

UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN

Faculté des Sciences

UNITE DE CHIMIE ORGANIQUE ET MEDICINALE

Professeur Olivier Riant



**Catalyse énantiosélective redox:
génération et réactivité d'oxo-radicaux anions induits par des
complexes chiraux du titane**

Dissertation présentée en vue
de l'obtention du grade de
Docteur en Sciences
Par James Courmarcel

Vendredi 19 décembre 2003

Composition du jury :

Mme Jacqueline Marchand-Brynaert

Professeur à l'U.C.L. (Louvain-la-Neuve)

Présidente

Mr Henri B. Kagan

Professeur à l'université Paris-Sud

Mr Léon Ghosez

Professeur à l'I.E.C.B. (Bordeaux)

Mr Michel Devillers

Professeur à l'U.C.L. (Louvain-la-Neuve)

Mr Olivier Riant

Professeur à l'U.C.L. (Louvain-la-Neuve)

Promoteur

" Le disciple n'est pas
au-dessus de son maître,
mais tout disciple bien formé
sera comme son maître."

Luc, 6, 40

Remerciements

Ce doctorat a été réalisé au laboratoire de chimie organique et médicinale de l'Université catholique de Louvain.

Je remercie le professeur Olivier Riant qui m'a d'abord accueilli dans son laboratoire puis dirigé tout au long de ce doctorat. Je ne pense pas connaître un jour un "patron" ou un "chef" aussi humain que lui. Je lui suis extrêmement reconnaissant pour tous ses conseils, son aide et son soutien durant ces ... 40 mois.

Je remercie tous les membres du jury:

Madame la Professeur Jacqueline Marchand-Brynaert, que j'ai pu côtoyer pendant mon doctorat et qui est une femme exceptionnelle, pleine d'humour, battante et extrêmement professionnelle.

Monsieur le Professeur Henri Kagan, qui m'a fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Monsieur le Professeur Léon Ghosez, qui m'a énormément surpris par son charisme et ses histoires dont lui seul a le secret pour la façon de les raconter pendant les pauses café.

Monsieur le Professeur Michel Devillers que j'admire pour son professionnalisme.

J'adresse mes plus chaleureux remerciements à trois de mes collègues, Naouël, Olivier et Nicolas pour leurs conseils, leur aide et que je considère comme mes amis.

Tout d'abord, honneur aux dames, Naoüel, qui est arrivée en même temps que moi au sein du laboratoire. Elle a su m'écouter, me conseiller particulièrement sur le plan privé.

Olivier, mon "accompagnateur ciné", merci beaucoup d'avoir été là, aussi bien dans les moments difficiles, que dans les bons week-ends passés ensemble.

Et enfin, Nicolas, tout d'abord mon filleul, quand il préparait son mémoire au laboratoire, puis un collègue et pour terminer mon co-locataire des derniers mois. Nous avons passé pas mal de bons moments ensemble à discuter, de nous, de la vie, de la société, parfois de manière philosophique mais aussi politique. Merci au charmeur de ces dames pour ces soirées et pour m'avoir proposé un logement.

Merci à tous les trois d'avoir été là quand il le fallait pour m'écouter, me rassurer et être présent.

Je remercie tous mes autres collègues de laboratoire ou voisins de laboratoire, pour m'avoir aidé au cours de ce doctorat ou de cette rédaction de manière directe ou indirecte : Loïc, Axelle, Yann,

Stéphane G., Chloé, Jérôme G., Marie, Arnaud L., Borus ainsi que les derniers arrivés : Julia, Sophie et Sébastien. Merci à tous pour la bonne ambiance de travail.

Un merci aux personnes que j'ai pu encadrer et qui ont dû me supporter (voire même me haïr par moment !!): Frédéric C., Nicolas V. (et oui encore lui !!!) et Grégory T.

