

Conclusions générales et perspectives

Ce travail a permis d'établir une méthodologie sur deux types de radicaux anions générés par des complexes de titane basse valence.

Dans un premier temps, nous avons montré l'intérêt d'une nouvelle famille de complexes salénol titane. Ces complexes sont facilement synthétisables en moins de cinq étapes en grande quantité et sont stables à l'air. Aucune précautions de stockage et de limite dans le temps ne sont nécessaires. La structure de ces complexes est modulable sur différents points et différents effets (stérique et électronique).

La première application de ces complexes a porté sur la formation d' α -radicaux anions générés à partir d'aldéhydes. La réaction de pinacolisation étudiée a montré que d'excellentes réactivités et diastéréosélectivités, toutes aussi bonnes que celles publiées, pouvaient être obtenues. Une bonne énantiosélectivité, jamais égalée auparavant, dans ce type de système a permis de valider l'emploi de ces types de complexes de titane dans la réaction de pinacolisation. Le benzaldéhyde peut être couplé en hydrobenzoïne avec une énantiosélectivité de 84 % et une diastéréosélectivité de 98 % (schéma 248).

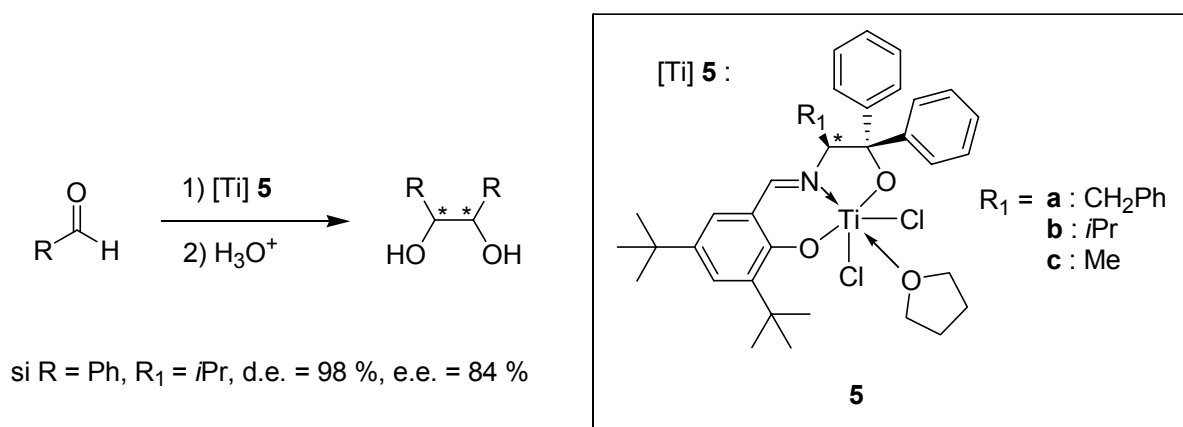


Schéma 248

L'emploi d'un métal co-réducteur du complexe de titane (IV), encore peu employé, nommé MischMetall, permet de diminuer le coût de la réaction.

Le système a été généralisé à d'autres aldéhydes et un e.e. jusqu'à 92 % a pu être obtenu.

Nous avons voulu étendre ce système au couplage d'imines, plus intéressant sur le plan synthétique, tant les applications portant sur l'utilisation de diamines énantiomériquement enrichies sont nombreuses.

Bien que les diamines soient formées dans la majorité des cas, le système fait apparaître différents produits secondaires. La difficulté de séparation des trois stéréoisomères des diamines par HPLC rencontrée n'a pu être surmontée malgré les différentes solutions employées.

De plus l'instabilité de certaines diamines et la formation de produits de dégradation lors de manipulations de petites quantités à l'air, ont rendu ces systèmes particulièrement difficiles à manipuler.

D'autres types d'imines pourraient être envisagées et la mesure des excès diastéréoisomériques et énantiomériques pourraient être réalisées à l'aide d'aldéhydes chiraux, comme ce fut proposé par le groupe d'Alexakis et Mangeney, par emploi de (-)-myrténal (schéma 249).

