



HAL
open science

Développement et évaluation de nouveaux systèmes catalytiques pour une chimie plus respectueuse de l'environnement

Moulay Youness El Kadiri

► **To cite this version:**

Moulay Youness El Kadiri. Développement et évaluation de nouveaux systèmes catalytiques pour une chimie plus respectueuse de l'environnement. Autre. Université Claude Bernard - Lyon I, 2012. Français. NNT : 2012LYO10176 . tel-00978594

HAL Id: tel-00978594

<https://theses.hal.science/tel-00978594v1>

Submitted on 14 Apr 2014

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 : 176-2012

Année 2012

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON
Délivrée par
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE LYON 1

DIPLOME DE DOCTORAT

Spécialité : Chimie

Soutenue publiquement le 11/10/2012

Par

EL KADIRI MOULAY YOUNESS

TITRE :

Développement et évaluation de nouveaux systèmes catalytiques pour une chimie plus respectueuse de l'environnement

Directeur de thèse : Professeur Andrioletti Bruno.

Co- encadrant : Dr Framery Eric, Maitre de conférences UCBL.

JURY : Prof. Prim Damien, Professeur Université de Versailles Saint-Quentin

Dr Siri Olivier, Dr CNRS Université d'Aix-Marseille

Dr Queneau Yves, Dr CNRS INSA-Lyon/ UCBL

Prof. Aukauloo Ally, Professeur de l'Université de Paris-Sud

Remerciement

Cette thèse a été réalisée au sein de l'équipe de CAtalyse SYnthèse et ENvironnement (CASYEN) UMR-CNRS 5246, de l'Université Claude Bernard Lyon 1, sous la direction du Prof. Andrioletti Bruno et du Dr Framery Eric. Je tiens vivement à les remercier la direction de cette thèse, pour leur soutien et pour la confiance qu'ils m'ont accordée tout au long de mon travail.

Je tiens à remercier également tous les membres du jury : Mr Prim Damien (Prof. à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines UMR-8180), Mr Siri Olivier (DR CNRS à l'Université Aix-Marseille UMR-7325), DR Queneau Yves (DR CNRS à l'INSA Lyon UMR 5246) et Mr Aukauloo Ally (Prof. à l'Université de Paris-Sud UMR 8182), d'avoir accepté de juger et commenter mes travaux de thèse.

Je souhaite remercier également Madame Catherine Goux-Henry, maître de conférences à l'Université Claude Bernard Lyon 1, pour l'aide précieuse qu'elle m'a apportée, afin de maîtriser les techniques d'analyses et de séparations.

Je remercie également tous les membres du laboratoire, anciens et présents, et tous les gens qui m'ont aidé et motivé pendant ma thèse et ma recherche pour réaliser ce mémoire.

Je remercie également le Ministère français de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MERS) de m'avoir accordé une allocation de recherche afin d'effectuer cette thèse, et la région Rhône Alpes pour son soutien financier.

Enfin, je voudrais remercier mes parents et tous les membres de ma famille, qui m'ont toujours aidé, soutenu et encouragé tout au long de mes études et de ma vie. Je voudrais leur dédier très sincèrement cette thèse. Je ne pourrai jamais les remercier assez car sans eux je ne serai jamais arrivé là où je suis aujourd'hui.

Résumé

La fonctionnalisation sélective de BINOL en position 6 ou 6 et 6' par des groupements 3 - (diméthylamino)prop-1-yn-1-yl est décrite. Cette méthode constitue une stratégie prometteuse pour le développement de nouveaux ligands recyclables. Les complexes de La et Yb correspondants ont été testés dans la réaction d'époxydation des cétones α , β -insaturées. Les complexes d'ytterbium sont les plus efficaces, fournissant les époxydes chiraux attendus avec 90 ou 93% d'excès énantiomérique en conditions homogène et hétérogène, respectivement.

Dans le cadre de nos études, nous avons également évalué de nouveaux catalyseurs comportant un ion de manganèse penta-coordinné $[\text{LMn(III)OH}]\text{ClO}_4$ et $[\text{LMnCl}](\text{MnCl}_4)_{0,5}$. Ces complexes ont été testés dans la réaction d'époxydation des oléfines terminales utilisant $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaHCO}_3$ et PhIO comme oxydant. Il s'avère que le complexe $[\text{LMn(III)OH}]\text{ClO}_4$ est le catalyseur le plus efficace de la série. Une autre approche également été envisagée : oxyder une molécule d'eau présente dans la sphère de coordination du métal par le Cerium Ammonium Nitrate (CAN) et utiliser l'espèce oxydante ainsi générée pour oxyder des substrats. Nos études ont montré que cette stratégie était possible et permettait d'oxyder des substrats organiques.

Mots Clés: Époxydation énantiosélective ; BINOL ; Lanthanide ; Catalyse homogène ; Catalyse hétérogène ; Epoxydation des oléfines terminales ; Oxydation de l'eau.

Abstract

The selective functionalization of BINOL in position 6 or 6 and 6' with 3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl is described, and it constitutes a promising strategy for the development of a recyclable ligands. The corresponding La and Yb complexes were evaluated towards the epoxidation of α,β -unsaturated ketones. The Yb-complexes displayed an efficient activity, affording the expected chiral epoxides in up to 90 or 93% ee in homogeneous and heterogenous catalysis, respectively.

As part of our studies, we also evaluated new catalysts with a penta-coordinated manganese ion $[\text{LMn(III)OH}]\text{ClO}_4$ and $[\text{LMnCl}](\text{MnCl}_4)_{0.5}$. These complexes were tested in the epoxidation reaction of terminal olefins using $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaHCO}_3$ and PhIO as an oxidant. It turns out that the complex $[\text{LMn(III)OH}]\text{ClO}_4$ is the most efficient catalyst of the series. Another approach was also considered: oxidize a molecule of water present in the coordination sphere of the metal by Cerium Ammonium Nitrate (CAN) and use the generated oxidizing species to oxidize substrates. Our studies have shown that this strategy was feasible and allowed to oxidize organic substrates.

Keywords: Enantioselective epoxidation ; BINOL ; Lanthanide ; Homogeneous catalysis ; Heterogenous catalysis ; Epoxidation of terminale olefin ; Water oxidation .

Sommaire

I) Introduction Générale.....	6
II) Etude Bibliographique.....	10
1) Propriétés et synthèse des dérivés du BINOL.....	10
1.1) Synthèse du BINOL.....	12
1.1.1) Synthèse racémique.....	12
1.1.2) Synthèse énantiosélective.....	14
1.2) Substitution régiosélective du BINOL.....	21
1.2.1) Substitution en position 3,3'.....	21
1.2.2) Substitution en position 6,6'.....	25
2) Epoxydation utilisant le système BINOL/Biphénol-Lanthanides (Shibasaki).....	30
2.1) Epoxydation des cétones α,β -insaturées.....	32
2.2) Epoxydation des amides α,β -insaturés.....	36
2.3) Epoxydation des esters α,β -insaturés.....	38
3) Epoxydation des oléfines non fonctionnalisées par les complexes métal-oxo.....	39
3.1) Mécanisme de l'époxydation des oléfines terminales.....	41
3.2) Les métallo-porphyrines.....	42
3.3) Les métallo-Salens.....	44
3.4) Epoxydation des oléfines par le système $H_2O_2/NaHCO_3$	47
3.5) Eau source d'oxygène pour les réactions d'oxydation.....	50
III) Synthèse et application de dérivés de BINOL 6,6'-disubstitués.....	56
1) Synthèse du (<i>R</i>)-6,6'-bis triméthylaminoprop-2-ynyl 2,2'dihydroxy-1,1'-binaphtyl et du (<i>R</i>)-6 diméthylaminoprop-2-ynyl-2,2'dihydroxy-1,1'-binaphtyl.....	57
2) Application en catalyse asymétrique : époxydation des cétones α,β -insaturées.....	61
3) Recyclage du (<i>R</i>)-6,6'-bis triméthylaminoprop-2-ynyl 2,2'dihydroxy-1,1'-binaphtyl.....	70
4) Conclusion.....	76
5) Partie expérimentale.....	77
IV) Evaluation de nouveaux catalyseurs à base de manganèse pour l'époxydation des oléfines terminales.....	90
1) Epoxydation des oléfines par le système $H_2O_2/NaHCO_3$	91
1.1) Mise au point des conditions expérimentales d'époxydation cyclooctène par le catalyseur A.....	91

1.1.1)	Impact de la vitesse de l'addition de l'oxydant.....	95
1.1.2)	Rôle du NaHCO ₃	96
1.1.3)	Rôle de l'imidazole.....	97
1.2)	Etude sur différentes oléfines / catalyseur A.....	98
1.2.1)	Le styrène.....	98
1.2.2)	L'α-pinène.....	99
1.2.3)	L'oct-1-ène.....	101
1.3)	Etude du catalyseur B.....	102
2)	Epoxydation des oléfines par PhIO.....	105
2.1)	Epoxydation en présence du catalyseur A.....	105
2.1.1)	Le cyclooctène.....	105
2.1.2)	Le styrène.....	107
2.1.3)	L'α-pinène.....	109
2.1.4)	l'oct-1-ène.....	111
2.2)	Epoxydation en présence du catalyseur B.....	111
3)	Oxydation de substrats organiques par le système CAN/H ₂ O.....	114
4)	Conclusion.....	127
5)	Partie expérimentale.....	129
V)	Conclusion générale.....	132
VI)	References bibliographiques.....	136

Abréviations et symboles

$[\alpha]_D$: Pouvoir rotatoire

$^{\circ}\text{C}$: Degré Celsius

Å : Angström

acac : 2,4-Pentanedione = acetylacetonate

Ar : Aryle

BAP : Peroxyde activé par le bicarbonate

BINOL : 1,1'-bi-2-naphtol

BQCN : *N,N'*-diméthyl-*N,N'*-bis(8-quinolyl)cyclohexanediamine

BSA : Bovine serum albumin

CALB : candida antartica lipase B

CAN : nitrate d'ammonium et de cerium

Cata : Catalyseur

CCM : Chromatographie sur couche mince

CMHP : Hydroperoxyde de cumène

δ : Déplacement chimique relatif (RMN)

DCM : Dichlorométhane

DMF : Diméthylformamide

E^+ : Electrophile

ee : Excès énantiomérique

eq : Equivalent

Et : Ethyle

GC : Chromatographie en phase gazeuse

HPLC : Chromatographie liquide haute performance

Hz : Hertz

***i*Pr** : *iso*-propyle

J : Constante de couplage en RMN

Me : Méthyle

mol% : Pourcentage molaire de réactif par mole de substrat

MEM : 2-Methoxyethoxyméthyle

MOM : Méthoxyméthyle
MTO : MéthylTrioxorhenium(VII)
***n*-BuLi** : *n*-butyllithium
NHE : Electrode normale à hydrogène
OEC : complexe dégageant de l'oxygène (Oxygene Evolving Complex)
PAP : Pancreas acetone powder
Ph : Phényle
ppm : Parties par million
PCET : Transfert d'électron couplé à un transfert de proton
PPL : Pork pancreatin lipase
PTC : *N*-(4-trifluorométhylbenzyl)cinchonine
RMN : Résonance magnétique nucléaire
SET : Transfert mono électronique
ta : Température ambiante
TBHP Hydroperoxyde de *tert*-butyle
***t*-BuLi** *tert*-butyllithium
Tf : Trifluorométhanesulfonyle
THF : Tétrahydrofurane
TMEDA : Tétraméthyléthylènediamine
TPEN : Tetra(2-pyridyl)-1,2-éthanediamine
TR : Temps de rétention

INTRODUCTION GENERALE

I) Introduction Générale.

Par son potentiel à donner des différents intermédiaires pour la synthèse d'une grande variété de produits naturels et pharmaceutiques, l'époxydation catalytique asymétrique des oléfines est l'une des réactions les plus utiles en synthèse organique moderne [1], [2]. Les dernières décennies ont été témoin d'un enthousiasme remarquable envers le développement de nouveaux catalyseurs capables d'effectuer ces réactions avec de bons rendements et de bonnes sélectivités.

En 1980, Sharpless *et al.* ont rapporté l'époxydation asymétrique stœchiométrique des alcools allyliques [3] avant de décrire une variante catalytique en ajoutant du tamis moléculaires [4]. Plus tard, les groupes de Jacobsen [5], Katsuki [6] et Mukaiyama [7] ont présenté l'époxydation asymétrique des oléfines non fonctionnalisées utilisant des dérivés du ligand Salen.

L'époxydation asymétrique des oléfines pauvres en électrons a été également étudiée, les premiers résultats ont été publiés vers la fin des années 90. Les époxydations asymétriques par les complexes de platine / diphosphine / peroxyde [8], de zinc associé à l'acide (1*R*,2*R*)-*N*-méthylpseudoéphédrine [9] et de magnésium associé au (+)-tartrate de diéthyle [10] ont été proposées et ont donné de bons résultats. Parmi les différents systèmes, nous nous sommes intéressés au système catalytique métal / ligand chiral / peroxyde et en particulier l'utilisation des lanthanides comme source de métal [11].

Parmi les systèmes les plus aboutis pour l'époxydation des oléfines non fonctionnalisées, nous pouvons citer les ligands de type Salen et les ligands de type porphyrine. Beaucoup d'efforts ont été consacrés à la préparation de systèmes alternatifs qui pourraient bien présenter la polyvalence des porphyrines ou des Salens [12], [13]. Malgré des efforts intensifs, de nombreuses questions restent sans réponse: Quel est le rôle exact du solvant? Quel est le mécanisme exact de la réaction d'époxydation? Quels sont les facteurs régissant la réactivité?

La nature a développé plusieurs processus capables d'oxyder l'eau pour générer l'espèce métal-oxo. Cette espèce active peut ensuite effectuer des transferts d'atome d'oxygène électrophile à une variété de substrats organiques. Les chimistes ont consacré beaucoup d'efforts pour reproduire cette réaction au laboratoire. Parmi les voies alternatives qui peuvent produire ces espèces métal-oxo, une approche consiste à l'activation chimique par le nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) d'une molécule d'eau liée au métal (abstraction de deux électrons et deux protons) (**Schéma 1**) [14].

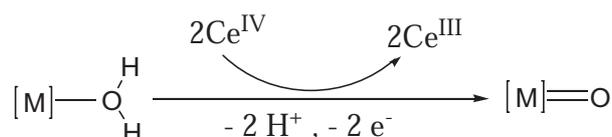


Schéma 1 : formation du métal-oxo par activation chimique.
d'une molécule d'eau

Au cours de nos études sur l'époxydation asymétrique des oléfines pauvres en électrons, nous nous sommes intéressés au système catalytique métal / ligand chiral / peroxyde et particulièrement au système BINOL-lanthanide.

Au cours de cette thèse, nous nous sommes concentrés premièrement sur la synthèse de deux nouveaux ligands chiraux dérivés du BINOL fonctionnalisés par un ou deux groupements N,N-diméthyl-2-aminopropyne en position 6 ou en positions 6,6'. Puis, nous avons évalué l'activité de ces deux ligands en catalyse asymétrique : époxydation des cétones α,β -insaturées en présence de sels de lanthanide comme source de métal.

D'autre part, nous avons évalué l'activité catalytique de nouveaux catalyseurs présentant des ions manganèse penta-coordinnés comportant deux groupements pyridyle, un groupement phénoxy, une fonction imino- et un groupement amino-. Ces catalyseurs ont été testés dans des réactions d'époxydation des oléfines terminales en utilisant PhIO, le système $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaHCO}_3$ et le système CAN/ H_2O comme sources d'oxygène.

Dans ce mémoire, nous allons commencer par présenter une brève étude bibliographique relative aux propriétés, à la synthèse et à la fonctionalisation régiosélective des dérivés du

BINOL en positions 3,3' et 6,6'. De plus, cette étude décrira notamment l'époxydation des oléfines pauvres en électrons par le système BINOL-lanthanide ainsi que l'époxydation des oléfines terminales par les complexes manganèse-oxo.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

II) Etude Bibliographique

1) Propriétés et synthèse des dérivés du BINOL.

Les réactions catalytiques énantiosélectives qui mettent en jeu des complexes métalliques chiraux sont considérées comme les méthodes les plus générales et flexibles en synthèse organique. Les métaux possèdent une large gamme de propriétés qui peuvent être influencées par la nature des ligands.

Les effets les plus importants des ligands étant les effets électroniques et stériques, c'est donc l'équilibre entre ces deux facteurs qui va déterminer l'efficacité d'un ligand ou d'un complexe. Les ligands qui possèdent une symétrie de type C_2 (chiralité axiale ou atropoisomérisation) ont montré une activité particulière en synthèse asymétrique [15].

La stabilité des énantiomères des dérivés du 1,1'-binaphtyl-2,2'-disubstitués, avec une barrière de rotation qui peut aller de 23,8 kcal/mol pour le 1,1'-binaphtyl jusqu'à plus de 46 kcal/mol pour le 2,2'-diiodo-1,1'-binaphtyl, permet leur utilisation comme inducteurs chiraux dans les réactions asymétriques. Le composé le plus important dans cette famille est le 1,1'-binapht-2-ol (BINOL) à cause de sa très grande activité en synthèse asymétrique [16].

Le BINOL possède un axe de symétrie de type C_2 et une chiralité axiale. À cause de sa flexibilité conformationnelle il peut complexer facilement un grand nombre de métaux oxophiles pour conduire à des catalyseurs métalliques chiraux qui peuvent être utilisés en synthèse organique asymétrique [15].

Les énantiomères du BINOL sont stables thermiquement. En effet, après chauffage à 100°C pendant 24h dans un mélange dioxane-eau, la configuration absolue de l'axe chiral ne change pas. Par contre dans des conditions acides ou basiques, le BINOL peut être racémisé en chauffant (**Schéma 2**). 72% de racémisation du (*S*)-BINOL a été obtenue quand HCl 1,2N est

utilisé à 100°C et 69% de racémisation dans du butanol en utilisant KOH (0,67M) à 118°C [17].

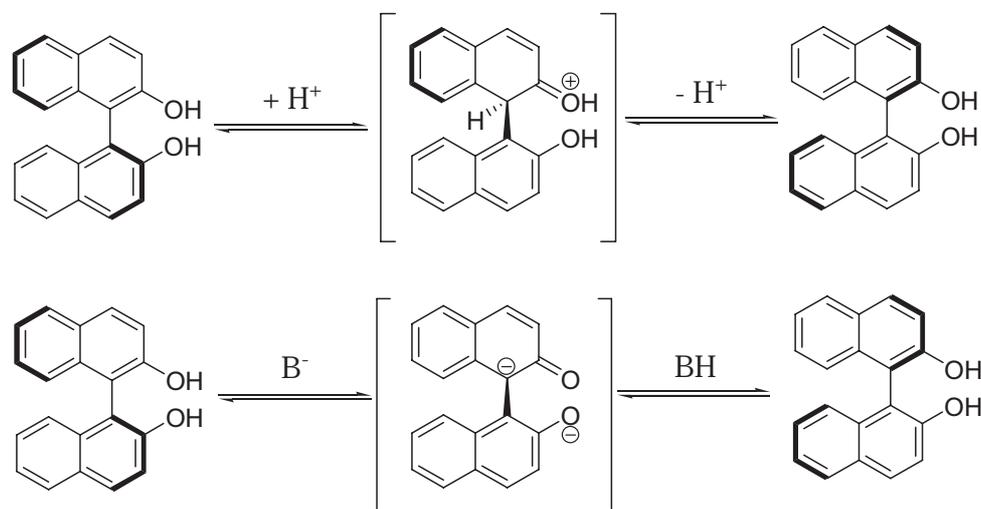


Schéma 2 : racémisation du BINOL.

D'autre part, le BINOL peut être facilement et sélectivement fonctionnalisé, en position 6,6' et 3,3' avec de nombreux groupements organiques pour donner une grande variété de ligands binaphtyles. Pour cela, le BINOL joue un rôle important en synthèse organique asymétrique et il sert souvent comme matière première pour la synthèse de la plupart des ligands binaphtyles. Les dérivés du BINOL chiraux sont utilisés dans plusieurs réactions asymétriques comme l'alkynylation des aldéhydes [18], la cyanation des aldéhydes [19], la réaction de Mannich [20], la réaction de Diels-Alder [21], la réaction de Michael [22], l'aldolisation [23], l'addition du diéthyle Zinc sur les aldéhydes [24], l'époxydation des oléfines [25] ... (**Schéma 3**).

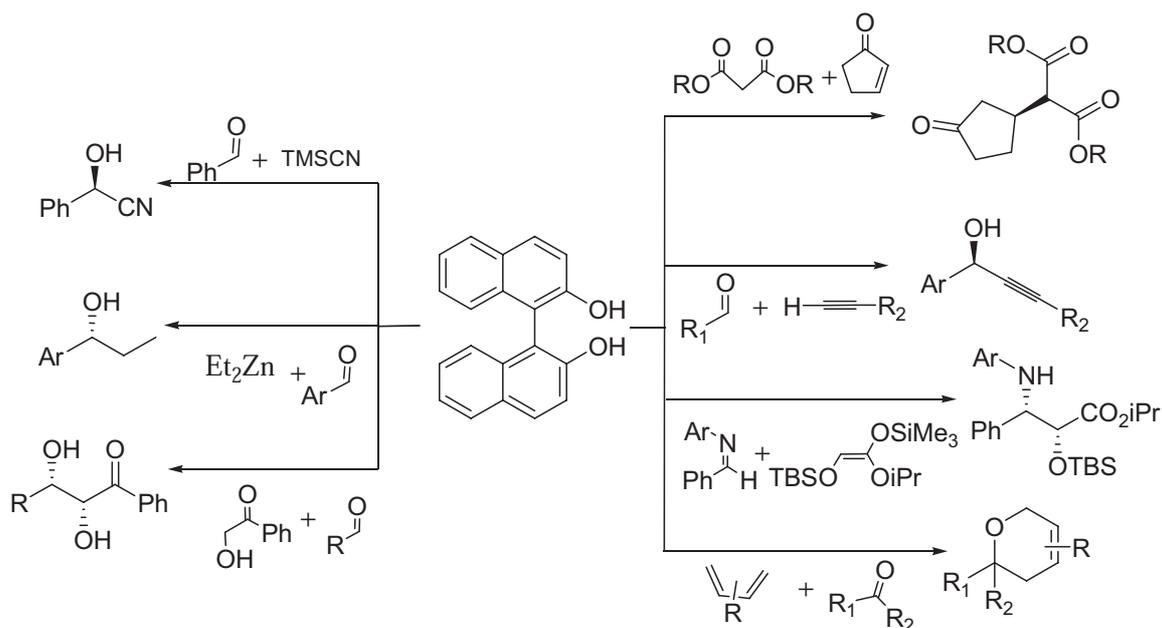


Schéma 3 : BINOL en catalyse asymétrique.

1.1) Synthèse du BINOL.

1.1.1) Synthèse racémique.

La première synthèse du BINOL en version racémique a été réalisée par Von Richter en 1873 [26] et depuis cette date, la synthèse du BINOL racémique a été largement étudiée. La méthode la plus souvent utilisée est le couplage oxydant de deux noyaux naphтол en utilisant des agents de couplage [16] (**Schéma 4**).

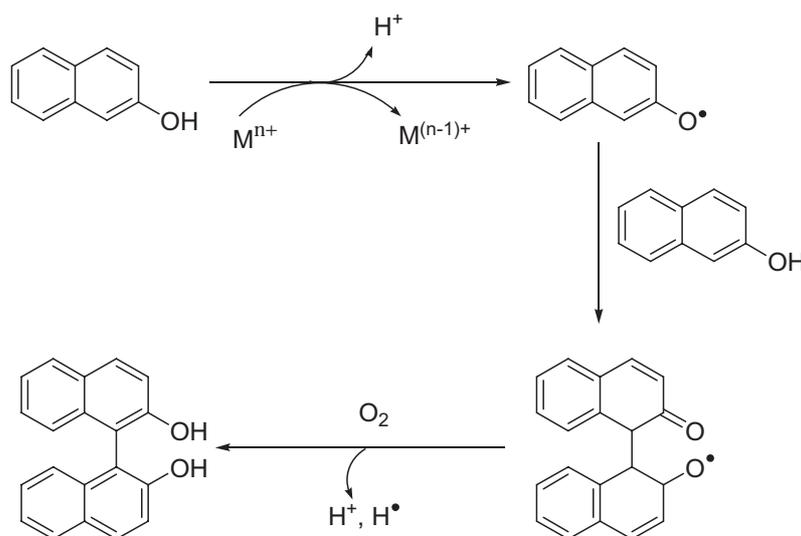


Schéma 4 : couplage oxydant du naphthol.

Ces méthodes sont très originales car elles permettent la formation d'une liaison carbone-carbone à partir de deux liaisons carbone-hydrogène en une seule étape et sans formation de sous-produits. De bons rendements peuvent être atteints lors de ces réactions. En revanche, elles ne sont pas toutes catalytiques et certaines d'entre elles nécessitent des quantités stœchiométriques voir sur-stœchiométriques d'agents de couplages, sauf dans le cas d'une activation par irradiation micro-onde.

Les agents de couplages sont généralement des sels métalliques comme FeCl_3 , $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, $\text{Mn}(\text{acac})_3$, TiCl_4 , $\text{Ru}(\text{OH})_x / \text{Al}_2\text{O}_3$ et les complexes cuivre-amine qui ont été également utilisés.

La première synthèse catalytique du BINOL a été réalisée en utilisant le complexe $[\text{Cu}(\text{II})\text{-}3,4\text{-triméthylpyridine}]$ sous une atmosphère d'oxygène. Le complexe $[\text{Cu}(\text{OH})\text{TMEDA}]_2\text{Cl}_2$ a montré également une grande activité même utilisé en quantités catalytiques (**Schéma 5**). 1 % molaire de ce complexe conduit à 100% de rendement après 20h de réaction [27].

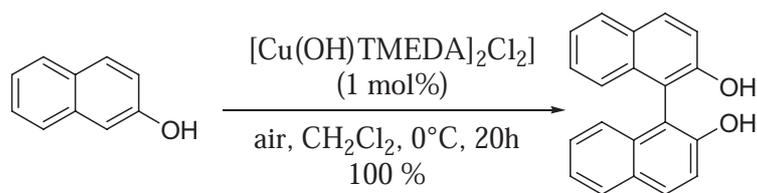


Schéma 5 : couplage oxydant catalytique par $[\text{Cu}(\text{OH})\text{TMEDA}]_2\text{Cl}_2$.

Plus récemment, une réaction de couplage oxydant simple et efficace a été décrite dans la littérature en utilisant seulement 5mol% de sel de cuivre comme CuCl , CuCl_2 , CuBr , $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, ... sans utiliser de ligands. Plusieurs solvants ont été testés pour cette réaction mais le méthanol reste le solvant choix pour obtenir de bons rendements (**Schéma 6**) [28].

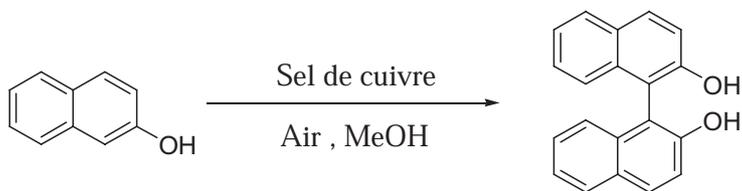


Schéma 6 : couplage oxydant aérobie par de simples sels de cuivre.

1.1.2) Synthèse énantiosélective :

Au cours des réactions asymétriques, le BINOL est souvent utilisé sous sa forme chirale, c'est-à-dire en présence d'un seul énantiomère pur. Pour cette raison, plusieurs approches ont été développées pour ne fournir qu'un des deux énantiomères. Les deux voies principales sont la résolution du racémique par voie enzymatique ou chimique et la synthèse directe par un couplage oxydant asymétrique.

- Résolution enzymatique.

Le principe de la résolution enzymatique est très simple. Un mélange racémique de BINOL est mis en réaction en présence d'un enzyme qui va réagir uniquement avec un seul énantiomère permettant la séparation des deux isomères.

La résolution enzymatique qui a été décrite pour la première fois par Kaslauskas [29] en 1989 est basée sur l'hydrolyse énantiospécifique d'un ester du BINOL par l'estérase du cholestérol. Il s'agit d'une méthode simple et efficace qui consiste en l'hydrolyse d'un ester de BINOL en utilisant l'enzyme bovine PAP (Pancreas Acetone Powder) bon marché (**Schéma 7**).

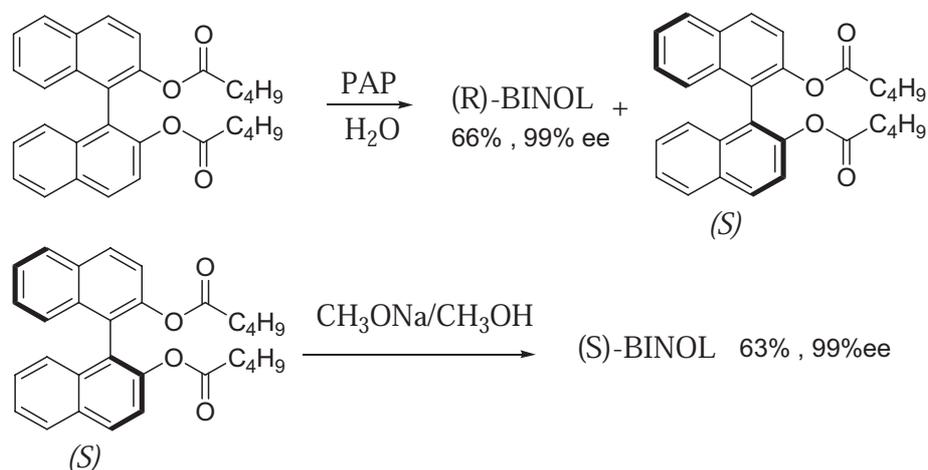


Schéma 7 : résolution du BINOL par l'estérase du cholestérol.

D'autres méthodes ont été décrites pour la résolution enzymatique comme la trans-acylation énantiosélective entre le 1-indanol racémique et un ester du BINOL racémique catalysée par des enzymes porcines comme le PPL (Pork Pancreatin Lipase) [30] qui donne aussi de très bons résultats.

Cavazza *et al.* ont décrit une autre résolution du BINOL racémique basée sur la monométhylation en utilisant la protéine de transport BSA (Bovine Serum Albumin), mais dans ce cas seulement, 25% de conversion ont été obtenus et l'excès énantiomérique n'est que de 59% pour le (*R*)-BINOL et 41% pour le mono-méthoxy-binol (**Schéma 8**) [16].

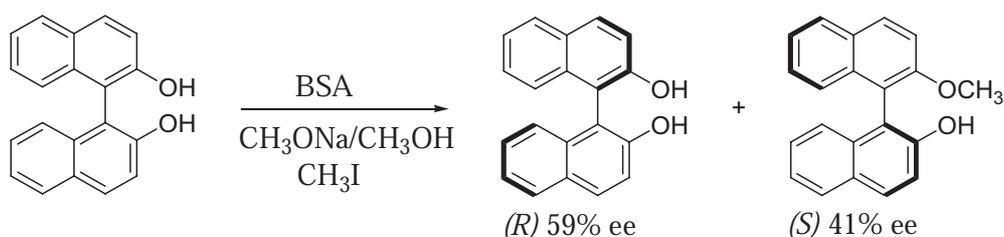


Schéma 8 : résolution du BINOL par la BSA.

La CALB (Candida Antarctica Lipase B) [31] est également capable de catalyser l'hydrolyse énantiosélective des monoesters de BINOL en présence d'un agent d'alcoolyse (alcool). Le solvant, la température et la nature de l'acyle influencent la réactivité et l'énantiosélectivité de cette réaction (**Schéma 9**). Un excès énantiomérique de 93% avec 51% de rendement a été obtenu dans le cas du 6,6'-dibromo-*O*-butyryl-BINOL à 80°C dans le toluène en utilisant le butanol comme agent d'alcoolyse.

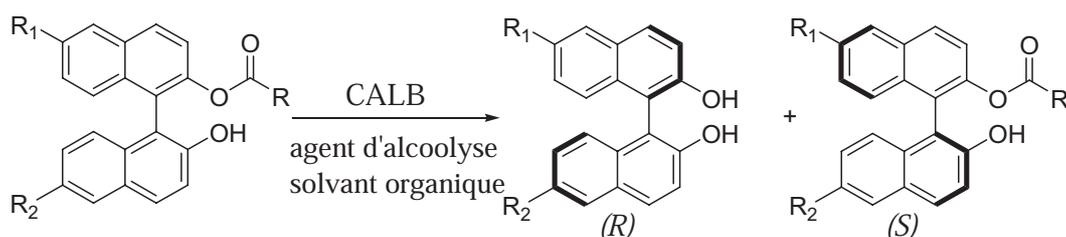


Schéma 9 : résolution du BINOL par la CALB.

- **Résolution chimique.**

La plupart des résolutions chimiques décrites dans la littérature sont basées sur le même principe. Il s'agit de la séparation des deux diastéréoisomères résultant de la réaction du BINOL avec des auxiliaires chiraux. Chaque énantiomère est obtenu optiquement pur après hydrolyse.

La synthèse d'un acide phosphorique à partir du BINOL racémique et sa résolution à l'aide des sels de cinchonine a été décrite par Fouquey *et al.* [32]. Cette réaction a conduit à de bons excès énantiomériques, mais les rendements sont moyens (**Schéma 10**).

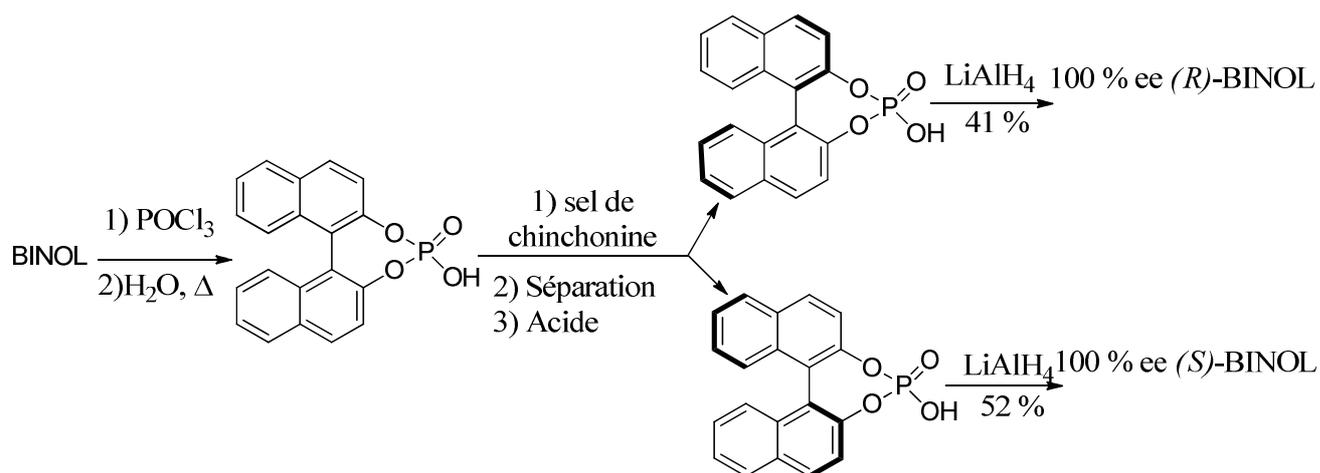


Schéma 10 : l'acide BINOL-phosphorique comme agent de résolution.

Une méthode similaire qui met en jeu cette fois des amines chirales, moins chères, a été utilisée pour la résolution chimique du BINOL (**Schéma 11**). Les puretés optiques pour cette réaction sont bonnes, par contre les rendements restent faibles [33].

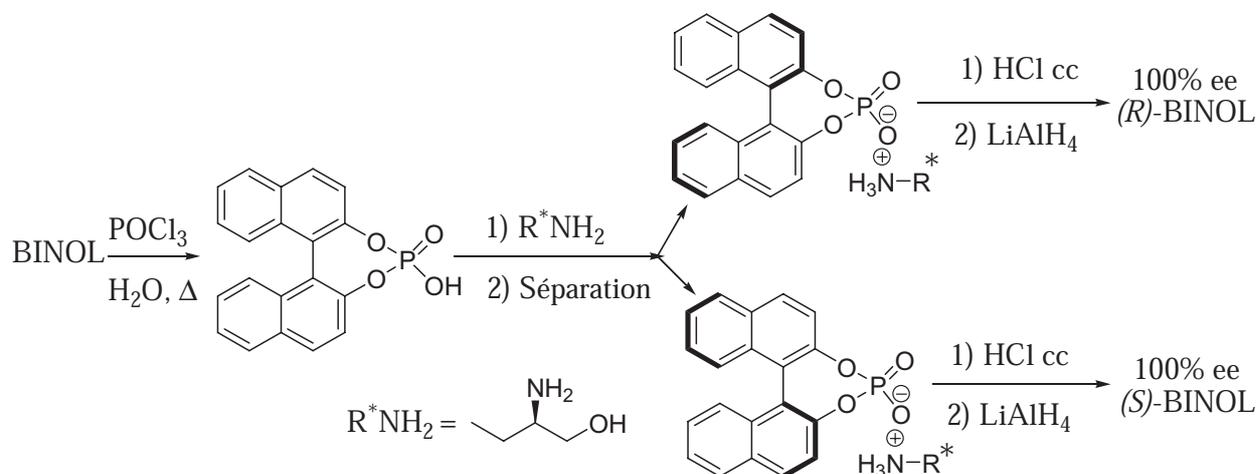


Schéma 11 : l'acide BINOL-phosphorique comme agent de résolution.

Toujours avec la même méthodologie, le BINOL racémique a été mis en réaction avec le produit résultant de la réaction du trichlorure de phosphore et le L-Menthol. Après séparation, oxydation puis réduction, les 2 énantiomères du BINOL ont été obtenus avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques (**Schéma 12**) [34].

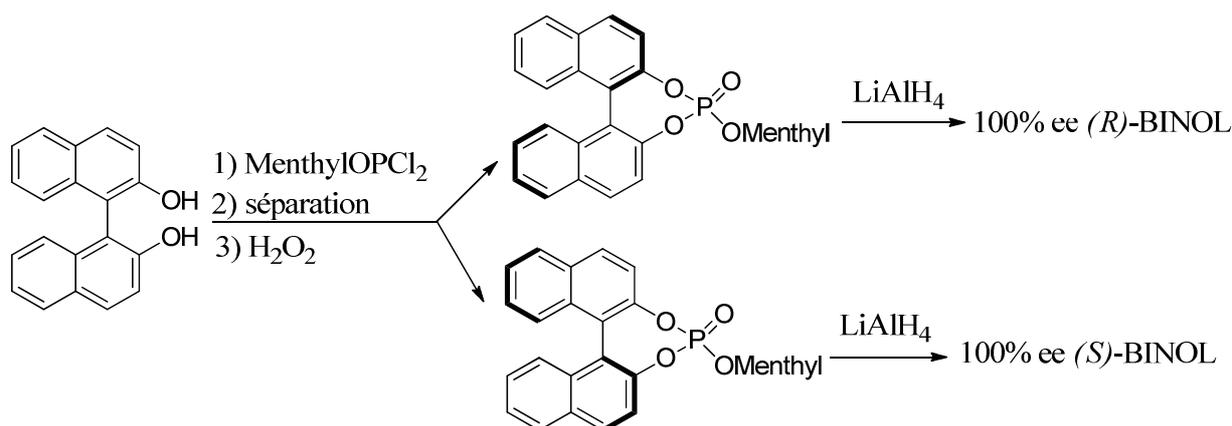


Schéma 12 : dérivés d'acide BINOL-phosphorique comme agent de résolution.

Les chlorures d'acyle chiraux ont été également utilisés pour la résolution chimique du BINOL racémique. De bons rendements et de bons excès énantiomériques ont été obtenus pour cette réaction (**Schéma 13**) [35].

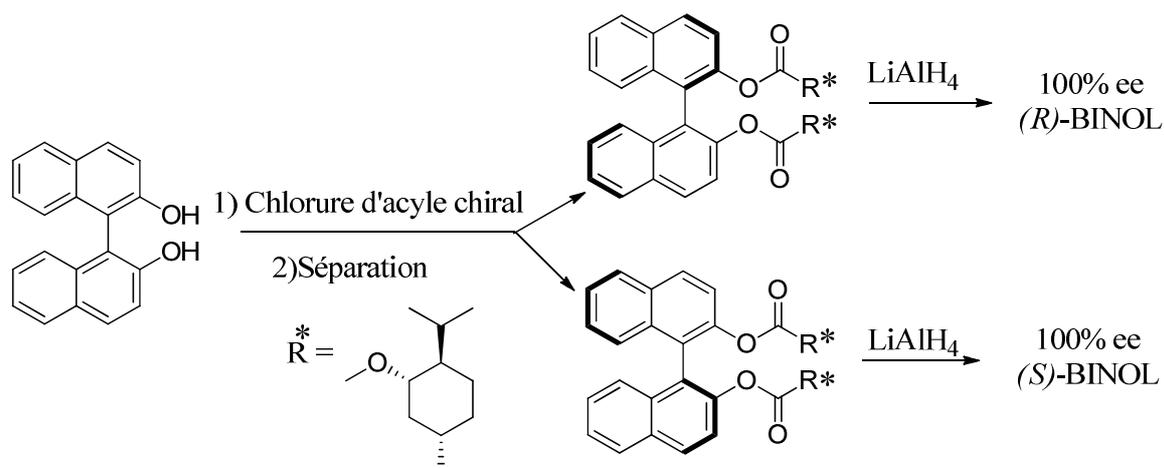


Schéma 13 : les chlorures d'acyle comme agents de résolution.

Plus récemment, plusieurs méthodologies basées sur la solubilité des diastéréoisomères formés par réaction du BINOL avec des auxiliaires chiraux ont été développées. Par exemple l'utilisation du BINOL-borane avec la chinchonine conduit à deux diastéréoisomères dont un seul précipite, permettant une séparation facile. Parmi les auxiliaires chiraux les plus utilisés

on peut citer le m-sulfoxyde de tolyle et méthyle, l'acide tartrique, le diaminocyclohexane, des dérivés de proline et de nombreux autres (**Schéma 14**) [16].

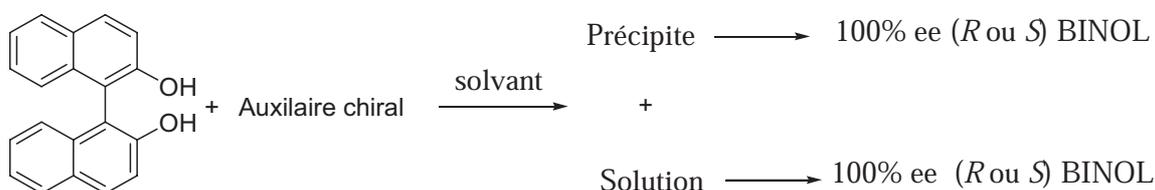


Schéma 14 : résolution du BINOL par précipitation.

- Synthèse énantiosélective du BINOL :

Les couplages oxydants utilisant des complexes [Cu-amine chirale] ont constitué les premières méthodes qui ont été essayées pour la synthèse énantiosélective du BINOL.

La première réaction qui a donné de bons résultats a été rapportée par Brussee *et al.* [36], dans laquelle le BINOL est mis en réaction avec un complexe de cuivre et la (*S*)- α -méthylphényléthylamine (**Schéma 15**). Un rendement de 94% et un excès énantiomérique de 96% pour le (*S*)-BINOL ont été obtenus. Cependant, des quantités sur-stœchiométriques de sel de cuivre et de l'amine chirale sont nécessaires pour cette réaction.

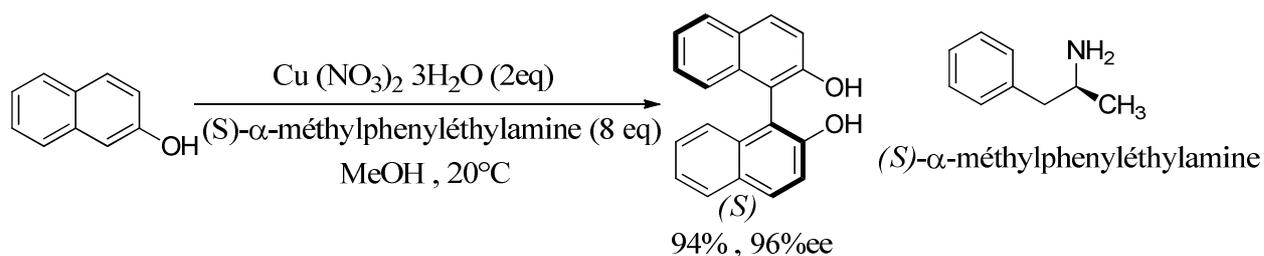


Schéma 15 : synthèse énantiosélective du BINOL.

Récemment, une série de complexes chiraux d'oxo-vanadium a été utilisée catalytiquement pour le couplage oxydant de deux noyaux naphthol sous une atmosphère d'oxygène ou d'air pour donner les deux énantiomères du BINOL avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques (**Schéma 16**) [37], [38], [39].