Un merci spécial à ma secrétaire préférée que je n'oublierai jamais et qui j'en suis sûr ne m'oubliera pas non plus. Chantal, merci d'avoir été là, toujours de bonne humeur et avec cette énergie et volonté de toujours vouloir bien faire et faire bouger les choses là où c'est nécessaire. Surtout ne change pas, ton dynamisme et tes qualités humaines sont ta force, qu'elle reste avec toi.

Un grand merci aux personnels permanents pour leurs conseils, leur aide et leur joie : Van, Anny et Huguette. Merci à Agnès pour m'avoir offert l'opportunité d'enseigner.

Je profite de l'occasion pour exprimer mes remerciements et les adresser à mes proches, en particulier à mes parents qui ont toujours cru en moi, me soutenant depuis toujours et sans qui je ne serais sans doute pas là aujourd'hui. Merci à mes frères et mes amis les plus proches, Didier, Béa, Myriam ainsi que les autres qui se reconnaîtront s'ils ont l'occasion de lire ces lignes.

MERCI à la Belgique pour avoir accueilli un Français de plus dans son beau pays. C'est avec beaucoup de tristesse que je vais devoir quitter ce pays où il fait bon vivre, où je me sens chez moi, où les gens sont agréables et polis. Même si parfois, j'ai dû râler pour des aberrations constatées.

Et enfin, un grand merci à M. que j'admire pour tout ce qu'elle fait et ce qu'elle est, elle qui me donne tous les jours la force de me battre. Qu'aurais-je fait sans elle ? Elle ne m'a jamais déçu et a su me remonter le moral, à sa manière, quand il le fallait.

A tous un grand MERCI.

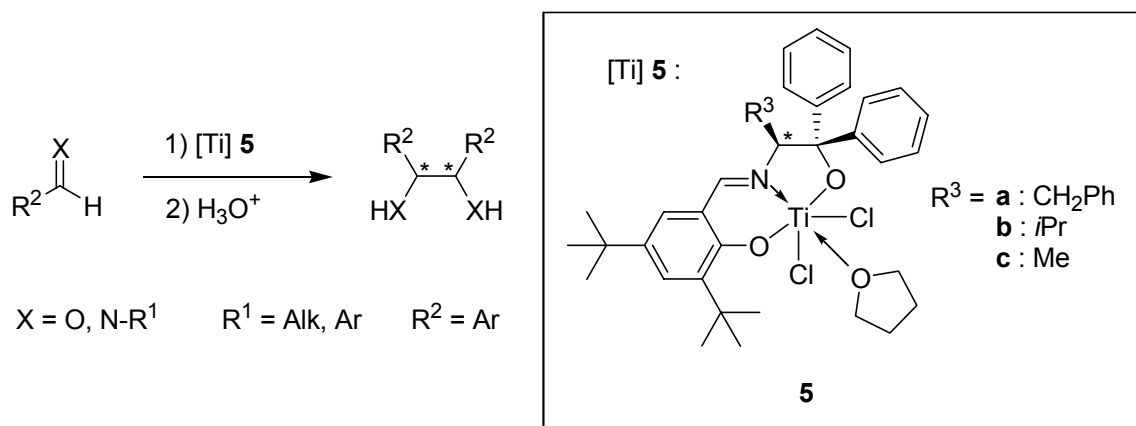
James

Résumé

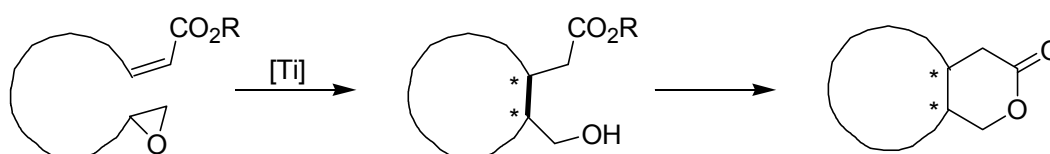
Ce travail aborde l'étude d'oxo radicaux anions générés par des complexes de titane à basse valence ainsi que le contrôle stéréochimique lors de la formation de liaisons carbone carbone.