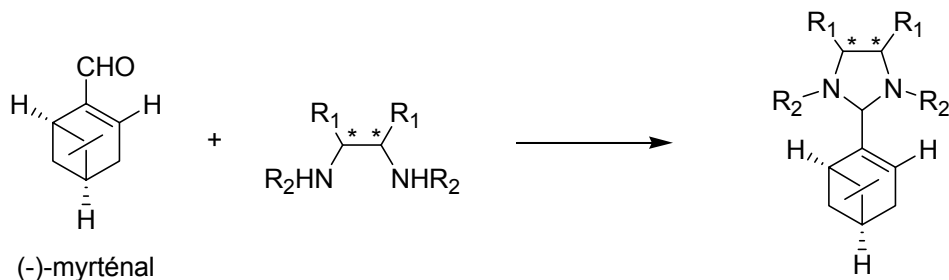


Schéma 249

L'autre méthode pour mesurer les excès énantiomériques est celle proposée en fin de seconde partie par RMN du deutérium dans des solvants orientés. La diamine peut-être mise en réaction avec le chlorure d'acétyle- d_3 . Cette méthode semble également appropriée pour la mesure des excès énantiomériques des diols et mérite certainement d'être évaluée.

Les complexes de titane peuvent encore être modifiés en partie en prenant modèle sur les premiers essais que nous avons réalisés en remplaçant l'oxygène par l'azote. De nouveaux ligands pourraient ainsi être synthétisés (schéma 250). La complexe formé *in situ* ou isolé pourrait ainsi être testé dans les réactions de pinacolisation d'aldéhydes.

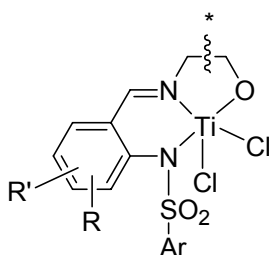


Schéma 250

Une autre application proche de ce système pourrait être un couplage croisé entre un aldéhyde et une imine dans le but de former des amino-alcools énantiomériquement enrichis. Les travaux que nous avons cités en fin de partie bibliographique pourraient nous servir de modèles d'études pour ce type d'applications.

La génération des β -oxo radicaux anions par ouverture d'époxydes à l'aide de complexes de titane a montré des applications intéressantes. Lorsque le radical est en présence d'une oléfine notamment lorsque celle-ci est déjà intégrée au substrat, une cyclisation intramoléculaire se produit et permet de synthétiser des dérivés polycycliques. La création de deux carbones asymétriques implique un contrôle de la stéréosélectivité. La présence simultanée de fonctions hydroxy et carbonyles permet de former différents types de δ -lactones. Les modèles que nous avons présentés peuvent être étendus à des systèmes plus complexes.

Différents substrats contenant à la fois une fonction époxyde et une oléfine peuvent être imaginés afin d'obtenir différentes tailles de cycles et positionnés à différents endroits. Le contrôle de la stéréochimie des deux atomes de carbone permet d'envisager des nouvelles molécules possédant différentes propriétés.

De nouveaux substrats comme ceux présentés sur le schéma 251 sont envisageables comme modèles de cyclisation.

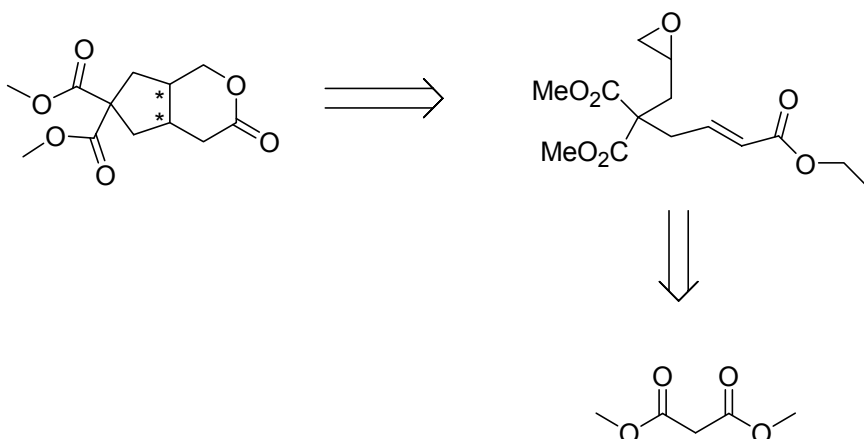


Schéma 251

Nous pouvons également envisager d'autres modèles de cyclisation. Le schéma 252 propose un modèle de synthèse de cétones bicycliques à partir de précurseurs dans lesquels une énone sera utilisée comme capteur du radical anion.