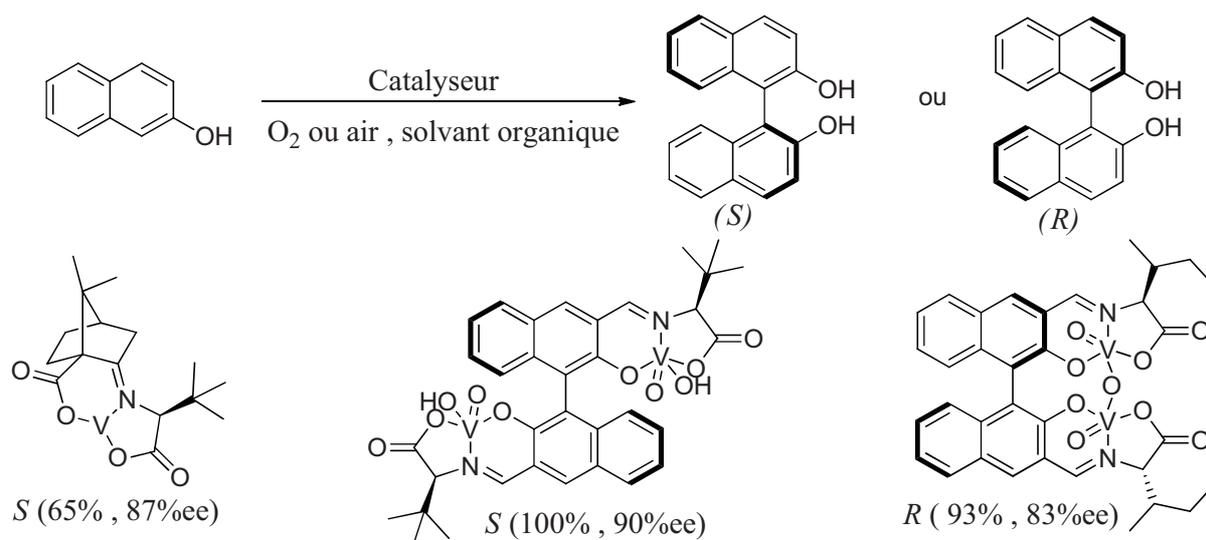


Schéma 16 : synthèse énantiosélective du BINOL.

D'autres approches mettant en jeu le 2-bromo-1-naphtol ont été décrites dans la littérature pour la synthèse asymétrique du BINOL. Ces méthodes sont basées sur le couplage d'Ullmann avec un contrôle de la stéréosélectivité via des diols pontants chiraux. Le traitement de l'intermédiaire résultant de la réaction du 2-bromo-1-naphtol avec le diol chiral par le *n*-BuLi suivi par CuCN donne un intermédiaire cyanocuprate et finalement après couplage et oxydation, le BINOL énantiomériquement enrichi (**Schéma 17**) [40], [41].

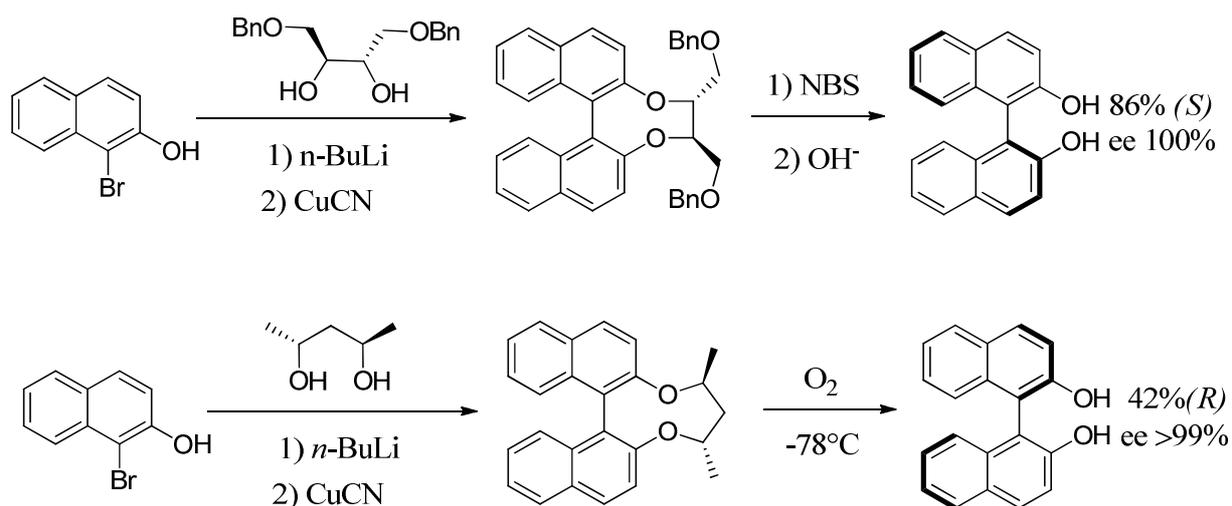


Schéma 17 : synthèse énantiosélective du BINOL.

Le BINOL lui-même ne donne pas toujours de bons résultats en synthèse asymétrique. Afin d'améliorer la réactivité de ce ligand et trouver le ligand le plus efficace, plusieurs dérivés du BINOL ont été proposés en synthèses énantiosélectives. Les substituants modifient principalement les propriétés stériques et électroniques du métal.

Pour notre part, nous nous sommes intéressés particulièrement aux dérivés du BINOL substitués en position 3,3' et 6,6'.

1.2) Substitution régiosélective du BINOL.

1.2.1) Substitution en position 3,3'.

L'introduction d'un ou plusieurs substituants en positions 3 et/ou 3' des ligands binaphtol influence considérablement la réactivité et la sélectivité de ces derniers [42]. Plusieurs méthodes ont été développées pour substituer régiosélectivement les positions 3 et 3', mais la méthodologie la plus simple pour réaliser cette réaction s'effectue en deux étapes. La première est l'Ortho Méallation Dirigée (OMD) des dérivés du BINOL protégés en utilisant un organolithien. La deuxième est l'attaque du di- ou mono-anion formé sur un électrophile (**Schéma 18**). Différents groupements protecteurs comme le méthoxy, le MOM et le *N,N*-diethyl-*O*-carbamoyl ont été utilisés [43].

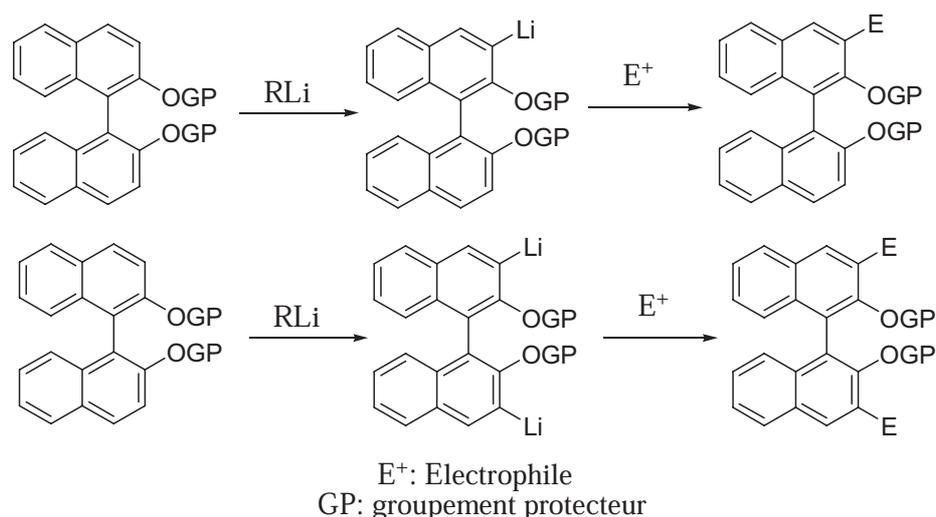


Schéma 18 : substitution du BINOL en positions 3,3'.

Une série de dérivés du (*R*)-BINOL substitués en position 3,3' par des groupements aromatiques a été synthétisée en partant du 2,2'-diméthoxy-1,1'-binaphtyl [44]. Ce dernier a été mis en réaction avec 3 eq de *n*-BuLi et 3 eq de *N,N,N',N'*-tetraméthyléthylènediamine (TMEDA) dans l'éther anhydre comme solvant pendant 3h à température ambiante. L'intermédiaire organolithien formé réagit ensuite à -78°C avec B(OEt)₃. Après hydrolyse l'acide boronique correspondant est formé. Le couplage de Suzuki de cet acide boronique avec des produits aromatiques bromés commerciaux conduit après déprotection par BBr₃ aux produits attendus avec des rendements raisonnables, sans racémisation (**Schéma 19**).

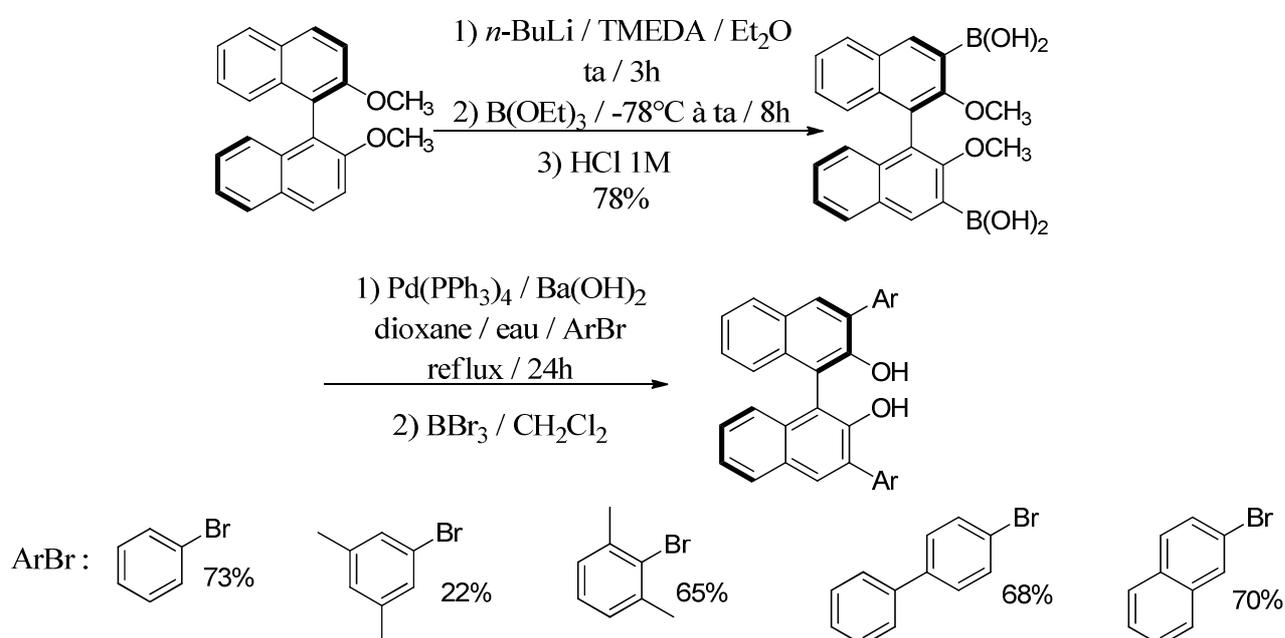


Schéma 19 : substitution du BINOL en positions 3,3'.

Snieckus *et al.* [45] ont montré que le BINOL monosubstitué en position 3 et disubstitué en positions 3,3' peuvent être sélectivement synthétisés à partir du 2,2'-diméthoxyméthoxy-1,1'-binaphtyl en contrôlant seulement les conditions expérimentales.

La réaction du BINOL protégé avec 2,2 eq de *t*-BuLi à -78 °C pendant 1h dans le tétrahydrofurane (THF) conduit sélectivement à la formation du produit monodéprotoné en position 3 qui peut ensuite attaquer différents électrophiles (**Schéma 20**).

Pour obtenir le produit di-déprotoné, il suffit cette fois de faire réagir le BINOL protégé avec 3 eq du *n*-BuLi à température ambiante dans l'éther (**Schéma 20**). Ces réactions se réalisent sans perte d'information chirale et conduisent à de bons rendements aux produits disubstitués souhaités.

Un produit dibromé a été synthétisé puis a été traité avec l'acide phenyl-boronique et l'acide 2-naphtyl-boronique pour conduire aux produits de couplage avec de bons rendements (rendement global 83-87%).

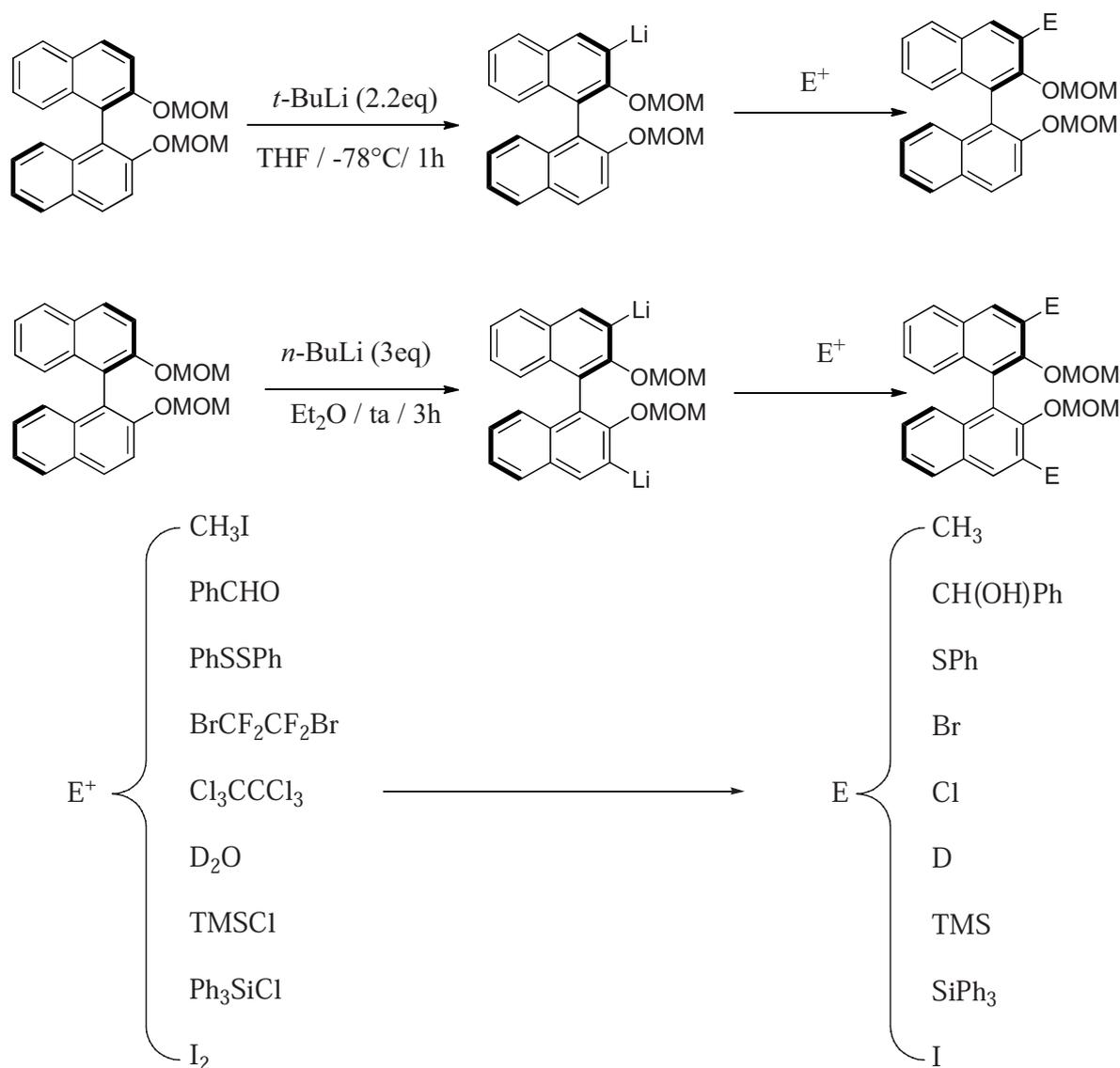


Schéma 20 : substitution du BINOL en positions 3,3'.

Une réaction similaire a été rapportée par Chong *et al.* [46] pour la synthèse du BINOL substitué en positions 3,3' par deux groupements CF₃ en deux étapes. En premier lieu le 2,2'-diméthoxyméthoxy-1,1'-binaphtyl a été mis en réaction avec le *n*-BuLi puis traité par le diiode. La deuxième étape consiste à faire réagir le produit diiodé avec le difluoroacétate de fluorosulfonyl (FSO₂CF₂CO₂Me) pour donner le produit attendu (**Schéma 21**).

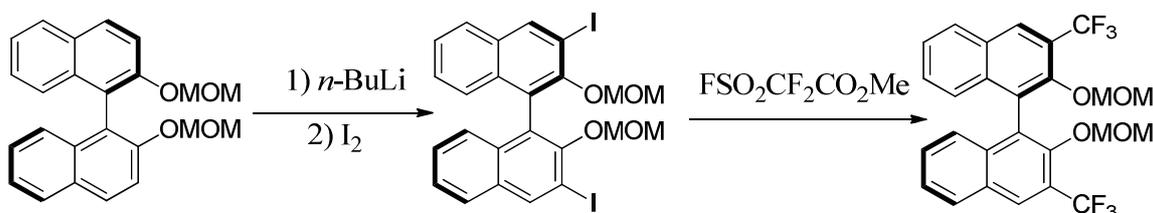


Schéma 21 : substitution du BINOL en positions 3,3'.

En utilisant la même méthodologie, les groupements COOH [47] et CHO [48] ont été également introduits en position 3 et 3' du noyau BINOL. La réaction du dianion avec le dioxyde de carbone ou le diméthylformamide conduisent aux produits carboxylé ou formylé respectivement (**Schéma 22**), ces groupements pouvant eux mêmes subir plusieurs transformations.

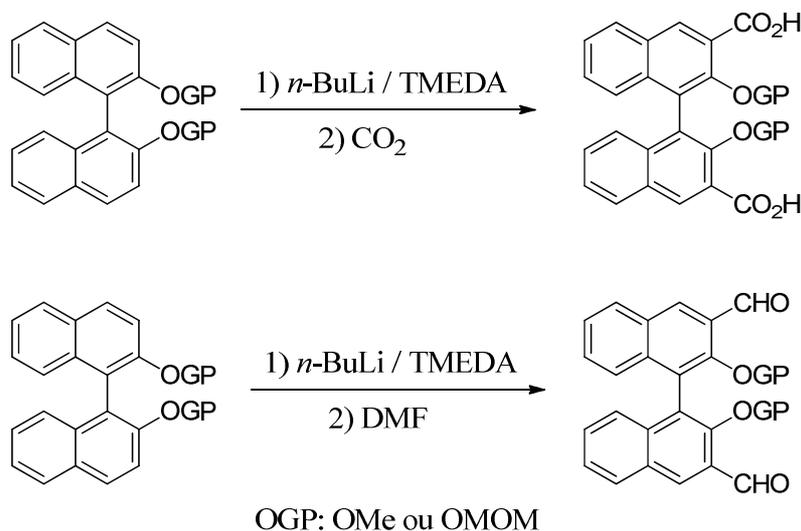


Schéma 22 : substitution du BINOL en positions 3,3'.

1.2.2) Substitution en position 6,6'.

Les ligands BINOL substitués en positions 6 et 6' sont très importants en synthèse organique asymétrique car l'introduction de groupements fonctionnels à ces positions peut influencer et augmenter considérablement l'acidité de Lewis du métal et la stéréosélectivité des réactions énantiosélectives [49], [50].

Le produit le plus intéressant dans cette famille est le 6,6'-dibromo-BINOL. Il est largement utilisé comme précurseur commun dans la synthèse de la plupart des ligands chiraux à base du noyau binaphtyle [51], [52].

Le 6,6'-dibromo-BINOL peut être obtenu directement et quantitativement par substitution électrophile du BINOL par addition lente du dibrome à -78°C dans le dichlorométhane comme solvant. Cette réaction se passe sans perte de chiralité. Le produit dibromé est souvent protégé avec différents groupements protecteurs pour pouvoir l'engager dans d'autres réactions (**Schéma 23**) [53], [54], [55], [56].

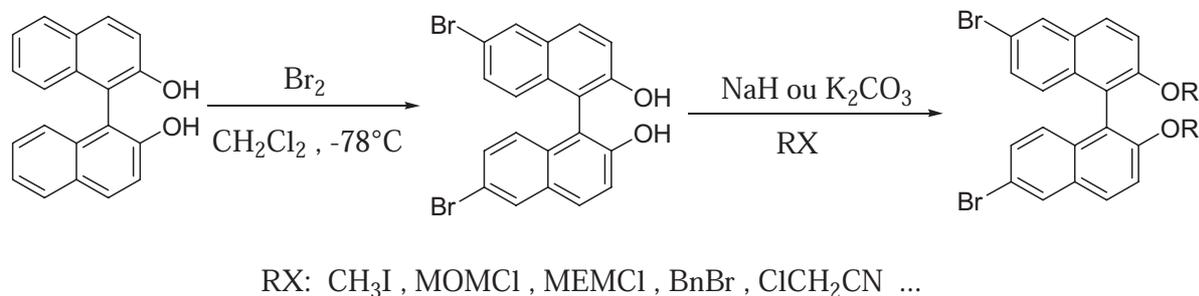


Schéma 23 : substitution du BINOL en positions 6,6'.

La polarisation des deux liaisons carbone-brome les rend très sensibles aux réactions de couplage carbone-carbone. Dans la littérature, plusieurs méthodologies basées sur les couplages organométalliques de type Sonogashira [57], Suzuki [58], Heck [59], ... ont été utilisées pour la fonctionnalisation du BINOL dibromé en position 6 et 6'. Ces réactions donnent de bons résultats et permettent l'obtention d'une très grande bibliothèque de ligands chiraux (**Schéma 24**).

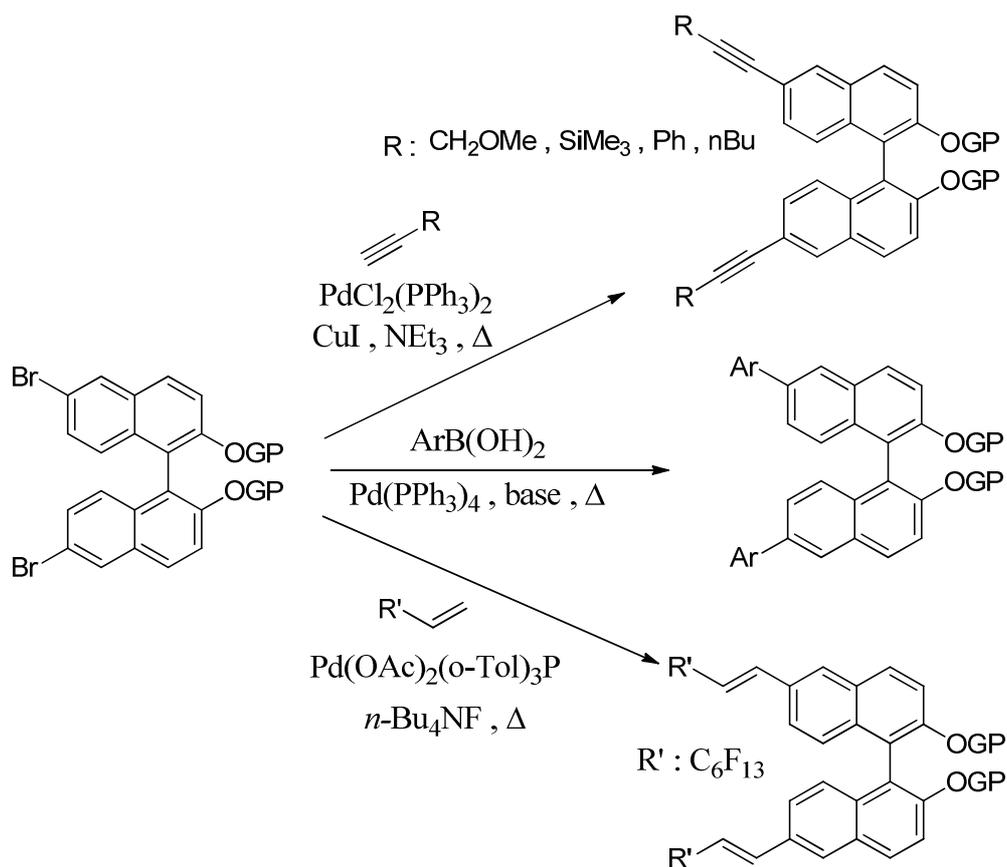


Schéma 24 : substitution du BINOL en positions 6,6'.

Une autre méthodologie a été décrite dans la littérature pour la synthèse des dérivés du BINOL à partir du 6,6'-dibromo-BINOL protégé. Cette réaction est basée sur un échange métal halogène qui conduit à la formation d'un dianion susceptible de réagir avec le diméthylformamide pour former le dialdéhyde correspondant.

Les fonctions CHO peuvent subir ensuite plusieurs transformations comme la réduction [60] et l'animation réductrice [61], [62], [63]. Plusieurs groupements protecteurs ont été utilisés et de bons rendements ont été obtenus (**Schéma 25**).

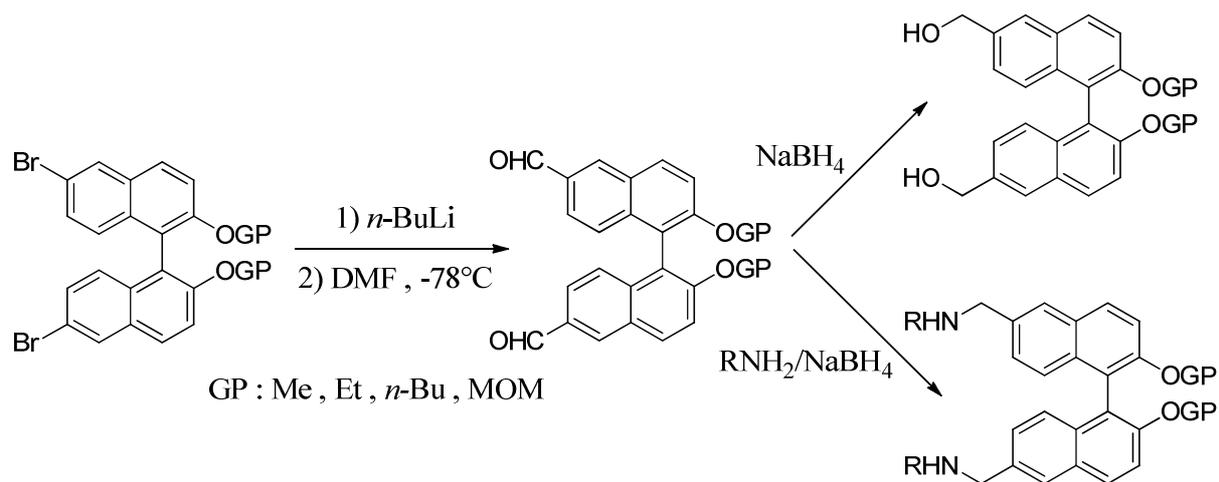


Schéma 25 : substitution du BINOL en positions 6,6'.

Avec la même stratégie, le dioxyde de carbone a été utilisé cette fois comme électrophile pour la synthèse des dérivés de BINOL carboxylé en position 6 et 6'.

Le diacide formé peut être engagé dans des réactions d'amidification [64] et d'estérification [56] (**Schéma 26**).

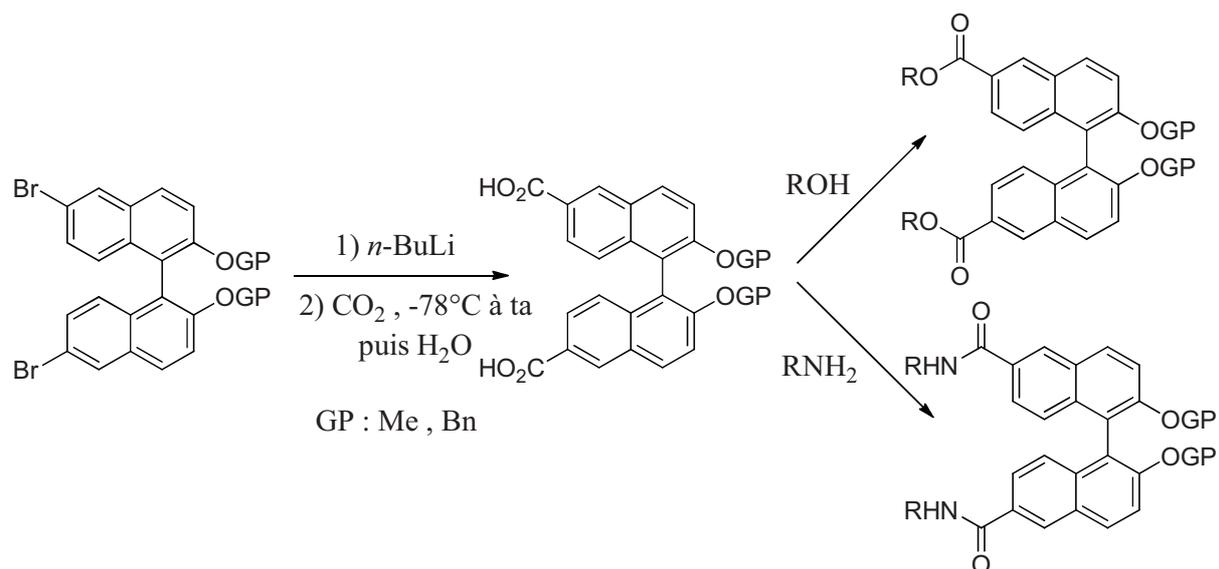


Schéma 26 : substitution du BINOL en positions 6,6'.

La double cyanation du 6,6'-dibromo-BINOL protégé a été également décrite dans la littérature. Le 6,6' dicyano-BINOL est obtenu par substitution nucléophile des deux bromes par l'action du cyanure de cuivre en chauffant au reflux du diméthylformamide. Cette réaction donne de bons rendements avec conservation de la chiralité. Les produits obtenus peuvent ensuite être réduits pour donner les amines correspondantes (**Schéma 27**) [66], [67].

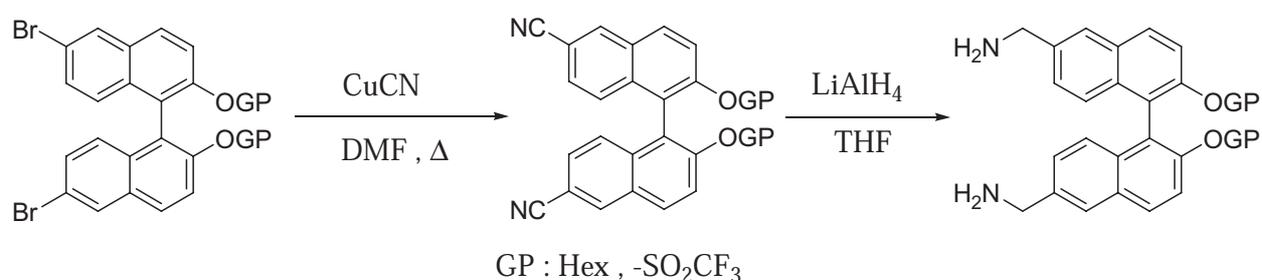


Schéma 27 : substitution du BINOL en positions 6,6'.

En plus des dérivés disubstitués, différents ligands BINOL monosubstitués en position 6 ont été utilisés dans les réactions catalytiques asymétriques.

La méthode la plus efficace pour la synthèse de ces produits est basée sur la désactivation d'un seul noyau naphthyle du binaphtol par la mono-pivaloylation contrôlée d'une fonction hydroxyle. Le produit formé peut ensuite subir une substitution électrophile aromatique par addition lente du dibrome à 0°C dans l'acétonitrile comme solvant pour conduire au composé monobromé (**Schéma 28**) [68], [69].

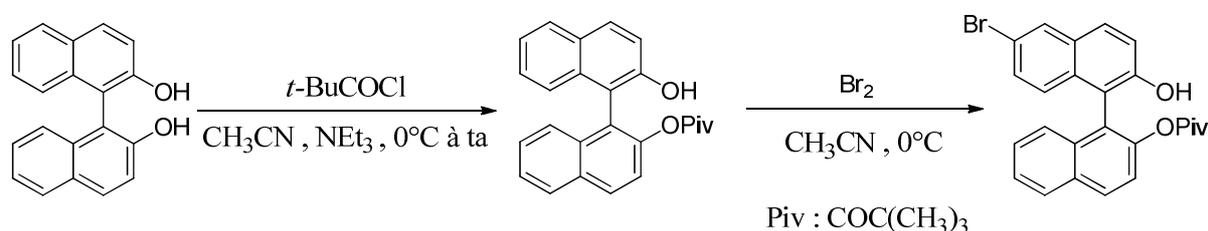


Schéma 28 : substitution du BINOL en position 6.

Les ligands 6-bromo-BINOL sont sensibles aux réactions de couplage au palladium. Le 6-bromo-mono-pivaloyl-BINOL avec le deuxième groupement hydroxyle protégé ou non peut

être engagé dans ces réactions. Elles sont sélectives et donnent de bons rendements sauf pour l'aminocarbonylation. Dans ce dernier cas le rendement est faible et le produit de double carbonylation est formé. Un sous-produit d'isomérisation est obtenu quand le produit non protégé est utilisé dans le couplage de type Sonogashira et Heck (**Schéma 29**) [70].

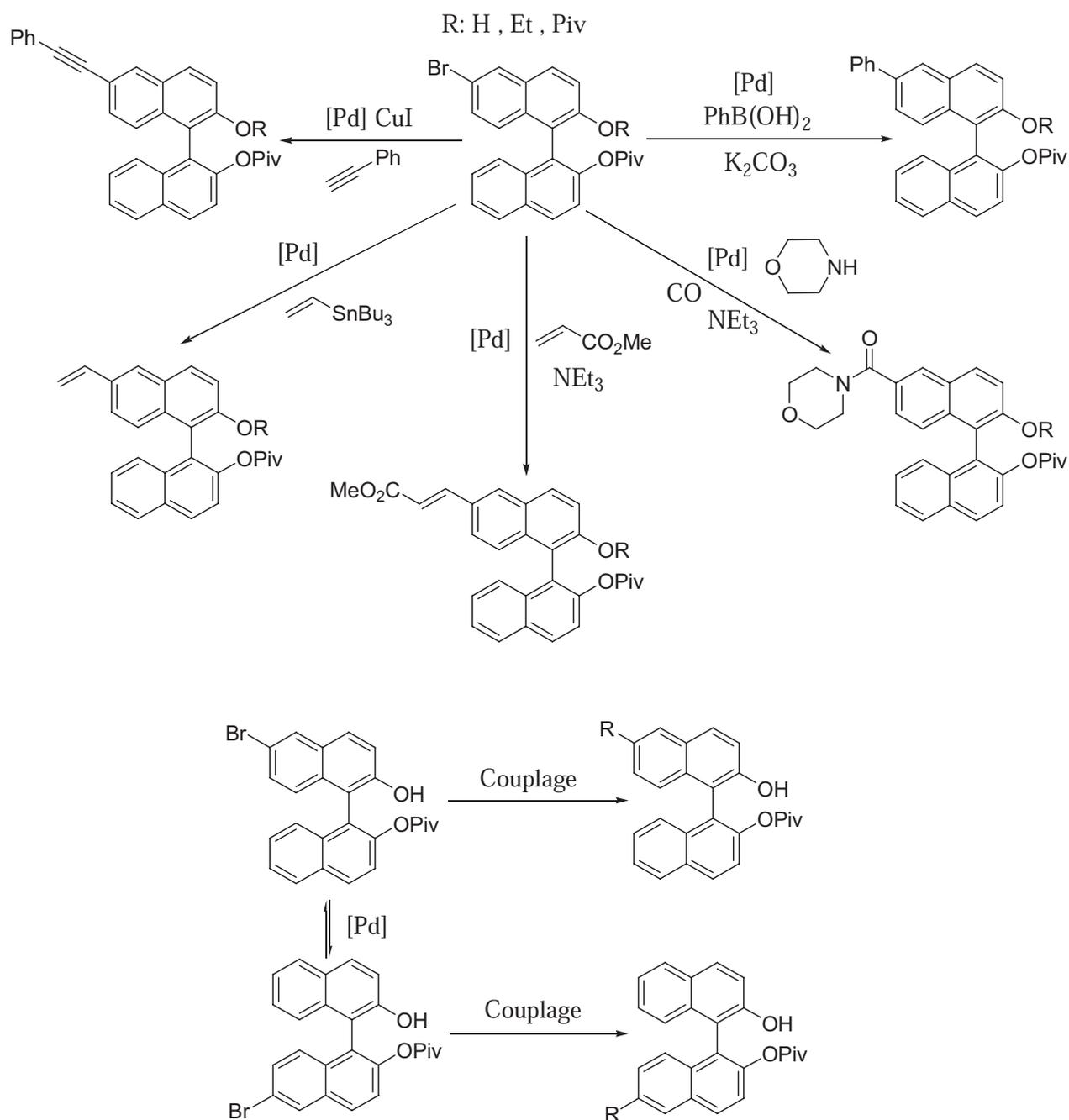


Schéma 29 : substitution du BINOL en position 6.

Comme pour les dérivés disubstitués, les ligands monobromés peuvent également subir la réaction d'échange métal halogène *via* un organolithien comme le *n*-BuLi. L'anion formé est susceptible d'attaquer le diméthylformamide pour conduire à l'aldéhyde correspondant avec de bons rendements (**Schéma 30**) [71], [72].

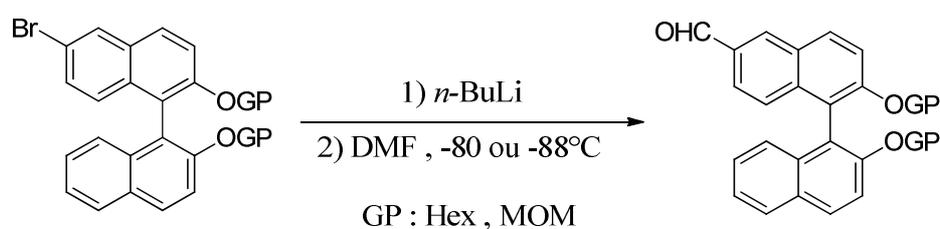


Schéma 30 : substitution du BINOL en position 6.

Suite à ce chapitre relatant les propriétés, la synthèse et la substitution régio-sélective du BINOL, nous allons aborder une étude sur l'époxydation des oléfines pauvres en électrons par le système BINOL-lanthanide. L'époxydation des cétones α , β -insaturées, des esters α , β -insaturés et des dérivés d'acides α , β -insaturés sera également décrite dans ce chapitre.

2) Epoxydation utilisant le système BINOL/Biphénol-Lanthanides (Shibasaki).

Les α , β -époxy-cétones chirales sont des motifs très importants en synthèse organique car elles peuvent conduire, *via* des transformations au niveau de la cétone et de l'époxyde, à de nombreux intermédiaires chiraux très utiles pour la synthèse de produits naturels ou de composés biologiquement actifs (**Schéma 31**) [73], [74].

La méthode la plus générale pour la synthèse des α , β -époxy-cétones est l'époxydation énantiosélective des cétones α , β -insaturées permettant la formation simultanée de deux centres chiraux adjacents [75].

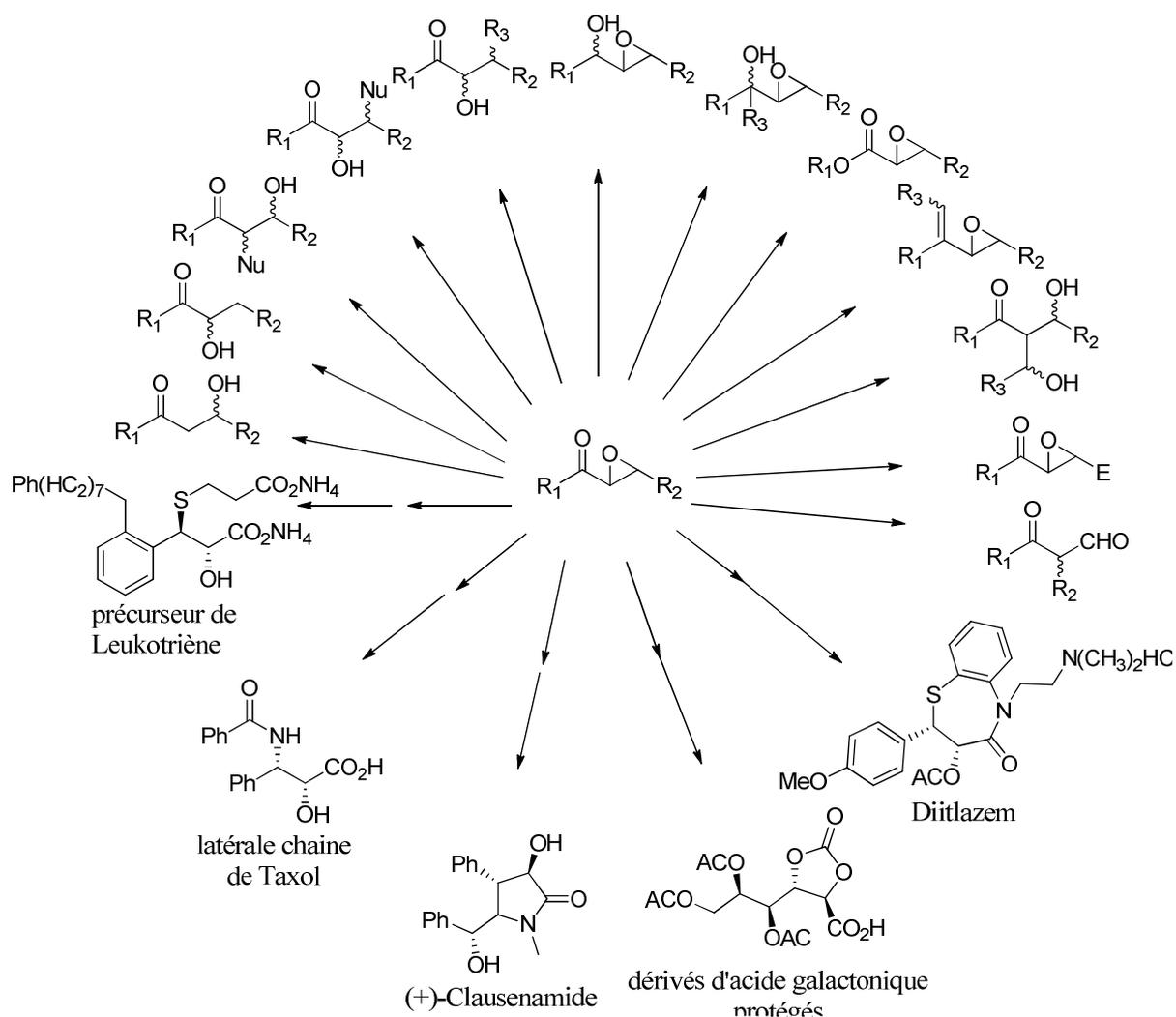


Schéma 31 : transformations des α , β -époxy-cétones.

La plupart des époxydations énantiosélectives des alcènes pauvres en électrons sont des variantes asymétriques de la réaction de Weitz-Scheffer [76]. Ces méthodes sont basées sur l'utilisation de complexes métalliques, de ligands chiraux et de peroxydes comme oxydants. Plusieurs métaux comme le Zinc, le Magnésium, le Lithium et les Lanthanides ont été utilisés pour cette réaction [77], [78].

L'utilisation des complexes BINOL-Lanthanides pour catalyser la réaction d'époxydation énantiosélective des alcènes conjugués a été largement étudiée et développée par plusieurs groupes, notamment celui de Shibasaki.

Ce système catalytique est très efficace, parce qu'il donne de bons rendements et de bons excès énantiomériques. De plus ce processus est applicable à plusieurs types d'oléfines : les oléfines substituées avec des groupements alkyles et aryles et les oléfines de configuration *cis* et *trans* [79], [80].

Dès à présent, nous allons nous focaliser et nous intéresser aux travaux qui ont été mis au point par le groupe de Shibasaki.

2.1) Epoxydation des cétones α,β -insaturées.

Le groupe de Shibasaki a développé plusieurs types de complexes bimétalliques à base de lanthanides et de dérivés du BINOL. Ces catalyseurs se sont avérés très utiles pour la réaction asymétrique de Michael et quelques uns d'entre eux ont été utilisés pour l'époxydation énantiosélective des α,β -énones. Cependant, ils n'étaient pas efficaces pour tout type d'oléfines.

En 1997, Shibasaki *et al.* [81] ont décrit pour la première fois une méthode générale d'époxydation catalytique asymétrique des α,β -énones en présence de tamis moléculaire et en utilisant des complexes La-BINOL ou Yb-BINOL et l'hydroperoxyde de *tert*-butyle (TBHP) ou l'hydroperoxyde de cumène (CMHP) comme oxydants (Schéma 32).

