumaresan, D.; Agarwal, N.; Ravikanth, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2353.
(236) (a) Syrbu, S. A.; Semeikin, A. S.; Syrbu, T. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1996**, *32*, 573. (b) Chen, B.; Wu, S.; Li, A.; Liang, F.; Zhou, X.; Cao, X.; He, Z. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5487. (c) Chen, B.; Qin, W.; Wang, P.; Tian, T.; Ma, H.; Cao, X.; Wu, X.;

Zhou, X.; Zhang, X.-L.; Liu, F.; Zheng, F.; Li, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3731. (d) Lazzeri, D.; Durantini, E. N. *Arkivoc* **2003**, 227.
(237) Rubires, R.; Crusats, J.; El-Hachemi, Z.; Jaramillo, T.; Lopez, M.; Valls, E.; Farrera, J.-A.; M. Ribo, J. *New J. Chem.* **1999**, *23*, 189.
(238) Mizutani, T.; Wada, K.; Kitagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11425.
(239) Zhang, J.-L.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3020.
(240) Dixon, D. W.; Gill, A. F.; Giribabu, L.; Vzorov, A. N.; Alam, A. B.; Compans, R. W. *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *99*, 813.
(241) (a) Fiel, R. J.; Mark, E.; Button, T.; Gilani, S.; Musser, D. *Cancer Lett.* **1988**, *40*, 23. (b) Maderna, A.; Huertas, R.; Hawthorne, M. F.; Luguya, R.; Vicente, M. G. H. *Chem. Commun.* **2002**, 1784. (c) Lang, K.; Mosinger, J.; Wagnerová, D. M. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 321.
(242) Huang, L. R.; Straubinger, R. M.; Kahl, S. B.; Koo, M.-S.; Alletto, J. J.; Mazurchuk, R.; Chau, R. I.; Thamer, S. L.; Fiel, R. J. *J. Magn. Res. Imaging* **1993**, *3*, 351.
(243) (a) Hoffmann, P.; Labat, G.; Robert, A.; Meunier, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1991. (b) Panicucci, R.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6063. (c) Turk, H.; Ford, W. T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1253. (d) Meng, G. G.; James, B. R.; Skov, K. A.; Korbelik, M. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 2447.
(244) Hartmann, M.; Robert, A.; Duarte, V.; Keppler, B. K.; Meunier, B. *J. Biol. Inorg. Chem.* **1997**, *2*, 427.
(245) Ali, H.; van Lier, J. E. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2379.
(246) Labat, G.; Meunier, B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5008.
(247) Labat, G.; Seris, J.-L.; Meunier, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1471.
(248) (a) Bernadou, J.; Bonnafous, M.; Labat, G.; Loiseau, P.; Meunier, B. *Drug Metab. Dispos.* **1991**, *19*, 360. (b) Vidal, M.; Bonnafous, M.; Defrance, S.; Loiseau, P.; Bernadou, J.; Meunier, B. *Drug Metab. Dispos.* **1993**, *21*, 811.
(249) Song, R.; Robert, A.; Bernadou, J.; Meunier, B. *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *272*, 228.
(250) Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577.
(251) Zhang, Y.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2009**, 5350.
(252) John, T.; Tevye, C.; Yuhong, W. In *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, Volumes 1 & 2, Second Edition*, **2003**.
(253) (a) Regitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 733. (b) Regitz, M. *Synthesis* **1972**, 351.
(254) Lukeman, M.; Veale, D.; Wan, P.; Munasinghe, V. R. N.; Corrie, J. E. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 240.
(255) Aoyama, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4461.
(256) Toma, T.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3195.
(257) Charette, A. B.; Bouchard, J.-E. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 533.
(258) Salaün, J. *Top. Curr. Chem.* **2000**, *207*, 1.
(259) Corbel, B.; Hernot, D.; Haelters, J.-P.; Sturtz, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6605.
(260) Buck, R. T.; Moody, C. J.; Pepper, A. G. *Arkivoc* **2002**, 16.
(261) Broeren, M. A. C.; de Waal, B. F. M.; van Genderen, M. H. P.; Sanders, H. M. H. F.; Fytas, G.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10334.
(262) Genêt, J. P.; Uziel, J.; Port, M.; Touzin, A. M.; Roland, S.; Thorimbert, S.; Tanier, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 77.
(263) Boldt, P.; Vardakis, F. *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 1137.
(264) Seyferth, D.; Marmor, R. S.; Hilbert, P. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379.
(265) Nicolas, I.; Roisnel, T.; Maux, P. L.; Simonneaux, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5149.
(266) Connelly, N. G.; Geiger, W. E. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 877.