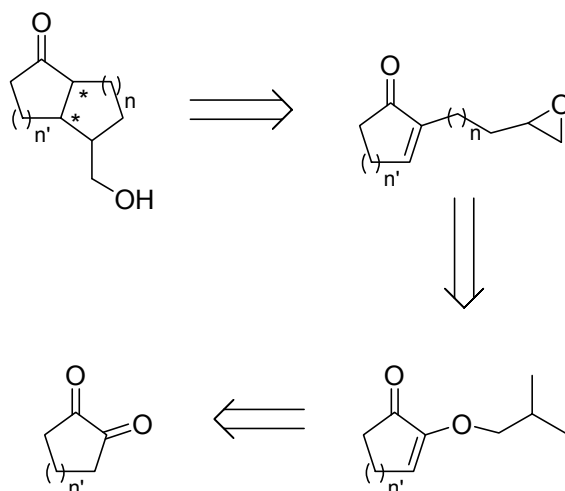


Schéma 252

Et enfin, nous pouvons envisager d'appliquer cette méthode pour le couplage d'un dérivé carbonyle plutôt qu'une oléfine comme cela a été présenté dans la partie bibliographique par le groupe de Fernandez (schéma 253).²⁵¹

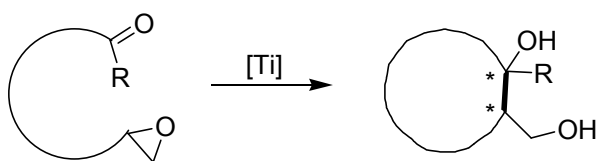


Schéma 253

Ce système peut par la suite être étendu à la synthèse de lactames. Comme nous l'avons montré, la fonction époxyde peut être remplacée par une aziridine (schéma 254). De nouveaux substrats modèles sont alors imaginables et les applications des lactames notamment en chimie médicinale sont connues.

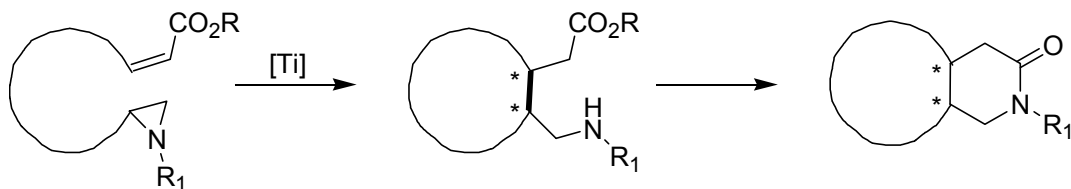


Schéma 254

L'intérêt premier de ce travail était d'étudier des modèles pour mettre au point des systèmes qui pourraient être étendus à des molécules plus élaborées. De nombreuses molécules de ce type sont présentes dans la littérature mais ne font pas intervenir le couplage carbone-carbone par notre méthode.

Nous avons sélectionné dans la littérature des molécules dont on a envisagé la synthèse par la méthode de cyclisation radicalaire.