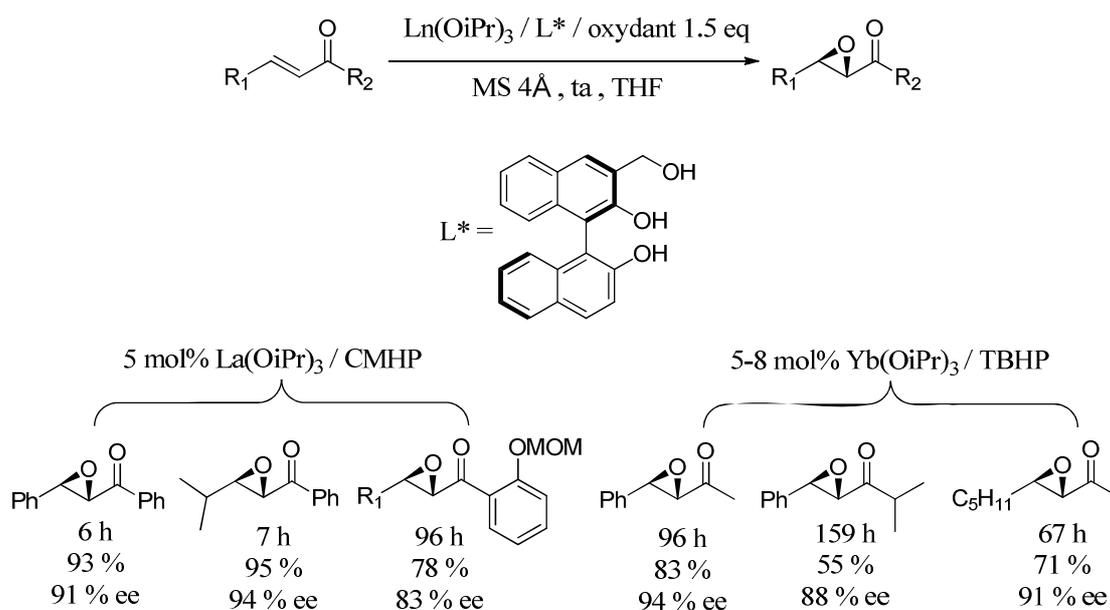


Schéma 32 : époxydation des α,β -époxy-cétones (*trans*).

Les catalyseurs Ln-BINOL sont préparés *in situ* dans le THF par réaction de dérivés du BINOL avec des triisopropoxyde de lanthanide ($\text{Ln}(\text{OiPr})_3$) dans un rapport $\text{Ln}(\text{OiPr})_3/\text{BINOL}$ 1 / 1.

Une amplification non linéaire positive a été observée quand la *trans*-4-phenyl-3-buten-2-one a été mise en jeu en utilisant le complexe Yb-BINOL. Ce résultat prouve que l'espèce catalytique active est une oligomère qui peut jouer le rôle d'une base de Brønsted pour activer le peroxyde d'hydrogène et le rôle d'un acide de Lewis pour activer et orienter l'énone [67] (**Schéma 33**).

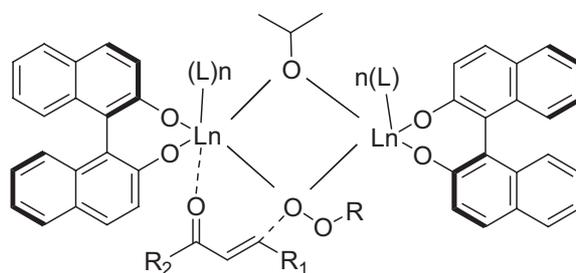


Schéma 33 : activation de l'énone et du peroxyde.

L'addition de 5 mol% d'eau par rapport au complexe Yb-BINOL augmente considérablement le rendement et la sélectivité de la réaction. Dans ce cas, le ratio $\text{Yb}(\text{OiPr})_3/\text{BINOL}$ 2 / 3 donne les meilleurs résultats [82].

L'eau coordine l'Ytterbium et le peroxyde d'hydrogène pour orienter l'attaque sur l'énone (**Schéma 34**). La présence de tamis moléculaire est indispensable pour cette réaction même en présence des traces d'eau car il aide à former un environnement insaturé au niveau du métal [82].

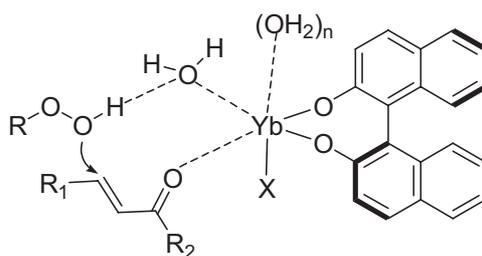


Schéma 34 : influence de l'eau.

L'époxydation énantiosélective des énones *cis* a été également décrite par Shibasaki *et al.* [83]. Le complexe [Yb-3-hydroxyméthyl-binaphtol] en présence du TBHP comme source d'oxygène donne les meilleurs résultats (**Schéma 35**). La libre rotation de l'énolate formé après l'attaque du TBHP sur l'énone peut conduire au produit d'isomérisation (*trans*).

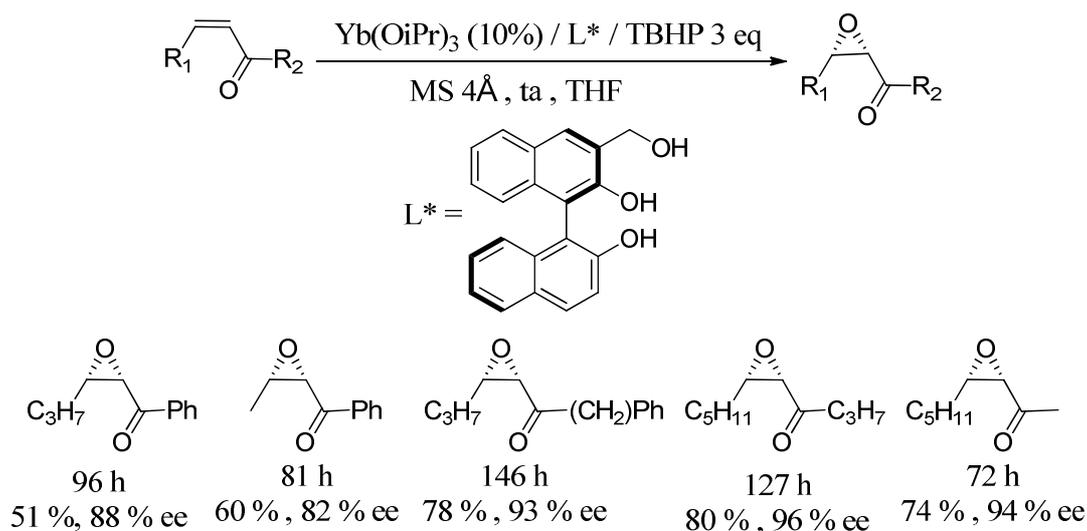


Schéma 35 : époxydation des α , β -époxy-cétones (*cis*).

Il a été observé que l'ajout d'une base de Lewis améliore considérablement l'efficacité de ce système catalytique [84].

Les additifs qui donnent les meilleurs résultats sont les oxydes de trialkylphosphine, les oxydes de triarylphosphine et en particulier l'oxyde de triphenylphosphine [85].

Le groupe de Shibasaki a également décrit l'époxydation catalytique des énones en utilisant le complexe La-BINOL, le TBHP et l'oxyde de triphenylarsine ou l'oxyde de triphenylphosphine comme additif [86].

Les oxydes de phosphines ou les oxydes d'arsines coordinent les lanthanides et défavorisent l'oligomérisation des complexes Ln-BINOL pour les rendre plus actifs (**Schéma 36**) [86].

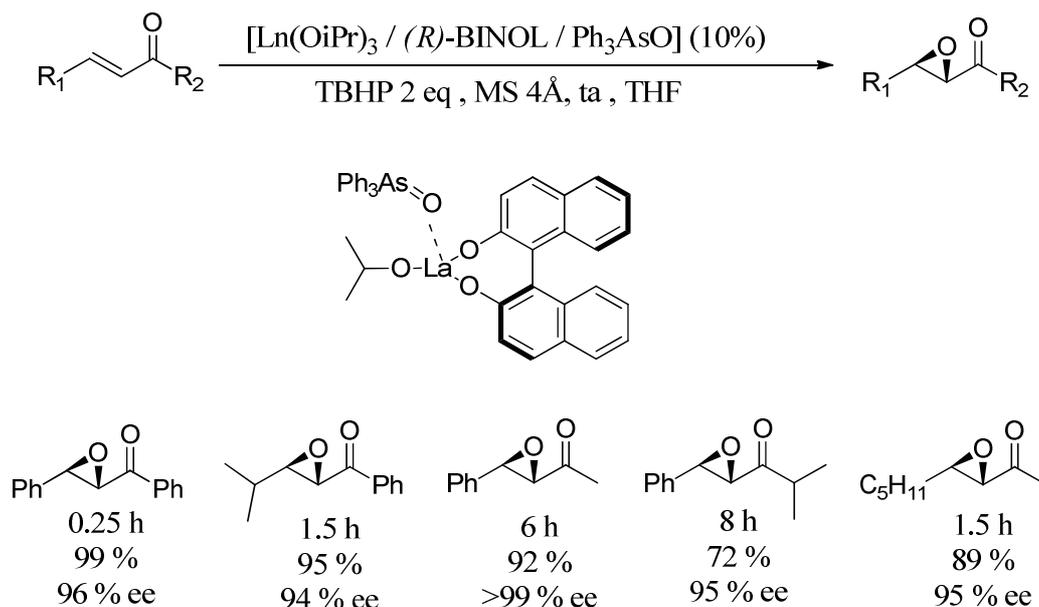


Schéma 36 : époxydation des α,β -époxy-cétones (*trans*)

- **Mécanisme :**

La première étape consiste en la coordination du lanthanide par le BINOL pour conduire à un oligomère moins actif. Ensuite, l'addition d'oxyde de triphenylarsine ou d'oxyde de triphenylphosphine stabilise le système catalytique et fournit l'espèce catalytique active. Le TBHP est ensuite activé par cette dernière puis l'énone est chélatée au lanthanide. Le TBHP activé transfère son oxygène électrophile à l'énone pour former l'époxyde et donner un autre complexe qui va être oxydé et participe à son tour à un autre cycle catalytique (**Schéma 37**).

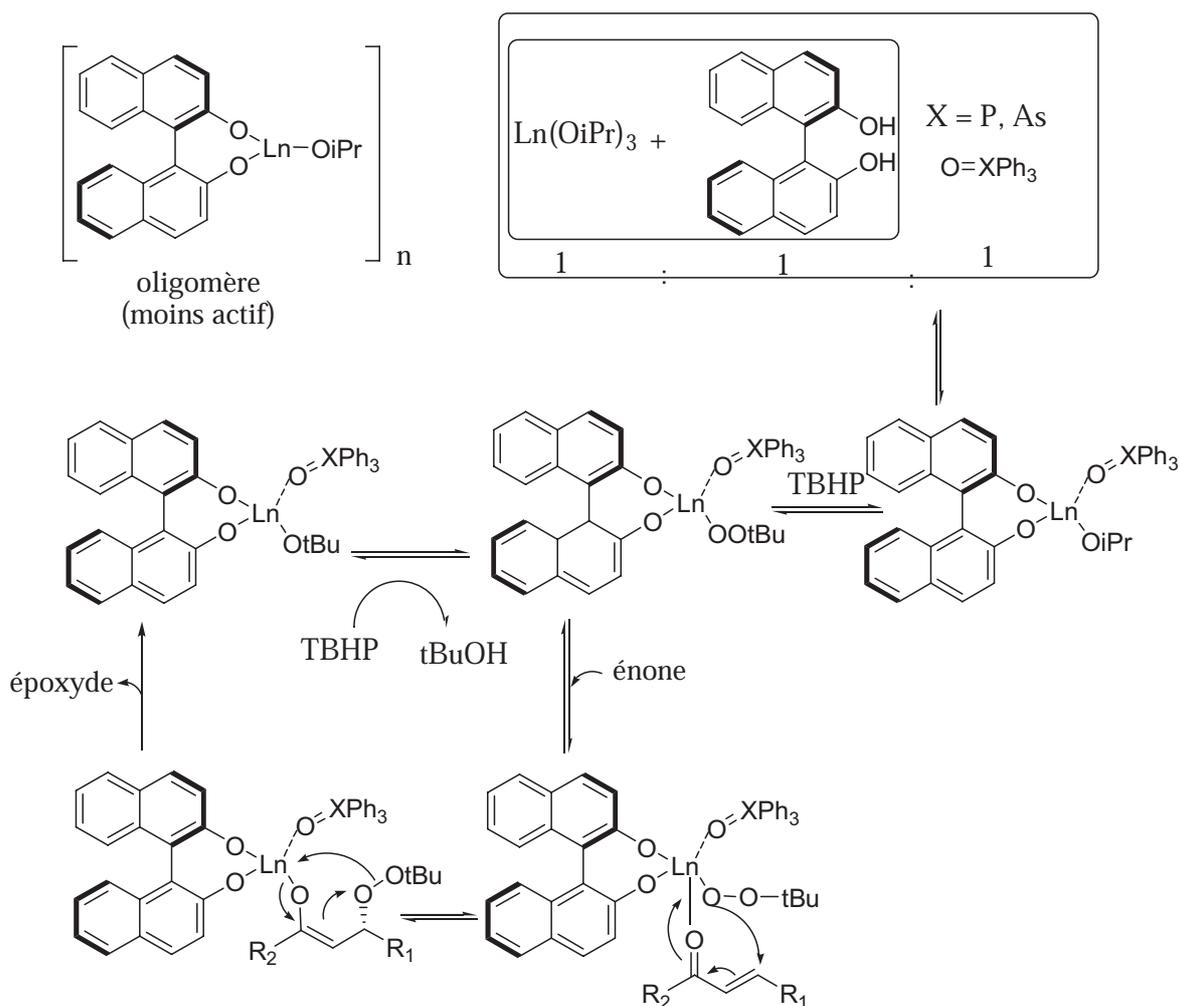


Schéma 37 : mécanisme de l'époxydation des α, β -époxy-cétones.

2.2) Epoxydation des amides α, β -insaturés.

Shibasaki *et al.* ont décrit pour la première fois l'époxydation énantiosélective d'imidazolyles et d'oxazolidinonyles d'acide en utilisant le système catalytique La-BINOL, le TBHP et l'oxyde de triphenylarsine. Les époxydes correspondants sont convertis spontanément en α, β -époxy-peroxyesters résultants de la réaction du TBHP sur la fonction amide. Ces intermédiaires sont à leur tour transformés en α, β -époxy-esters, α, β -époxy-aldéhydes, α, β -époxy-amides et γ, δ -époxy- β -céto-esters [87], [88], [89] (**Schéma 38**).

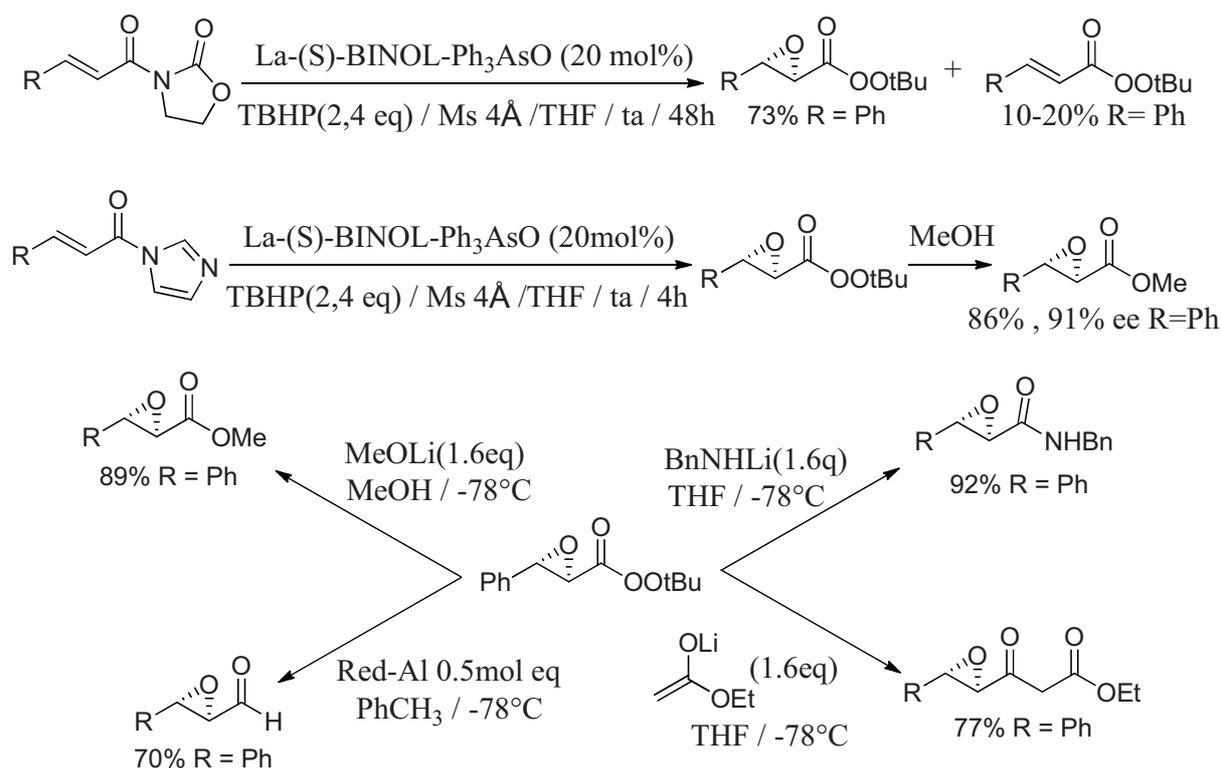


Schéma 38 : époxydation des dérivés d'acide α , β -insaturés.

La présence de noyaux imidazole et oxazolidinone baisse l'énergie de l'orbitale moléculaire LUMO de la double liaison et rend cette dernière plus réactive vis-à-vis d'attaques nucléophiles [87], [88], [89].

L'époxydation directe des α,β -époxy-peroxyesters ne se produisent pas. Cela prouve que la réaction d'époxydation est prioritaire par rapport à la réaction d'estérification. Cette méthode donne de bons rendements et de bons excès énantiomériques [87], [88], [89].

D'autres dérivés d'acides comme les amides [90], les morpholiny-amides [91], les acyles pyrrole [92] et les anilides ester [93] ont été époxydés en utilisant des complexes issus des triisopropoxydes de samarium, des dérivés de BINOL en présence d'oxyde de triphenylarsine ou l'oxyde de triphenylphosphine et de TBHP comme source d'oxygène en présence de tamis moléculaire. Ce système catalytique donne de bons résultats (**Schéma 39**).

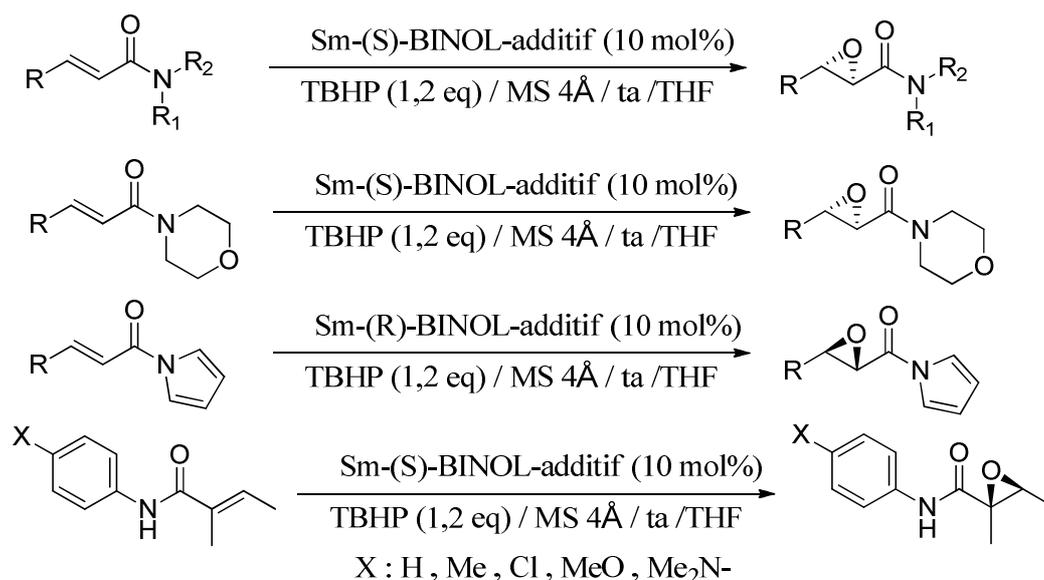


Schéma 39 : époxydation des dérivés d'acide α , β -insaturés.

2.3) Epoxydation des esters α,β -insaturés.

En ce qui concerne les esters α,β -insaturés, le système Ln-BINOL-Ph₃AsO-TBHP ne fonctionne pas très bien, ne donnant pas de bons résultats d'un point de vue des rendements, mais les époxydes sont isolés avec de bons excès énantiomériques.

Le remplacement du ligand BINOL par des dérivés biphenyl-2,2'-diol disubstitués en position 6 et 6' augmente considérablement le rendement de la réaction sans diminution d'excès énantiomérique.

Des esters α,β -insaturés ont été époxydés en utilisant des complexes d'ytterbium et d'oxyde de triphenylarsine ou d'oxyde de triphenylphosphine comme additifs en présence du TBHP comme source d'oxygène (**Schéma 40**) [94], [95].

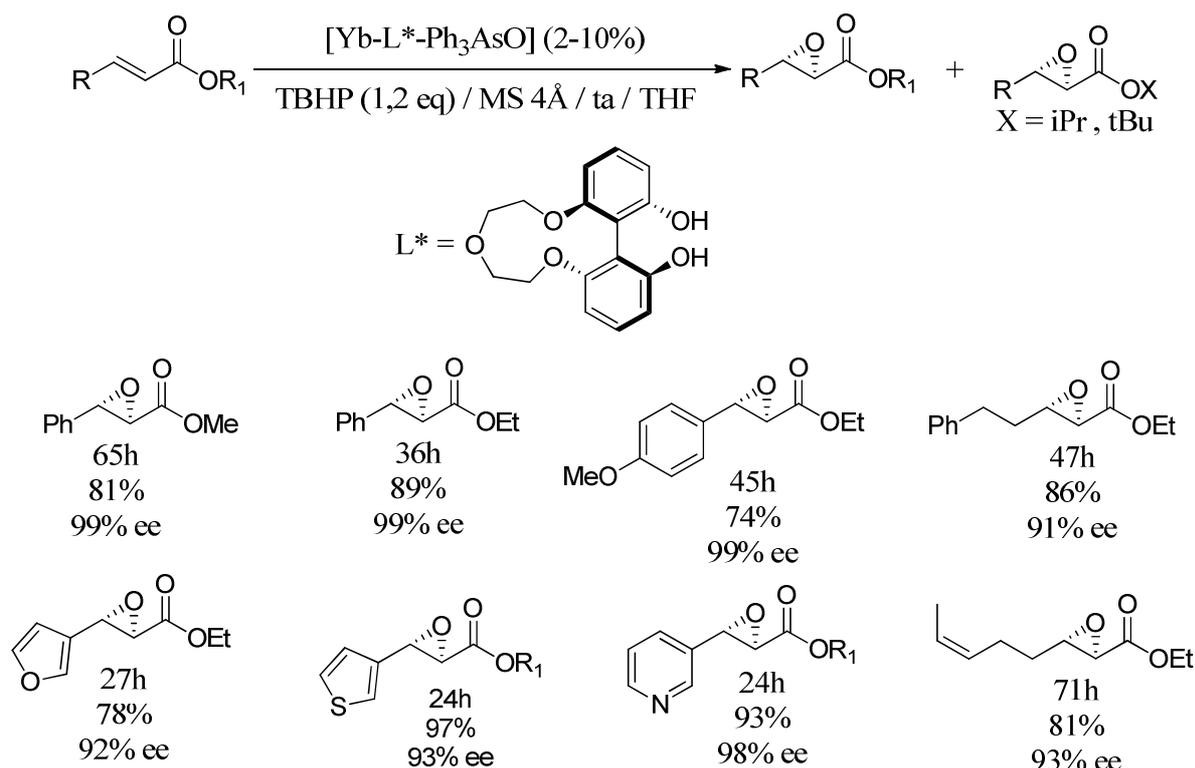


Schéma 40 : époxydation des esters α,β -insaturés

Selon la charge catalytique et la nature du ligand, des sous-produits de transestérification de l'époxy-ester peuvent être obtenus à la fin de la réaction [94], [95].

La dernière partie de notre étude bibliographique concernera l'époxydation des oléfines terminales par les complexes métal-oxo. Cette étude décrira l'époxydation par des oxydants simples comme PhIO, le système $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaHCO}_3$ et dernièrement l'utilisation de l'eau comme source d'oxygène utilisant des agents de transfert mono-électronique comme le CAN (Cerium Ammonium Nitrate).

3) Epoxydation des oléfines non fonctionnalisées par les complexes métal-oxo.

Les époxydes-1,2 constituent une classe très importante de produits chimiques organiques. Leurs synthèses ont été beaucoup étudiées et développées que ce soit en chimie fondamentale ou industrielle. Ces espèces sont des intermédiaires très utiles pour l'obtention de différents

produits pharmaceutiques, les pesticides, les peintures, les produits agrochimiques, les parfums et les édulcorants [96].

La méthode la plus générale pour leur synthèse est l'époxydation des oléfines terminales, qui sont particulièrement difficiles à époxyder. En effet, du fait de leur faible densité électronique, ces alcènes sont moins réactifs vis-à-vis des transferts d'oxygène électrophile, en particulier lorsqu'ils sont substitués par un groupement électro-attracteur [97].

Traditionnellement les époxydes-1,2 sont préparés par ajout de quantités stœchiométriques d'oxydants, générant de grandes quantités de déchets hautement toxiques pour l'environnement comme les chromates et les permanganates. Pour éviter ces inconvénients plusieurs méthodes ont été développées en utilisant des combinaisons d'oxydants de faible toxicité et des métaux peu ou pas toxiques afin de trouver le meilleur agent oxydant du point de vue de la sélectivité et du coût [98].

Les complexes de métaux de transition ont été largement utilisés pour catalyser plusieurs types de réaction, y compris l'époxydation catalytique des oléfines non fonctionnalisées. Les métallo-porphyrines et les métallo-Salens (**Schéma 41**) sont les catalyseurs les plus efficaces pour cette réaction, et en particulier les complexes de manganèse [99].

Le manganèse fait partie des métaux privilégiés par les chimistes, car il est peu toxique et très sélectif par rapport au fer et aux autres métaux classiquement utilisés [99].

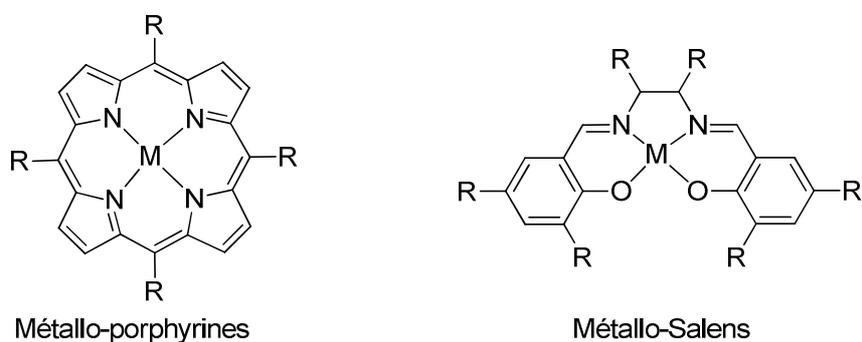


Schéma 41 : exemple de complexes de métaux de transition.

3.1) Mécanisme de l'époxydation des oléfines terminales.

Le mécanisme de la réaction d'époxydation des oléfines terminales est considéré être le même pour les deux types de complexes métallo-porphyrines et métallo-Salens (**Schéma 42**). La première étape est la réaction du métallo-ligand avec un oxydant donneur d'oxygène pour former l'espèce catalytique active (métal-oxo). Ce dernier va ensuite transférer l'atome d'oxygène à l'oléfine par voie concertée, radicalaire ou polaire pour former l'époxyde et régénérer le métallo-ligand, pouvant participer un nouveau cycle catalytique [100].

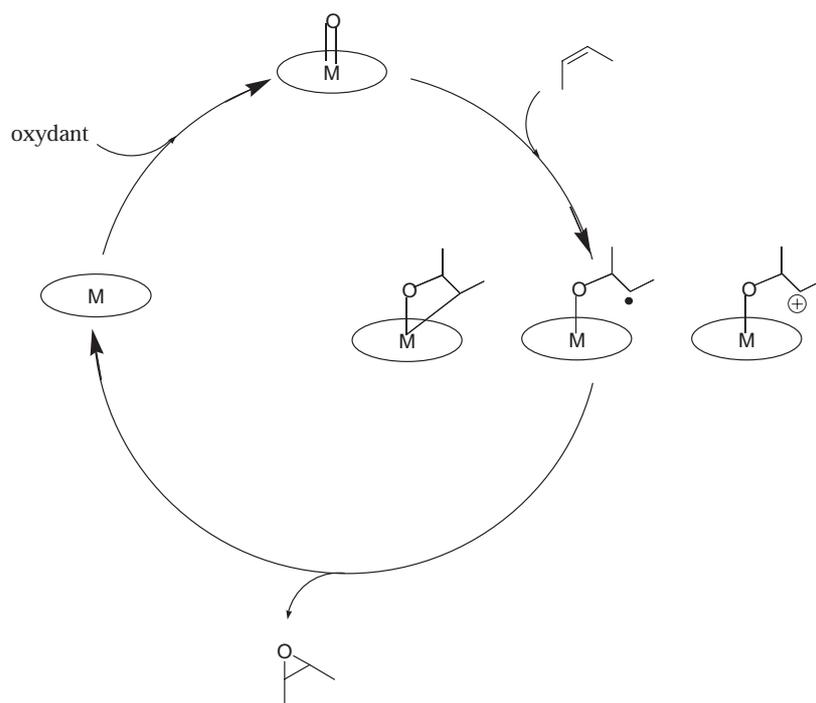


Schéma 42 : mécanisme d'époxydation des oléfines terminales.

Avec les Mn-Salens, une isomérisation est possible dans le cas du passage par des intermédiaires radicalaires ou polaires. Ainsi, le *trans* époxyde a été obtenu majoritairement à partir du *cis* cinnamate d'éthyle (substitué avec des groupements électro-attracteurs en position para) [101]. De façon similaire, des oléfines de configuration *cis* ont été converties en époxydes de géométrie *trans* par époxydation en présence de sels d'ammonium quaternaire [102].

3.2) Les métallo-porphyrines

Inspiré du cytochrome P-450, plusieurs types de métallo-porphyrines ont été utilisés pour catalyser la réaction d'époxydation des oléfines dans des conditions réactionnelles douces. Parmi ces complexes, les porphyrines de manganèse se sont révélées être de bons catalyseurs pour cette réaction [103].

Différents types d'oxydants terminaux donneurs d'oxygène comme l'iodosylbenzène [104], l'hypochlorite de sodium [105], le peroxyde d'hydrogène [106], les périodates [107], le monopersulfate de tetrabutylammonium [108] et l'oxygène moléculaire [109] ont été utilisés comme source d'oxygène pour des réactions d'oxydation utilisant les porphyrines de manganèse.

Il a été constaté que pour certains oxydants la présence d'un ligand axial intermoléculaire ou intramoléculaire augmente la vitesse et le rendement de la réaction d'époxydation et influence considérablement la sélectivité pour les versions asymétriques de cette réaction [110].

Généralement, les ligands axiaux sont des ligands π -donneurs et quand ils coordinent le métal, ils modifient les propriétés de la liaison métal-oxo (« push effect ») facilitant ainsi le transfert de l'oxygène électrophile aux oléfines. La réaction d'époxydation est donc plus rapide, ce qui peut probablement expliquer la bonne sélectivité des réactions énantiosélectives.

Différents types de ligands axiaux comme les dérivés de la pyridine et les dérivés de l'imidazole ont été utilisés pour augmenter les performances des porphyrines de manganèse. La quantité de ligand axial peut être diminuée par l'ajout d'une quantité catalytique d'acide carboxylique. Ce dernier aide à couper la liaison oxygène-oxygène du peroxyde pour faciliter la formation de l'espèce manganèse-oxo [110] (**Schéma 43**).

Malgré la haute activité des métallo-porphyrines vis-à-vis des réactions d'époxydation des oléfines, leur utilisation reste très limitée à la fois en chimie fondamentale et dans les procédés industriels. En effet, ces catalyseurs sont très coûteux : leurs synthèses se font dans des conditions difficiles, demandent de très grandes quantités de solvants et les produits sont généralement obtenus avec de très faibles rendements tandis que leurs purifications sont très difficiles. De plus, certains complexes de porphyrine sont instables dans les conditions d'oxydation.

3.3) Les métallo-Salens

Parallèlement à la chimie des porphyrines, les complexes métalliques de Salens ont été utilisés pour catalyser plusieurs types de réactions y compris l'époxydation des oléfines [112].

Le complexe Salen de manganèse s'est montré être le catalyseur le plus efficace pour cette réaction. Les ligands Salens (base de schiff) sont facilement accessibles et fournissent au métal un environnement électronique similaire à celui des porphyrines (ligands type L_2X_2) [113].

Les ligands Salens sont préparés généralement par condensation de deux équivalents d'aldéhyde salicylique avec des dérivés 1,2-diamine. Les plus importants membres dans cette famille sont les produits substitués par des groupements *tert*-butyle en positions 3,3' et 5,5' (**Schéma 45**). Ces groupements augmentent l'encombrement stérique autour du métal et orientent l'approche du substrat influençant considérablement l'induction de la chiralité pour les versions chirales de la réaction d'époxydation [114].

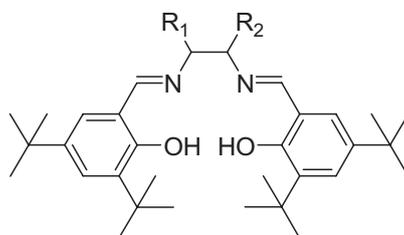


Schéma 45 : les 3,3',5,5'-tetra-*t*-butyl-Salens

Généralement les complexes métallo-Salens sont de bons catalyseurs pour les oléfines disubstituées de configuration *cis* ainsi qu'avec certaines oléfines tri ou tétra-substituées. Par contre les oléfines terminales et les alcènes de configuration *trans* ne donnent pas de bons résultats (**Schéma 46**) [114].

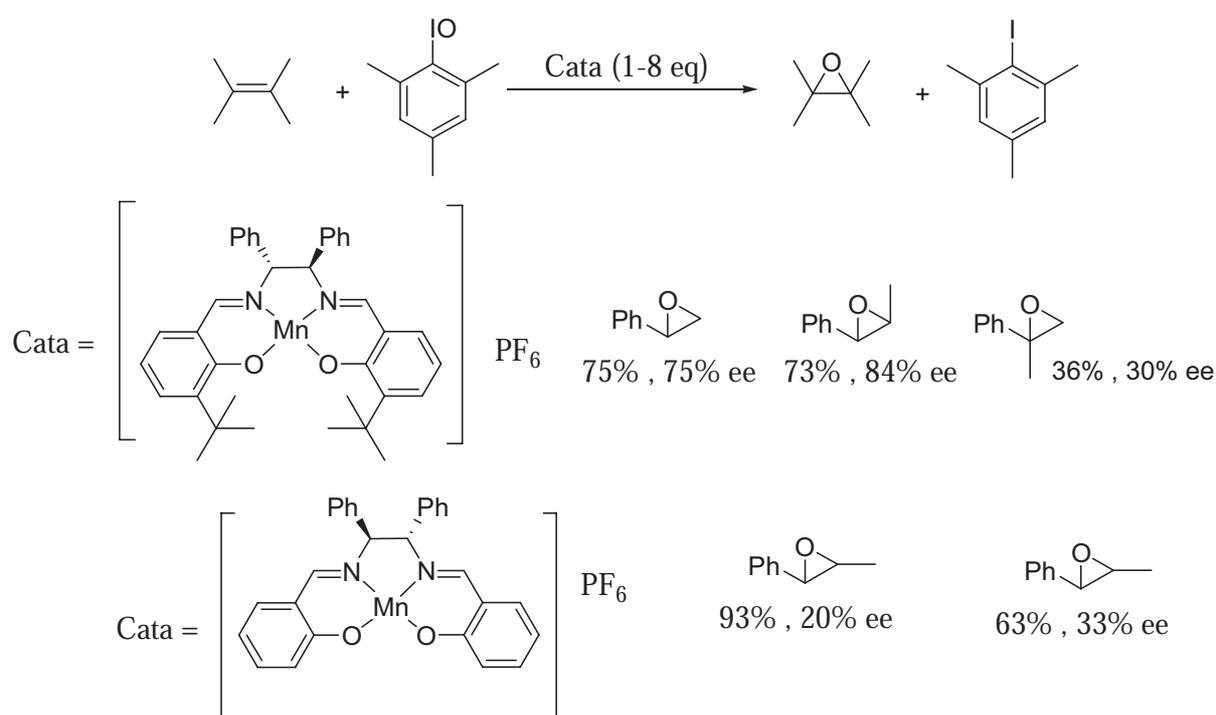
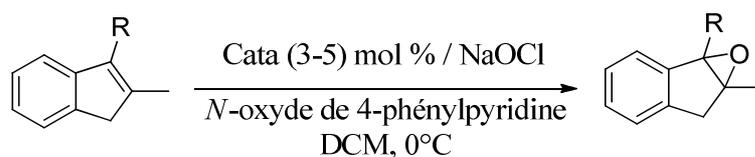
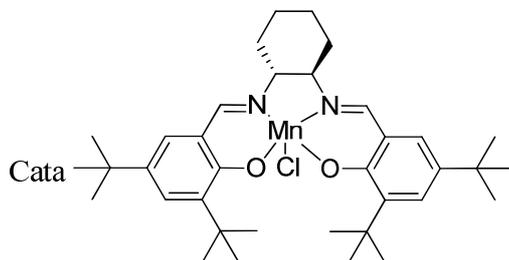
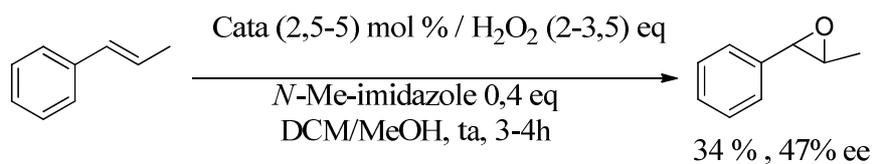


Schéma 46 : Exemple d'époxydation des oléfines par les complexes de manganèse de Salens.

Comme dans le cas des porphyrines, l'utilisation d'additifs donneurs d'azote ou d'oxygène peut avoir un effet positif sur les performances de ces catalyseurs. Ces additifs agissent comme des ligands axiaux qui fragilisent les liaisons métal-oxo et favorisent le transfert d'oxygène électrophile aux oléfines [115].

Différents oxydants simples comme PhIO [116], NaOCl [117] et H₂O₂ [118] ont été utilisés en présence de complexes Salens de manganèse pour les réactions d'époxydation (**Schéma 47**).



R = CH₃ (37% , 15% ee) ; R = Ph (90% , 86% ee)

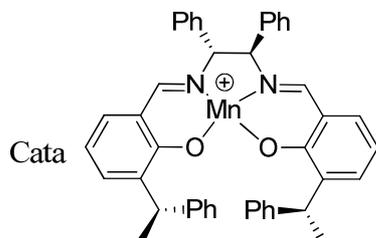
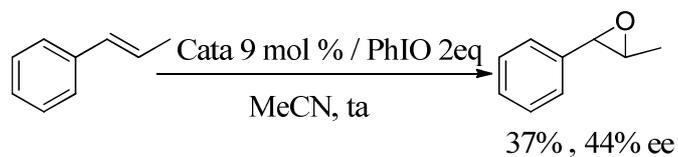
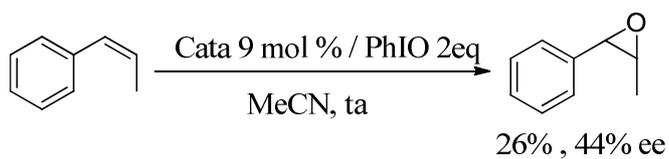
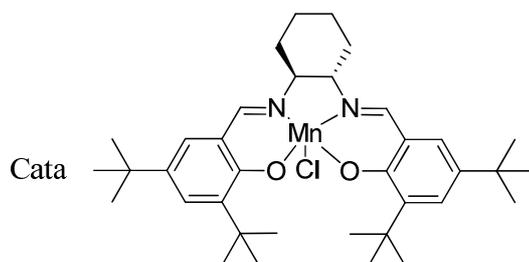


Schéma 47 : Exemple d'époxydation des oléfines par les complexes Salens de manganèse.

3.4) Epoxydation des oléfines par le système $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaHCO}_3$.

Beaucoup d'efforts ont été faits pour développer des méthodologies d'époxydation d'oléfines en utilisant des oxydants peu ou pas toxiques. Juste après l'oxygène moléculaire d'un point de vue économique et écologique, le peroxyde d'hydrogène peut être considéré comme l'oxydant de choix pour cette réaction. Cet oxydant est facile d'accès, bon marché (~24 €/L d' H_2O_2 à 35%), et donne seulement l'eau comme sous-produit [119].

Le peroxyde d'hydrogène a été largement utilisé comme source d'oxygène pour les réactions d'oxydation. Bien que le taux d'oxygène présent dans le peroxyde d'hydrogène soit très élevé (94%), il reste un oxydant très lent sans activation car le groupement hydroxyle est un mauvais groupement partant [119].

Dans la littérature, plusieurs méthodes ont été décrites pour l'activation de H_2O_2 , comme l'utilisation d'acide carboxylique pour former des peroxyacides [120] ou l'utilisation des nitriles pour former des acides peroxydicarboxymidiques [121]. Des complexes de tungstène, molybdène, vanadium [122] et d'autres types d'activateurs comme les polyoxométallates [123], les sélénoxides [124], les phtalocyanines [125], silicalite de titane [126] et MTO (MeRuO_3) [127] ... ont été utilisés pour des réactions d'oxydation en utilisant H_2O_2 comme source d'oxygène.

Récemment, un système simple et peu cher a été développé pour l'époxydation des oléfines utilisant une combinaison de peroxyde d'hydrogène et un sel de fer ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) avec de la pyridine comme activateur (**Schéma 48**) [128].

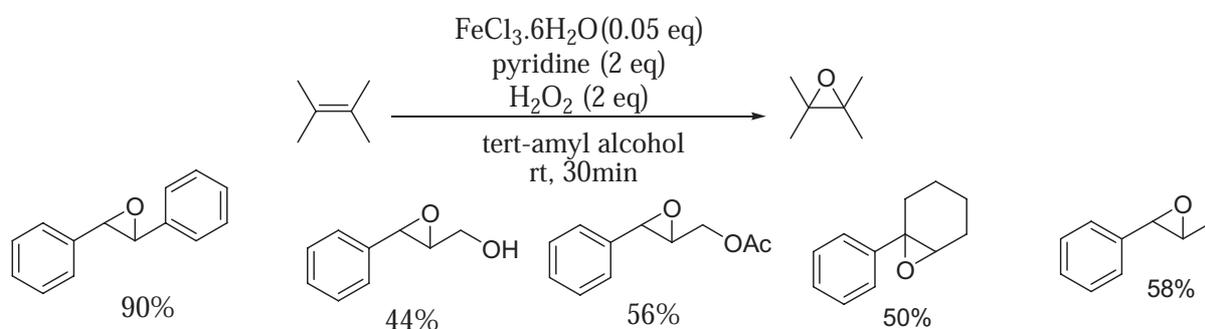


Schéma 48 : époxydation des oléfines par $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

En plus de ces activateurs, l'ion hydrogénocarbonate (HCO_3^-) s'est avéré être très efficace pour l'étape d'activation du peroxyde d'hydrogène [129].

Le mono-peroxycarbonate (HCO_4^-) formé par la réaction du peroxyde d'hydrogène et des sels de carbonate (**Schéma 49**) constitue l'espèce responsable du transfert d'oxygène électrophile soit directement à l'oléfine pour former l'époxyde ou au métal afin de former l'espèce catalytique active pour les réactions catalysées par des complexes de métaux [130].



Schéma 49 : activation de H_2O_2 par l'hydrogénocarbonate.

Le BAP (Bicarbonate Activated Peroxide) est un système très simple, peu coûteux et relativement peu toxique par rapport à d'autres systèmes oxydants.

Une variété d'hydrogénocarbonate comme NaHCO_3 , KHCO_3 et NH_4HCO_3 ... peut être utilisée pour activer H_2O_2 et ce système peut être utilisé dans l'eau ou en conditions biphasiques [131].

Il a été observé que l'utilisation d'alcool comme co-solvant aide à solubiliser les substrats organiques et à déplacer l'équilibre en favorisant la formation du monoperoxycarbonate. De simples sels de métaux ou des complexes de métaux peuvent être utilisés pour catalyser la réaction d'époxydation en présence de ce système [131].

Une variété d'alcènes a été époxydée en utilisant la tétra-phénylporphyrine comme catalyseur et le système $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaHCO}_3$ comme source d'oxygène [131] (**Schéma 50**).

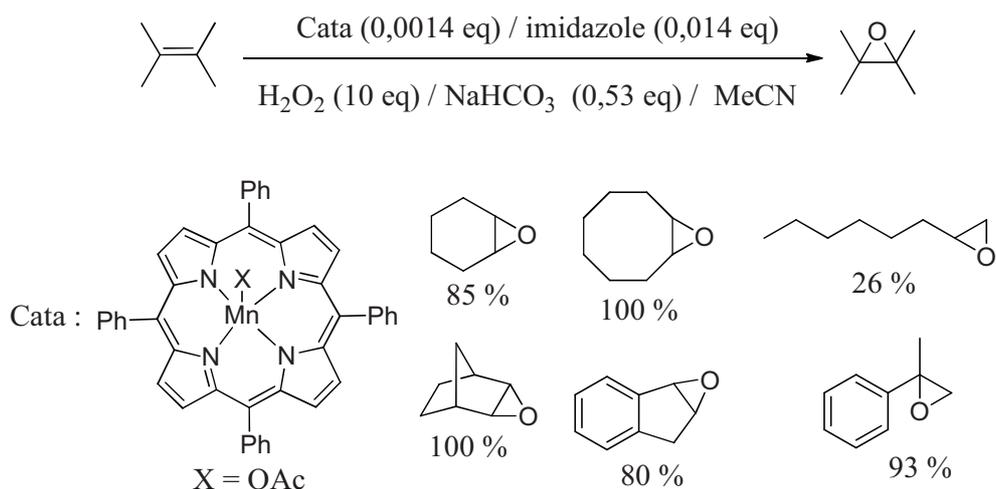


Schéma 50 : époxydation des oléfines par le système $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaHCO}_3$.