La première partie de ce travail traite de la synthèse de complexes chiraux du titane à partir de ligands de type salénol. Ces complexes sont ensuite mis en application dans la réaction de pinacolisation d'aldéhydes aromatiques et dans le couplage réducteurs d'imines. La réaction de l'aldéhyde avec le complexe de titane forme un radical α -oxo anion qui se dimérise et conduit à un diol. Deux atomes de carbone asymétriques sont créés. Le contrôle de la stéréochimie de la réaction constitue une partie importante du travail. Différents paramètres de la réaction sont étudiés afin d'augmenter la réactivité, la diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité. La réactivité et la diastéréosélectivité sont parfaitement maîtrisées (> 95 % dans chaque cas). La réaction a été optimisée sur un substrat modèle, le benzaldéhyde et une énantiosélectivité égale à 84 % a pu être obtenue.

Le système a ensuite été étendu au couplage réducteur d'imines pour former des diamines chirales.



La seconde partie du travail consiste en l'ouverture réductrice d'époxyde par des complexes du titane. Ceci permet de créer des β -oxo radicaux anions qui sont capturés par des oléfines par réactions inter- ou intramoléculaire. Deux atomes de carbone asymétriques sont là aussi créés et le but final est de contrôler la stéréochimie de la réaction. Des hydroxy-esters sont formés après le couplage et une cyclisation intramoléculaire permet dans certains cas de synthétiser des δ -lactones.



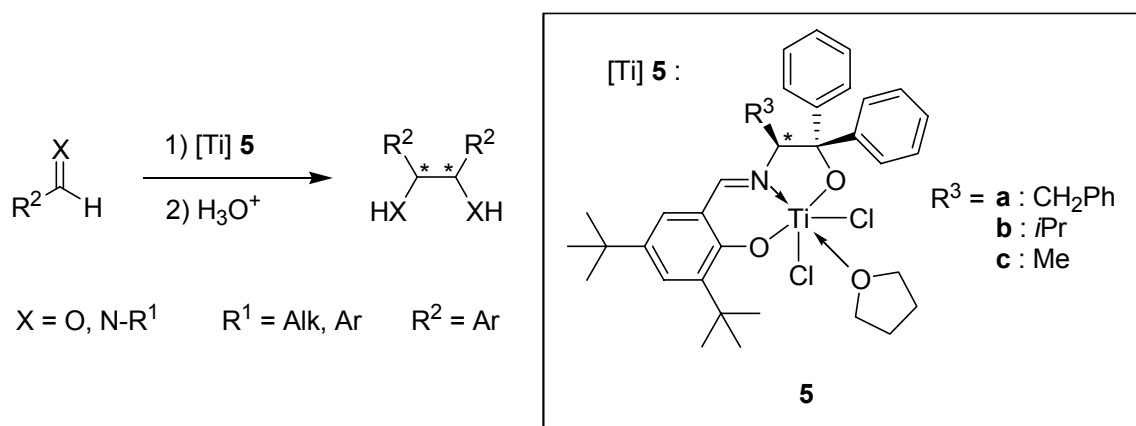
Dans un premier temps, il a fallu synthétiser les époxy-alcènes en plusieurs étapes. Le couplage n'a pour le moment été réalisé qu'à partir d'un complexe achiral.

Abstract

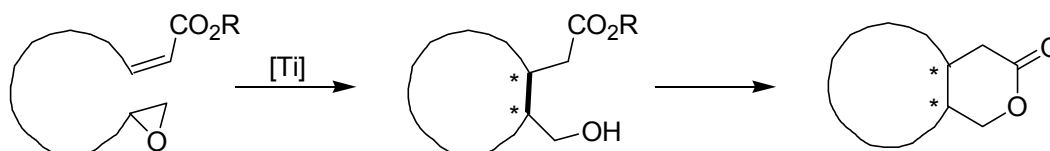
This work approaches the study of oxo radicals anions generated by low valent titanium complexes and their application in the asymmetric carbon carbon bond formation.