(267) Nicolas, I.; Chevance, S.; Maux, P. L.; Simonneaux, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1788.
(268) Lanigan, R. M.; Starkov, P.; Sheppard, T. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4512.
(269) Stenberg, M.; Marko-Varga, G.; Öste, R. *Food Chem.* **2001**, *74*, 217.
(270) (a) Collman, J. P.; Sorrell, T. N.; Hoffman, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 913. (b) Collman, J. P.; Sorrell, T. N.; Hodgson, K. O.; Kulshrestha, A. K.; Strouse, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5180.
(271) (a) Mak, C.-P.; Mayerl, C.; Fliri, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 347. (b) Andrus, A.; Christensen, B. G.; Heck, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 595.
(272) Aller, E.; Buck, R. T.; Drysdale, M. J.; Ferris, L.; Haigh, D.; Moody, C. J.; Pearson, N. D.; Sanghera, J. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2879.
(273) Ferris, L.; Haigh, D.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2885.
(274) Jaworski, E. G. *J. Agr. Food Chem.* **1972**, *20*, 1195.
(275) Lu, W.; Li, L.; Chen, M.; Zhou, Z.; Zhang, W.; Ping, S.; Yan, Y.; Wang, J.; Lin, M. *Mol. BioSyst.* **2013**, *9*, 522.
(276) (a) Motekaitis, R. J.; Martell, A. E. *J. Coord. Chem.* **1985**, *14*, 139. (b) Smith, P. H.; Raymond, K. N. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 1056. (c) Jezowska-Bojczuk, M.; Kiss, T.; Kozlowski, H.; Decock, P.; Barycki, J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 811.
(277) Bal, W.; Kozlowski, H.; Siatecki, G. Z.; Bertini, I.; Monnanni, R.; Scozzafava, A. *J. Inorg. Biochem.* **1990**, *40*, 227.
(278) Atherton, F. R.; Hall, M. J.; Hassall, C. H.; Holmes, S. W.; Lambert, R. W.; Lloyd, W. J.; Ringrose, P. S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1980**, *18*, 897.
(279) Cheng, L.; Goodwin, C. A.; Scully, M. F.; Kakkar, V. V.; Claeson, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7333.
(280) Naydenova, E.; Todorov, P.; Mateeva, P.; Zamfirova, R.; Pavlov, N.; Todorov, S. *Amino Acids* **2010**, *39*, 1537.
(281) Reid, J. R.; Marmor, R. S. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 999.
(282) Dappen, M. S.; Pellicciari, R.; Natalini, B.; Monahan, J. B.; Chiorri, C.; Cordi, A. A. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 161.
(283) Paul-Roth, C.; De Montigny, F.; Rethoré, G.; Simonneaux, G.; Gulea, M.; Masson, S. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2003**, *201*, 79.
(284) Ferrand, Y.; Le Maux, P.; Simonneaux, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3211.
(285) (a) Hamaker, C. G.; Mirafzal, G. A.; Woo, L. K. *Organometallics* **2001**, *20*, 5171. (b) Lai, T.-S.; Chan, F.-Y.; So, P.-K.; Ma, D.-L.; Wong, K.-Y.; Che, C.-M. *Dalton Trans.* **2006**, 4845.
(286) Simonneaux, G.; De Montigny, F.; Paul-Roth, C.; Gulea, M.; Masson, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3685.
(287) Agin, A.; Sapin, R. *Med. Nucl.* **2010**, *34*, 571.
(288) Magnan, C.; Ktorza, A. *EMC - Endocrinologie* **2005**, *2*, 241.
(289) Ramsey, A. J.; Hillas, P. J.; Fitzpatrick, P. F. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 24395.
(290) Knipp, M.; Taing, J. J.; He, C. *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105*, 1405.
(291) Rajagopalan, T. G.; Stein, W. H.; Moore, S. *J. Biol. Chem.* **1966**, *241*, 4295.
(292) (a) Xiao, J.; Burn, A.; Tolbert, T. J. *Bioconjug. Chem.* **2008**, *19*, 1113. (b) Jiménez, J. L.; Nettleton, E. J.; Bouchard, M.; Robinson, C. V.; Dobson, C. M.; Saibil, H. R. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 9196.
(293) Morilla, M. E.; Diaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Perez, P. J. *Chem. Commun.* **2002**, 2998.
(294) Jezowska-Bojczuk, M.; Kiss, T.; Kozlowski, H.; Decock, P.; Barycki, J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 811.

(295) Wolf, J. R.; Hamaker, C. G.; Djukic, J.-P.; Kodadek, T.; Woo, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9194.
(296) Castro, C. E.; Jamin, M.; Yokoyama, W.; Wade, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4179.
(297) Srivastava, T. S.; Tsutsui, M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2103.
(298) Nabid, M. R.; Sedghi, R.; Jamaat, P. R.; Safari, N.; Entezami, A. A. *J. Appl. Polym. Sci.* **2006**, *102*, 2929.