Récemment, dans notre laboratoire, la réaction d'époxydation d'oléfines non fonctionnalisées a été réalisée par une activation par ultrason utilisant une porphyrine de manganèse comme catalyseur et le système BAP comme source d'oxygène dans un liquide ionique comme solvant (**Schéma 51**) [132].

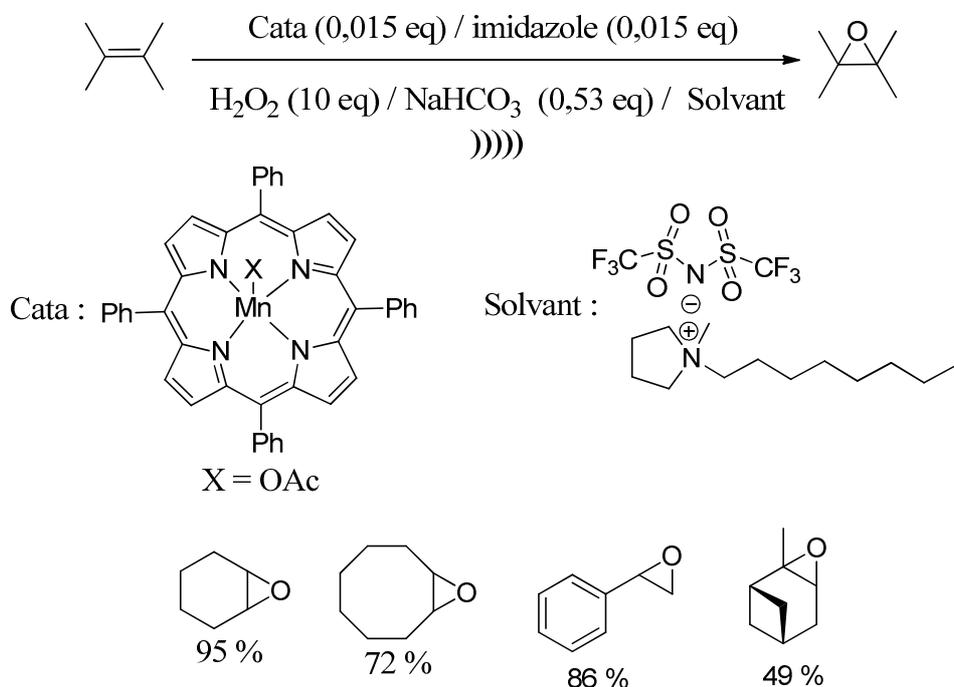


Schéma 51 : époxydation par une activation par ultrasons des oléfines par le système $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaHCO}_3$.

3.5) Eau source d'oxygène pour les réactions d'oxydation.

Parmi les substances susceptibles d'être utilisées comme source d'oxygène naturel, l'eau apparait comme un choix judicieux car elle est facilement disponible et constitue la matière la plus abondante sur terre. Pour cette raison son utilisation dans les réactions d'oxydation deviendrait très bénéfique d'un point de vue économique et écologique [133].

Il a été proposé que pendant le processus de photosynthèse (PS II), l'espèce manganèse-oxo est formée par le système d'oxydation de l'eau OEC (Oxygen Evolving Complex). Ce dernier est basé sur un transfert d'électrons couplé à un transfert de protons PCET (Proton-Coupled Electron Transfer) dans lequel deux électrons et deux protons doivent être enlevés simultanément à la molécule d'eau coordonnée au métal après une activation par la lumière du soleil (**Schéma 52**) [134].

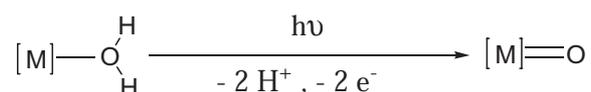


Schéma 52 : formation du métal-oxo par le transfert d'électrons couplé au transfert de protons

Sans aucun doute, le transfert mono électronique SET (Single Electron Transfer) constitue un des choix privilégiés pour mimer ce processus. Parmi les différentes méthodes de SET, les méthodes chimiques occupent une très grande importance. Elles sont basées sur l'utilisation de sels d'ions métalliques avec un degré d'oxydation élevé tels que Mn (III), Fe (III), Ce (IV), ... [135].

Le sel de cérium (IV) le plus utilisé comme oxydant primaire en chimie organique est le nitrate de cérium et d'ammonium CAN, $(\text{Ce}(\text{NO}_3)_6(\text{NH}_4)_2)$. Il est facilement disponible, de faible toxicité et facile à manipuler. Le cérium a une configuration électronique $([\text{Xe}] 4f^2 6s^2)$ qui lui permet d'avoir un état d'oxydation +4 stable, rendant son potentiel redox (1,61 V vs NHE (électrode normale à hydrogène)) supérieur aux autres ions métalliques. De plus, il est soluble dans de nombreux solvants organiques [136].

Le CAN a été utilisé comme oxydant stœchiométrique ou en quantité catalytique, en combinaison avec des agents de transfert multiélectroniques comme le bromate de sodium (NaBrO_3) [137] pour l'oxydation de substrats organiques comme le toluène [138], les alcools benzyliques [139] et les sulfures [140].

D'autres sels de cérium ont été utilisés comme oxydant tel que le bromate de cérium ($\text{Ce}(\text{BrO}_3)_3$) pour oxyder les alkyle-arènes, les sulfures et les alcools (**Schéma 53**) [141].

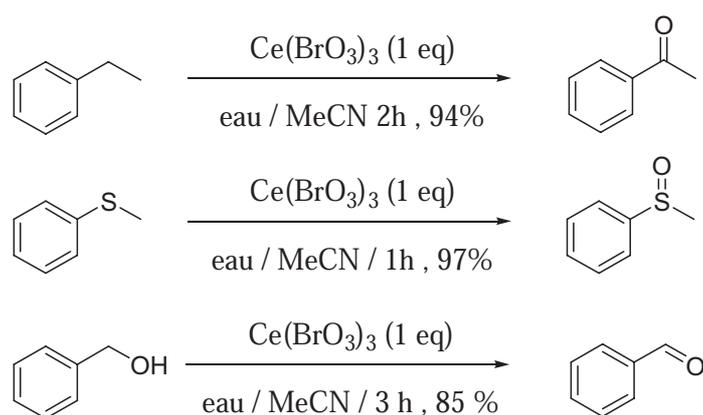
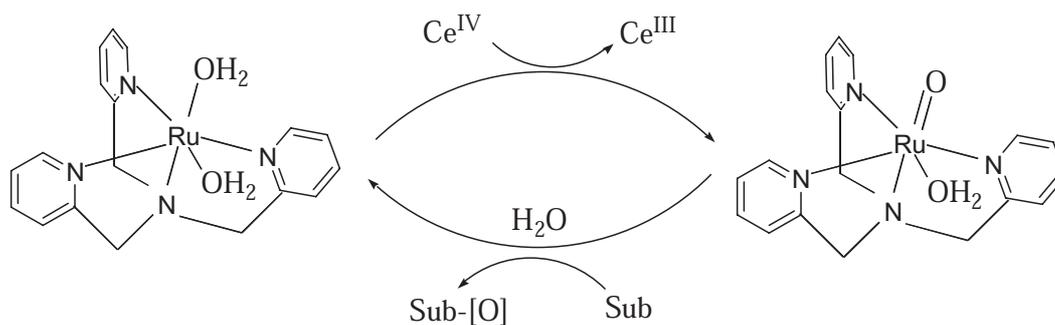


Schéma 53 : Exemple d'oxydation de substrats organiques par le $\text{Ce}(\text{BrO}_3)_3$.

En 2008, Fukuzumi *et al.* [142] ont montré que les espèces ruthénium-oxo et ruthénium-bis-oxo ont été générés à l'aide d'une activation chimique d'un complexe bis-aquo Ru^{II} par le CAN dans l'eau qui joue dans ce cas, le rôle de solvant et de source d'oxygène.

Ces espèces métal-oxo ont été capables de transférer ensuite leur atome d'oxygène électrophile lors des réactions catalytiques d'oxydation de substrats organiques comme le cyclooctène, le styrène et l'alcool benzylique... (**Tableau 1**). La charge catalytique utilisée est de 1% et un mélange biphasique a été utilisé pour les réactifs qui sont insolubles dans l'eau.



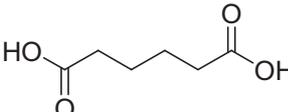
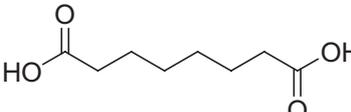
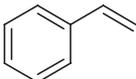
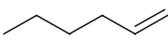
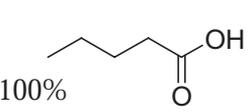
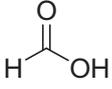
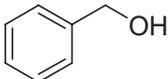
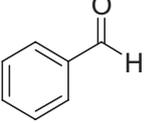
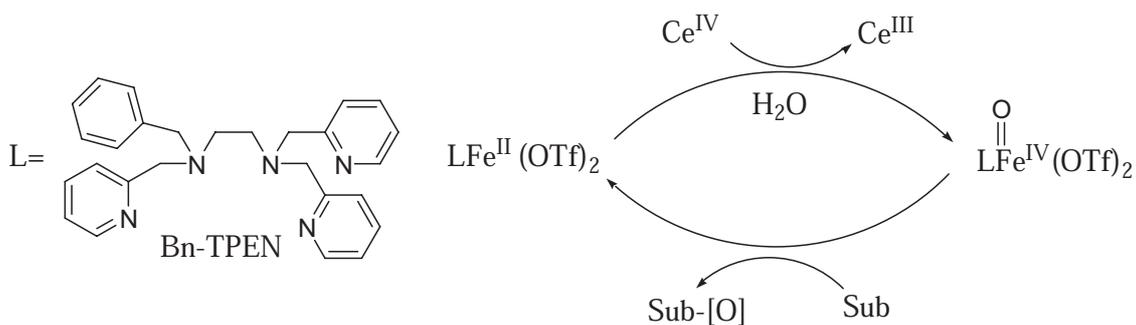
Substrat	CAN	Temps	Température	produit
	2eq	30min	t.a	 100%
	2eq	4.5h	60°C	 68%
	8eq	30min	ta	 68%  32% TON(68)
	8eq	30min	ta	 100% + 
	2eq	30min	ta	 90% TON (84)

Tableau 1 : oxydation de substrats organiques utilisant le système CAN/eau.

Un an plus tard, Nam et Fukuzumi [143] ont décrit une réaction similaire d'oxydation de substrats organiques en utilisant un complexe pentacoordiné de fer comme catalyseur, l'eau comme source d'oxygène et le CAN comme oxydant primaire (**Tableau 2**). Cette réaction a été réalisée avec une charge catalytique de 0,5 mol% à 25°C dans un mélange biphasique eau/acétonitrile (1/3).



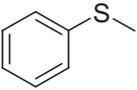
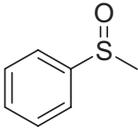
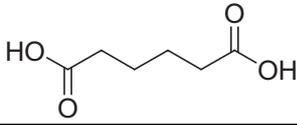
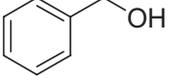
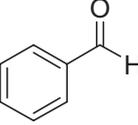
Substrat	CAN	Temps	produit	TON
	0,25eq	30min		10
	0,25eq	30min		5.6
	0,25eq	30min		10

Tableau 2 : oxydation de substrats organiques utilisant le système CAN/eau.

Plus récemment, Nam *et al.* [144] ont décrit la génération de l'espèce manganèse-oxo suite à une activation par le CAN (4 eq par rapport au complexe de manganèse) du complexe $[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{N,N}'\text{-diméthyl-}N,N'\text{-bis(8-quinolyl)cyclohexanediamine})](\text{OTf})_2$ dans un mélange eau/acétonitrile (1/9) sous atmosphère d'argon à 0°C (**Schéma 54**).

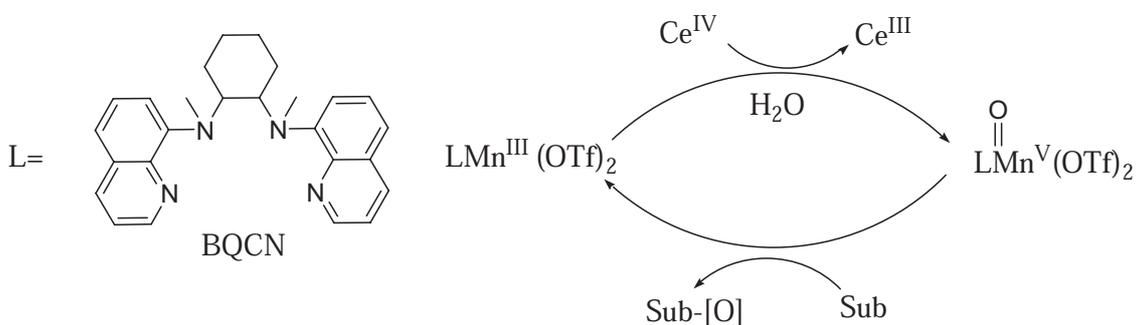


Schéma 54 : oxydation de substrats organiques utilisant le système CAN/eau

La réactivité de l'espèce manganèse-oxo a été testée lors de l'oxydation de substrats organiques tels que le 9,10-dihydroanthracène qui a conduit à trois produits : l'anthracène, l'anthrone et l'antraquinone. Le 1,4-cyclohexadiène a donné du benzène comme produit majoritaire et la fluorène et le benzaldehyde ont été obtenues successivement quand la fluorène et l'alcool benzylique ont été utilisés.

Enfin, Crabtree *et al.* [145] ont décrit une série de complexes d'iridium capables d'oxyder l'eau après une activation chimique. Ces complexes ont été testés dans des réactions catalytiques d'oxydation utilisant le CAN comme oxydant terminal et l'eau comme source d'oxygène.

L'époxyde (9-oxabicyclo[6.1.0]nonane) est obtenu avec de bons rendements quand le cyclooctène a été mis en réaction sous atmosphère d'azote en présence de 2% de catalyseur et 8 eq de CAN dans le mélange *t*-BuOH/H₂O (1/1) ou AcOMe/H₂O (3/1) comme solvant (**Schéma 55**).

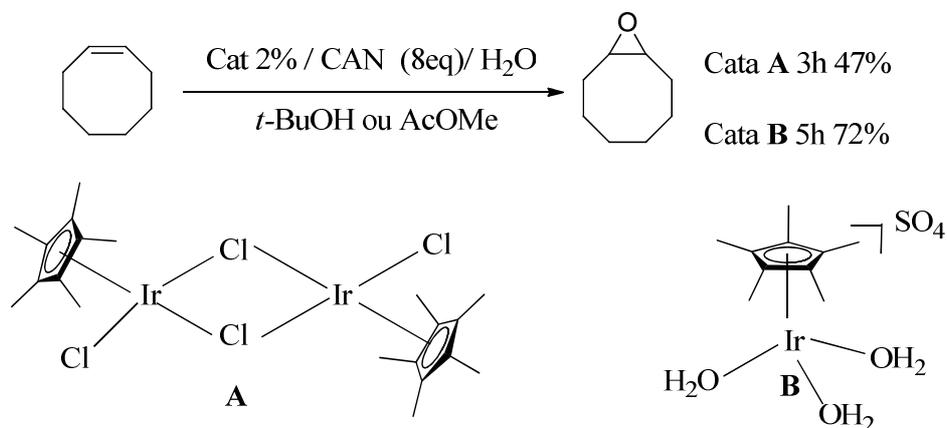


Schéma 55 : oxydation de substrats organiques utilisant le système CAN/eau.

**SYNTHESE ET
APPLICATION DE DERIVES
DE BINOL 6,6'-
DISUBSTITUES**

III) Synthèse et application de dérivés de BINOL 6,6'-disubstitués.

Suite aux travaux de de Vries *et al.* décrits dans la littérature [146], [147] concernant l'influence positive de la substitution du BINOL en position 6 et 6' sur l'époxydation des cétones α,β insaturées et l'effet positif montré par Shibasaki *et al.* [148] du groupement alcyne en ces positions sur la sélectivité des réactions de nitroaldolisation, nous avons envisagé la synthèse des deux ligands **1** et **2** (Schéma 55), dérivés du BINOL portant un ou deux groupements *N,N*-diméthyl-2-aminopropyne en position 6 ou en positions 6,6'.

Nous avons choisi d'introduire des fonctions amines pour pouvoir recycler les ligands, en profitant de leur basicité afin de les accrochées sur la silice ou les alkyler pour conduire à des ligands solubles dans l'eau.

Ensuite, nous avons examiné l'efficacité de ces ligands dans la réaction asymétrique catalytique d'époxydation dans des conditions homogènes et hétérogènes (ligands supportés sur silice) de deux cétones α,β -insaturées.

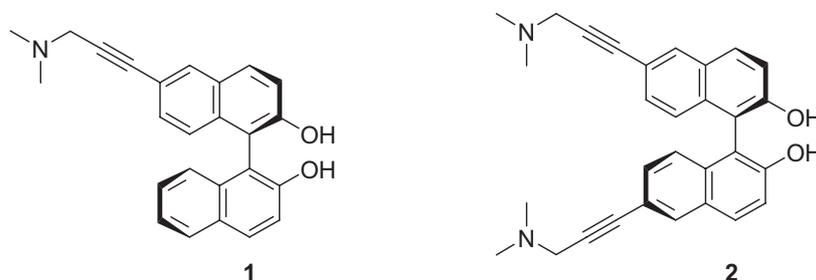


Schéma 55 : dérivés du BINOL ciblés.

Nous nous sommes intéressés à la réaction d'époxydation des oléfines pauvres en électrons telles que la chalcone et la benzalacétone en utilisant des sels d'ytterbium ou de lanthane comme sources de métal et le TBHP comme source d'oxygène.

La première question que nous nous sommes posés est la suivante : les ligands dérivés du BINOL protégés sont-ils capables de coordonner les lanthanides et d'induire la chiralité lors de cette réaction ?

Pour cela, nous avons mis en réaction le BINOL et le 2,2'-diméthoxy-1,1'-binaphtalène avec le triisopropoxyde de lanthane dans le THF distillé comme solvant. Le suivi des réactions par CCM a montré que le BINOL disparaissait au bout d'un certain temps. Par contre la réaction avec le 2,2'-diméthoxy-1,1'-binaphtalène n'évolue pas.

Nous supposons que probablement les ligands protégés ne se coordinent pas avec le métal ou le complexe résultant n'est pas très stable (**Schéma 56**).

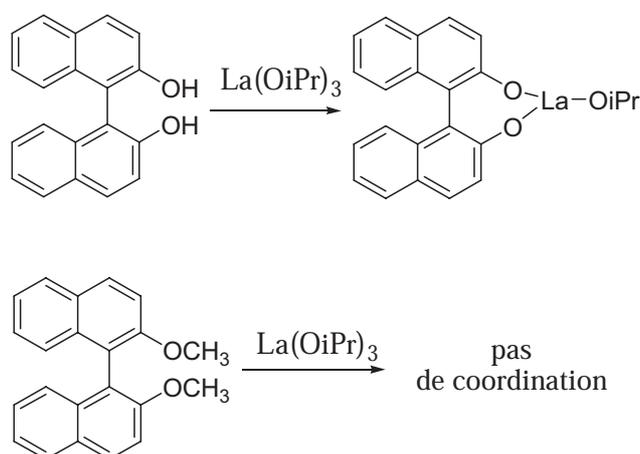


Schéma 56 : coordination de La(OiPr)_3 des dérivés du BINOL.

Suite à ces expériences, nous avons conclu que la présence des fonctions hydroxyles sur les ligands est essentielle pour la coordination du métal.

1) Synthèse du (*R*)-6,6'-bis triméthylaminoprop-2-ynyl 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyl et du (*R*)-6 diméthylaminoprop-2-ynyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyl.

Puisque les deux positions 6 et 6' du BINOL sont actives vis-à-vis des réactions de substitutions électrophiles aromatiques, la première étape de la synthèse du (*R*)-6 diméthylaminoprop-2-ynyl-2,2'dihydroxy-1,1'-binaphtyl **1** a consisté à désactiver un des deux noyaux naphtyles par la mono-protection de la fonction hydroxyle avec un groupement pivaloyle (**Schéma 57**).

Pour cela le (*R*)-BINOL a été mis en réaction avec un équivalent de chlorure de pivaloyle en présence de triéthylamine dans l'acétonitrile comme solvant. Le produit monoprotégé **3** a été obtenu avec un rendement de 86% sans purification [68].

La deuxième étape a consisté en une réaction de bromation en additionnant graduellement le dibrome sur le produit monoprotégé **3** dans l'acétonitrile à 0°C. Après 2 heures de réaction puis traitement par une solution aqueuse de Na₂SO₃ le dérivé monobromé **4** est alors obtenu sans purification avec un rendement de 95%. Ce dernier a été engagé ensuite dans une réaction de couplage carbone-carbone catalysée par le palladium de type Sonogashira avec la *N,N*-diméthyl-2-propynylamine, pour conduire au composé **5**.

Le produit **5** n'a pu être isolé mais après déprotection dans des conditions basiques puis purification par chromatographie sur colonne, il conduit au ligand **1** attendu avec 85% de rendement pour les deux étapes, soit un rendement global de 70% à partir du (*R*)-BINOL.

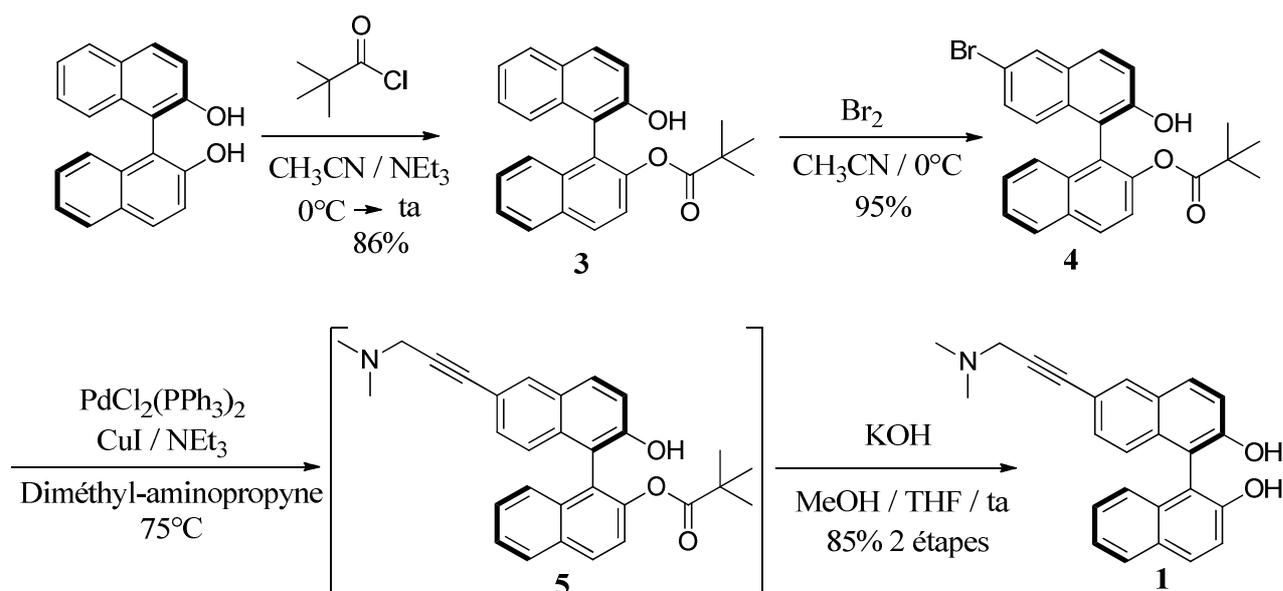


Schéma 57 : synthèse du ligand monosubstitué en position 6.

Etant donné que le 6,6'-dibromo-BINOL est le précurseur commun de la plupart des dérivés du BINOL disubstitués en positions 6 et 6', nous avons réalisé sa synthèse par une réaction de dibromation basée sur l'addition lente du dibrome (à l'aide d'un pousse-seringues) sur le (*R*)-BINOL dans le dichlorométhane à -75°C. Cette réaction a conduit quantitativement au produit (*R*)-6,6'-dibromo-2,2'-hydroxy-1,1'-binaphtalène **6**.

A partir du dérivé dibromé, nous avons essayé directement le couplage au palladium de type Sonogashira avec la *N,N*-diméthyl-2-propynylamine dans de la triéthylamine comme solvant (**Schéma 58**). Après 5 jours à 75°C, sur le spectre RMN ¹H du brut, nous observons bien la formation du composé de couplage comme produit principal, mais malheureusement, le composé très polaire, n'a pu être isolé par chromatographie sur gel de silice.

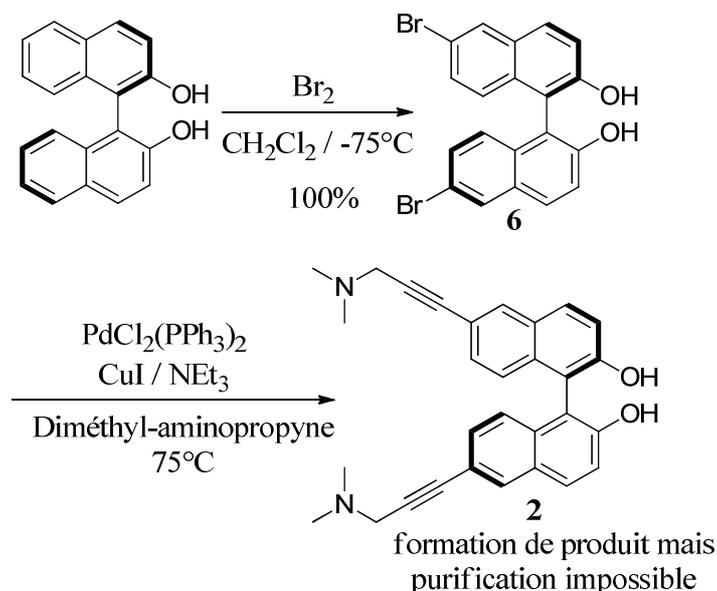


Schéma 58 : synthèse du ligand disubstitué en position 6,6'.

Pour palier aux problèmes de purification, nous avons décidé dans un premier temps de protéger classiquement les groupements hydroxyle avec des groupements méthoxy (**Schéma 59**).

Le produit dibromé **6** est alors engagé dans la réaction de méthylation directe en utilisant NaH et l'iodure de méthyle pour conduire au (*R*)-6,6-dibromo-2,2'-diméthoxy-1,1'-binaphtalène **7**

avec un rendement quantitatif. Suite à cette méthylation, le produit di-protégé **7** est mis en réaction avec $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI et la *N,N*-diméthyl-2-propynylamine pour conduire au produit de couplage de type Sonogashira **8** avec 50% de rendement après purification sur gel de silice.

La déprotection du groupement méthoxy par la méthode classique utilisant BBr_3 dans le dichlorométhane, n'a cependant pas donné le composé attendu, probablement à cause de la complexation de l'atome de bore avec les atomes d'azote.

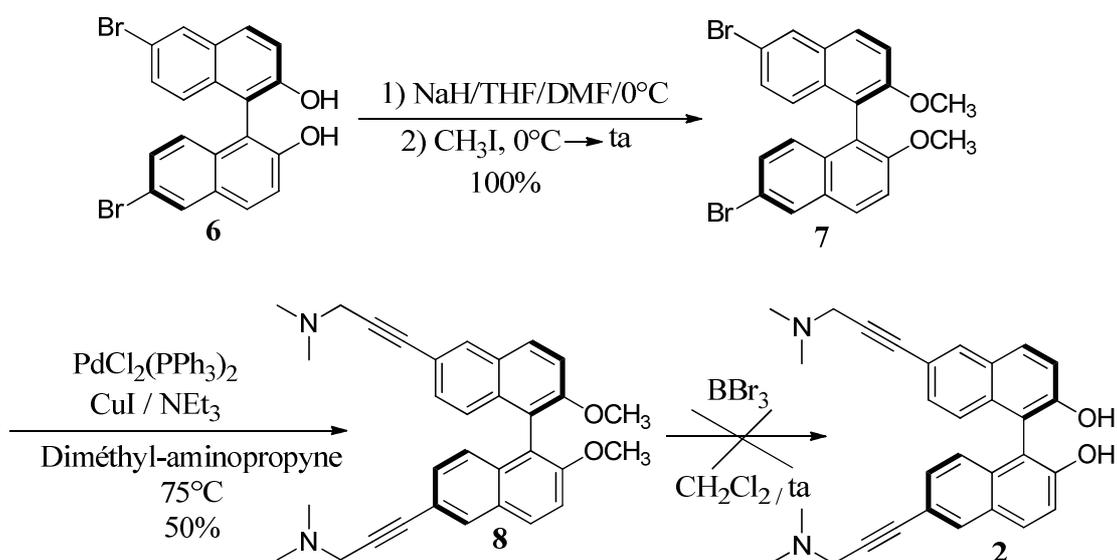


Schéma 59 : synthèse du ligand disubstitué en position 6,6'.

Nous avons donc envisagé de remplacer le groupement OMe par le groupement protecteur méthoxy-méthyle (OMOM), ce dernier pouvant être facilement enlevé dans des conditions acides (**Schéma 60**).

Le (*R*)-6,6'-dibromo-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtalène **6** a été engagé dans la réaction de méthoxyméthylation directe en utilisant NaH et le chlorure de méthoxyméthyle dans le THF comme solvant pour conduire au (*R*)-6,6'-dibromo-2,2'-di (méthoxyméthyl)-1,1'-binaphtalène **9** quantitativement sans purification. Celui-ci a montré une plus grande réactivité dans la réaction de couplage de type Sonogashira, que le méthoxy correspondant. En effet, le (*R*)-6,6'-

bis[3-(diméthylamino)prop-1-yn-1-yl]-2,2'-di(méthoxyméthoxy)-1,1'-binaphtalène **10** a été isolé après purification sur gel de silice avec 85% de rendement.

Un traitement acide, suivi par un ajustement précis du pH en utilisant une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, a permis l'obtention du (*R*)-6,6'-bis[3-(diméthylamino)prop-1-yn-1-yl]-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtalène] **2** avec un rendement quantitatif, soit un rendement global de 85% à partir du (*R*)-BINOL.

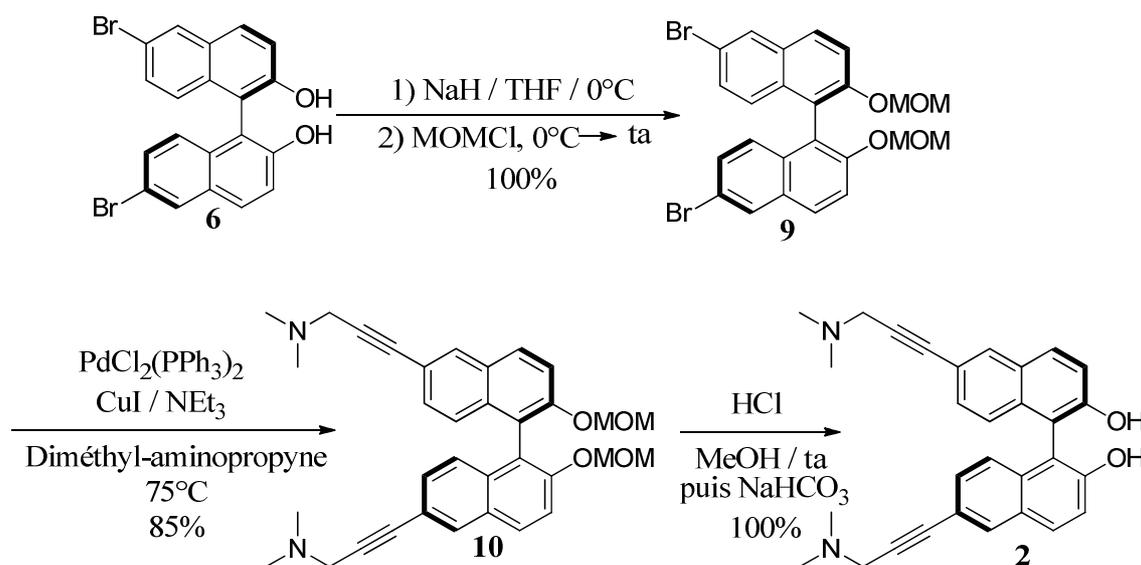


Schéma 60 : synthèse du ligand disubstitué en position 6,6'.

2) Application en catalyse asymétrique : époxydation des cétones α,β -insaturées.

Pour établir le protocole catalytique, nous voulions savoir si la présence d'une grande quantité d'eau affecterait l'efficacité de la réaction. C'est pourquoi nous avons essayé de réaliser la réaction d'époxydation de la chalcone en utilisant le (*R*)-BINOL comme ligand chiral, La(OiPr)₃ comme source de métal, TBHP en solution aqueuse (70% dans l'eau) comme oxydant, l'oxyde de triphénylphosphine comme aditif et le THF comme solvant.

Une faible conversion conduisant à un mélange racémique d'époxyde a été obtenue. Cette faible conversion s'explique par le fait que les molécules d'eau saturent la sphère de coordination du métal empêchant sa coordination avec le ligand chiral et l'énone, empêchant ainsi la catalyse.

En nous basant sur les résultats ainsi obtenus, nous avons décidé de réaliser la réaction asymétrique d'époxydation en présence de tamis moléculaire bien séché et en utilisant des catalyseurs préparés *in situ* à partir de $\text{La}(\text{O}i\text{Pr})_3$ ou $\text{Yb}(\text{O}i\text{Pr})_3$ et des ligands **1** ou **2** dans un rapport 1 / 1 dans le THF distillé à 30°C. Nous avons ajouté de l'oxyde de triphénylphosphine comme additif et le peroxyde de *t*-butyle (TBHP) anhydre (extrait dans le toluène) comme source d'oxygène (**Schéma 61**).

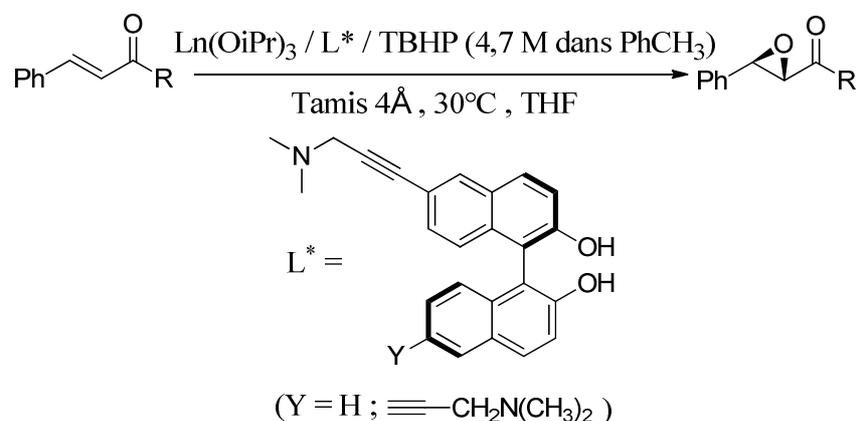


Schéma 61 : époxydation de la chalcone et la benzalacétone avec les ligands **1** et **2**.

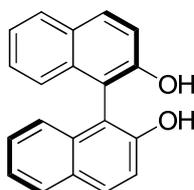
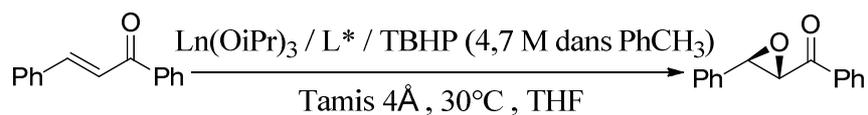
Tout d'abord nous avons essayé de réaliser des réactions de référence d'époxydation en prenant la chalcone (R = Ph) comme substrat et en utilisant le (*R*)-BINOL comme inducteur chiral. Ces réactions ont été réalisées en présence de tamis moléculaire (800 mg par mmol d'énone) dans le THF distillé (0,66M). Les résultats sont résumés dans le **Tableau 3**.

La réaction de référence met en jeu 5% du catalyseur préparé à partir de $\text{La}(\text{O}i\text{Pr})_3$ et du (*R*)-BINOL conduit à une conversion de 76% et un excès énantiomérique de 62% après deux jours de réaction lorsque 15 mol% d'oxyde de triphénylphosphine sont utilisés (**Tableau 3, entrée 1**). En comparaison avec les résultats reportés dans la littérature par Shibasaki [86] (98% de rendement et 97% d'excès énantiomérique après 30min de réaction), la différence

peut être expliquée par les points suivants : 1) la concentration utilisée par Shibasaki pour réaliser la réaction est différente de la nôtre ; 2) la quantité de tamis moléculaire utilisée par mmol d'oléfines est plus grande (1000 mg/mmol) ; 3) la quantité d'eau présente sur le tamis moléculaire n'est probablement pas la même que celle utilisée par Shibasaki ; 4) la différence de qualité des sels de lanthanide.

En revanche, l'utilisation de 10 mol% de charge catalytique et de 60 mol% d'additif (Ph_3PO) donne une conversion complète et un excès énantiomérique de 57 % après le même temps de réaction (**Tableau 3, entrée 2**).

En ce qui concerne les réactions avec 5 mol% de catalyseurs préparés à partir $\text{Yb}(\text{OiPr})_3$, 5mol% de (*R*)-BINOL et 15 mol% d'oxyde de triphénylphosphine, 23% d'excès énantiomérique (ee) et 69% de conversion ont été observés après 7 jours d'agitation (**Tableau 3, entrée 3**). En revanche, 81% de pureté optique et une conversion totale ont été notés après seulement 2 jours d'agitations quand 10 mol % de catalyseur ont été utilisés en présence de 60 mol % d'additif (**Tableau 3, entrée 4**).

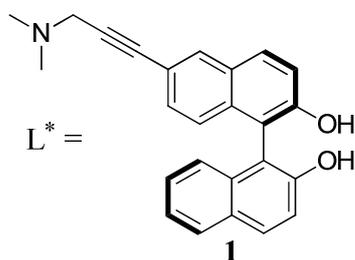
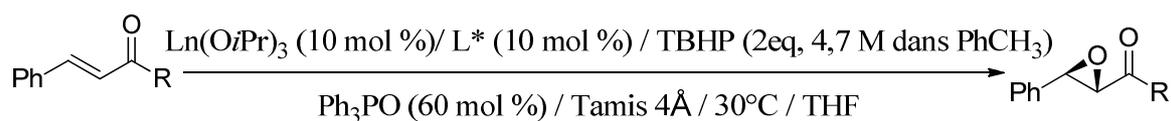


	L*	Ln(O <i>i</i> Pr) ₃	Ph ₃ PO	TBHP	T°C	Conversion	Temps	ee
1	5%	La(O <i>i</i> Pr) ₃ (5%)	15%	2eq	30	76%	2j	62%
2	10%	La(O <i>i</i> Pr) ₃ (10%)	60%	2eq	30	100%	2j	57%
3	5%	Yb(O <i>i</i> Pr) ₃ (5%)	15%	2eq	30	69%	7j	23%
4	10%	Yb(O <i>i</i> Pr) ₃ (10%)	60%	2eq	30	100%	2j	81%

Tableau 3 : époxydation de la chalcone par les complexes (*R*)-BINOL/lanthanide.

D'après ces résultats nous avons pu conclure que dans notre cas, les meilleures conditions réactionnelles consistent en l'utilisation d'une charge catalytique de 10 mol% (sel de lanthanide + ligand chiral) et de 60 mol% d'oxyde de triphénylphosphine.

Ensuite nous avons remplacé le (*R*)-BINOL par le ligand **1** en gardant les mêmes conditions réactionnelles pour réaliser la réaction d'époxydation asymétrique de la chalcone et la benzalacétone. Les résultats sont présentés dans le **Tableau 4**.



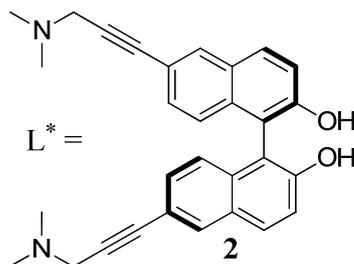
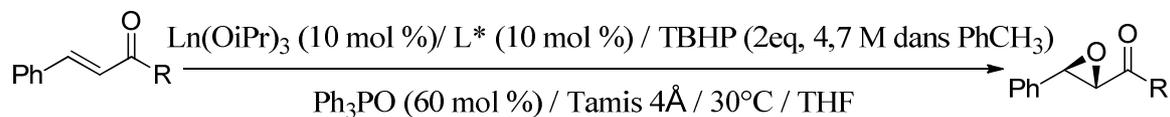
	R	Ln(OiPr) ₃	Conversion	Temps	ee
1	Ph	La(OiPr) ₃	41%	2j	0%
2	Ph	Yb(OiPr) ₃	75%	2j	49%
3	Me	La(OiPr) ₃	100%	5j	0%
4	Me	Yb(OiPr) ₃	100%	5j	90%

Tableau 4 : époxydation de la chalcone et la benzalacétone par les complexes **1**/lanthanide.

Les meilleurs résultats sont obtenus avec le complexe d'ytterbium. En effet, 75% d'époxyde et 49% d'excès énantiomérique ont été obtenus pour la chalcone (**Tableau 4, entrée 2**) et un rendement de 100% avec 90% de pureté optique ont été observés dans le cas de la réaction d'époxydation de la benzalacétone (**Tableau 4, entrée 2**).

Dans le cas du catalyseur préparé à partir du La(OiPr)₃ et du ligand **1**, un excès énantiomérique nul a été mesuré pour les deux substrats avec un rendement de 41 ou 100% pour la chalcone ou la benzalacétone, respectivement (**Tableau 4, entrées 1 et 3**). Ceci peut être expliqué par la coordination du lanthane avec l'atome d'azote. Le groupement amino étant trop loin de la chiralité, une perte d'information chirale serait observée.

Enfin, nous avons réalisé la réaction d'époxydation de la chalcone et de la benzalacétone en utilisant $\text{La}(\text{O}i\text{Pr})_3$ ou $\text{Yb}(\text{O}i\text{Pr})_3$ comme source de métal et le ligand **2** comme inducteur chiral. Les résultats sont présentés dans le **Tableau 5**.



	R	$\text{Ln}(\text{O}i\text{Pr})_3$	Conversion	Temps	ee
1	Ph	$\text{La}(\text{O}i\text{Pr})_3$	84%	2j	0%
2	Ph	$\text{Yb}(\text{O}i\text{Pr})_3$	100%	2j	57%
3	Me	$\text{La}(\text{O}i\text{Pr})_3$	38%	5j	0%
4	Me	$\text{Yb}(\text{O}i\text{Pr})_3$	100%	5j	90%

Tableau 5 : époxydation de la chalcone et la benzalacétone par les complexes **2**/lanthanides

Comme dans le cas du ligand **1**, pour le ligand **2**, les meilleurs résultats sont obtenus à partir des complexes obtenus à partir des sels d'ytterbium. Une conversion totale est obtenue pour les deux ènones avec 57% et 90% d'excès énantiomérique pour la chalcone et la benzalacétone, respectivement (**Tableau 5, entrées 2 et 4**). Cependant, une pureté optique nulle est toujours observée pour les catalyseurs préparés à partir du ligand **2** et le sel $\text{La}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (**Tableau 5, entrées 1 et 3**). L'ytterbium est apparu plus réactif car il a plus d'affinité pour nos ligands que le lanthane.

D'après les résultats des réactions mettant en jeu les ligands **1** et **2** avec les sels de lanthane, nous observons que la conversion est considérablement influencée par le nombre de groupements amino présents sur les ligands en position 6 et 6' : 84% de conversion pour la chalcone au lieu de 41% quand le ligand **1** est remplacé par le ligand **2** et 38% au lieu de 100% pour la benzalacétone. Ces informations confirment la grande affinité du lanthane pour les atomes d'azote.

Pour éviter cette coordination, nous avons alors décidé de préparer un ligand di-cationique appelé **2⁺⁺**, obtenu par quaternarisation des atomes d'azote du ligand **2** par l'iodure de méthyle (Schéma 62).