The first part of this work deals with the synthesis of some chiral titanium complexes from salenol type ligands. These complexes are then tested in the pinacolisation of aromatic aldehydes and in the reducing coupling of imines. The reaction of the aldehyde with the titanium complex forms an α -oxo radical anion which dimerize and leads to a diol. Two asymmetric atoms of carbon are then created. The control of the stereochemistry of the reaction is the main part of this work. Various parameters of the reaction are studied to increase the reactivity, the diastereoselectivity and the enantioselectivity. The reactivity and the diastereoselectivity are perfectly mastered (> 95 % in every case). The reaction was optimized on a model substrate, benzaldéhyde, and enantioselectivities up to 84 % were achieved.

The system was then extended to the reducing coupling of imines to form chiral diamines.



The second part of the work is centered on the reducing opening of epoxide by low valent titanium complexes. This allows to create β -oxo radical anions which are captured by olefines by inter-or intramolecular reactions. Two asymmetric centers are also created and the final goal was to control the stereochemistry of the reaction. Hydroxy-esters are formed after the coupling and an intramolecular cyclization allows in certain cases to synthesize δ -lactones.



It was first necessary to synthesize the starting epoxy-alkenes. At the present stage of the study, the coupling on the model epoxy-alkene was only tested with an achiral complex.

Liste des abréviations utilisées

Ac	Acétyle
APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionisation
Bn	Benzyle
cat.	Catalyseur
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
Coll*HCl	Chlorhydrate de la 2,4,6-collidine
conc.	Concentration
conv.	Conversion
DCM	Dichlorométhane
DMF	<i>N-N</i> -diméthylformamide
e.d.	excès diastéréoisomérique
e.e.	excès énantiomérique
éq.	Equivalent
GC	Chromatographie gazeuse
h	heures
HMPA	HexaMéthylPhosphorAmide
HPLC	Chromatographie Liquide Haute Performance
IE	Impact Electronique
IR	Infra Rouge
m-CPBA	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
M.M.	MischMetall
mn	minutes
ppm	partie par million
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
Salénol	(<i>N</i> - <u>salicylidène</u>)-β-amino éthanol
t.a.	Température ambiante
TBV	Titane Basse valence
THF	Tétrahydrofurane
TMSCl	Chlorure de triméthyle silane
Ts	Tosyle, <i>para</i> -toluènesulfonyl

Table des matières

Introduction générale.....	1
Chapitre I : Pinacolisation asymétrique par des complexes chiraux salenols-titane.....	5
<u>I-1. Introduction.....</u>	<u>5</u>
<u>I-2. Les différentes méthodes de couplage de dérivés carbonylés à base de titane.....</u>	<u>8</u>
I-2.1. Couplage par emploi de TiCl_4	9
I-2.2. Couplage utilisant le titane (III) comme précurseur.....	15
I-2.3. Couplage par emploi de TiCl_2	18
I-2.4. Couplage par des titanocènes.....	20
I-2.5. Les autres complexes de titane employés.....	28
<u>I-3. Les autres métaux utilisés pour réaliser le couplage pinacolique.....</u>	<u>33</u>
I-3.1. Couplage pinacolique par le samarium divalent.....	33
I-3.2. Couplage pinacolique par des complexes de vanadium.....	42
I-3.3. Couplage pinacolique par d'autres complexes métalliques.....	48
a) complexes à base de Niobium.....	48
b) complexes à base de Zirconium.....	48
c) complexes à base de dérivés de l'étain.....	50
d) complexes à base de zinc.....	50
e) complexes à base de cérium.....	50
f) complexes à base de chrome.....	52
g) complexes à base d'indium.....	53
h) complexes à base de fer.....	53
i) couplage avec d'autres métaux.....	53
<u>I-4. Les différentes études mécanistiques.....</u>	<u>55</u>
<u>I-5. Les différentes méthodes de couplage d'imines en diamines.....</u>	<u>61</u>
I-5.1. Couplage par emploi de complexes de titane.....	62
I-5.2. Couplage par emploi de complexes de samarium.....	66
I-5.3. Couplage par emploi de zinc.....	69
I-5.4. Couplage par emploi de complexes de vanadium.....	71
I-5.5. Couplage par emploi d'autres métaux.....	73