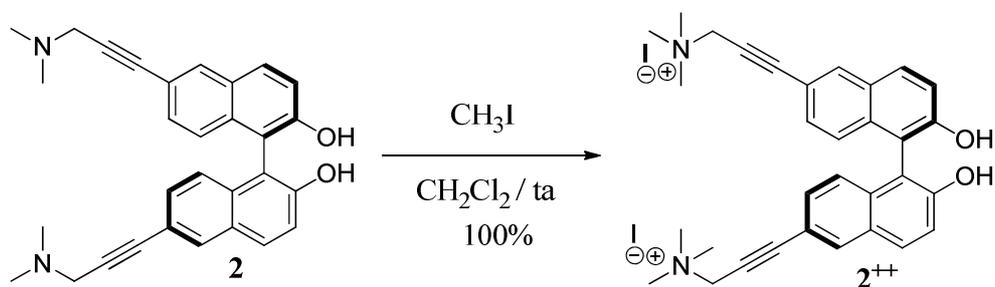
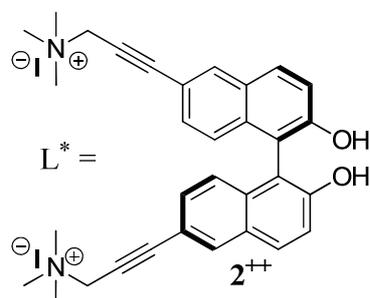
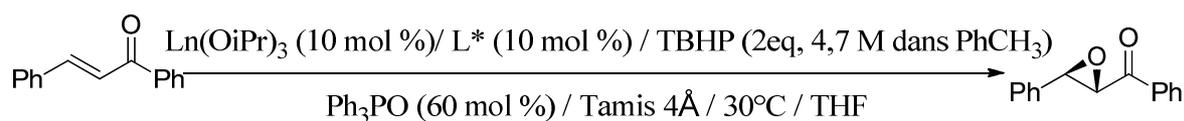


Schéma 62 : synthèse du ligand **2⁺⁺**

Le ligand **2** a été mis en réaction avec l'iodure de méthyle dans le dichlorométhane comme solvant. Après une nuit de réaction puis plusieurs lavages au dichlorométhane le ligand **2⁺⁺** a été obtenu avec un rendement quantitatif.

À partir du ligand dicationique **2⁺⁺**, et en utilisant les conditions optimales, nous avons testé la réaction d'époxydation de la chalcone en utilisant $\text{La}(\text{O}i\text{Pr})_3$ ou $\text{Yb}(\text{O}i\text{Pr})_3$ comme sources de métal. Les résultats sont résumés dans le **Tableau 6**.



	L*	Ln(OiPr) ₃	Conversion	Temps	ee
1	2⁺⁺	La(OiPr) ₃	80%	2j	0%
2	Sans	La(OiPr) ₃	100%	2j	0%
3	2⁺⁺	Yb(OiPr) ₃	10%	2j	0%
4	Sans	Yb(OiPr) ₃	65%	2j	0%

Tableau 6 : époxydation de la chalcone par le ligand **2⁺⁺**.

Dans le cas du complexe de lanthane et du ligand **2⁺⁺**, un rendement de 80% a été obtenu mais aucun excès énantiomérique n'a été mesuré (**Tableau 6, entrée 1**). En raison de la faible solubilité du ligand dicationique **2⁺⁺** dans le THF, nous supposons que le métal ne s'est pas coordonné au ligand et que seul le sel La(OiPr)₃ a joué le rôle du catalyseur.

Pour confirmer cela, une réaction utilisant uniquement La(OiPr)₃ en tant que catalyseur a été réalisée (**Tableau 6, entrée 2**). Après le même temps de réaction, une conversion complète en époxyde a été obtenue, démontrant la validité de notre hypothèse. Pour les catalyseurs d'ytterbium préparés à partir du ligand dicationique **2⁺⁺**, une conversion de 10% a été obtenue avec un excès énantiomérique nul (**Tableau 6, entrée 3**), tandis que 65% de conversion a été obtenue en absence de ligand (**Tableau 6, entrée 4**).

L'ytterbium est plus oxophile que le lanthane et se coordonne avec le ligand, mais le complexe $\text{Yb}/2^{++}$ n'est pas suffisamment soluble dans le THF. Les traces de $\text{Yb}(\text{O}i\text{Pr})_3$ non coordonné présent dans le mélange réactionnel catalysent alors la réaction, expliquant ce mauvais résultat.

Pour valoriser le ligand di-cationique 2^{++} , et compte tenu de sa solubilité dans l'eau, nous avons envisagé de l'utiliser pour réaliser la réaction d'époxydation de la chalcone dans des conditions de catalyse par transfert de phase.

En effet, dans la littérature, Arai *et al.* [149] ont décrit la réaction d'époxydation asymétrique de la chalcone en utilisant un sel d'ammonium quaternaire le bromure de *N*-(4-trifluorométhylbenzyl)cinchonine comme agent de transfert de phase et le peroxyde d'hydrogène comme source d'oxygène dans un système biphasique éther/eau (**Schéma 63**).

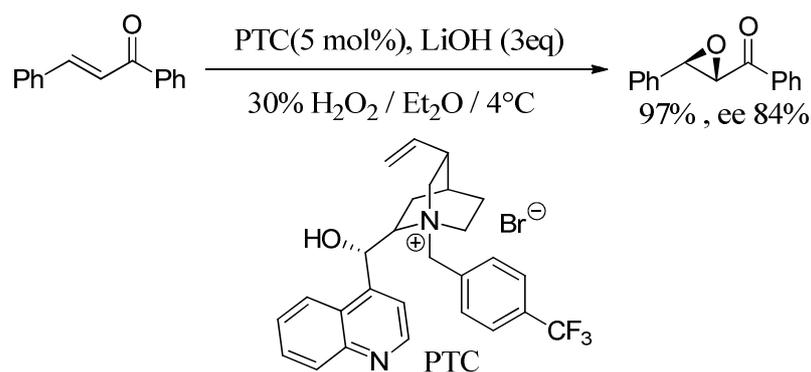


Schéma 63 : époxydation de la chalcone par catalyse par transfert de phase.

Selon un protocole similaire nous avons testé la réaction asymétrique d'époxydation de la chalcone en remplaçant le sel d'ammonium quaternaire par le ligand di-cationique 2^{++} et en utilisant H_2O_2 comme oxydant. Cependant, les résultats se sont avérés décevants : 9% de rendement ont été obtenus, sans excès énantiomérique après une journée à température ambiante. Après cinq jours à 4 C, un rendement de 39% a été obtenu mais toujours sous la forme d'un mélange racémique (**Schéma 64**).

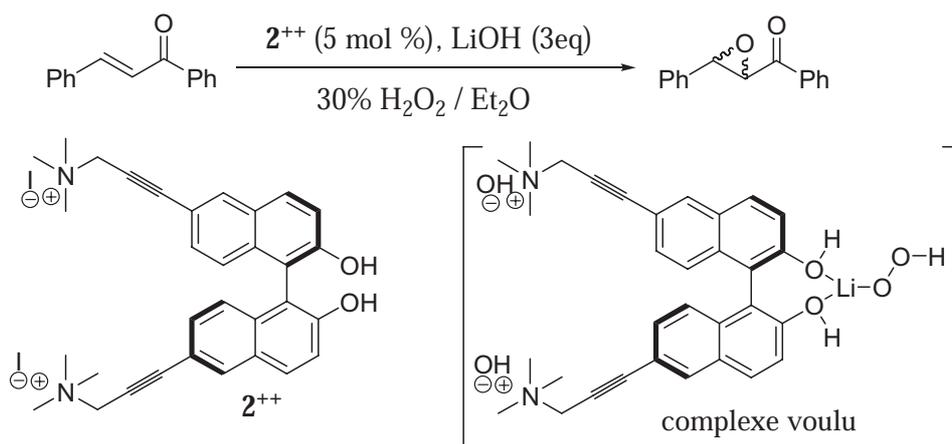


Schéma 64 : époxydation de la chalcone par transfert de phase.

D'après ces résultats, nous pensons que LiOH joue le rôle de catalyseur et le ligand 2^{++} a uniquement joué le rôle d'agent de transfert de phase, mais pas celui d'inducteur chiral.

Compte tenu des résultats négatifs obtenus dans le cas de la catalyse par transfert de phase utilisant le ligand 2^{++} , nous avons envisagé un recyclage du catalyseur **2**.

3) Recyclage du (*R*)-6,6'-bis triméthylaminoprop-2-ynyl 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl.

Les catalyseurs asymétriques sont souvent très coûteux, et leur immobilisation a attiré l'attention d'un grand nombre de chimistes. Plusieurs méthodes ont été développées pour pouvoir isoler et réutiliser plusieurs fois ces catalyseurs chiraux lors des réactions de catalyse hétérogène.

À notre connaissance, peu d'articles de la littérature ont déjà décrit le problème du recyclage des catalyseurs préparés à partir des dérivés de BINOL et des sels de lanthanides comme $\text{Yb}(\text{O}i\text{Pr})_3$ et $\text{La}(\text{O}i\text{Pr})_3$ lors des réactions d'époxydation catalytique asymétrique des cétones α,β -insaturées.

En 2003, Sasai *et al.* [150] ont décrit l'époxydation par catalyse hétérogène de la chalcone et la benzalacétone avec le CMHP en utilisant des catalyseurs préparés à partir d'un ligand

dérivé du BINOL supporté sur polystyrène en combinaison avec $\text{La}(\text{O}i\text{Pr})_3$ ou $\text{Yb}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (**Schéma 65**). Ces catalyseurs conduisent à de bons rendements et de bons excès énantiomériques, et peuvent être recyclés en maintenant une bonne énantiosélectivité.

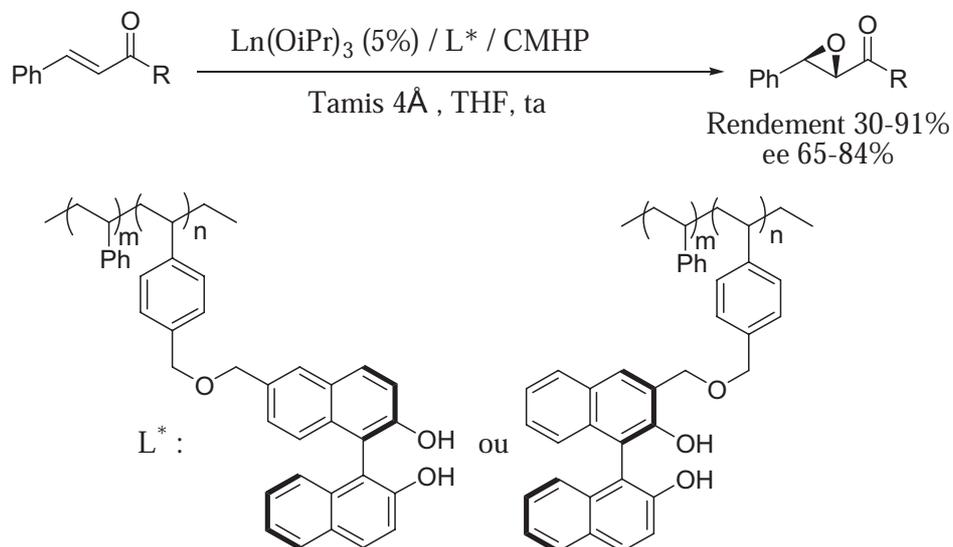


Schéma 65 : époxydation des cétones α,β -insaturées en catalyse supportée.

La même année, cette équipe [151] a également décrit la réaction d'époxydation hétérogène de la chalcone et de la benzalacétone en utilisant des ligands polymériques de type poly-BINOL en combinaison avec des sels de lanthanides, en utilisant le CMHP ou le TBHP comme oxydants (**Schéma 66**).

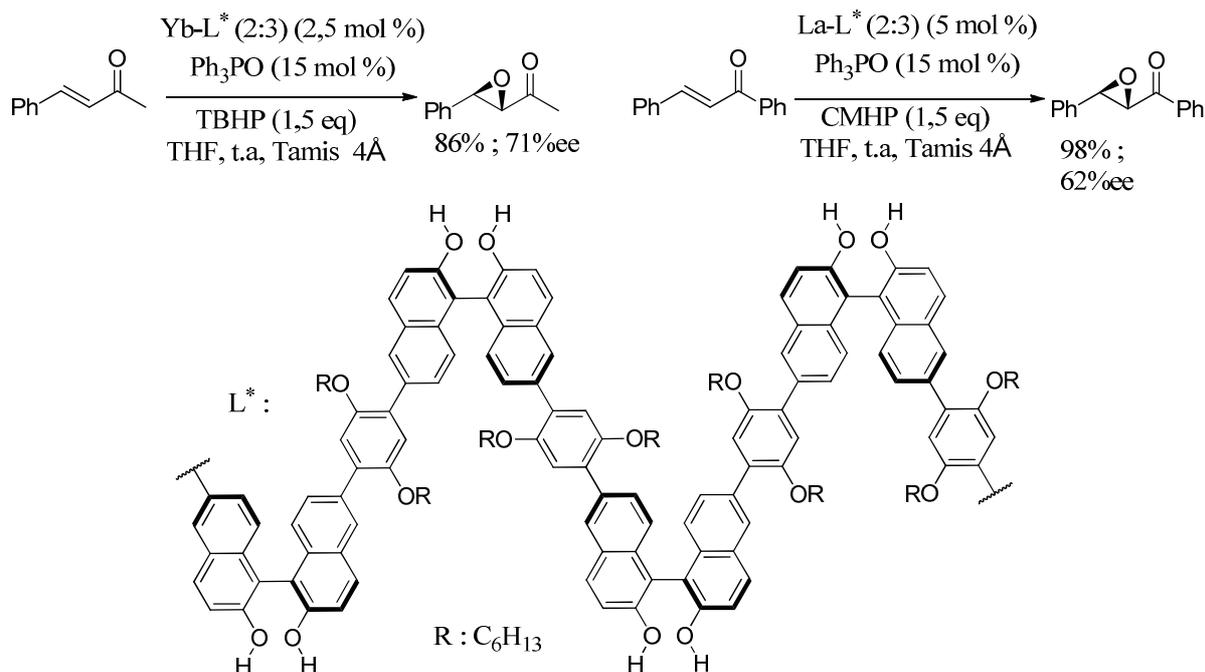


Schéma 66 : époxydation de la chalcone et la benzalacétone par les polyBINOL.

Plus récemment, Ding *et al.* [152] ont décrit une stratégie similaire pour l'époxydation hétérogène des α,β -insaturées utilisant des catalyseurs du type lanthanide-ligand supportés sur polymère organique (**Schéma 67**). Ces catalyseurs donnent de bons résultats et peuvent être utilisés jusqu'à six fois sans perte significative d'énantiosélectivité.

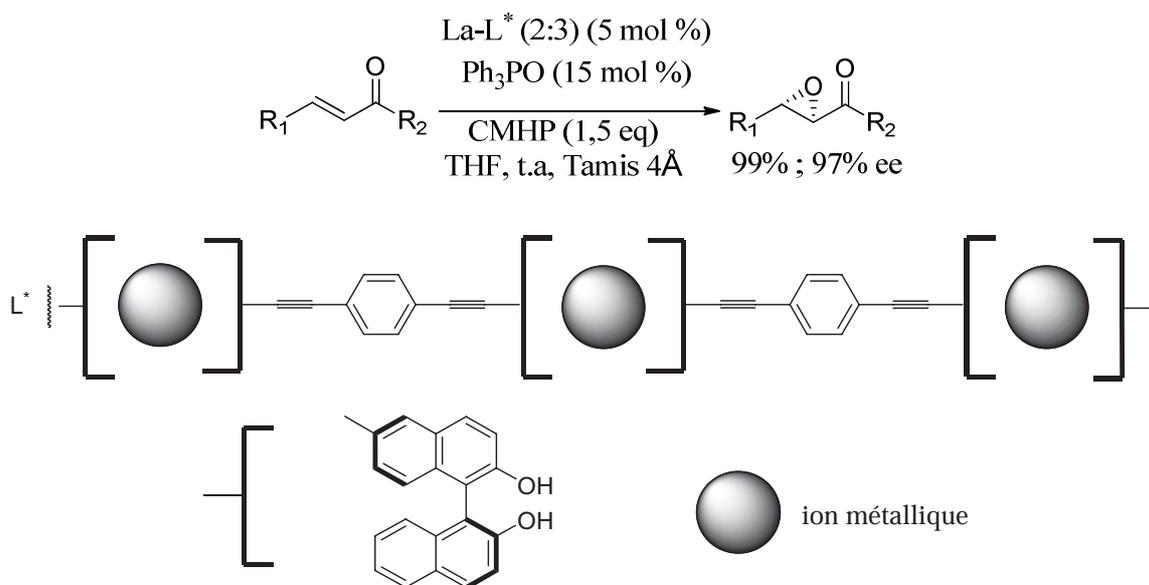


Schéma 67 : époxydation de la chalcone et la benzalacétone par les polyBINOL

Nous nous sommes donc penchés sur le recyclage du ligand **2**. Au cours de la synthèse de ce ligand, nous avons constaté que ce ligand est sensible à l'acidité de la silice. Nous avons donc décidé de mettre à profil cette propriété afin de le recycler.

Lors de la réaction d'époxydation homogène de la benzalacétone, nous avons envisagé d'immobiliser le catalyseur préparé à partir du ligand **2** et de $\text{Yb}(\text{O}i\text{Pr})_3$ par une simple filtration sur gel de silice (**Schéma 68**).

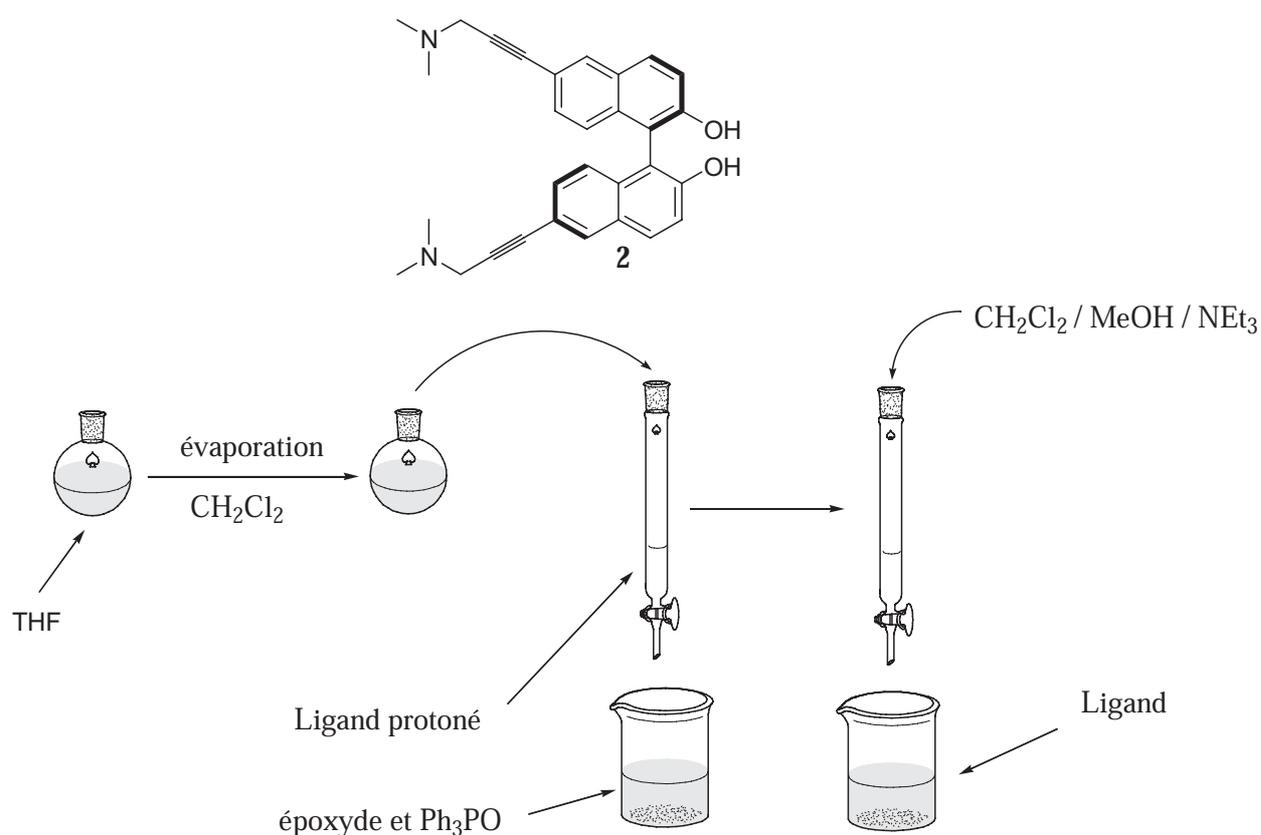
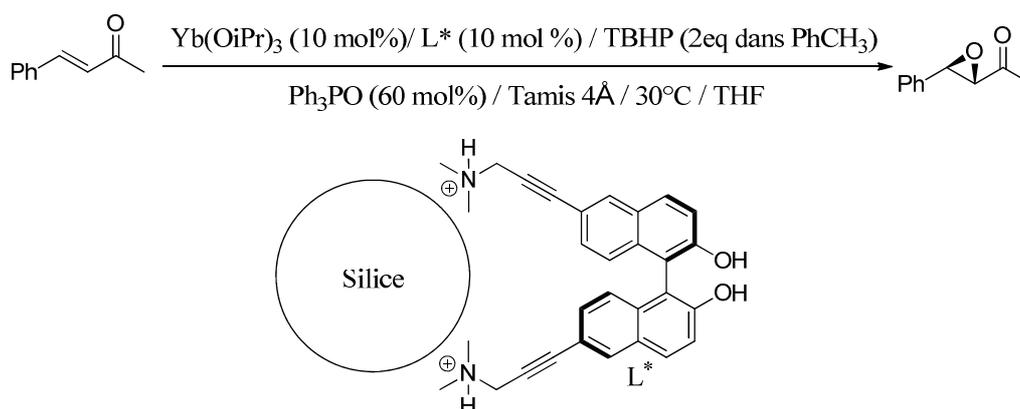


Schéma 67 : proposition de récupération du ligand par filtration sur silice.

Nous avons observé qu'il était, en effet, possible d'immobiliser le ligand **2** seul. Le ligand se protone et reste accroché sur la silice tandis qu'un traitement basique par la triéthylamine, nous permet de le récupérer pur permettant son utilisation dans une seconde réaction d'époxydation. En ce qui concerne les sels d'ytterbium, nous supposons qu'ils restent accrochés sur la silice, étant donnée la forte oxophilie de ce métal.

Forts de ces résultats, nous nous sommes intéressés à l'élaboration d'une méthode qui nous permettrait de récupérer à la fois le ligand et le métal. Nous avons décidé d'immobiliser le catalyseur Yb /ligand **2** par adsorption sur une petite quantité de silice. La silice a été séchée sous vide à 150 °C pendant une nuit. Dans un autre tube de Schlenk, sous atmosphère d'argon, le complexe d'ytterbium a été préparé en présence tamis moléculaires. Après 3 heures d'agitation à 30 °C, la solution contenant le catalyseur a été transférée sur la silice à l'aide d'une canule, et le système hétérogène a été agité à 30 °C pendant 2 heures, avant d'être concentré et séché sous vide pendant une nuit. Cette silice modifiée sera testée cette fois comme catalyseur hétérogène dans la réaction d'époxydation catalytique.

En reprenant les conditions expérimentales des réactions catalytiques utilisées en phase homogène (à l'exception de la concentration), nous avons testé la réaction d'époxydation hétérogène de la benzalacétone utilisant la silice modifiée comme catalyseur. Les résultats de la réaction sont présentés dans le **Tableau 7**.



Yb / 2 / Silice	Conversion	Temps	ee
1 ^{er} cycle	10%	7j	86%
2 ^{ème} cycle	40%	10j	93%
Conditions homogènes			
	100%	5j	90%

Tableau 7 : époxydation de la benzalacétone en condition hétérogène.

Après 7 jours de réaction, une faible conversion d'environ 10% en époxyde a été mesurée. Toutefois, une énantiosélectivité de 86% a été mesurée (**Tableau 7, entrée 1**) comparable à celle observée en conditions homogènes.

Après une simple filtration, le catalyseur supporté d'Yb a été réutilisé dans un deuxième cycle d'époxydation sans aucun ajout de ligand et d'Yb métallique. Après 10 jours, une conversion de 40% et une énantiosélectivité de 93% ont été mesurées (**Tableau 7, entrée 2**), confirmant l'absence de lixiviation du catalyseur pendant la réaction et le traitement.

Dans le cas de la réaction catalysée par la silice modifiée, et du point de vue de la conversion, les résultats sont moins bons que ceux obtenus en conditions homogènes. La formation de sous-produits résultant de l'ouverture de l'époxyde a été observée (**Schéma 69**).

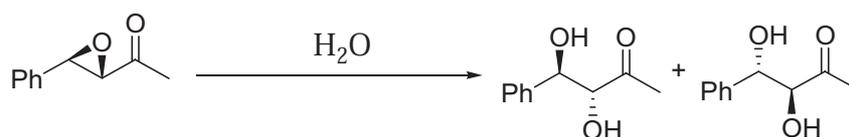


Schéma 69 : époxydation de la benzalacétone en condition hétérogène.

La mauvaise conversion de cette réaction peut être expliquée par le fait que la concentration utilisée n'est pas la même (plus de solvant) qu'en conditions homogènes. De plus, nous pensons que la silice n'était pas suffisamment séchée et contient des traces d'eau ce qui inhibe la réaction et conduit aussi aux produits d'ouverture d'époxyde.

Nous avons donc essayé de sécher la silice plus longtemps, et sous un vide plus poussé. Par contre le même résultat que celui obtenu en condition homogène est observé. Nous pensons que quand la silice est trop séchée, notre ligand ne s'accroche pas.

4) Conclusion

Pour conclure, les deux nouveaux ligands **1** et **2** ont été synthétisés avec de bons rendements et ils ont été testés dans la réaction d'époxydation de la chalcone et la benzalacétone en utilisant $\text{La}(\text{O}i\text{Pr})_3$ et $\text{Yb}(\text{O}i\text{Pr})_3$ comme sources de métaux et le TBHP comme oxydant. Il s'est avéré que les complexes préparés à partir de l'ytterbium donnent les meilleurs résultats.

Enfin, nous avons utilisé la basicité du ligand **2** pour immobiliser le complexe préparé à partir de l'ytterbium sur gel de silice seulement par forces électrostatiques. Nous avons montré que nous pouvons recycler les complexes silice/Yb/ligand **2** sans perte de sélectivité. En revanche les conditions réactionnelles pour avoir de bonnes conversions restent à optimiser.

Les ligands **1** et **2** sont de bons inducteurs chiraux pour la réaction d'époxydation des oléfines pauvres en électrons.

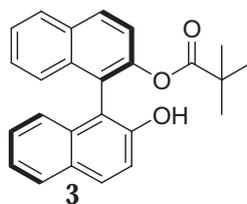
5) Partie expérimentale.

Toutes les manipulations qui sont sensibles à l'air ont été effectuées sous atmosphère d'argon en utilisant la technique du tube de Schlenk. Sauf indication contraire, tous les réactifs commerciaux ont été utilisés sans purification supplémentaire. Les solvants ont été séchés en utilisant des méthodes standard et distillé (Na / benzophénone) avant utilisation.

Le gel de silice (60, taille des particules 0,043 à 0,063 nm) a été utilisée pour la chromatographie flash sur colonne. Détection sur des plaques de CCM a été réalisée en utilisant une lampe UV (254 nm).

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AC 300 référencé comme suit: ^1H (300 MHz), référence interne SiMe_4 $\delta = 0,00$ ppm, ^{13}C (75 MHz), référence interne CDCl_3 $\delta = 77,2$ ppm. Spectres de masse à ionisation électrospray ont été enregistrés avec un Finnigan MAT95S avec une configuration BE à basse résolution dans une solution d'acétonitrile micromolaire ou avec un spectromètre Bruker micrOTOF-Q du Centre Commun de Spectrométrie de Masse UCBL.

Synthèse du (*R*)-1-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)naphthalen-2-yl pivalate 3.



Dans un ballon monocol sont introduits, le (*R*)-BINOL (2 g, 7 mmol), l'acétonitrile 21 ml et la triéthylamine (3 ml, 21,54 mmol). La solution est ensuite refroidie à 0°C puis le chlorure de pivaloyle (0,87 ml, 7 mmol) est ajouté goutte à goutte. La température est montée à la température ambiante et le mélange est agité pendant 1 nuit. Le milieu réactionnel est dilué avec de l'éther diéthylique (53 ml), puis la phase organique est extraite, lavée avec une solution d'acide chlorhydrique (1M, 2 × 11 ml), une solution de NaHCO_3 (2 × 11 ml), une solution de chlorure de sodium saturée (2 × 11 ml), séchée sur Na_2SO_4 et concentrée.

Solide blanc, Rendement = 86 %.

$[\alpha]_D = -53,0$; (c= 0,5, THF), dans la littérature $[\alpha]_D^{25} = -56,8$ (c= 0,51, THF) [54].

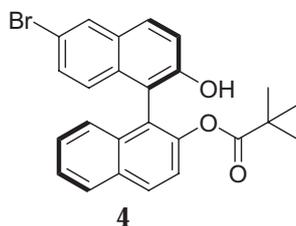
Masse calculée pour $[C_{25}H_{22}O_3Na]^+$ m/z = 393,1461 ; mesurée = 393,1461

1H RMN (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.3,1.3 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.1,5.8,2.1 Hz, 1H), 7.22-7.40 (m, 6H), 7.06 (dd, J = 8.3,0.6 Hz, 1H), 0.75 (s, 9H).

^{13}C RMN (75MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 177.8 (C), 151.9 (C), 148.4 (C), 133.7 (C), 133.5 (C), 132.2 (C), 130.7 (CH), 130.3 (CH), 129.0 (C), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 126.7 (CH), 126.2 (CH), 125.7 (CH), 124.6 (CH), 123.5 (CH), 123.1 (C), 121.8 (CH), 118.3 (CH), 114.2 (C), 38.8 (C), 27.0 (CH_3), 26.5 (2 CH_3).

RMN en accord avec la littérature [54].

Synthèse du (*R*)-1-(2-bromo-6-hydroxynaphthalen-5-yl)naphthalen-2-yl pivalate **4**.



Dans un ballon monocol sont introduits, le (*R*)- 1-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)naphthalen-2-yl pivalate **3** (2 g, 5,4 mmol) et l'acétonitrile (28 ml). La solution est ensuite refroidie à 0°C puis le dibrome (0.55 ml, 10,75 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 2h. Le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution aqueuse de sulfite de sodium Na_2SO_3 (10%) pour éliminer l'excès de dibrome. La phase organique est extraite à l'acétate d'éthyle, lavée avec une solution d'acide chloridrique (1M), une solution de chlorure de sodium saturée, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée.

Solide blanc, Rendement = 95%.

$[\alpha]_D = +6.0$; (c= 0,5, THF) ; dans la littérature $[\alpha]_D^{25} = +6.2$ (c= 0,52, THF) [54].

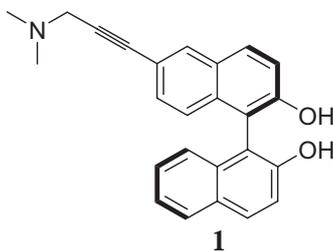
Masse calculée pour $[C_{25}H_{21}O_3BrNa]^+$ m/z = 471,0566 ; mesurée = 471,0551.

1H RMN (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 7.9, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.24-7.40 (m, 5H), 6.93 (d, J = 9.0, 1H), 0.80 (s, 9H).

^{13}C RMN (75MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 177.9 (C), 152.2 (C), 148.4 (C), 133.4 (C), 132.3 (2 C), 131.1 (CH), 130.2 (C), 130.0 (2 CH), 129.4 (CH), 128.5 (CH), 127.7 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 125.5 (CH), 122.4 (C), 121.9 (CH), 119.5 (CH), 117.4 (C), 114.6 (C), 38.9 (C), 26.6 (3CH₃).

RMN en accord avec la littérature [54].

Synthèse du (*R*)-6-diméthylaminoprop-2-ynyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyl 1.



Sous courant d'argon dans un tube schlenk sont introduits, le (*R*)-6-bromo-2-hydroxy-2'-pivaloyloxy-1,1'-binaphtyl **4** (1 g, 2,2 mmol), le $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,17 g, 0,24 mmol), le CuI (0,055 g, 0,29 mmol), la triéthylamine (dégazée) 56 ml et le diméthylamino-propyne (1,4 ml, 12,76 mmol). La solution est agitée et chauffée à 75 °C pendant 5 jours. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à température ambiante, filtré sur célite et concentré. Après évaporation, le THF (32 ml) et le méthanol (32 ml) sont ajoutés. Une solution aqueuse de KOH (1 M, 24 ml) est ensuite ajoutée goutte à goutte. La solution est agitée à température ambiante pendant 1 nuit. Le solvant est évaporé puis une solution de HCl (1 M, 100 ml) est ajoutée. Le milieu est ensuite neutralisé à l'aide d'une solution saturée de $NaHCO_3$. La phase organique est extraite

à l'acétate d'éthyle, séchée sur Na₂SO₄, concentrée et purifiée par chromatographie flash sur gel de silice. Le solide obtenu est lavé au pentane froid.

Solide jaune, Rendement = 85%, R_f = 0,7 (CH₂Cl₂/EtOH, 90/10).

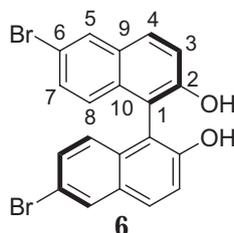
$[\alpha]_D^{25} = -105$; (c = 0,2 , CH₂Cl₂).

Masse calculée pour [C₂₅H₂₂NO₂]⁺ m/z = 368,1645 , mesurée [M+H]⁺ = 368,1639.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.85 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.38-7.23 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H, CH₂N), 2.35 (s, 6H, CH₃N).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) 153.7 (C), 153.0 (C), 133.8 (2C), 133.5 (C), 131.8 (CH), 130.6 (CH), 130.2 (CH), 129.5 (CH), 129.1 (C), 128.6 (C), 128.2 (CH), 127.0 (CH), 124.9 (CH), 124.6 (CH), 123.5 (CH), 119.1 (CH), 118.4 (CH), 117.6 (C), 113.4 (C), 112.6 (C), 86.2 (C), 48.4 (CH₂), 43.9 (2CH₃).

Synthèse du (R)-6,6'-dibromo-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol 6.



Dans un ballon monocol sous courant d'argon sont introduits, le (R)-BINOL (8 g, 27,94 mmol) et le dichlorométhane 160 ml. La solution est ensuite refroidie à -78 °C puis le dibrome (3,8 ml, 74,32 mmol) est ajouté goutte à goutte sur une période de 25 min à l'aide d'un pousse-seringues. Le mélange est agité pendant 3h puis la température est montée à la température ambiante en 1h30. Le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution aqueuse de sulfite de sodium Na₂SO₃ (10%) pour éliminer l'excès de dibrome. La phase organique est extraite au dichlorométhane, lavée avec une solution de chlorure de sodium saturée, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée.

Solide blanc, Rendement = 100%.

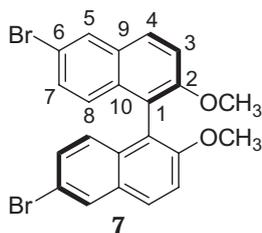
$[\alpha]_D^{25} = -123,0$ ($c = 1,05$, CH_2Cl_2) ; dans la littérature $[\alpha]_D^{25} = -129,0$; ($c = 1$, CH_2Cl_2) [40].

$^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.05 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H, H_5), 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_4), 7.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_3), 7.36 (dd, $J = 9.0, 1.9$ Hz, 2H, H_7), 6.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_8), 5.00 (sl, 2H, OH).

$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3): δ (ppm) 153.1 (2C), 132.0 (2C), 131.0 (2CH), 130.8 (2CH), 130.7 (2C), 130.6 (2CH), 126.0 (2CH), 119.1 (2CH), 118.1 (2C), 110.8 (2C).

RMN en accord avec la littérature [40].

Synthèse du (*R*)- 6,6'-dibromo-2,2'-diméthoxy-1,1'-binaphtyl 7.



Sous un courant d'argon dans un ballon bicol sont introduits, le NaH (60% dans l'huile) lavé (0,91 g, 23,18 mmol), le DMF anhydre 17 ml et le THF fraîchement distillé (45 ml). La solution est refroidit à 0 °C. Dans un schlenk séparé, le (*R*)-6,6'-dibromo-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol **6** (1,5 g, 3.36 mmol) est dissout dans le THF fraîchement distillée (24 ml). La solution est ajoutée sur celle du NaH et le mélange est agité pendant 1h. Ensuite, l'iodure de méthyle (1 g, 7,05 mmol) est ajouté en maintenant l'agitation à température ambiante pendant une nuit (17 h). Le milieu réactionnel est hydrolysé en présence d'eau glacée et après 1h le solide formé est filtré, lavé au pentane, dissout dans un mélange $\text{CHCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1/1, séché sur Na_2SO_4 et concentrée.

Solide blanc, Rendement = 90%.

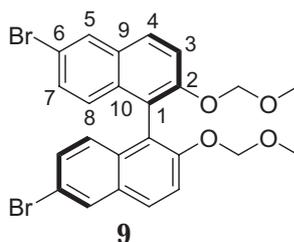
$[\alpha]_D^{25} = -3,6$; (c = 1,135, CH₂Cl₂) ; dans la littérature $[\alpha]_D^{25} = -21,3$ [50]

¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.05 (d, J = 1.9 Hz, 2H, H₅), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H₄), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H₃), 7.35 (dd, J = 9.0,1.9 Hz, 2H, H₇), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H₈), 3.75 (s, 6H, OCH₃).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) 155.3(2C), 132.5 (2C), 130.3 (2C), 130.0 (2CH), 129.9 (2CH), 128.9 (2CH), 127.0 (2CH), 119.1 (2C), 117.5 (2C), 115.1 (2CH), 56.9 (2CH₃).

RMN en accord avec la littérature [47].

Synthèse du (R)- 6,6'-dibromo-2,2'-diméthoxyméthoxy-1.1'-binaphtyl 9.



Sous un courant d'argon dans un ballon bicol sont introduits, le NaH (60% dans l'huile) lavé (0,62 g, 15.46 mmol), le THF fraîchement distillé 40 ml. La solution est refroidie à 0 °C puis le (R)-6,6'-dibromo-1,1'-binaphtyl-2,2'-diol **6** (1 g, 2,24 mmol) est ajouté. Le mélange est agité pendant 1h. Ensuite, le MOMCl (0,36 ml, 4.72 mmol) est ajouté et l'agitation est maintenue à température ambiante pendant une nuit (17 h). Le milieu réactionnel est hydrolysé en présence d'eau glacée et après 1h le solide formé est filtré, lavé au pentane, dissout dans un mélange (CHCl₃/CH₂Cl₂), séché sur Na₂SO₄ et concentrée.

Solide blanc, Rendement = 100%.

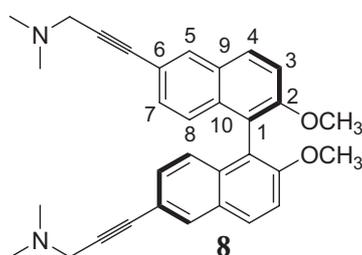
$[\alpha]_D^{25} = +18,7$ (c = 1, CH₂Cl₂) ; dans la littérature $[\alpha]_D^{25} = -16,3$; (c = 1, HCl₃) [41].

¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.04 (d, J = 1.9 Hz, 2H, H₅), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H₄), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H₃), 7.30 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 2H, H₇), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H₈), 5.09 (d, J_{AB} = 7.0, 2H, OCH₂O), 4.98 (d, J_{AB} = 7.0, 2H, OCH₂O), 3.15 (s, 6H, OCH₃).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) 153.0 (4C), 132.5 (2C), 131.0 (2C), 130.0 (2CH), 129.8 (2CH), 128.8 (2CH), 127.2 (2CH), 120.8 (2C), 118.1 (2CH), 95.1 (2CH₂), 56.0 (2CH₃).

RMN en accord avec la littérature [41].

Synthèse du (*R*)-6,6'-bis diméthylaminoprop-2-ynyl-2,2'-diméthoxy-1,1'-binaphtyl **8**.



Sous un courant d'argon dans un tube Schlenk sont introduits, le (*R*)-6,6'-dibromo-2,2'-diméthoxy-1,1'-binaphtyl **7** (0,62 g, 1,30 mmol), le PdCl₂(PPh₃)₂ (0,1 g, 0,14 mmol), le CuI (0,032 g, 0,17 mmol), la triéthylamine (dégazée, 26 ml) et la diméthylamino-propyne (1,24 g, 14,95 mmol). La solution est agitée et chauffée à 75 °C pendant 5 jours. Le milieu est ensuite refroidi à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur celite, concentré et purifié par chromatographie flash sur gel de silice. Le solide obtenu est lavé au pentane.

Solide blanc, Rendement = 50%, R_f = 0,32 (CH₂Cl₂/EtOH, 90/10).

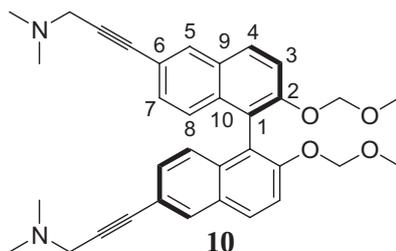
[α]_D²⁵ = -116,7 ; (c = 1,00, CH₂Cl₂).

Masse calculée pour [C₃₂H₃₃N₂O₂]⁺ m/z = 477,2537, mesurée = 477,2514.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.98 (bd, J = 1.7 Hz, 2H, H₅), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H₄), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H₃), 7.23 (dd, J = 1.7, 8.8 Hz, 2H, H₇), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H₈), 3.76 (s, 6H, CH₃O), 3.48 (s, 4H, NCH₂), 2.37 (s, 12H, CH₃N).

^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3): δ (ppm) 155.7 (2C), 133.4 (2C), 131.7 (2CH), 129.5 (2CH), 129.3 (2CH), 128.8 (2C), 125.3 (2CH), 119.2 (2C), 118.2 (2C), 114.6 (2CH), 85.8 (2C), 84.5 (2C), 56.8 (2 CH_3), 48.8 (2 CH_2), 44.4 (4 CH_3).

Synthèse du (*R*)-6,6'-bis diméthylaminoprop-2-ynyl-2,2'-diméthoxyméthoxy-1,1'-binaphtyl 10.



Sous un courant d'argon dans un tube Schlenk sont introduits, le (*R*)-6,6'-dibromo-2,2'-diméthoxyméthoxy-1,1'-binaphtyl **9** (1 g, 1,88 mmol), le $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,15 g, 0,21 mmol), le CuI (0,046g, 0,24 mmol), la triéthylamine (dégazée, 50 ml) et le diméthylamino-propyne (2,31 ml, 21,62 mmol). La solution est agitée et chauffée à 75 °C pendant 5 jours. Le milieu est ensuite refroidi à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur celite, concentré et purifié par chromatographie flash sur gel de silice. Le solide obtenu est lavé au pentane froid.

Solide blanc, Rendement = 85%, R_f = 0,13 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$, 90/10).

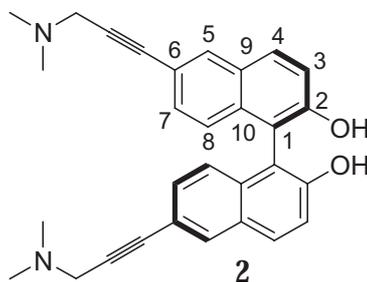
$[\alpha]_D^{25} = -72,0$; ($c = 1,045 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$).

Masse calculée pour $[\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4]^+$ $m/z = 537,2748$, mesurée = 537,2725.

^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.99 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H, H_5), 7.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_4), 7.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_3), 7.23 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 2H, H_7), 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_8), 5.09 (d, $J_{\text{AB}} = 7.0$, 2H, OCH_2O), 4.97 (d, $J_{\text{AB}} = 7.0$, 2H, OCH_2O), 3.50 (s, 4H, CH_2N), 3.15 (s, 6H, OCH_3), 2.35 (s, 12H, CH_3N).

^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3): δ 153.4 (2 C), 133.4 (2 C), 131.7 (2 CH), 129.5 (2 CH), 129.3 (2CH), 128.6 (2C), 125.6 (2 CH), 120.9 (2 C), 118.8 (2 C), 117.7 (2CH), 95.1(2 CH_2), 85.8 (2 C), 84.7 (2 C), 56.1 (2 CH_3), 48.8 (2 CH_2), 44.4 (4 CH_3).

Synthèse du (*R*)-6,6'-bis diméthylaminoprop-2-ynyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyl **2**.



Dans un ballon sont introduits, le (*R*)-6,6'-bisdiméthylaminoprop-2-ynyl 2,2'-diméthoxyméthoxy-1,1'-binaphtyl **10** (0,1 g, 0,19 mmol), l'HCl (37%) (1,12 ml, 11,5 mmol) et le méthanol (14 ml). La solution est agitée à température ambiante pendant 1 nuit. Le milieu est ensuite neutralisé à l'aide d'une solution saturée de NaHCO₃. La phase organique est extraite à l'acétate d'éthyle, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée.

Solide jaune, Rendement = 100%, R_f = 0,1 (CH₂Cl₂/EtOH, 90/10).

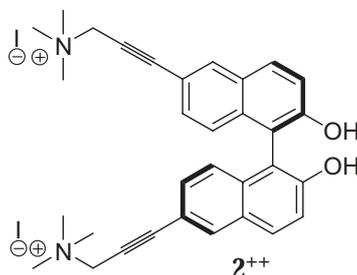
$[\alpha]_D^{25} = -225$; (c = 0,2, CH₂Cl₂).

Masse calculée pour [C₃₀H₂₉N₂O₂]⁺ m/z = 449,2224 , mesurée = 449,2205.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.93 (sl, 2H, H₅), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H₄), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H₃), 7.23 (dd, J = 1.5, 8.8 Hz, 2H, H₇), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H₈), 3.47 (s, 4H, CH₂N), 2.337 (s, 12H, CH₃N).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) 154.0 (2C), 133.3 (2C), 131.8 (2CH), 130.4 (2CH), 129.6 (2CH), 128.6 (2C), 124.7 (2CH), 119.3 (2CH), 117.9 (2C), 113.1 (2C), 85.8 (2C), 84.2 (2C), 48.6 (2CH₂), 44.2 (4CH₃).

Synthèse du (*R*)-6,6'-bis triméthylammoniumprop-2-ynyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyl 2⁺⁺.



Dans un ballon monocol sont introduits, le (*R*)-6,6'-bis diméthylaminoprop-2-ynyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyl **2** (0,2 g, 0,44 mmol), le dichlorométhane (5 ml). L'iodométhane (0,15 ml, 0,88 mmol) est ajouté goutte à goutte et le mélange est agité pendant 24h. Après filtration, le précipité formé est lavé plusieurs fois au dichlorométhane.

Solide blanc. Rendement = 100%

$[\alpha]_D^{25} = -120$; (c = 0,2 , H₂O)

Masse calculée pour [C₃₂H₃₄N₂O₂]²⁺ m/z = 239,1305, mesurée = 239,1305.

¹H RMN (300MHz, D₂O): δ (ppm) 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.90 (sl, 2H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.09 (sl, J = 8.7 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.24 (d, J_{AB} = 16.3 Hz, 2H, CH₂N), 4.15 (d, J_{AB} = 16.3 Hz, 2H, CH₂N), 2.90 (s, 18H, CH₃N).

Mode opératoire de la réaction de l'époxydation en phase homogène :

Sous un courant d'argon dans un tube Schlenk sont introduits, le tamis moléculaire séché sous vide en chauffant à 300°C (400 mg), le ligand chiral 0.05 mmol, le Ln(OiPr)₃ 0.05 mmol, le Ph₃PO (84 mg) et le THF fraîchement distillée (0.75 ml). La solution est agitée à 30 °C pendant 1h. Le TBHP (4.72M dans du toluène) (0.1 g, 1 mmol) est ajouté et le mélange est agité pendant 1h. Ensuite l'énone 0.5 mmol est ajoutée et l'agitation est maintenue à 30°C pendant 2-7j. Le milieu réactionnel est hydrolysé à l'aide d'une solution saturée de NH₄Cl. La phase organique est extraite à l'acétate d'éthyle, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée. La conversion et les excès énantiomériques ont été déterminés par HPLC avec une colonne

Chiralpak AD (50 ou 25 cm x 4,6 mm) en utilisant l'heptane / 2-PrOH (97/3) comme éluant, le débit est de 0,5 ml / min, et la détection est faite par UV à 254 nm.

Les analyses HPLC du *trans*-époxy-1,3-diphénylpropanone : $t_R = 87.5$ min (2*S*, 3*R*) (isomère majoritaire) et 91 min (2*R*, 3*S*) (isomère minoritaire). Les analyses HPLC du *trans*-époxy-4-phénylbutanone : $t_R = 42.0$ min (3*R*, 4*S*) (isomère minoritaire) et 50.0 min (3*S*, 4*R*) (isomère majoritaire).

Extraction du TBHP dans du toluène :

Dans un ballon sont introduits, le TBHP (70% dans l'eau) 35 ml et le toluène 30 ml. Le mélange est agité pendant 30min, La phase organique est extraite, séchée sur Na₂SO₄ et gardée sur tamis moléculaire et sous argon.

Dosage du TBHP :

La concentration du TBHP dans du toluène est calculée à l'aide de la formule suivante :
 $C (M) = X/(0.1X+0.32Y)$ dont X : intégrale des CH₃ du tBu du TBHP et Y : intégrale du CH₃ du toluène en RMN ¹H.

Préparation du catalyseur supporté sur silice :

Sous un courant d'argon dans un tube Schlenk, la silice (500 mg) est introduite puis séchée sous vide en chauffant à 150°C pendant 1 nuit. Dans un ballon Schlenk séparé, sous argon, sont introduits, le tamis moléculaire séché sous vide en chauffant à 300°C (400 mg), le ligand chiral **2** (0.05 mmol), le Yb(OiPr)₃ (0.05 mmol), le Ph₃PO (84mg) et le THF fraîchement distillé (2 ml). La solution est agitée à 30 °C pendant 2h. À l'aide d'une seringue la solution préparée est ajoutée sur la silice et le mélange est agité pendant 2h à 30°C. Le solvant est évaporé sous vide pendant une nuit. Sous un courant d'argon dans le ballon Schlenk contenant la silice préparée sont introduits, le tamis moléculaire activé (400 mg), le THF fraîchement distillé (2 ml). le TBHP (4.72M dans du toluène) (0.1 g, 1 mmol) est ajouté et le mélange est agité pendant 1h. Ensuite l'ènone 0.5 mmol est ajoutée et l'agitation est maintenue à 30°C pendant 7-10j.

Catalyse par transfert de phase :

Dans un ballon sont introduits, le ligand chiral 2^{++} (0.037 g, 0.05 mmol), la chalcone (0.21 g, 1 mmol) et l'éther (3 ml). La solution est refroidie à 4 °C puis H_2O_2 (35% dans l'eau) (1 ml, 10.29 mmol) est ajouté et le mélange est agité pendant 20 min. $LiOH.H_2O$ (0.126 g, 3 mmol) est ajouté et l'agitation est maintenue à 4°C pendant 1-5 jours. Le suivi de la réaction est fait par HPLC avec une colonne Chiralpak AD (50 ou 25 cm x 4,6 mm) en utilisant l'heptane / 2-PrOH (97/3) comme éluant, le débit est de 0,5 ml / min, et la détection est faite par UV à 254 nm.

**EVALUATION DE
NOUVEAUX CATALYSEURS
A BASE DE MANGANESE
POUR L'EPOXYDATION DES
OLEFINES TERMINALES**

IV) Evaluation de nouveaux catalyseurs à base de manganèse pour l'époxydation des oléfines terminales.

Ce chapitre présente une étude sur l'activité catalytique de nouveaux catalyseurs à base de manganèse et des ligands de type N_4O comportant deux groupements pyridyle, un groupement phénoxy, une fonction imino- et un groupement amino- (**Schéma 68**), pour l'époxydation des oléfines non fonctionnalisées et utilisant des oxydants simples.

Il est à noter que les complexes de manganèse ont été synthétisés au sein du laboratoire de chimie inorganique de l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (UMR-CNRS 8182) de l'Université de Paris-Sud XI par Sanae El Ghachtouli, sous la direction du Pr. Ally Aukauloo.

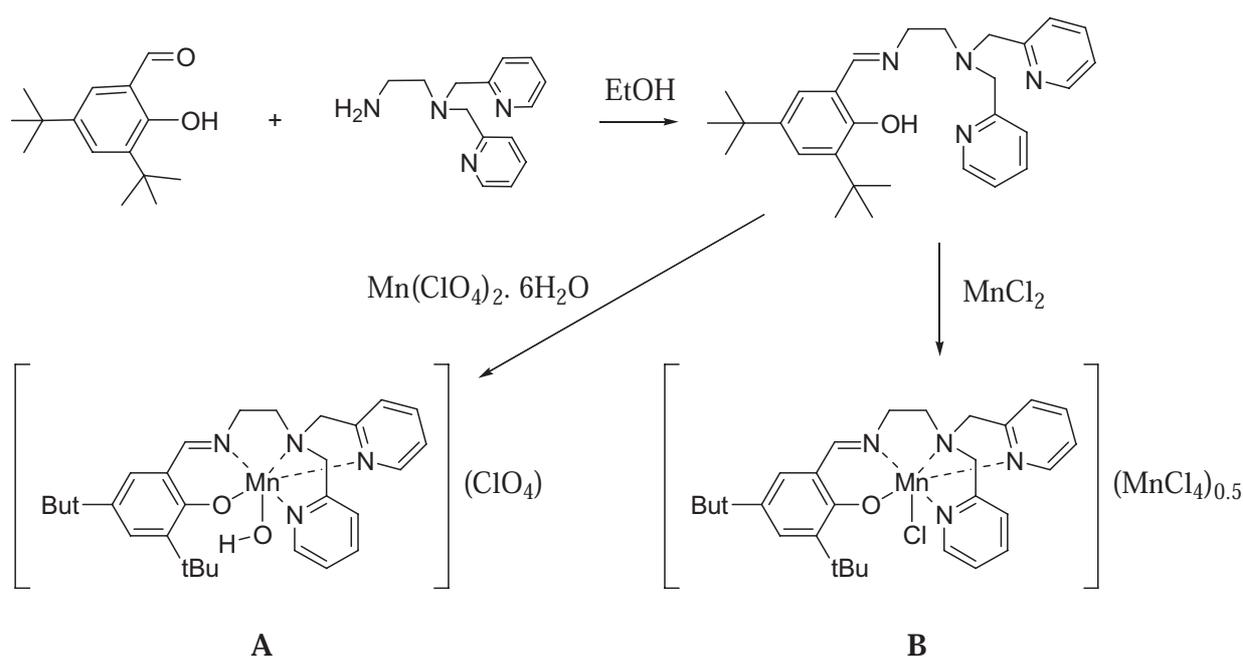


Schéma 70 : synthèse et structure des catalyseurs utilisés pour l'étude.

Dans le cadre de notre collaboration, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de nouvelles conditions d'époxydation plus respectueuses de l'environnement. Pour cela, nous avons utilisé des oxydants de référence simples tels que PhIO, et des combinaisons plus vertes comme le système $\text{H}_2\text{O}_2 / \text{NaHCO}_3$ et le système CAN / H_2O pour réaliser la réaction d'époxydation des alcènes terminaux.

Nous avons sélectionné une série d'oléfines non fonctionnalisées présentant différentes propriétés stériques et électroniques, à savoir le cyclooctène, le styrène, l' α -pinène et l'oct-1-ène. Différents paramètres ont été étudiés afin de déterminer les facteurs les plus importants influençant les performances de la réaction. Ainsi, la quantité d'oxydant, l'effet de la température, l'effet d'additifs (imidazole) et la nature du ligand lié au métal ont été examinés.

1) Epoxydation des oléfines par le système $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaHCO}_3$.

1.1) Mise au point des conditions expérimentales d'époxydation cyclooctène par le catalyseur A.

Dans un premier temps, nous avons testé la réaction d'époxydation du cyclooctène en utilisant le système oxydant BAP en l'absence de catalyseur. En présence de 0,53 équivalents de NaHCO_3 , nous avons essayé deux modes d'addition d'oxydant : addition en une fois et par portion (**Figure 1**).

Le cyclooctène a été époxydé efficacement, donnant l'époxyde correspondant avec un rendement de 96% après 2,5 h lorsque 10 eq de H_2O_2 sont ajoutés en une seule fois. Lorsque la quantité d'oxydant a été réduite à 5 eq, la conversion a été limitée à 79% après le même temps de réaction. L'addition par portions de 10 eq de H_2O_2 (2 eq toutes les 15 min) a donné 62% d'époxyde du cyclooctène après 2,5 heures. Des traces de sous produits (probablement d'ouverture de l'époxyde) ont été observées dans chaque cas.

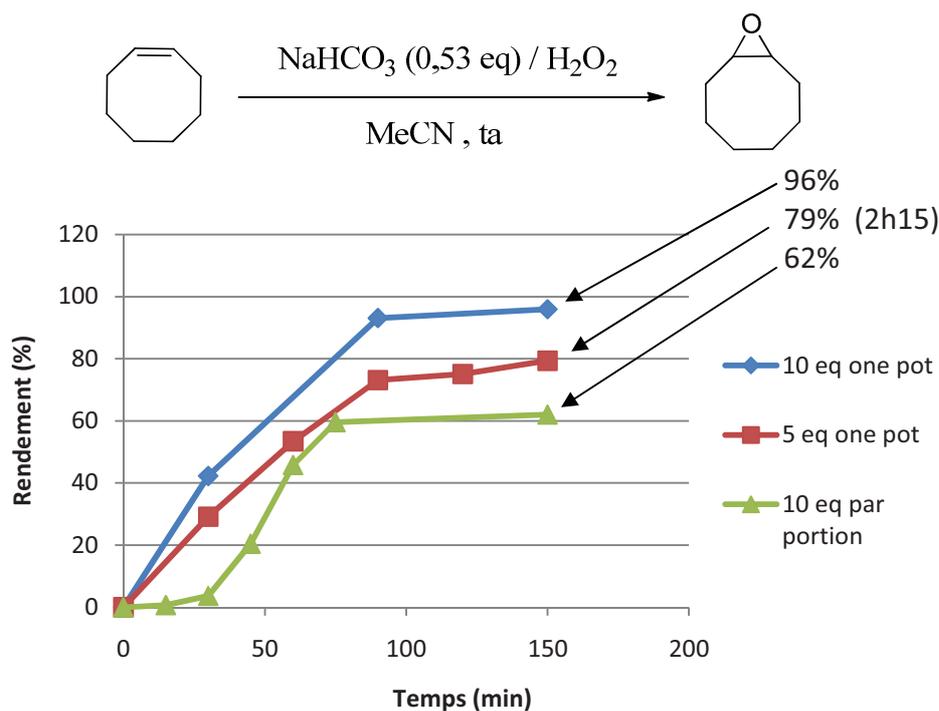


Figure 1 : époxydation du cyclooctène par le BAP.

D'après les résultats ainsi obtenus, nous constatons que le système H₂O₂/NaHCO₃ seul est capable d'époxyder le cyclooctène en l'absence de catalyseur. L'époxydation est plus rapide avec 10 équivalents de H₂O₂ dès le départ et il existe une période d'induction (concentration minimale requise).

Ensuite, nous avons réalisé la réaction d'époxydation du cyclooctène en utilisant le système BAP comme source d'oxygène en présence ou non du catalyseur **A** et l'imidazole comme additif. 5 équivalents d'H₂O₂ ont été ajoutés en une seule fois ou par portion (1 eq toutes les 15 min) (**Figure 2**).

Lors d'un ajout d'H₂O₂ en une seule fois, et après 2,5 heures de réaction, les rendements en époxyde sont de 80% et de 30% en absence et en présence du catalyseur, respectivement. Lors d'une addition d'H₂O₂ par portion, et après le même temps de réaction, des rendements de 62% et 43% ont été obtenus en absence et en présence du catalyseur, respectivement.

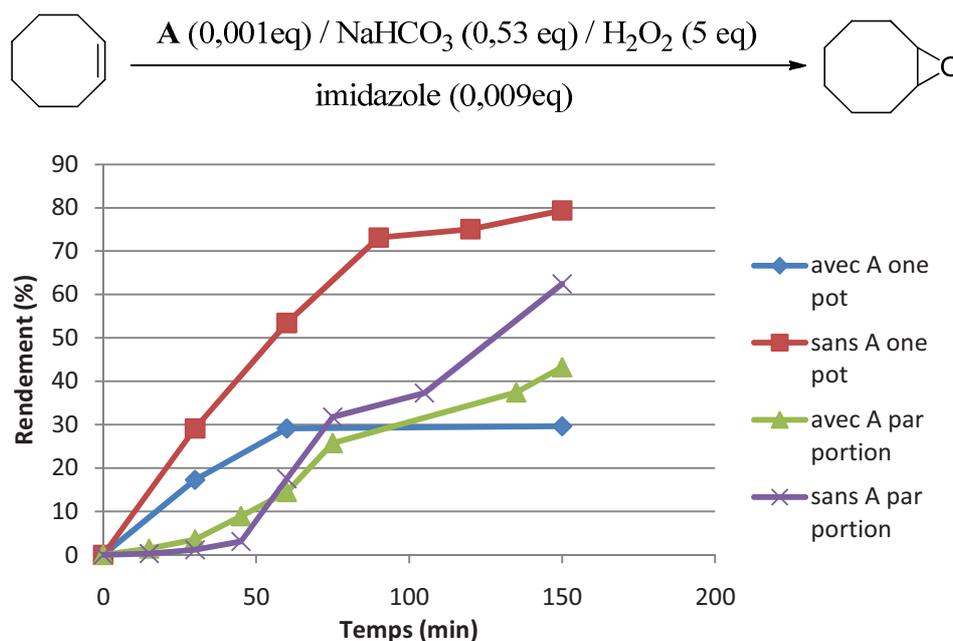


Figure 2 : époxydation du cyclooctène en présence du catalyseur **A** par le BAP.

Quelque soit le mode d'addition, la réaction conduit à de meilleures conversions sans catalyseur. Nous supposons qu'en présence de ce dernier, l'oxydant est détruit, probablement à cause de l'activité catalase, de celui-ci. La catalase est la dismutation du peroxyde d'hydrogène pour donner de l'eau et de l'oxygène moléculaire. Le mécanisme le plus proche de notre cas pour décrire cette activité a été décrit par Nocera *et al.* [153] dans le cas des complexes Salen de manganèse (**Schéma 71**).

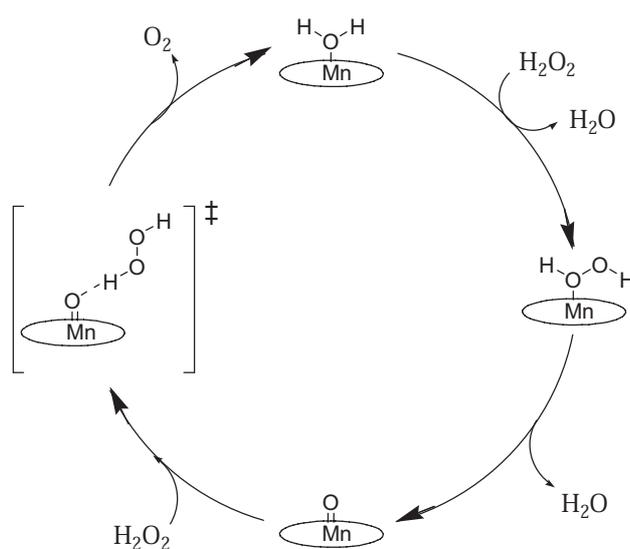


Schéma 71 : mécanisme proposé pour la catalase.

Pour confirmer ces résultats, nous avons réalisé la réaction d'époxydation du cyclooctène en présence du catalyseur **A** en utilisant 10 équivalents de H₂O₂ selon deux modes d'addition différents : en une seule fois et dans un deuxième temps additionnant portion par portion (2 équivalents toutes les 15 min).

Après une heure de réaction, seulement 45% de rendement ont été obtenus pour une addition en une seule fois. Par contre l'addition progressive d'oxydant a conduit à 70% de rendement en époxyde. Nous concluons que dans le cas des réactions en présence du catalyseur **A**, une addition graduelle du peroxyde d'hydrogène est nécessaire pour obtenir de bons résultats et pour que l'activité catalase ne domine pas.

Enfin, nous avons réalisé la réaction d'époxydation du cyclooctène avec ou sans catalyseur en utilisant 18 équivalents de H₂O₂ (addition de 2 eq toutes les 15 min), 0,53 eq de NaHCO₃ et 0.009 eq d'imidazole comme additif (seulement dans le cas de la réaction en présence du catalyseur) dans l'acétonitrile comme solvant, selon le protocole décrit par Monfared *et al.* [130] (**Figure 3**).

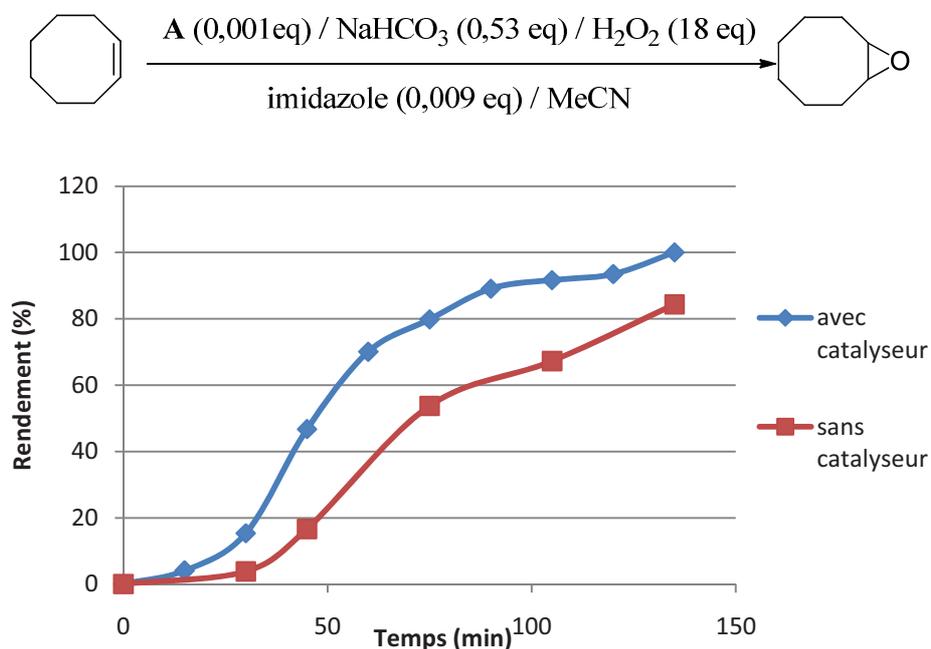


Figure 3 : époxydation du cyclooctène en présence du catalyseur **A** par le BAP (addition de 2 eq toutes les 15 min jusqu'à 18 eq).

En additionnant progressivement, 18 eq de peroxyde d'hydrogène (2 eq toutes les 15 min) en présence du catalyseur **A**, l'époxyde a été obtenu avec un rendement quantitatif après 2,25 h de réaction. En revanche, la réaction sans catalyseur a conduit après le même temps de réaction, à 84 % de rendement avec l'observation de traces de sous-produits. La réaction d'époxydation du cyclooctène serait donc plus rapide et plus propre en présence du catalyseur.

1.1.1) Impact de la vitesse de l'addition de l'oxydant.

Nous avons été intéressés par l'étude de la vitesse d'addition de l'oxydant sur l'efficacité de la réaction. Pour cela, nous avons réalisé dans un premier temps la réaction d'époxydation du cyclooctène en additionnant le peroxyde d'hydrogène par deux voies d'addition graduelles soit 2 eq toutes les 15 min ou 4 eq toutes les 30 min. Dans un deuxième temps, nous avons décidé de réaliser cette réaction en ajoutant 10 eq de l'oxydant à l'aide d'un pousse-seringues (Figure 4).

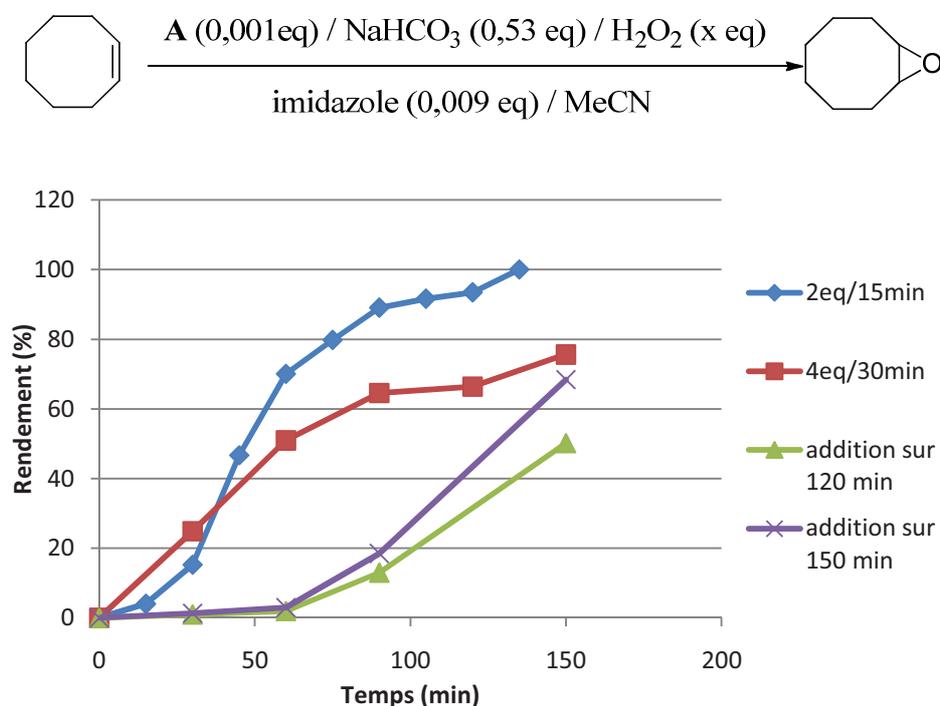


Figure 4 : époxydation du cyclooctène en présence du catalyseur **A** par le BAP (influence de la vitesse d'addition).

Après 2,5 h de réaction 76% de rendement ont été mesurés quand 20 eq d' H_2O_2 ont été ajoutés progressivement (4 eq toutes les 30 min), avec l'observation de quelques traces de sous-produits. En revanche, 100% d'époxyde sont obtenus après seulement 2,25 h en additionnant 18 eq d'oxydant portion par portion (2 eq toutes les 15 min). Quand 10 eq de H_2O_2 sont ajoutés sur une période de 2h, 50% de conversion sont mesurés après 2,5h. Un rendement de 68% en époxyde a été obtenu après le même temps de réaction lorsque l'oxydant est ajouté sur une période de 2.5h. A partir d'une addition un peu moins rapide la réaction marche mieux : une vitesse intermédiaire d'addition est donc nécessaire. Dans notre cas, les conditions optimales pour réaliser cette réaction nécessitent l'addition de 2 eq de H_2O_2 toutes les 15 minutes. Nous constatons qu'il faut une vitesse moyenne d'addition de l'oxydant pour que la réaction marche mieux et pour éviter l'activité catalase.

1.1.2) Rôle du $NaHCO_3$.

Par la suite, nous nous sommes intéressés à la détermination du rôle de $NaHCO_3$ et l'influence de ce dernier sur les performances de la réaction. C'est pourquoi, nous avons envisagé d'effectuer la réaction d'époxydation du cyclooctène en absence de bicarbonate de sodium en utilisant les conditions optimales (2 eq de H_2O_2 toutes les 15 min jusqu'à 18 eq). Nous avons ensuite comparé les résultats obtenus avec ceux obtenus pour la réaction réalisée en présence du $NaHCO_3$ (**Figure 5**).

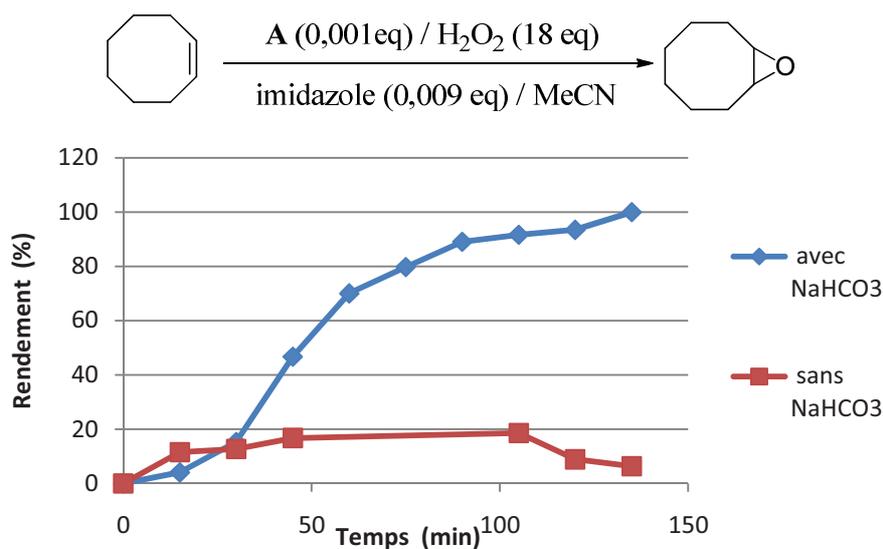


Figure 5 : époxydation du cyclooctène (influence du bicarbonate de sodium).

D'après les résultats expérimentaux, et en comparaison avec les résultats obtenus dans le cas de la réaction effectuée en présence d'hydrogénocarbonate de sodium, nous avons observé que la réaction d'époxydation conduite en absence d'hydrogénocarbonate de sodium conduit à une très faible conversion en époxyde. Ce résultat prouve que la présence de NaHCO_3 est indispensable pour pouvoir activer le peroxyde d'hydrogène. Ceci a permis de conclure que le catalyseur **A** seul n'est pas capable d'activer efficacement le H_2O_2 pour la réaction d'époxydation.

1.1.3) Rôle de l'imidazole.

Nous nous sommes intéressés également à la détermination du rôle de l'imidazole dans cette réaction et nous nous sommes posés les deux questions suivantes : avons nous besoin de ligand axial (imidazole) puisque le complexe **A** est pentacoordinné et contient déjà deux noyaux pyridiniques ? L'imidazole peut-il jouer le rôle d'une base de Brønsted et aider à déprotoner l'hydrogénocarbonate de sodium ? À ces fins, nous avons réalisé des réactions tests avec ou sans catalyseur et avec ou sans imidazole dans les conditions optimales décrites précédemment (**Figure 6**).

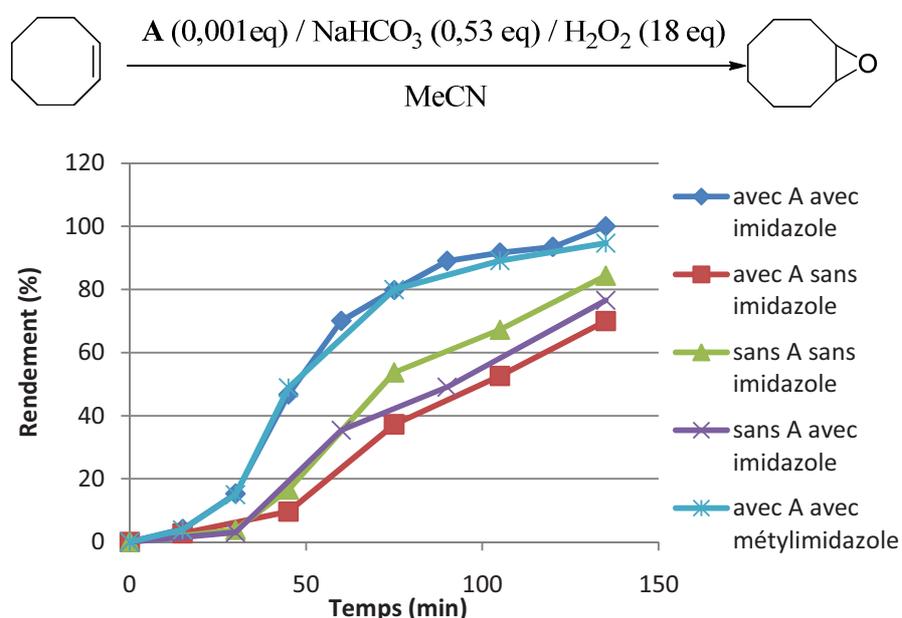


Figure 6 : époxydation du cyclooctène en présence du catalyseur **A** par le BAP (influence de l'imidazole).

En présence du catalyseur **A**, la réaction marche mieux quand l'imidazole est ajouté comme additif. Nous supposons que l'imidazole déplace peut-être un des noyaux pyridyles et joue le rôle d'un ligand axial.

Dans le cas où la réaction est conduite sans catalyseur, le résultat est identique sans ou avec imidazole. Ce résultat prouve que ce dernier ne joue pas le rôle d'une base de Brønsted.

Pour confirmer cela, nous avons envisagé de tester la réaction d'époxydation du cyclooctène en utilisant les conditions optimales et en utilisant cette fois le *N*-méthyl-imidazole comme additif. Le *N*-méthyl-imidazole est un peu plus basique que l'imidazole. La réaction en présence du *N*-méthyl-imidazole fonctionne de façon similaire à celle réalisée en présence d'imidazole. Les ligands de type imidazole jouent seulement le rôle d'un ligand axial.

1.2) Etude sur différentes oléfines / catalyseur **A**.

1.2.1) *Le styrène.*

Le deuxième substrat que nous avons choisi pour tester les performances du catalyseur **A** est le styrène. Ce dernier est généralement difficile à époxyder car il contient une double liaison pauvre en électrons, à cause de l'effet électronique attracteur du noyau phényle.

En se basant sur les conditions optimales déterminées dans les cas du cyclooctène (18 eq de H_2O_2 et addition de 2 équivalents toutes les 15 min), nous avons réalisé la réaction d'époxydation du styrène par le système $H_2O_2/NaHCO_3$ en présence et en absence du catalyseur en utilisant l'imidazole comme additif dans l'acétonitrile et à température ambiante ou à 60°C (**Figure 7**).

Dans les premiers instants de la réaction, il n'y a quasiment pas de différence entre les deux réactions. Par contre, après 75 min (environ 10 eq de H_2O_2 ajoutés), la réaction catalysée devient un peu plus efficace. 88 % et 69 % de rendements ont été obtenus en présence et en absence du catalyseur, respectivement après 8 h de réaction. Dans le cas du styrène, la réaction est plus rapide en présence du catalyseur.

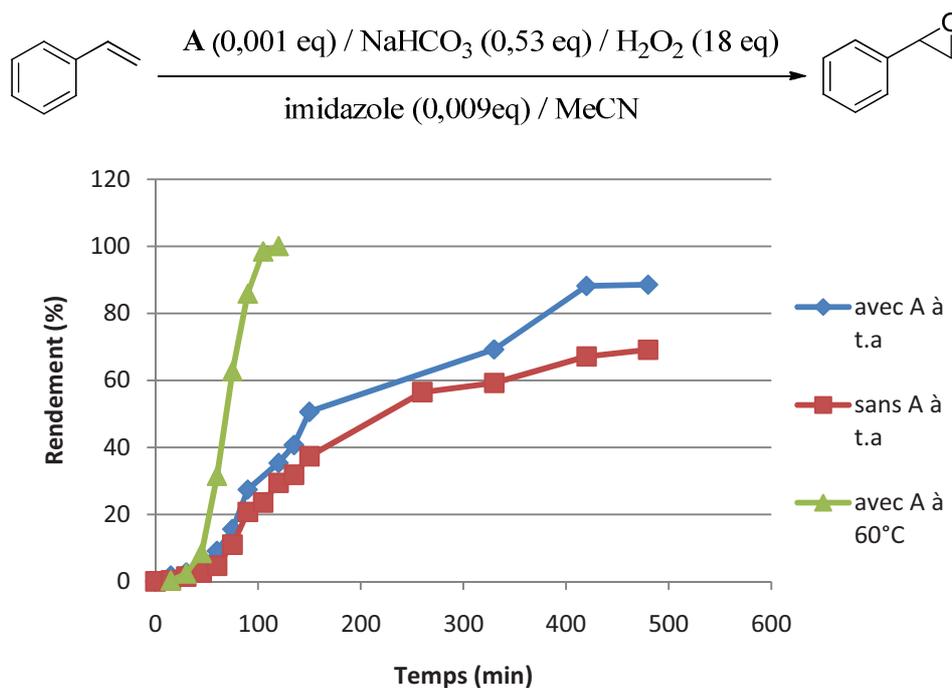


Figure 7 : époxydation du styrène en présence du catalyseur **A** par le système $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaHCO}_3$.

A température ambiante, la cinétique est relativement lente. Nous avons regardé aussi l'effet de la température. En utilisant les mêmes conditions réactionnelles et en chauffant à 60°C . Dans ces conditions, un rendement quantitatif en époxyde est obtenu après seulement 2 h d'agitation.

Pour le styrène la température influence considérablement et positivement l'efficacité de la réaction d'époxydation.

1.2.2) L' α -pinène.

Du fait de l'encombrement de sa double liaison, l' α -pinène est un bon substrat pour tester l'efficacité du catalyseur **A** vis-à-vis les oléfines trisubstituées.

En utilisant les conditions optimales précédemment décrites (18 eq de H_2O_2 par addition de 2 eq toutes les 15 min), l' α -pinène est époxydé en présence du complexe **A** par le système

H₂O₂/NaHCO₃ en utilisant l'imidazole comme ligand axial dans l'acétonitrile comme solvant (Figure 8).

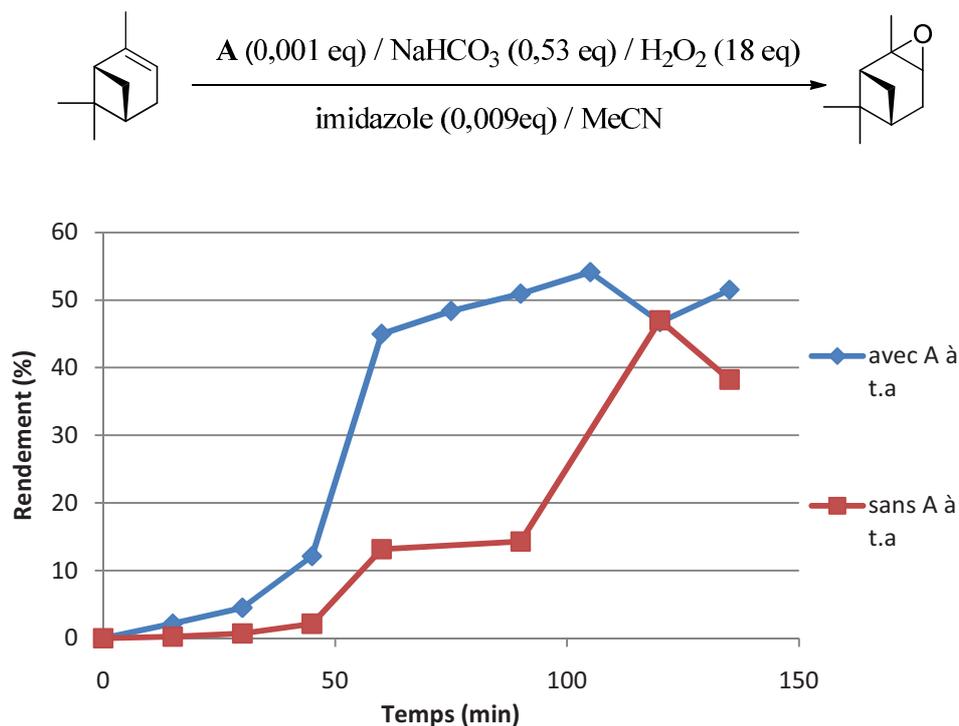


Figure 8 : époxydation de l' α -pinène en présence du catalyseur A par le système H₂O₂/NaHCO₃.

Nous avons effectué la réaction d'époxydation de l' α -pinène à deux températures différentes (température ambiante et 60°C). Un rendement de 52 % est obtenu après 2,25 h à température ambiante avec l'observation des traces de sous produits (conversion 57 %). Tandis que dans le cas de la réaction réalisée à 60 °C, 38 % d'époxyde seulement ont été obtenus avec la formation d'une grande quantité de sous-produits (conversion 55%).

Dans le cas de l' α -pinène, l'époxyde correspondant se dégrade significativement quand la quantité d'oxydant augmente et la dégradation est plus importante quand la réaction est réalisée à 60°C. Cette dégradation explique notamment la chute de rendement observée en fin de réaction.

1.2.3) L'oct-1-ène.

Le dernier substrat que nous avons sélectionné pour tester le catalyseur **A** est un représentant des oléfines linéaires, à savoir l'oct-1-ène.

Nous avons réalisé la réaction d'époxydation de cet alcène en présence du catalyseur **A** et avec les mêmes conditions optimales, que celles précédemment utilisées pour le cyclooctène (2 eq de H₂O₂ toutes les 15 min jusqu'à 18 eq) (**Figure 9**).

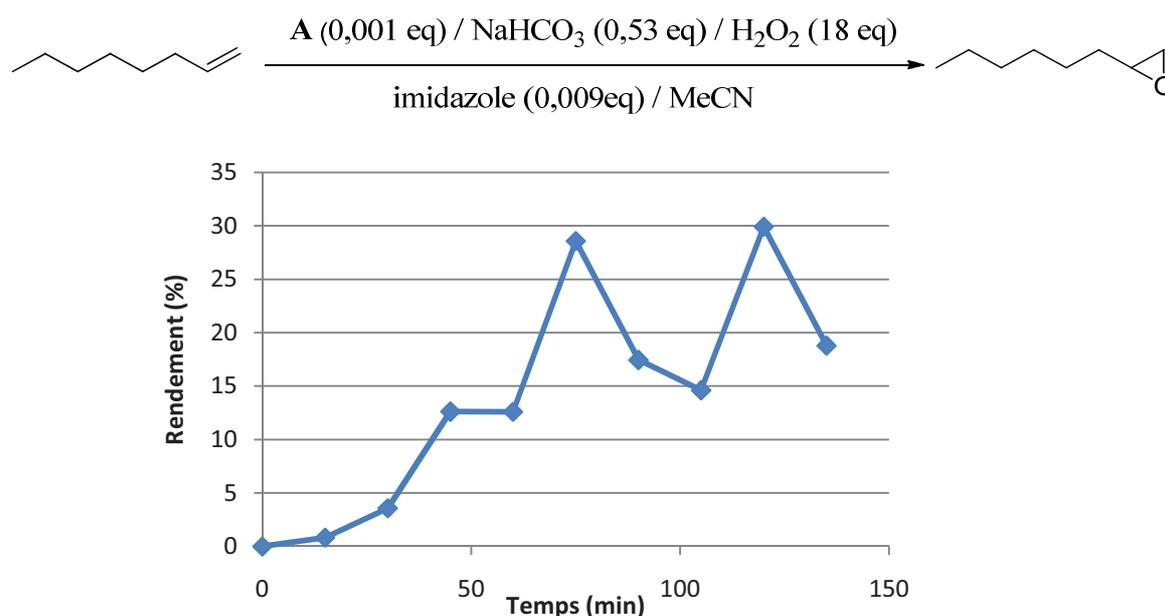


Figure 9 : époxydation de l'oct-1-ène en présence du catalyseur **A** par le BAP

Dans le cas de l'oct-1-ène la réaction ne marche pas très bien. Un rendement de 19 % seulement a été mesuré après 2,25 h de réaction avec la formation d'une grande quantité de sous-produits.

D'une part la double liaison n'est pas très riche en électrons ce qui défavorise l'attaque de cette dernière sur l'oxygène électrophile pour former l'époxyde. D'autre part ce dernier n'est pas encombré ce qui facilite son ouverture (dégradation de l'époxyde) (**Schéma 72**). Le catalyseur **A** n'est donc pas un catalyseur de choix pour les alcènes linéaires.

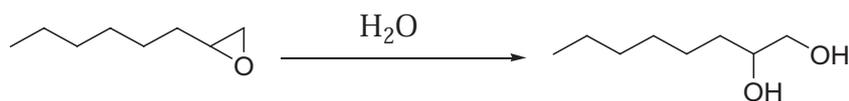


Schéma 72 : ouverture de l'époxyde de l'oct-1-ène par l'eau.

1.3) Etude du catalyseur B.

Après avoir testé le catalyseur **A** vis-à-vis la réaction d'époxydation des oléfines terminales en utilisant le système oxydant $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaHCO}_3$, nous nous sommes intéressés à l'activité catalytique de son analogue chloré, le catalyseur **B**. Utilisant le même système oxydant, nous avons choisi comme substrat l'alcène qui a donné les meilleurs résultats dans le cas du catalyseur **A**, à savoir le cyclooctène.

Nous avons réalisé la réaction d'époxydation de cet alcène en utilisant les conditions optimales utilisés dans le cas du catalyseur **A** : 0,001 eq de **B**, 0,53 eq de NaHCO_3 , 0,009 eq d'imidazole et 18 eq de H_2O_2 par addition de 2 eq toutes les 15 minutes. Les résultats obtenus avec le catalyseur **B** ont été comparés aux résultats obtenus avec le catalyseur **A** (**Figure 10**).

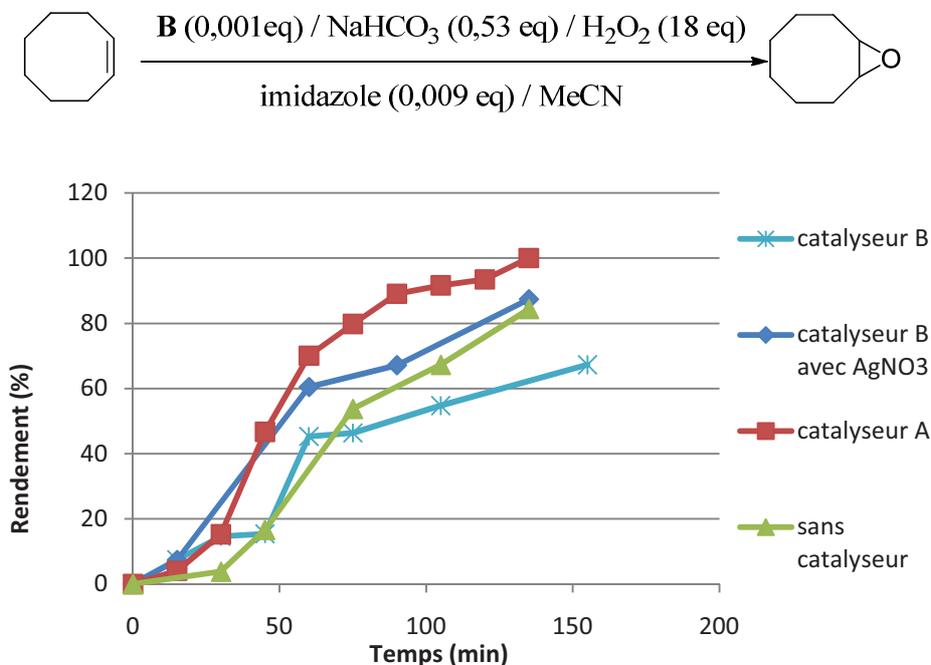


Figure 10 : époxydation de la cyclooctène en présence du catalyseur **B** par le BAP.