<u>I-6. Couplage croisé de dérivés carbonylés et d'imines</u>	73
I-6.1. Couplage intermoléculaire.....	73
I-6.2. Couplage intramoléculaire.....	74
<u>I-7. Présentation et discussion des résultats</u>	77
I-7.1 Présentation générale des résultats d'Ahlem Bensari.....	77
I-7.2 Synthèse des complexes de titane.....	79
I-7.3 Pinacolisation asymétrique des aldéhydes par différents complexes de titane...90	
a) <i>variations supplémentaires de quelques paramètres</i>	91
b) <i>changement de la nature du complexe de titane</i>	95
c) <i>Généralisation sur différents substrats</i>	98
d) <i>Etude des effets électroniques sur les aldéhydes</i>	108
e) <i>changement du centre métallique</i>	112
f) <i>Tentative d'isolement d'un complexe de titane (III)</i>	114
I-7.4 Pinacolisation asymétrique d'imines par différents complexes de titane.....	116
a) <i>Synthèse de l'imine N-benzylidène-para-toluidine 33</i>	116
b) <i>Synthèse des diamines racémiques</i>	117
c) <i>Synthèses de dérivés des diamines</i>	120
d) <i>Couplage pinacolique par des complexes de titane</i>	122
I-7.5 Récupération du complexe de titane en fin de réaction.....	124
<u>I-8. Partie expérimentale</u>	128

Chapitre II : Ouverture d'époxydes et cyclisations

inter- ou intramoléculaires	164
<u>II-1. Introduction</u>	164
<u>II-2. Travaux de Nugent et RajanBabu</u>	164
<u>II-3. Travaux du groupe de Gansäuer</u>	170
II-3-1. Ouverture d'époxyde.....	171
II-3-2. Ouverture d'époxyde <i>meso</i> et formation de liaison C-C.....	175
a) <i>par addition intermoléculaire d'un alcène</i>	175
b) <i>par addition intramoléculaire d'un alcène ou d'un alcyne</i>	179
c) <i>influence du complexe réducteur sur la réactivité</i>	183

<u>II-4. Applications en synthèse totale</u>	185
<u>II-5. Discussion et résultats</u>	190
II-5.1. Introduction et présentation du projet.....	190
II-5.2. Synthèse des précurseurs de départ.....	190
<i>a) synthèse de l'époxy-alcène 40</i>	191
<i>b) tentative de synthèse de l'époxy-alcène 45</i>	195
<i>c) tentative de synthèse de l'époxy-alcène 53</i>	203
<i>d) synthèse de l'époxy-alcène 63</i>	213
<i>e) tentative de synthèse de l'aziridine-alcène 66</i>	215
II-5.3. Cyclisation par des complexes de titane.....	217
<i>a) cyclisation d'un substrat modèle</i>	217
<i>b) cyclisation de l'époxy-alcène 40</i>	220
<i>c) cyclisation de l'époxy-alcène 63</i>	224
II-5.4. Détermination des excès énantiomériques.....	228
II-5.5. Conclusions.....	229
<u>II-6. Partie expérimentale</u>	230
Conclusions générales et perspectives	247
Références bibliographiques	254
Annexe 1 : Chromatogrammes HPLC	
Annexe 2 : Publications	