Après 2,25 h, un rendement de 67 % a été obtenu avec la formation des traces de sous-produits dans le cas de la réaction réalisée en présence du catalyseur **B**. En revanche, quand le catalyseur **A** a été utilisé, l'époxyde est obtenu avec un rendement quantitatif après le même temps de réaction. Pour la réaction d'époxydation du cyclooctène, le catalyseur **A** est plus efficace que son analogue chloré, le catalyseur **B**.

Si nous comparons l'allure des courbes d'avancement de la réaction réalisée en présence du catalyseur **B** et celle effectuée sans catalyseur, nous constatons qu'elles sont identiques. Ceci laisse supposer que le catalyseur **B** est inactif et qu'il ne participe pas ou peu à la catalyse. Le ligand chloro- est probablement un mauvais groupement partant, ce qui défavorise la formation de l'espèce catalytique active manganèse-oxo.

Pour confirmer ce résultat, nous avons réalisé la réaction d'époxydation du cyclooctène en présence du catalyseur **B** et en utilisant en plus de l'imidazole, 0,0075 eq de nitrate d'argent, AgNO_3 comme additif. En ajoutant AgNO_3 comme additif, nous observons une amélioration significative de l'activité catalytique. En effet, un rendement de 87 % est obtenu sans la formation de sous-produits. En revanche, ce catalyseur reste moins performant que son analogue hydroxylé (catalyseur **A**). La présence d' AgNO_3 , favorise le départ du ligand chloro.

Nous avons testé également, l'époxydation du styrène en utilisant 0,001 eq du catalyseur **B**, 0,53 eq de NaHCO_3 , 0,009 eq d'imidazole et 18 eq de H_2O_2 et avec addition de 2 eq toutes les 15 minutes (**Figure 11**).

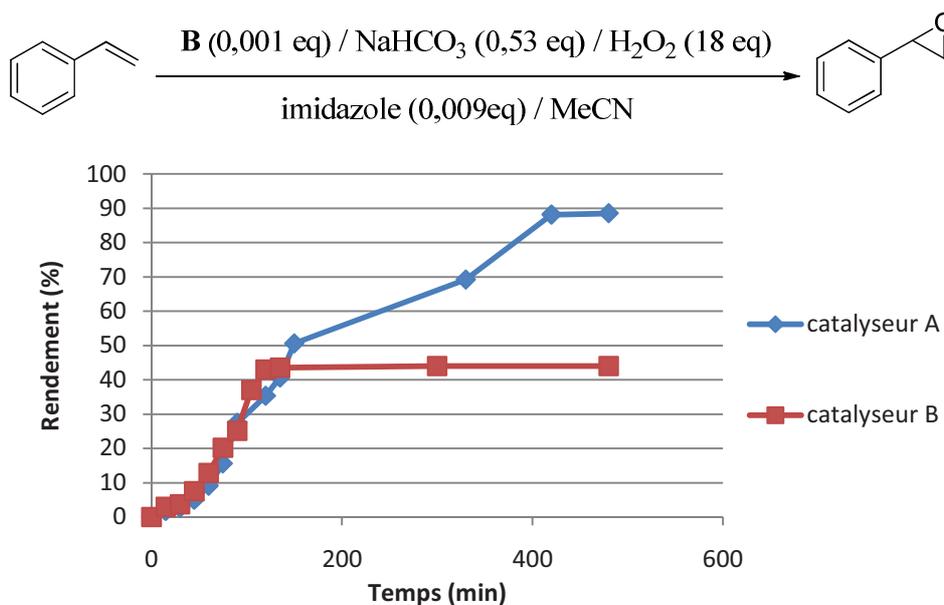


Figure 11 : époxydation du styrène en présence du catalyseur **B** par le BAP.

Un plateau à 44% de rendement seulement a été obtenu dans le cas du catalyseur **B**, alors que dans le cas de la réaction en présence du catalyseur **A**, 88% de conversion a été mesurée. Le catalyseur **A** est plus efficace que le catalyseur **B** pour la réaction d'époxydation du styrène par le système $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaHCO}_3$.

Enfin, nous avons essayé la réaction d'époxydation de l' α -pinène en présence du catalyseur **B** (**Figure 12**). Comme dans le cas du cyclooctène et du styrène, ce catalyseur est moins efficace que son analogues hydroxylé (catalyseur **A**).

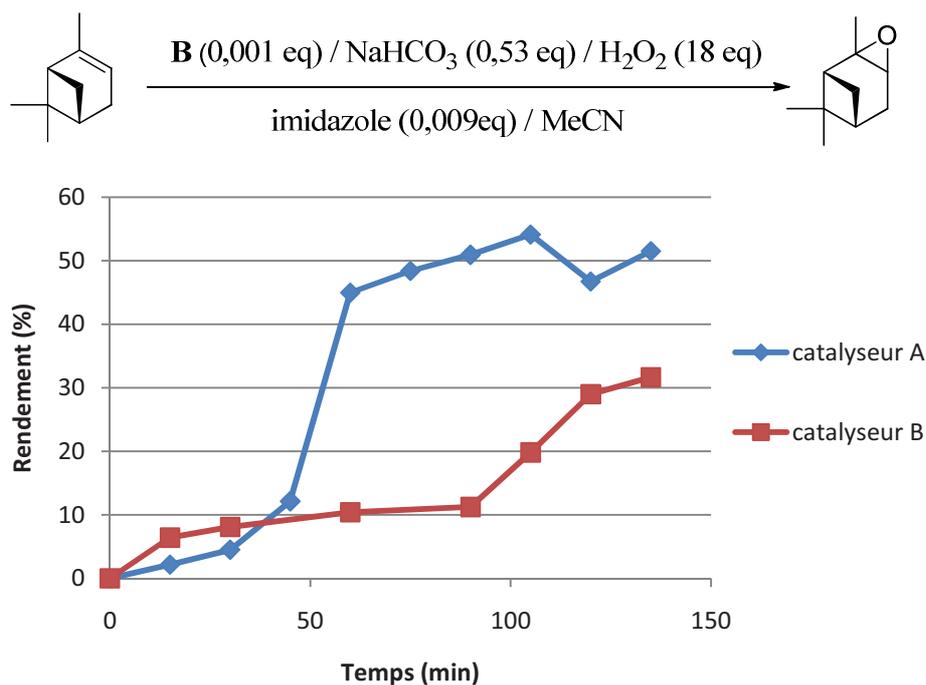


Figure 12 : époxydation de l' α -pinène en présence du catalyseur **B** par le BAP.

2) Epoxydation des oléfines par PhIO.

2.1) Epoxydation en présence du catalyseur A.

2.1.1) Le cyclooctène.

Dans un premier temps, nous avons effectué une réaction témoin sans catalyseur pour savoir si le PhIO était capable d'époxyder le cyclooctène. Aucune conversion n'a été observée, ce qui prouve que la réaction d'époxydation par le PhIO ne peut avoir lieu qu'en présence de catalyseurs.

Ensuite, nous nous sommes basés sur les conditions utilisés dans le cas des porphyrines (0,001 eq du catalyseur **A**, 0,1 eq de PhIO) pour réaliser la réaction d'époxydation du cyclooctène dans l'acétonitrile en présence de l'imidazole comme ligand axial (0,009 eq) (**Figure 13**).

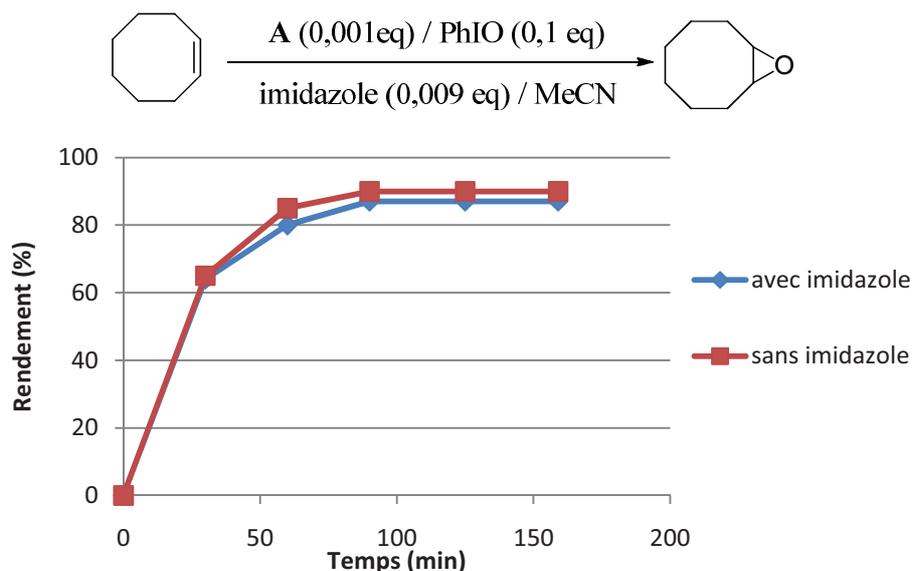


Figure 13 : époxydation du cyclooctène par PhIO en présence du catalyseur **A**.

Un rendement de 87% en époxyde a été obtenu après 1,5h de réaction avant l'obtention d'un plateau (à 87%). Enfin, nous nous sommes demandés si la présence de l'imidazole était importante pour cette réaction. C'est pourquoi, nous avons essayé la réaction d'époxydation du cyclooctène sans imidazole en utilisant PhIO comme source d'oxygène. Une conversion pratiquement identique à celle obtenue en présence d'imidazole a été mesurée.

Nous supposons que l'imidazole ne se coordine pas avec le métal et ne joue pas le rôle de ligand axial, le métal étant déjà coordonné par PhIO (proposition de Goldberg *et al.* [154]) (**Schéma 73**).

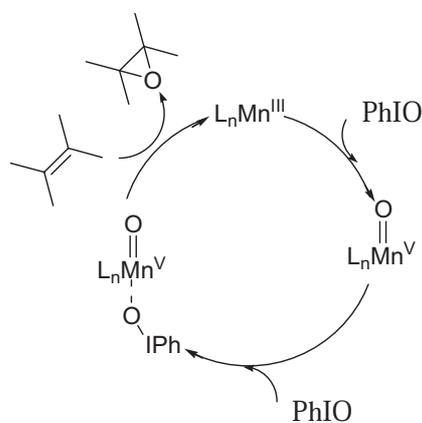


Schéma 73 : proposition de coordination du manganèse par le PhIO [154].

2.1.2) Le styrène.

En ce qui concerne le styrène, nous avons réalisé la réaction d'époxydation de cet alcène par PhIO (0,1 eq) utilisant 0,001 eq du catalyseur **A** sans ou avec imidazole (0,009 eq) (**Figure 14**).

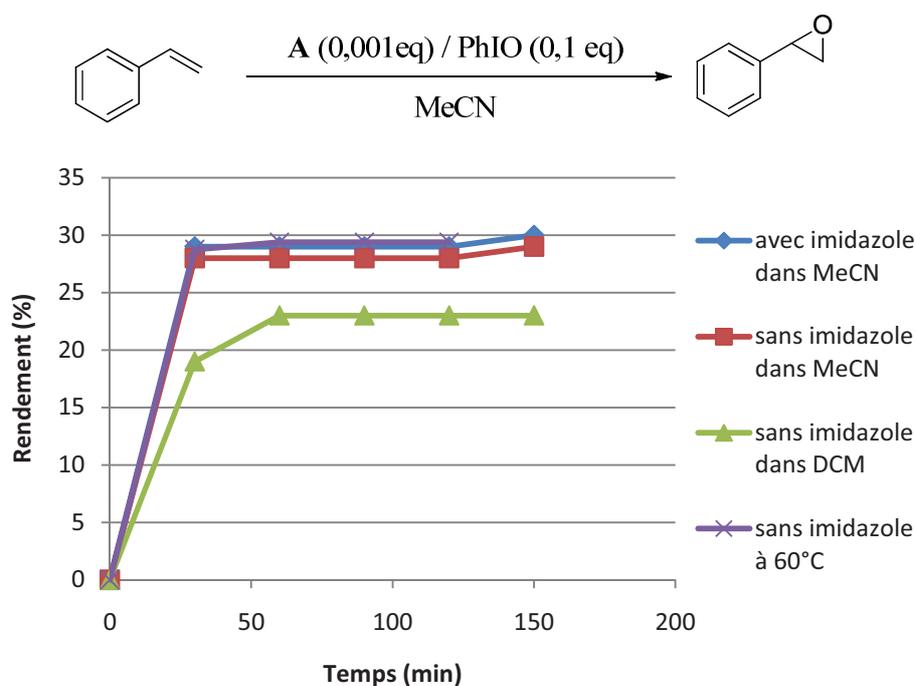


Figure 14 : époxydation du styrène par le PhIO en présence du catalyseur **A**

Un rendement limité à 30% a été obtenu après 1h de réaction puis nous avons obtenu un plateau que ce soit en présence ou en absence d'imidazole. La réactivité de l'époxydation du styrène est plus lente que celle du cyclooctène et l'imidazole n'a aucun rôle dans cette réaction.

Dans un deuxième temps, nous avons voulu savoir si un effet de température sur cette réaction pourrait être attendu. Pour cela, nous avons réalisé la réaction d'époxydation du styrène en utilisant les conditions réactionnelles précédemment décrites mais en chauffant à 60°C. La même conversion a été obtenue pour les deux réactions conduites à température ambiante et à 60°C. Nous concluons qu'il n'y a pas d'effet de température sur la réaction d'époxydation du styrène par le PhIO. De plus, nous avons réalisé la réaction en utilisant le

dichlorométhane comme solvant et nous avons observé qu'il n'y avait pas un effet de solvant sur cette réaction.

Par la suite, nous avons essayé d'expliquer la présence d'un rendement limité à 30%. Pour cela, nous avons essayé la réaction d'époxydation du styrène en ajoutant deux fois 0,1 équivalent de PhIO et nous avons calculé la conversion totale du styrène en fonction du temps (**Figure 15**).

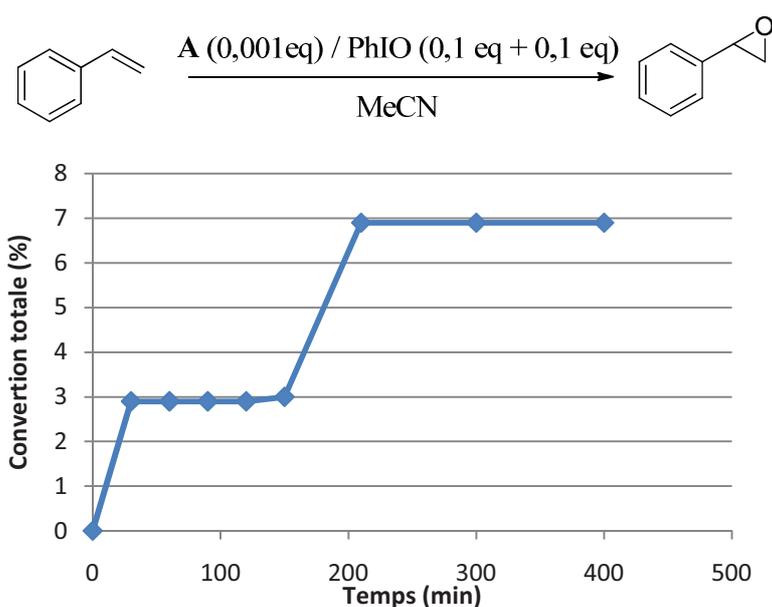


Figure 15 : époxydation du styrène par le PhIO en présence du catalyseur A.

Après avoir ajouté 0,1 eq de PhIO, nous avons obtenu un plateau correspondant à 3% de conversion globale après 30 min de réaction. Suite à l'ajout de 0,1 eq de PhIO supplémentaire après 2,5h, la réaction a redémarré et nous avons observé un nouveau plateau correspondant à 7% de conversion globale du styrène. Le catalyseur reste toujours actif, mais pour une raison pour l'heure inconnue la catalyse s'arrête après un certain temps.

Finalement, nous avons voulu augmenter la quantité de PhIO pour essayer d'améliorer la conversion de cette réaction. Pour ce faire, nous avons réalisé la réaction d'époxydation du styrène en utilisant cette fois 1 eq de PhIO dans l'acétonitrile (**Figure 16**).

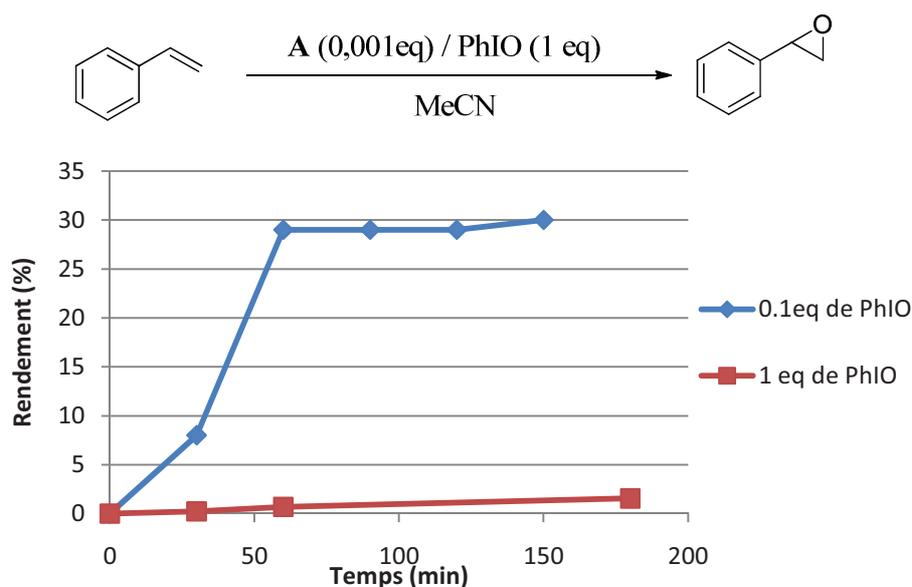


Figure 16 : époxydation du styrène par le PhIO en présence du catalyseur **A**

Une très faible conversion a été obtenue en ajoutant une grande quantité de PhIO (1,56% après 3h de réaction). Nous supposons que ceci peut résulter de la mauvaise solubilité du PhIO dans l'acétonitrile.

Pour résoudre ce problème de solubilité, nous avons remplacé l'acétonitrile par le méthanol. Malheureusement, le changement de solvant n'a pas permis d'obtenir une quantité importante d'époxyde. Ce résultat pourrait s'expliquer par une oxydation partielle du méthanol.

2.1.3) *L*- α -pinène.

L' α -pinène a aussi été utilisé comme substrat pour la réaction d'époxydation par le PhIO en présence du catalyseur **A** dans l'acétonitrile (**Figure 17**).

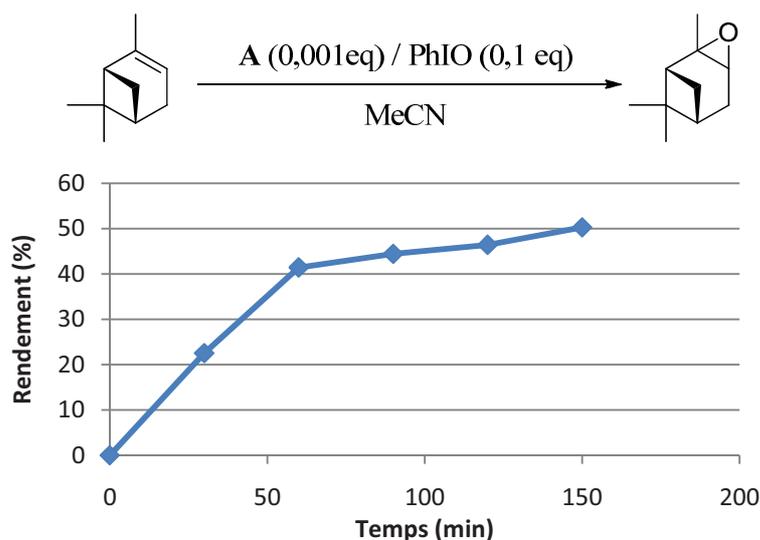


Figure 17 : époxydation de l' α -pinène par le PhIO en présence du catalyseur **A**.

Après 2,5h un rendement de 50% en époxyde a été mesuré. En revanche la conversion est de 79%. Nous observons donc une grande dégradation de l'époxyde lors de la réaction d'époxydation de l' α -pinène par le PhIO. D'après des analyses par spectrométrie de masse nous observons la présence de deux sous-produits majoritaires, dont les structures proposées sont présentes dans le **Schéma 74**.

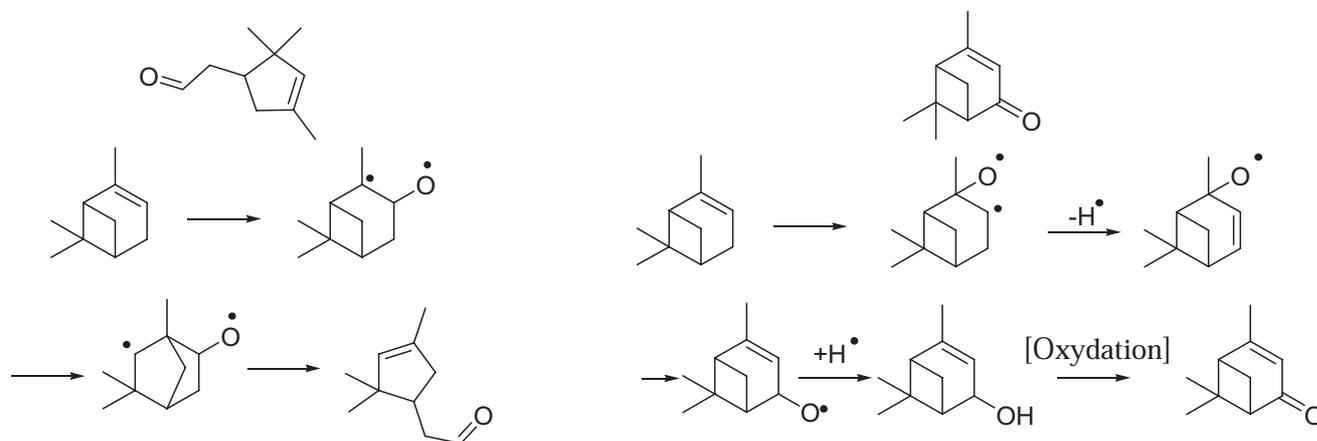


Schéma 74 : structures et proposition de voies de formation proposés des sous-produits formés dans la réaction de l' α -pinène par le PhIO en présence du catalyseur **A**.

2.1.4) l'oct-1-ène.

Nous avons également réalisé la réaction d'époxydation de l'oct-1-ène par le PhIO en présence du catalyseur **A** dans l'acétonitrile comme solvant (**Figure 18**).

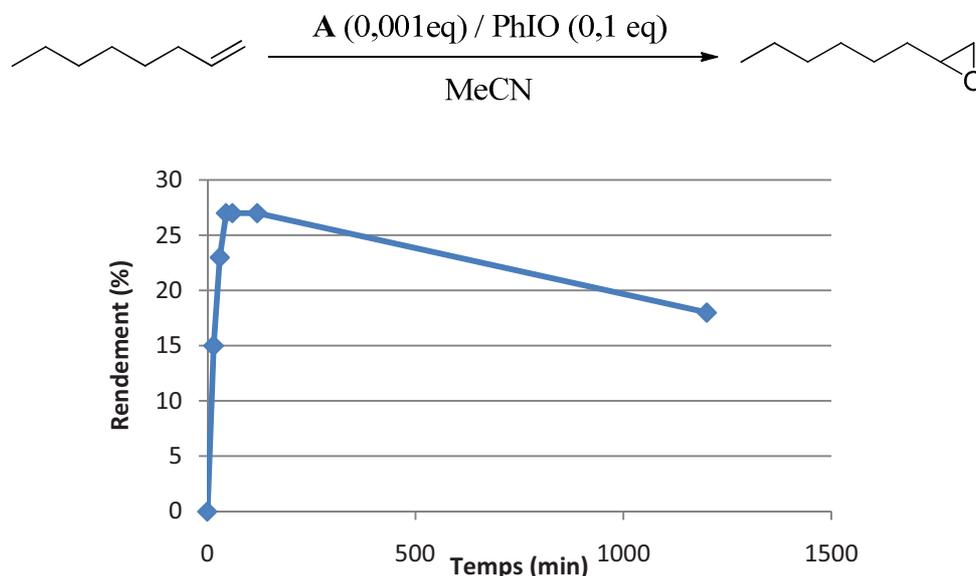


Figure 18 : époxydation de l'oct-1-ène par le PhIO en présence du catalyseur **A**.

Pour ce substrat, un rendement maximum de 27% a été obtenu avec la formation de nombreux sous-produits. Comme dans le cas de l'oxydation par le système $H_2O_2/NaHCO_3$, l'oct-1-ène ne donne pas de bons résultats lors de la réaction d'époxydation par le PhIO en présence du catalyseur **A** probablement à cause de la grande fragilité de l'époxyde.

2.2) Epoxydation en présence du catalyseur **B**.

En parallèle, nous avons étudié l'activité catalytique du catalyseur **B** vis-à-vis de la réaction d'époxydation des oléfines terminales utilisant PhIO comme source d'oxygène. Dans un premier temps, nous avons envisagé la réaction d'époxydation du cyclooctène en utilisant les mêmes conditions que celles utilisées pour les réactions avec le catalyseur **A** (**Figure 19**).

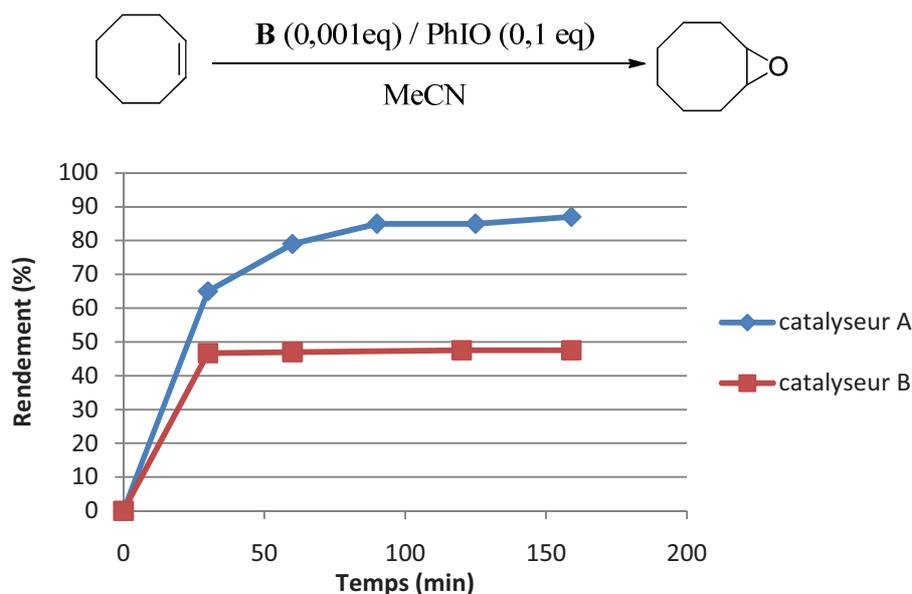


Figure 19 : époxydation du cyclooctène par PhIO en présence du catalyseur **B**.

Un maximum de 47% de rendement en époxyde a été obtenu après 30 min de réaction en présence du catalyseur **B**. En comparant ce résultat avec les résultats obtenus dans le cas de la réaction avec le catalyseur **A** (90% de rendement), nous constatons que le catalyseur **B** est moins actif que son analogue hydroxylé (catalyseur **A**) vis-à-vis la réaction d'époxydation du cyclooctène par le PhIO.

Ensuite, la réaction d'époxydation du styrène par le PhIO en présence du catalyseur **B** a été effectuée (**Figure 20**).

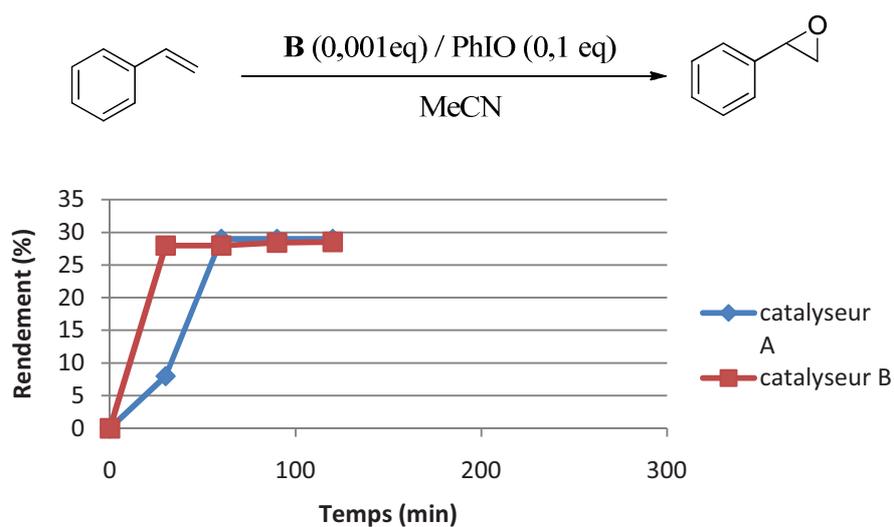


Figure 20 : époxydation du styrène par le PhIO en présence du catalyseur **B**.

Comme dans le cas de la réaction effectuée en présence du catalyseur **A**, un rendement de 30% a été obtenu avec le catalyseur **B**. D'après les résultats obtenus, nous constatons que dans ce cas, les deux catalyseurs **A** et **B** présentent la même activité catalytique. Nous pouvons supposer qu'en présence de PhIO la même espèce catalytique active est générée. Selon la proposition de Goldberg *et al.* [154], cette espèce pourrait être l'adduit formé avec le PhIO, après déplacement de l'anion (**Schéma 75**).

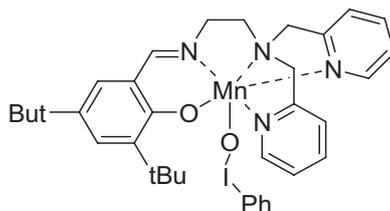


Schéma 75 : Structure proposée de l'espèce catalytique active lors de l'époxydation du styrène par le PhIO

La réaction d'époxydation du styrène à 60°C a été également effectuée. En revanche une conversion similaire à celle obtenue à température ambiante a été mesurée. Il n'y a donc pas d'effet de la température sur cette réaction.

Le dernier substrat testé est l' α -pinène. Cette oléfine a été mise en réaction dans des conditions d'époxydation en utilisant le catalyseur **B** et le PhIO comme source d'oxygène dans l'acétonitrile (**Figure 21**).

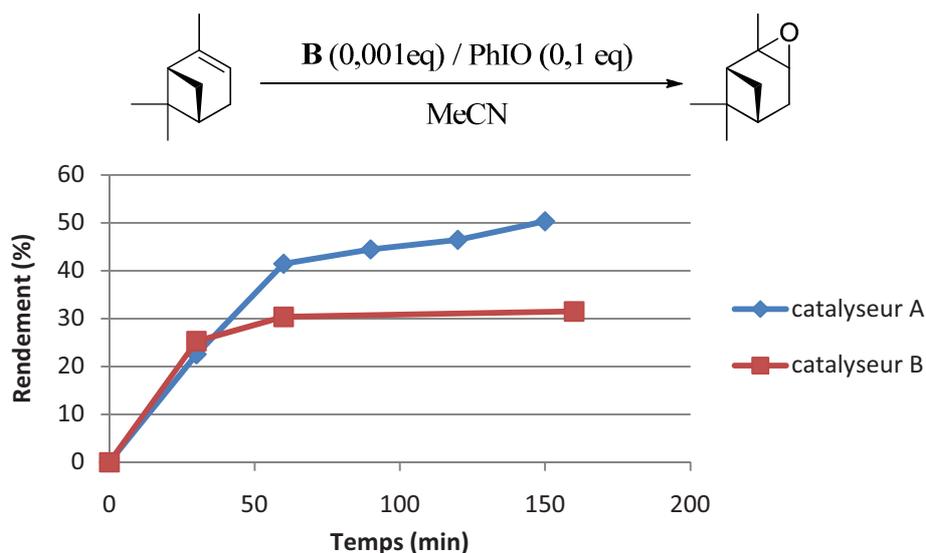


Figure 21 : époxydation de l' α -pinène par le PhIO en présence du catalyseur **B**.

Dans le cas de la réaction réalisée en présence du catalyseur **B**, un faible rendement de 30% a été obtenu avec une formation importante de sous-produits. A l'analyse de ces résultats, il apparaît que le catalyseur **B** est moins performant que son analogue hydroxylé (catalyseur **A**) pour la réaction d'époxydation de l' α -pinène par le PhIO.

3) Oxydation de substrats organiques par le système CAN/H₂O.

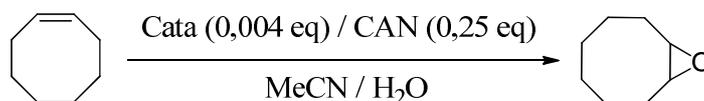
Après avoir examiné les activités catalytiques des complexes **A** et **B** dans des réactions d'époxydation des oléfines terminales en utilisant PhIO et le système H₂O₂/NaHCO₃, nous nous sommes intéressés ensuite, à tester ces deux catalyseurs en présence du système CAN/H₂O comme source d'oxygène dans les réactions d'oxydation de plusieurs substrats organiques comme les alcènes, les alcools et les thiols.

Dans un premier temps, nous avons commencé par tester l'activité catalytique des deux catalyseurs **A** et **B** en utilisant le système CAN/H₂O comme source d'oxygène, vis-à-vis la réaction d'époxydation des oléfines. Nous avons choisi les mêmes substrats que ceux utilisés précédemment, à savoir le cyclooctène, le styrène, l' α -pinène et l'oct-1-ène.

Avant d'utiliser les deux catalyseurs, nous avons voulu savoir si le système CAN/H₂O était capable d'induire seul la réaction d'époxydation des oléfines. A ces fins, nous avons mis en réaction le cyclooctène en présence de 0,25 eq de CAN dans un mélange de solvant acétonitrile/eau 1/1. Même après 17h de réaction, aucune trace d'époxyde n'a été observée. Nous pouvons donc conclure que la présence d'un catalyseur est indispensable pour époxyder les oléfines par le système CAN/H₂O.

La deuxième question que nous nous sommes posés est la suivante : un simple sel de manganèse peut-il catalyser cette réaction ? Nous nous sommes basés sur des conditions réactionnelles similaires à celles utilisées par *Nam et al.* [143], pour réaliser la réaction d'époxydation du cyclooctène utilisant 0,004 eq de MnBr₂ comme source de métal et 0,25 eq de CAN dans un mélange acétonitrile/eau 1/1. Aucune trace d'époxyde n'a été observée. Ce système catalytique n'est donc pas non plus capable d'époxyder les oléfines terminales.

Après ces résultats préliminaires, nous avons envisagé de réaliser la réaction d'époxydation du cyclooctène en présence des catalyseurs **A** ou **B**, en utilisant les mêmes conditions que celles utilisées précédemment (**Tableau 8 ; Figure 22**).



Catalyseur	Temps	Rendement GC
A	15min	54%
	30min	56%
	45min	48%
	1h	50%
	2h	30%
B	15min	26%
	30min	32%
	45min	36%
	1h	46%
	1h30	56%

Tableau 8 : époxydation du cyclooctène par le système CAN/H₂O en présence de **A** et **B**

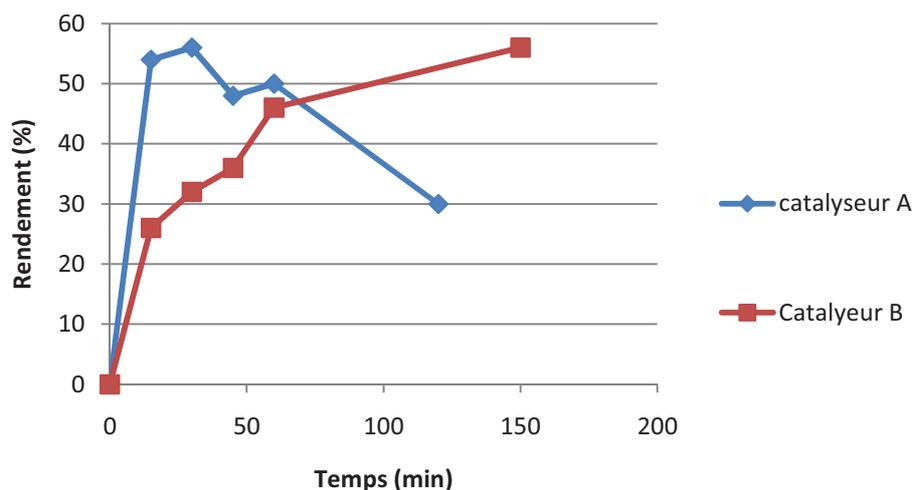
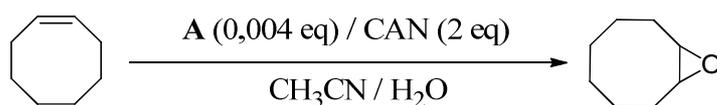


Figure 22 : époxydation du cyclooctène par le système CAN/H₂O en présence de **A** et **B**.

Dans le cas de la réaction conduite en présence du catalyseur **A**, l'époxyde de cyclooctène a été obtenu comme unique produit avec un rendement GC de 56% après seulement 0,5h à température ambiante. Toutefois, lorsque l'agitation est maintenue plus longtemps, le rendement GC diminue de manière importante jusqu'à 30% au bout de 2 heures. Cette observation résulte probablement de l'ouverture de l'époxyde favorisée par la présence d'un excès d'eau et d'un acide de Lewis.

Dans le cas du catalyseur **B**, le rendement croît avec le temps pour atteindre 56% au bout de 1,5h. Ce complexe est moins efficace (réaction lente) que son analogue hydroxylé **A**, mais cette réactivité limitée permet d'éviter la dégradation de l'époxyde au cours du temps.

Nous avons essayé ensuite d'augmenter la quantité d'oxydant. Pour cela, nous avons mis en réaction le cyclooctène en présence de 0,004 eq de complexe **A** et 2 eq de CAN dans un mélange acétonitrile/eau 1/1. Les résultats sont résumés dans le **tableau 9** et dans la **Figure 23**.



Temps	Conversion GC	Rendement GC
30min	5%	5%
1h	10%	10%
6h	22%	22%
17h	33%	30%
18h	38%	35%
19h	47%	44%
22h	73%	54%
23h	82%	56%
24h	89%	56%

Tableau 9 : époxydation du cyclooctène par le système CAN/H₂O en présence de A.

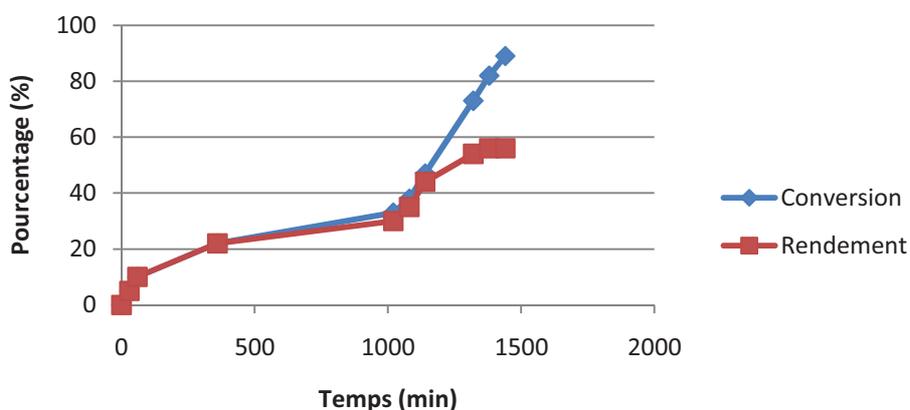
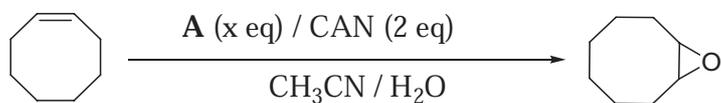


Figure 23 : époxydation du cyclooctène par le système CAN/H₂O en présence de A.

En augmentant la quantité d'oxydant à 2 eq par rapport à l'oléfine, une conversion comparable à celle obtenue avec 0,25 eq de CAN a été obtenue, mais la réaction est plus lente. En revanche, le TON (TurnOver Number) a augmenté puisque l'oxydant n'était plus le réactif limitant de la réaction. Malheureusement, en utilisant ces conditions réactionnelles la sélectivité a diminué et la formation d'une grande quantité de sous-produits a été observée.

Enfin, nous avons voulu optimiser les conditions expérimentales pour augmenter à la fois le TON et le rendement. Nous avons donc effectué la réaction en augmentant la charge catalytique à 1 ou 2 mol% en présence de 2 eq de CAN (**Tableau 10**).



Catalyseur	Temps	Rendement GC
(0,02 eq)	30min	25%
	1h	29%
	6h	42%
	24h	Importante dégradation
(0,01 eq)	30min	11%
	1h	12%
	6h	19% + traces de dégradation
	24h	Importante dégradation

Tableau 10 : époxydation du cyclooctène par le système CAN/H₂O en présence de **A**.

Il est intéressant de voir que l'augmentation de la charge catalytique ne semble pas très bénéfique. En effet, le meilleur résultat est obtenu en utilisant 2 mol% de catalyseur avec un rendement de 42% en époxyde obtenu après 6h. En revanche, ces conditions conduisent à la formation d'une grande quantité de sous-produits.

Finalement, nous avons voulu connaître l'origine de l'oxygène présent dans l'époxyde lorsque le système CAN/H₂O est utilisé.

Pour ce faire, nous avons mis en réaction le cyclooctène en présence de 0,004 eq de complexe **A** et 0,25 eq de CAN dans un mélange de solvant acétonitrile/H₂¹⁸O 1/1 (**Schéma 76**).

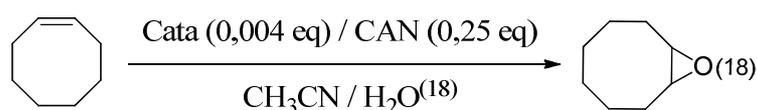
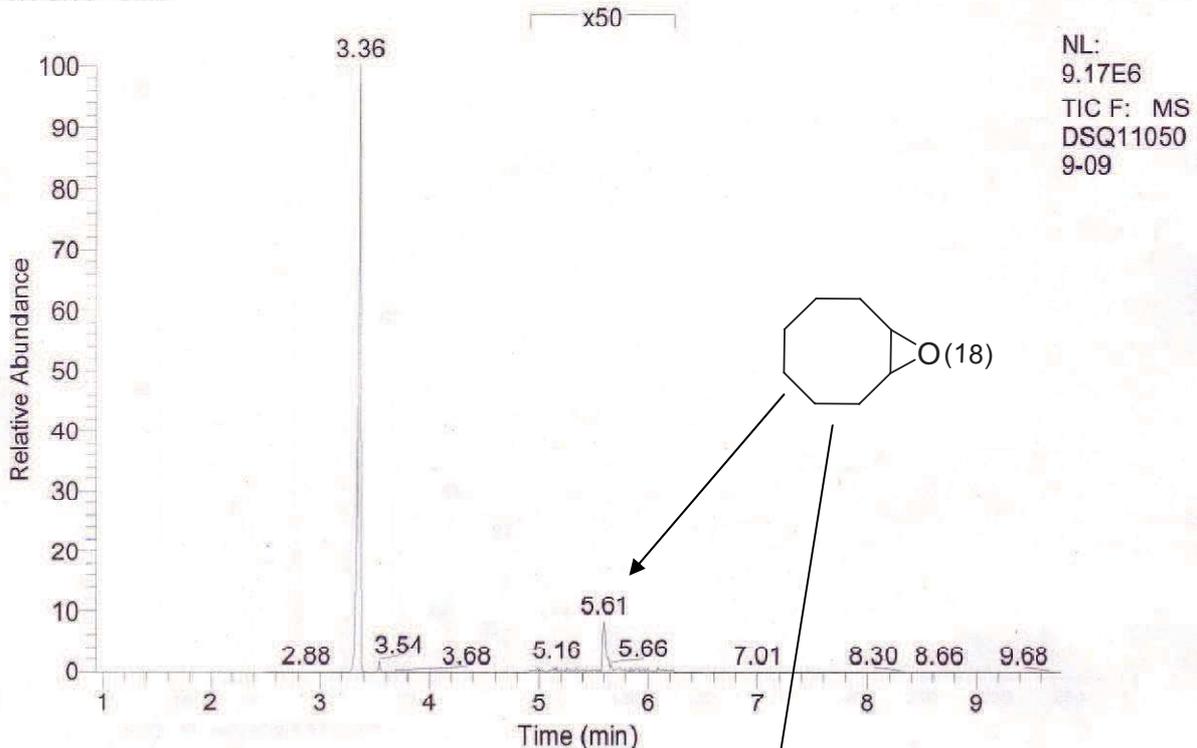


Schéma 76 : époxydation du cyclooctène en présence d'eau marquée ¹⁸O

Une analyse par spectrométrie de masse (**Figure 24**) a montré que, lorsque l'eau marquée (H_2^{18}O) est utilisée en combinaison avec l'acétonitrile comme solvant, le seul produit de la réaction est l'époxyde marqué à l'oxygène ^{18}O ($m/z = 128$). Ceci apporte ainsi la preuve définitive que l'atome d'oxygène provient d'une molécule d'eau activée chimiquement par un transfert d'électrons couplé à un transfert de protons PCET (Proton-Coupled Electron Transfer).

RT: 0.93 - 9.78



DSQ110509-09 #294-298 RT: 5.58-5.63 AV: 5 SB: 93 4.81-5.15 6.24-6.85 NL: 1.10E3
T: + c Full ms [40.00-650.00]

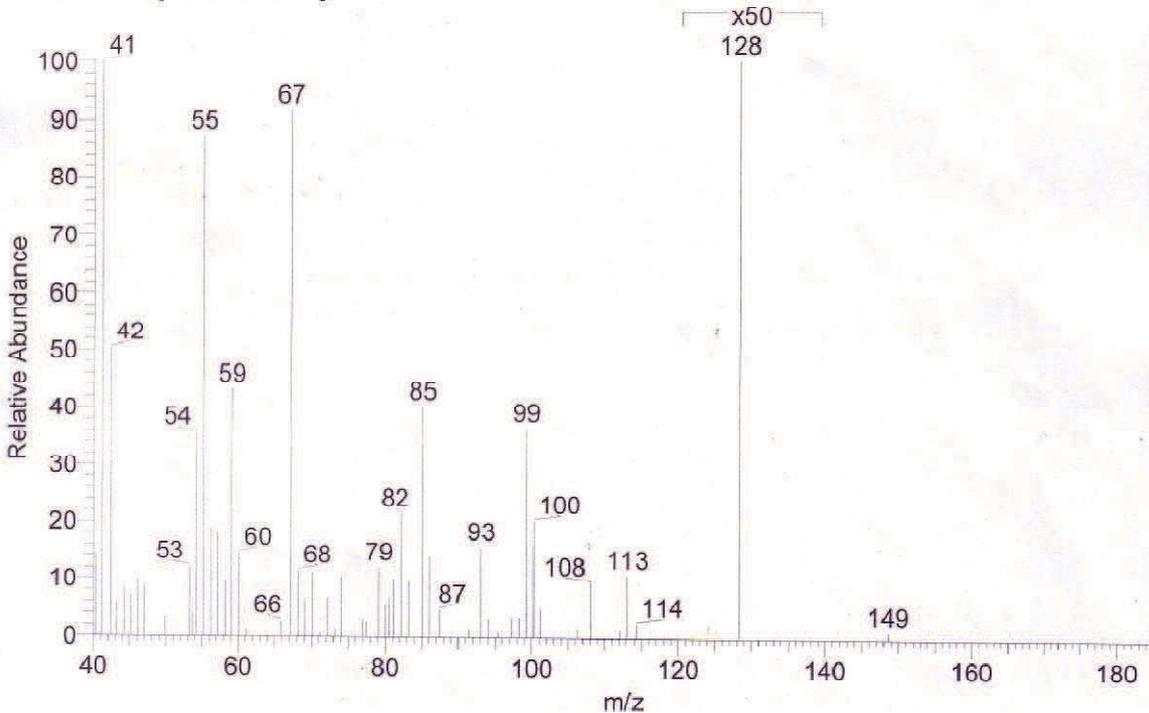
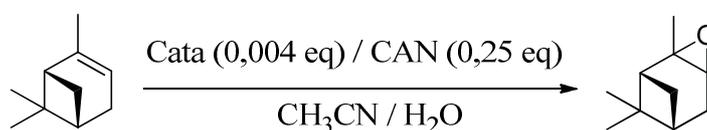


Figure 24 : spectre GC-MS de l'époxyde du cyclooctène marqué à l'oxygène ¹⁸O

Le styrène a été également testé dans la réaction d'époxydation en utilisant les conditions réactionnelles utilisés dans le cas du cyclooctène (catalyseur : 0,004 eq ; CAN : 0,25 eq) en présence des catalyseurs **A** ou **B** dans un mélange acétonitrile/eau 1/1. Même après 24h de réaction, et quelque soit le catalyseur employé, il n'y a aucune formation d'époxyde. Nous concluons que malheureusement, les alcènes déficients en électrons ne sont pas réactifs dans ces conditions.

En ce qui concerne l' α -pinène, dans les mêmes conditions oxydantes (**Tableau 11**), pour les deux complexes **A** et **B**, nous observons la formation d'une petite quantité d'époxyde, mais surtout, la formation de nombreux sous-produits correspondants à la dégradation de l'époxyde formé.



Catalyseur	Temps	Rendement GC
A	2h	4.2% + Grande dégradation
B	2h	9.5% + Grande dégradation

Tableau 11 : époxydation de l' α -pinène par le système CAN/H₂O en présence des catalyseurs **A** et **B**.

Le dernier alcène envisagé a été l'oct-1-ène. Après avoir laissé tourner la réaction, nous n'avons jamais observé la formation de l'époxyde. En revanche les analyses RMN du proton du brut réactionnel montrent la présence de signaux dans la gamme des déplacements chimiques des alcools $\delta_1 = 3.45$ ppm et $\delta_2 = 3.52$ ppm. Nous concluons que l'oct-1-ène est réactif vis-à-vis de la réaction d'époxydation utilisant le système CAN/H₂O. En effet, le 1-octène a été époxydé et converti *in situ* en diol correspondant par une ouverture du cycle à trois chaînons avec de l'eau.

De plus, les analyses spectroscopiques de masse présente un pic qui correspond au diol résultant de l'ouverture de l'époxyde désiré (masse calculée pour (C₈H₁₈NaO₂) : m/z = 169.1199 ; masse mesurée = 169.1197).

Pour confirmer ceci, nous avons effectué la réaction d'ouverture de l'époxyde de l'oct-1-ène (commercial) en utilisant le CAN dans un mélange de solvant acétonitrile/eau 1/1 (**Schéma 77**). L'attaque nucléophile de l'eau sur l'époxyde catalysée par le CAN a été prouvée. En effet, après 24h de réaction, le diol correspondant a été isolé avec un rendement de 61%.

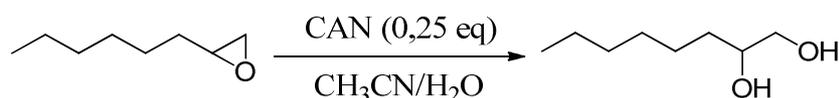


Schéma 77 : ouverture de l'époxyde d'octène par le CAN

En outre, une réaction de contrôle de dihydroxylation de l'octène utilisant 0,004 eq du complexe **A** et 0.25 eq de CAN dans un mélange acétonitrile/H₂¹⁸O 1/1 a été effectuée (**Schéma 78**).

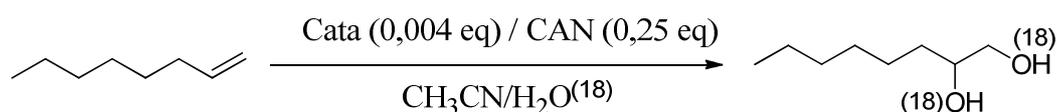


Schéma 78 : dihydroxylation de l'oct-1-ène par le système CAN/H₂¹⁸O en présence du catalyseur **A**.

Cette réaction conduit après 5h à environ 10% du diol. Les analyses spectroscopiques de masse (**Figure 25**), montrent bien la présence de deux atomes d'oxygène (¹⁸O) sur le diol (pic à m/z = 173.1). Les atomes d'oxygène insérés proviennent des molécules d'eau activées dans la deuxième sphère de coordination de l'ion manganèse.

Display Report

Analysis Info

Analysis Name D:\Data\2011\2011_10\QTOF_111006_05_EKMY354.d
Method MS_inf_TL_50_1000_Pos_CCSM.m
Sample Name
Comment

Acquisition Date 10/6/2011 4:46:59 PM

Operator CCSM
Instrument micrOTOF-Q II 10231

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	3500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste

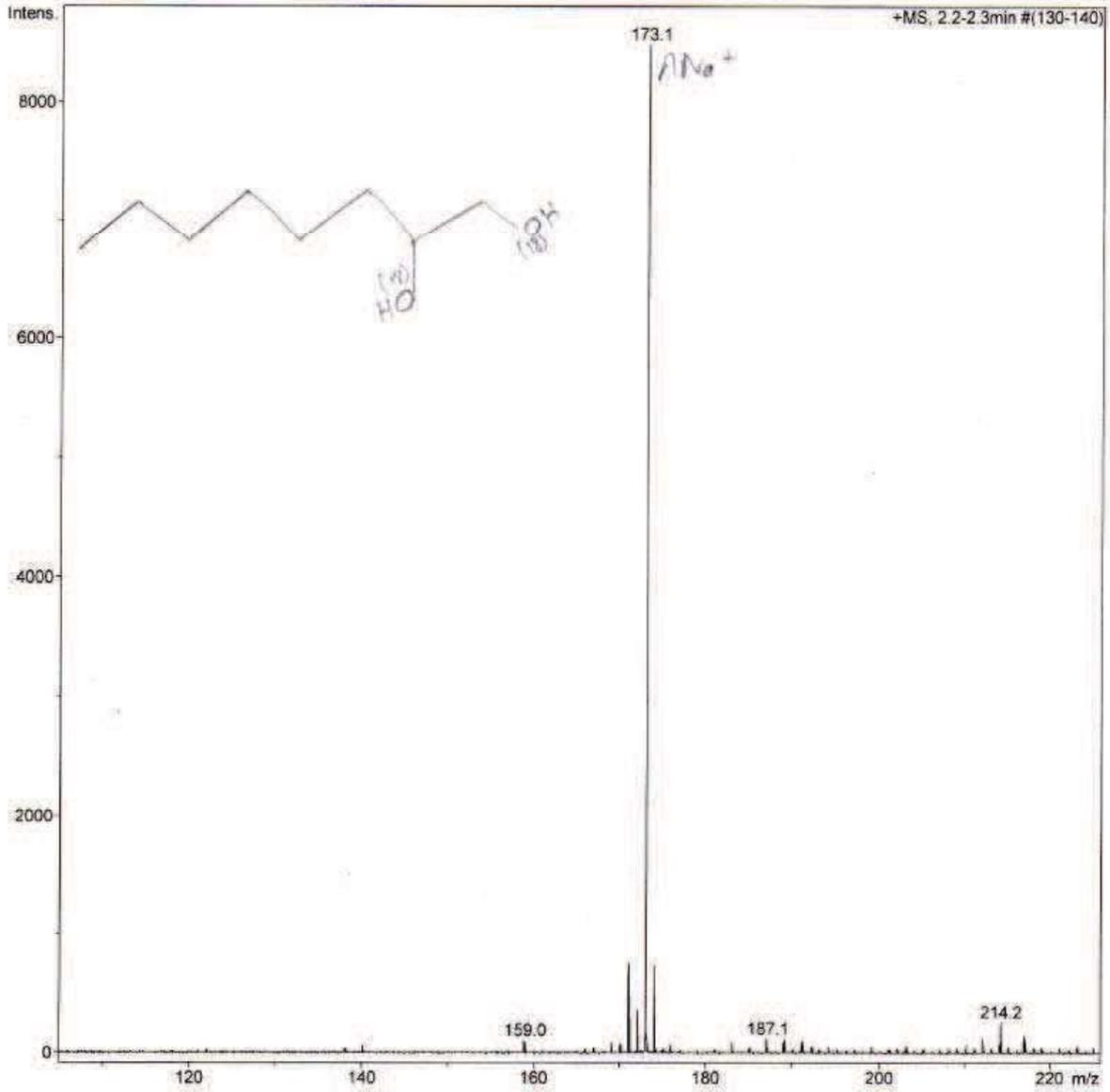
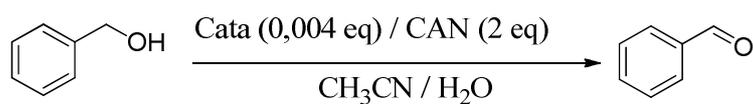


Figure 25 : spectre de masse du diol marqué à l'oxygène ¹⁸O

La réaction d'oxydation d'autres substrats organiques comme l'alcool benzylique et le thioanisole a été également testée.

Premièrement nous avons essayé d'oxyder l'alcool benzylique en benzaldéhyde sans ou avec 0,004 eq de catalyseur **A** et en présence de 2 eq de CAN dans un solvant acétonitrile/eau 1/1 (**Tableau 12 ; Figure 26**).



catalyseur	Temps	Rendement GC
Sans	30min	15%
	1h	30%
	1h30	40%
	24h	85%
A	30min	19%
	1h	32%
	1h30	42%
	24h	76%

Tableau 12 : oxydation de l'alcool benzylique par le système CAN/H₂O en présence de **A**.

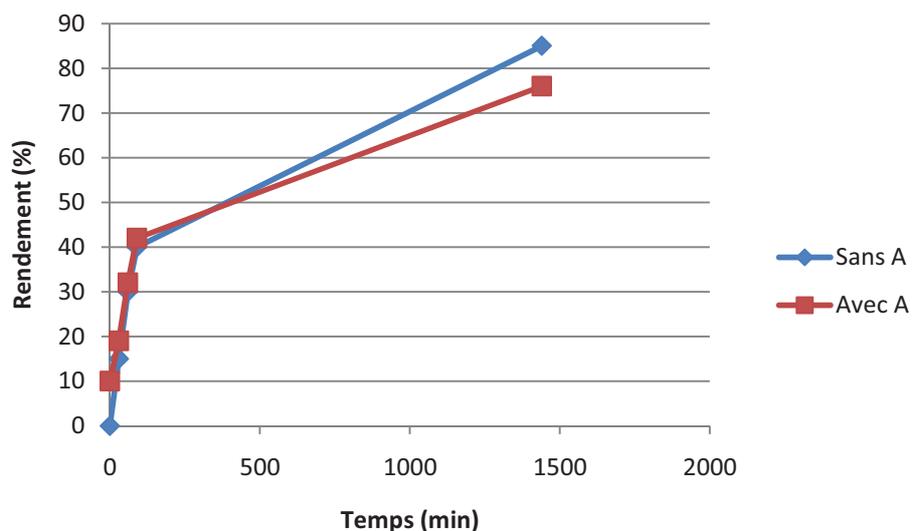
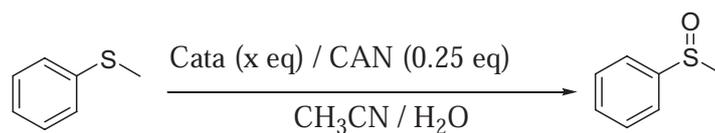


Figure 26 : oxydation de l'alcool benzylique par le système CAN/H₂O en présence de A.

Dans le cas de la réaction d'oxydation de l'alcool benzylique par le système CAN/H₂O, la réaction fonctionne en absence ou en présence du catalyseur. En effet, un rendement de 85% en aldéhyde a été obtenu quand la réaction a été conduite sans catalyseur, mais, seulement 76% de rendement ont été obtenu en présence de catalyseur.

Nous constatons que pour cette réaction, la présence d'un catalyseur n'est pas nécessaire, et le CAN seul est capable d'oxyder l'alcool benzylique en benzaldéhyde, contrairement à ce qui a été décrit dans la littérature par Nam et Fukuzumi [143]

Ensuite, nous avons envisagé la réaction d'oxydation du thioanisole en utilisant le complexe A et le système CAN/H₂O comme source d'oxygène (**Tableau 13** ; **Figure 27**).



Catalyseur	Temps	Rendement GC
0,004 eq	30min	68%
	1h	70%
	1h30	68%
0.002eq	30min	91%
	1h	90%
	1h30	95%
Sans	30min	87%
	1h	93%
	1h30	87%

Tableau 13 : oxydation du thioanisole par le système CAN/H₂O en présence du catalyseur A.

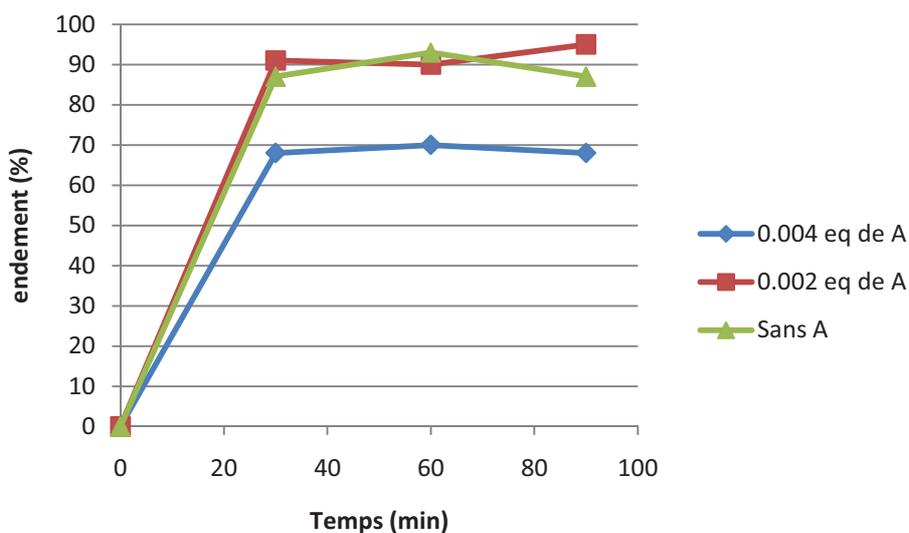


Figure 27 : oxydation du thioanisole par le système CAN/H₂O en présence du catalyseur A.

En présence de 0,004 eq de catalyseur, le sulfoxyde a été obtenu avec un rendement de 68% après 1h30 de réaction. Quand la quantité de catalyseur a été diminuée à 0,002 eq, un rendement de 95% a été mesuré après le même temps de réaction. Remarquablement, en l'absence du catalyseur, le sulfoxyde attendu a été obtenu avec un rendement de 87%.

Comme dans le cas de l'alcool benzylique, la réaction d'oxydation du thioanisole fonctionne sans ou avec catalyseur. Le CAN seul est capable d'oxyder le thioanisole en sulfoxyde correspondant.

Finalement, nous nous sommes intéressés à l'époxydation des oléfines solubles dans l'eau par le système CAN/H₂O. Pour cela, nous avons réalisé la réaction d'époxydation de l'acide but-3-énoïque dans un solvant biphasique CD₃CN/D₂O (**Schéma 79**), afin de faire un suivi de la réaction par RMN. Plusieurs combinaisons ont été envisagées pour conduire cette réaction (nous l'avons même testée en présence de NaHCO₃). Malheureusement, ce substrat n'est pas réactif dans nos conditions.

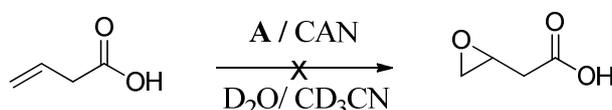


Schéma 79 : époxydation d'acide but-3-énoïque par le système CAN/H₂O en présence de **A**.

4) Conclusion

En conclusion, le complexe **A** catalyse la réaction d'époxydation des oléfines terminales par le système H₂O₂/NaHCO₃. Le meilleur protocole nécessite l'ajout progressif de 18 eq d'oxydant (2 eq de H₂O₂ toutes les 15 minutes). Avec ce système oxydant l'ajout de l'imidazole comme ligand axial influence positivement les performances de la réaction. De plus, **A** catalyse également la réaction d'époxydation en utilisant PhIO comme source d'oxygène. Pour les deux oxydants les meilleurs résultats ont été obtenus avec le cyclooctène comme substrat.

Le catalyseur **B** est moins actif que son analogue hydroxylé (catalyseur **A**) pour les deux systèmes oxydants étudiés, sauf dans le cas du styrène lorsque le PhIO est utilisé comme oxydant. Comme pour le catalyseur **A** les meilleurs résultats ont été obtenus avec le cyclooctène comme substrat.

De plus, nous avons décrit l'activation chimique de deux complexes à base de manganèse : le complexe manganèse (III)-hydroxydo **A** et son analogue chloro **B** par le nitrate de cérium et

d'ammonium CAN ($\text{Ce}(\text{NO}_3)_6(\text{NH}_4)_2$) comme oxydant. Les espèces hautement actives de type manganèse-oxo ont été capables de transférer leurs atomes d'oxygène électrophiles aux oléfines riches en électrons.

Le meilleur résultat a été obtenu quand le cyclooctène a été utilisée comme substrat. En revanche, de mauvais résultats ont été obtenus dans le cas du styrène, de l' α -pinène et de l'acide but-3-énoïque. En ce qui concerne l'oct-1-ène, l'époxyde formé est transformé immédiatement en diol correspondant à cause de l'acidité du CAN et la présence d'un excès d'eau.

Pour l'alcool benzylique et le thioanisole, la réaction d'oxydation marche bien sans ou avec catalyseur.

Les expériences utilisant de l'eau marquée, montrent clairement que les atomes d'oxygène transférés aux substrats organiques proviennent des molécules d'eau.

5) Partie expérimentale.

Il est à noter que tous les substrats utilisés et les produits oxydés correspondants sont commerciaux. Ils ont été identifiés en les injectant dans un appareil de chromatographie en phase gazeuse (colonne ZB1). Les rendements GC ont été calculés en utilisant le diphényléther comme étalon interne.

Condition d'analyse : 50°C pendant 0 min puis une montée de 10°C par minute jusqu'à 250°C pendant 60 minutes (Température d'injecteur et du détecteur : 250°C).

Substrat	TR(min)	Substrat	TR(min)
Cyclooctène	2,87	Epoxyde de cyclooctène	5,25
Styrène	2,60	Epoxyde de styrène	4,55
α -pinène	3,28	Epoxyde d' α -pinène	5,27
Octène	2,38	Epoxyde d'octène	4,50
Thioanisole	1,75	méthylphénylsulfoxyde	3,38
Alcool benzylique	4,22	benzaldéhyde	2,68

- **Réaction avec H₂O₂/NaHCO₃ :**

Dans un ballon sont introduits, le catalyseur (0,001 g, 0,0016 mmol), l'imidazole (0,001 g, 0,0146 mmol), le NaHCO₃ (0,071 g, 0,85 mmol), l'alcène (1,6 mmol) et 2 mL d'acétonitrile. Le peroxyde d'hydrogène (0,37 mL, 3,2 mmol) est ensuite ajouté toutes les 15 min jusqu'à 18 eq. Pour les réactions traitées, la phase organique est extraite au dichlorométhane, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée puis purifiée par chromatographie sur colonne.

- **Réaction avec PhIO :**

Dans un ballon sont introduits, le catalyseur (0,001 g, 0,0016 mmol), l'alcène (1,6 mmol) et 2 mL d'acétonitrile. Le PhIO (0,35 g, 0,16 mmol) est ensuite ajouté. Pour les réactions traitées, la phase organique est extraite au dichlorométhane, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée puis purifiée par chromatographie sur colonne.

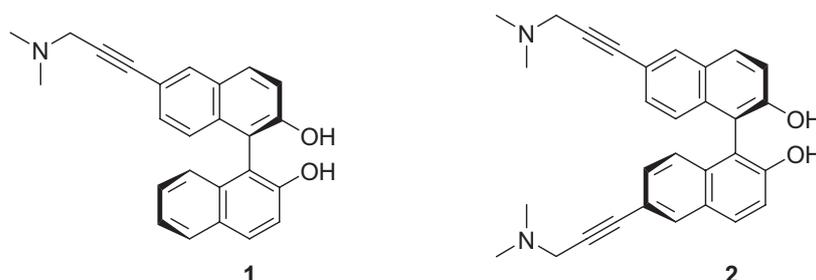
- **Réaction avec le CAN :**

Dans un ballon sont introduits, le catalyseur (0,001 g, 0,0016 mmol), l'alcène (0,4 mmol) et l'acétonitrile 1 ml, puis une solution aqueuse de CAN ((0,055g, 0,1mmol) dans 1 mL d'eau) est ajoutée goutte à goutte. Pour les réactions traitées, la phase organique est extraite au dichlorométhane, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée puis purifiée par chromatographie sur colonne.

CONCLUSION GENERALE

V) Conclusion générale.

Au cours de notre étude, nous avons synthétisé deux nouveaux ligands dérivés du BINOL, le (*R*)-6-diméthylaminoprop-2-ynyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyl (**1**) et le (*R*)-6,6'-bis diméthylaminoprop-2-ynyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyl (**2**).



Après une synthèse à quatre étapes, le ligand **1** a été obtenu avec un rendement global de 70% à partir du (*R*)-BINOL. Une deuxième voie de synthèse en quatre étapes, et utilisant le MOM comme groupement protecteur a donné le ligand **2** avec 85% de rendement global à partir du (*R*)-BINOL.

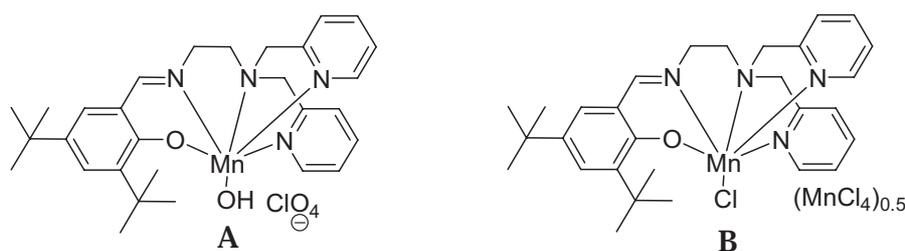
L'activité de ces deux ligands a été ensuite examinée en synthèse asymétrique, dans la réaction d'époxydation des cétones α,β -insaturée utilisant l'ytterbium et le lanthane comme source de métal. Il s'avère que les complexes préparés à partir d'ytterbium qui donnent les meilleurs résultats offrant les époxydes avec 49-90% d'excès énantiomérique en conditions homogène. Par contre le lanthane ne semble pas réactif avec nos de ligands.

Nous avons exploité la basicité du ligand **2** pour l'immobiliser sur gel de silice (par forces électrostatiques), le complexe résultant de la coordination de ce ligand avec l'ytterbium. Ce complexe peut être recyclé sans perte de sélectivité. En revanche, des travaux sont en cours dans notre laboratoire pour l'amélioration de l'efficacité catalytique (conversion).

Ainsi, nous avons montré que l'introduction d'un ou deux groupements *N,N*-diméthyl-2-aminopropyne en position 6 ou en positions 6 et 6' du BINOL, constitue une stratégie prometteuse pour le développement de nouveaux ligands recyclables, pouvant être utilisés dans le système catalytique mis au point par Shibasaki *et al.*

En perspective, il serait judicieux de valoriser ces deux ligands en les utilisant pour induire d'autres types de réactions catalytiques tel que la dihydroxylation des oléfines, utiliser ces ligands avec des métaux non sensibles à l'eau et d'essayer de les supporter sur d'autres types de support afin de pouvoir les recycler efficacement.

Nous avons également évalué l'activité catalytique de deux nouveaux catalyseurs à base de manganèse **A** et **B** vis-à-vis de la réaction d'époxydation de oléfines terminales.



Nous avons montré que ces deux complexes sont capables de catalyser la réaction d'époxydation des oléfines non fonctionnalisées, tels que le cyclooctène, le styrène, l' α -pinène et l'oct-1-ène en utilisant le système H₂O₂ et le PhIO comme source d'oxygène. Le complexe **A** est le plus efficace de la série.

Nous avons également montré, qu'il était possible de former les espèces actives manganèse-oxo par oxydation d'une molécule d'eau présente dans la sphère de coordination du manganèse en utilisant le nitrate de cérium et d'ammonium CAN (Ce(NO₃)₆(NH₄)₂) comme oxydant (transfert mono électronique). Ces espèces catalytiques ont été capables de transférer leurs atomes d'oxygène électrophiles aux oléfines riches en électrons.

Enfin, nous avons tenté d'oxyder d'autres types de substrats organiques tels que les alcools et les thiols. En ce qui concerne l'alcool benzylique et le thioanisole, la présence de catalyseur n'est pas indispensable pour les oxyder en présence de CAN.

L'oxydation de l'eau par une activation chimique constitue donc une stratégie encourageante et prometteuse pour le développement de nouveaux concepts impliquant l'utilisation de source naturelle d'oxygène pour effectuer l'oxydation de substrats organiques. Prochainement, nous

désirerons introduire la chiralité dans ces ligands pour pouvoir induire l'énantiosélectivité lors de la réaction d'époxydation.

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

VI) References bibliographiques.

- [1] I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2^{ème} ed., Ed.; Wiley: New York, **2000**.
- [2] J. E. Bäckvall, *Modern Oxidation Methods*, Ed.; Wiley-VCH Weinheim, **2004**.
- [3] K. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5974.
- [4] R. M. Hanson, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1922.
- [5] W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 2801.
- [6] T. Katsuki, *Coord. Chem. Rev.*, **1995**, 140, 189–214.
- [7] T. Yamada, K. Imagawa, T. Nagata, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1992**, 2231.
- [8] C. Baccin, A. Gusso, F. Pinna, G. Strukul, *Organometallics.*, **1995**, 14, 1161.
- [9] H. B. Yu, X. F. Zheng, Z. M. Lin, Q. S. Hu, W. S. Huang, L. Pu, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 8149.
- [10] C. L. Elston, R. F. W. Jackson, S. J. F. MacDonald, P. J. Murray, *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.* **1997**, 36, 410.
- [11] J. Inanaga, H. Furuno, T. Hayano, *Catalysis Surveys from Japan*, **2001**, 5, 37-42.
- [12] W. C. Cheng, W. H. Fung, C. M. Che, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1996**, 113, 311 – 319.
- [13] S. Pal, J. W. Gohdes, W. Christian, A. Wilisch, W. H. Armstrong, *Inorg. Chem.*, **1992**, 31, 713 - 716.
- [14] J. D. Blakemore, N. D. Schley, D. Balcells, J. F. Hull, G. W. Olack, C. D. Incarvito, O. Eisenstein, G.W. Brudvig, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 16017–16029.
- [15] Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 3155-3211.
- [16] J. M. Brunel, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 857-898.
- [17] E. P. Kyba, G. W. Gokel, F. de Jong, K. Koga, L. R. Sousa, M. G. Siegel, L. Kaplan, G. Dotsevi, Y. Sogah, D. J. Cram, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 4173-4184.
- [18] R. Takita, K. Yakura, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 13760-13761.
- [19] J. Casas, C. Nájera, J. Sansano, J. M. Saa, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 10487–10496.
- [20] Y. Ihori, Y. Yamashita, H. Ishitani, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 15528-15535.
- [21] H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 2839–2877.
- [22] H. Sasai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 1571-1572.

- [23] N. Kumagai, S. Matsunaga, T. Kinoshita, Shinji Harada, S. Okada, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 2169-2178.
- [24] Y. Nakamura, S. Takeuchi, K. Okumura, Y. Ohgo, D. P. Curran, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 3963-3969.
- [25] M. J. Patel, B. M. Trivedi, *Appl. Organometal. Chem.*, **2006**, 20, 521-526.
- [26] V. V. Richter, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1973**, 6, 1249-1260.
- [27] M. Klussmann, D. Sureshkumar, *Synthesis*, **2011**, 353-369.
- [28] S. Y. Zhang, J. B. Lan, X. Y. Su, S. J. Guo, L. Chen, J. S. You, R. G. Xie, *J. Chem. Res.*, **2005**, 418-419.
- [29] R. J. Kazlauskas, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 4953-4959.
- [30] G. Lin, S. H. Liu, S. J. Chen, F. C. Wu, H. L. Sun, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6057-6058.
- [31] N. Aoyagi, N. Ogawa, T. Izumi, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 4797-4801.
- [32] J. Jacques, C. Fouquey, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 12, 4617-4620.
- [33] Y. Tamai, P. H. Cho, K. Iizuka, A. Okamura, S. Miyano, *Synthesis*, **1990**, 222-223.
- [34] J. M. Brunel, G. Buono, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 7313-7314.
- [35] D. Fabbri, G. Delogu, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 6599-6601.
- [36] J. Brussee, J. L. G. Groenendijk, J. M. Koppele, A. C. A. Jansen, *Tetrahedron*, **1985**, 41, 3313-3319.
- [37] N. B. Barhate, C. T. Chen, *Org. Lett.*, **2002**, 15, 2529-2532.
- [38] S. Takizawa, T. Katayama, C. Kameyama, K. Onitsuka, T. Suzuki, T. Yanagida, T. Kawai, H. Sasai, *Chem. Commun.*, **2008**, 1810-1812.
- [39] Q. X. Guo, Z. J. Wu, Z. Bin Luo, Q. Z. Liu, J. L. Ye, S. W. Luo, L. F. Cun, L. Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 13927-13938.
- [40] B. H. Lipshutz, F. Kayser, Z.-P. Liu, *Angew. Chem.*, **1994**, 106, 1962-1964.
- [41] T. Sugimura, H. Yamada, S. Inoue, A. Tai *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 649-655.
- [42] M. Yoshimura, T. Muraoka, H. Nakatsuka, H. Huang, M. Kitamura, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 4315-4318.
- [43] M. Kauch, V. Snieckus, D. Hoppe, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 7149-7158.
- [44] K. B. Simonsen, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 7536-7538.
- [45] P. J. Cox, W. Wang, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 2253-2256.
- [46] T. R. Wu, L. Shen, J. M. Chong, *Org. Lett.*, **2004**, 16, 2701-2704.
- [47] Y. Naruta, F. Tani, N. Ishihara, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6865-6872.
- [48] H. Li, C. S. Da, Y. H. Xiao, X. Li, Y. N. Su, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 7398-7401.

- [49] H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 8180-8186.
- [50] O. Mouhtady, H. G. Iloughmane, A. Laporterie, C. Le Roux, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 4125-4128.
- [51] D. Verga, C. Percivalle, F. Doria, A. Porta, M. Freccero, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 2319-2323.
- [52] M. Periasamy, M. Nagaraju, N. Kishorebabu, *Synthesis*, **2007**, 3821-3826.x
- [53] J. Bunzen, T. Bruhn, G. Bringmann, A.e Lützen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 3621-3630.
- [54] M. Jahjah, M. Alame, S. P. Rostaing, M. Lemaire, *Tetrahedron : Asymmetry*, **2007**,18, 2305-2312.
- [55] G. Kumaraswamy, M. N. V. Sastry, N. Jena, K. R. Kumar, M. Vairamani, *Tetrahedron Asymmetry*, **2003**, 14, 3797-3803.
- [56] A. Brethon, P. Hesemann, L. Réjaud, J. J. E. Moreau, M. W. C. Man, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 627, 239-248.
- [57] R. Zimmer, L. Schefzig, A. Peritz, V. Dekaris, H. U. Reissig, *Synthesis*, **2004**, 1439-1445.
- [58] H. Furuno, T. Kambara, Y. Tanaka, T. Hanamoto, T. Kagawab, J. Inanaga, *Highly Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 6129-6132.
- [59] M. Shi, L. H. Chen, *Pure Appl. Chem.*, **2005**, 77, 2105-2110.
- [60] G.H. Liu, W.J. Tanga, Q.H. Fan, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 8603-8611.
- [61] Xiaofen Liang, Tony D. James, Jianzhang Zhao, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 1309-1315.
- [62] C. Dong, J. Zhang, W. Zheng, L. Zhang, Z. Yu, M. C. K. Choi, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 2449-2454.
- [63] X. Yang, X. Liu, K. Shen, C. Zhu, Y. Cheng, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 3510-3513.
- [64] J. T. Groves, P. Viskif, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3628-3634.
- [65] G. Kumaraswamy, N. Jena, M. N. V. Sastry, G. V. Rao, K. Ankamma, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2005**, 230, 59-67.
- [66] W. E. Kowtoniuk, M. E. Rueffer, D. K. MacFarland, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 151-154.
- [67] R. t. Halle, B. Colasson, E. Schulz, M. Spagnol, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 643-646.
- [68] H. Hocke, Y. Uozumi, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 619-630.
- [69] D. Cai, Robert D. Larsen, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 4055-4057.

- [70] C Fehér, B. Urbán, L. Úrge, F. Darvas b, J. Bakos, R. S. Földes, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 6327-6333.
- [71] D. Jayaprakash, H. Sasai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 2589–2595.
- [72] B. Gadenne, P. Hesemann, J. J. E. Moreau, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 2001–2006.
- [73] L. Z. Dai, M. Shi, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 651–655.
- [74] C. Lauret, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 2359–2383.
- [75] K. M. WEIß, S. B. Tsogoeva, *Chem. Rec.*, **2011**, 11, 18–39.
- [76] E. Weitz, A. Scheffer, *Chem. Ber.*, **1921**, 54, 2327-2344.
- [77] M. J. Portera, J. Skidmore, *Chem. Commun.*, **2000**, 1215–1225.
- [78] D. Díez, M. G. Núñez, A. B. Antón, P. García, R.F. Moro, N.M. Garrido, I. S. Marcos, P. Basabe, J. G. Urones, *Curr. Org. Synthesis*, **2008**, 5, 186-216.
- [79] Q.H. Xia, H. Q. Ge, C. P. Ye, Z. M. Liu, K. X. Su, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 1603-1662.
- [80] M. Shibasaki and N. Yoshikawa, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 2187-2209.
- [81] M. Bougauchi, S. Watanabe, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 2329-2330.
- [82] S. Watanabe, Y. Kobayashi, T. Arai, H. Sasai, M. Bougauchi, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 7353-7356.
- [83] S. Watanabe, T. Arai, H. Sasai, M. Bougauchi, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 8090-8091.
- [84] K. Daikai, T. Hayano, R. Kino, H. Furuno, T. Kagawa, J. Inanaga, *Chirality*, **2003**, 15, 83–88.
- [85] R. Kino, K. Daikai, T. Kawanami, H. Furuno, J. Inanaga, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 1822-1824.
- [86] T. Nemoto, T. Ohshima, K. Yamaguchi, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 2725-2732.
- [87] T. Nemoto, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 9474-9475.
- [88] T. Ohshima, T. Nemoto, S. Tosaki, H. Kakei, V. Gnanadesikan, M. Shibasaki, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 10485-10497.
- [89] T. Nemoto, S. Tosaki, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Chirality*, **2003**, 15, 306-311.
- [90] T. Nemoto, H. Kakei, V. Gnanadesikan, S. Tosaki, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 14544-14545.

- [91] S. Tosaki, Y. Horiuchi, T. Nemoto, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 1527-1544.
- [92] S. Matsunaga, H. Qin, M. Sugita, S. Okada, T. Kinoshita, N. Yamagiwa, M. Shibasaki, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 6630-6639.
- [93] Z. Chen, H. Morimoto, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Synlett*, **2006**, 3529-3532.
- [94] H. Kakei, R. Tsuji, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 8962-8963.
- [95] H. Kakei, R. Tsuji, T. Ohshima, H. Morimoto, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Chem. Asian. J.*, **2007**, 2, 257-264.
- [96] B. Qi, X. H. Lu, D. Zhou, Q.H. Xia, Z. R. Tang, S.Y. Fang, T. Pang, Y. L. Dong, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2010**, 322, 73-79.
- [97] D. E. DeVos, B. F. Sels, M. Reynaers, Y.V. Subba Rao, P. A. Jacobs, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 3221-3224.
- [98] K. Hasan, N. Brown, C. M. Kozak, *Green Chem.*, **2011**, 13, 1230-1237.
- [99] B. Bahramian, V. Mirkhani, S. Tangestaninejad, M. Moghadam, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, 244, 139-145.
- [100] L. Cavallo, H. Jacobsen, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 6202-6207.
- [101] E. N. Jacobsen, L. Deng, Y. Furukawa, L. E. Martinez, *Tetrahedron.*, **1994**, 50, 4323-4334.
- [102] S. Chang, J. M. Galvin, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 6937-6938.
- [103] K. A. Jørgensen, Transition-Metal-Catalyzed Epoxidations, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 431-458.
- [104] C. Poriel, Y. Ferrand, P. Le Maux, J. R. Berthelot, G. Simonneaux, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 1759-1761.
- [105] B. Meunier, E. Guilmet, M.E. De Carvalho, R. Poilblanc, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 6668-6676.
- [106] A. Marques, M. Marin, M. F. Ruasse, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 7588-7595.
- [107] S. Tangestaninejad, M. Moghadam, V. Mirkhani, I. M. Baltork, R. Hajian, *Inorg. Chem. Commun.*, **2010**, 13, 1501-1503.
- [108] D. Mohajer, Z. Solati, *Tetrahedron. Lett.*, **2006**, 47, 7007-7010.
- [109] X. Bai, Y. She, *Front. Chem. Eng. China.*, **2009**, 3, 310-313.
- [110] Benjamin S. Lane and Kevin Burgess, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 2457-2473.
- [111] P. L. Anelli, S. Banfi, F. Montanari, S. Quici, *Chem. Commun.*, **1989**, 779-780.
- [112] C. Baleizão, H. Garcia, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 3987-4043.

- [113] T. Katsuki, *Coord Chem Rev.*, **1995**, 140, 189-214.
- [114] a) J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Top. Org. Chem.*, **2004**, 6, 123–152. b) W. Zhang, J. L. Loebach, S.R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 2801-2803.
- [115] E. M. McGarrigle, D. G. Gilheany, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 1563-1602.
- [116] R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 7345-7348.
- [117] B. D. Brandes, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 5123-5126.
- [118] P. PietikPinen, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 941-944.
- [119] I. W. C. E. Arends, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 6250 –6252.
- [120] H. K. Kwong, P. K. Lo, K. C. Lau, T. C. Lau, *Chem. Comm.*, **2011**, 47, 4273–4275.
- [121] C. P. Burke, L. Shu, Y. Shi, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 6320-6323.
- [122] M. Nooraeipour, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, I. M. Baltork, N. Iravani, *J. Coord. Chem.*, **2012**, 65, 226–238.
- [123] C. Dinoi, R. Poli, L. Perrin, L. Maron, *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 1131–1133.
- [124] M. A. Goodman, M. R. Detty, *Organometallics*, **2004**, 23, 3016-3020.
- [125] N. Rajendiran, J. Santhanalakshmi, *J. Mol. Catal A: Chem*, **2006**, 245, 185–191.
- [126] G. Xinwen, W. Xiangsheng, L. Min, L. Gang, C. Yangyying, X. Jinghai, Z. Jinqin, Z. Weiping, B. Xinhe, *Catal. Lett.*, **2002**, 81, 125-130.
- [127] J. H. Espenson, Z. Zhu, T. H. Zauche, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1191-1196.
- [128] M. Jiao, H. Matsunaga, T. Ishizuka, A Simple Iron-Catalyzed Pyridine-Assisted Hydrogen Peroxide Epoxidation System, *Chem. Pharm. Bull.*, **2011**, 59, 799-801.
- [129] D. E. Richardson, H. Yao, K. M. Frank, D. A. Bennett, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1729-1739.
- [130] H. Yao, D. E. Richardson, Epoxidation of Alkenes with Bicarbonate-Activated Hydrogen Peroxide, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 3220-3221.
- [131] a) B. S. Lane, M. Vogt, V. J. DeRose, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 11946-11954. b) H. H. Monfared, V. Aghapoor, M. Ghorbanloo, P. Mayer, *Appl. Catal. A.*, **2010**, 372, 209–216.
- [132] G. Chatel, C. G. Henry, N. Kardos, J. Sptil, B. Andrioletti, M. Draye, *Ultrason. Sonochem.*, **2012**, 19, 390-394.
- [133] D. J. Wasylenko, C. Ganesamoorthy, M. A. Henderson, C. P. Berlinguette, *Inorg. Chem.*, **2011**, 50, 3662–3672.
- [134] S. Fukuzumi, T. Kishi, H. Kotani, Y. M. Lee, W. Nam, *Nat. Chem.*, **2011**, 3, 38-41.

- [135] M. M. Najafpour, D. M. Boghaei, *Transition Met. Chem.*, **2009**, 34, 367–372.
- [136] V. Nair, A. Deepthi, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 1862-1891.
- [137] H. Tomioka, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 539-542.
- [138] E. Bacicxchi, T. Del Giacco, C. Rol, G. V. Sebastiani, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 3353-3356.
- [139] W. S. Trahanovsky, L. B. Young, G. L. Brown, *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 3865–3868.
- [140] M. H. Ali, D. Kriedelbaugh, T. Wencewicz, *Synthesis*, **2007**, 3507-3511.
- [141] A. Shaabani, D. G. Lee, *Synth. Commun.*, **2003**, 33, 1845–1854.
- [142] Y. Hirai, T. Kojima, Y. Mizutani, Y. Shiota, K. Yoshizawa, S. Fukuzumi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 5772 –5776.
- [143] Y.M. Lee, S. N. Dhuri, S. C. Sawant, J. Cho, M. Kubo, T.Ogura, S.Fukuzumi, W. Nam, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 1803 –1806.
- [144] S. C. Sawant, X. Wu, J. Cho, K. B. Cho, S. H. Kim, M. S. Seo, Y. M. Lee, M. Kubo, T. Ogura, S. Shaik, W. Nam, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 8190 –8194.
- [145] M. Zhou, N. D. Schley, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 12550–12551.
- [146] R. Chen, C. Qiana, J. G. de Vries, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6919-6921.
- [147] R. Chen, C. Qiana, J. G. de Vries, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9837-9842.
- [148] H. Sasai, T. Tokunaga, S. Watanabe, T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7388-7389.
- [149] S. Arai, H. Tsuge, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 7563-7566.
- [150] D. Jayaprakash, Y. Kobayashi, S. Watanabe, T. Arai, H. Sasai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 1587–1592.
- [151] D. Jayaprakash, Y. Kobayashi, T. Arai, Q. S. Hu, X. F. Zheng, L. Pu, H. Sasai, *J. Mol. Catal A: Chem*, **2003**, 196, 145–149.
- [152] X. Wang, L. Shi, M. Li, K. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 6362 –6366.
- [153] D. G. Nocera, J.Y. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 8192 – 8198.
- [154] S. H. Wang, B. S. Mandimutsira, R. Todd, B. Ramdhanie, J. P. Fox, D. P. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 18–19.