Par exemple, les molécules présentées sur le schéma 255 sont des agonistes de récepteurs dont le domaine d'applications potentielles en chimie médicinale s'étend dans le champ du traitement de la dépression, le désordre obsessionnel compulsif, l'obésité. Ce sont aussi des antagonistes de récepteurs pour l'anxiété désordonnée, la schizophrénie et la maladie de Parkinson. Ces propriétés dépendent du motif présent dans la molécule.²⁷¹

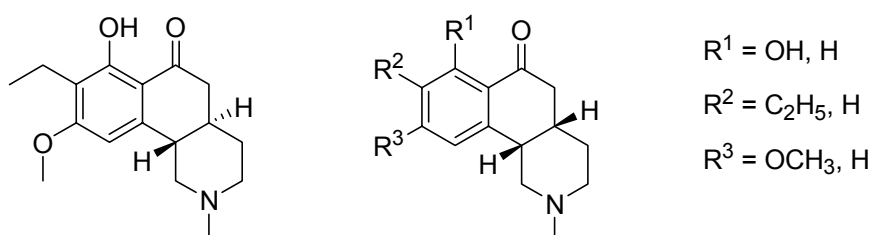


Schéma 255

Le contrôle de la stéréochimie est indispensable pour obtenir la propriété biologique recherchée. Bien que ces molécules ne soient pas synthétisées par la méthode que nous appliquons, nous pouvons imaginer une voie de synthèse impliquant une ouverture d'époxyde (schéma 256).

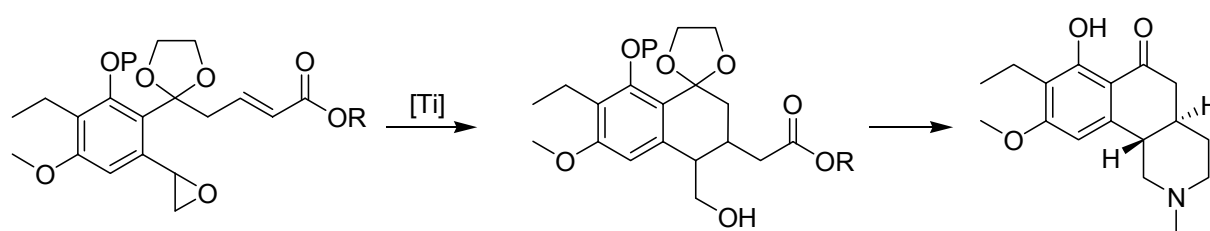


Schéma 256

Une autre application est sur la synthèse d'un agoniste d'un récepteur de la Dopamine (schéma 257).²⁷²

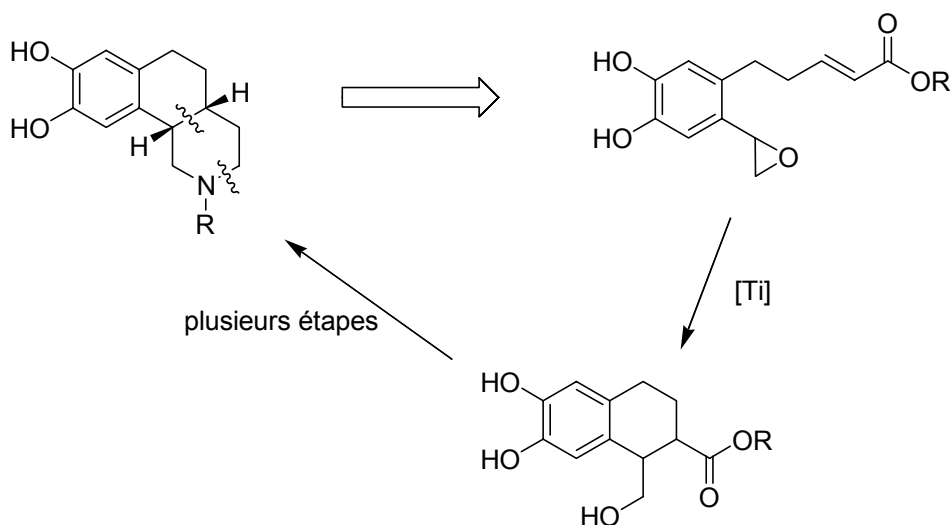


Schéma 257

La molécule présentée ci-dessous possède plusieurs propriétés intéressantes.²⁷³ Le composé *trans* est un antidépresseur potentiel. Le composé *cis* est un neuroleptique potentiel. Un époxy alcène peut-être imaginé en rétrosynthèse et après réaction avec un complexe de titane (III), la cyclisation permet d'aboutir préférentiellement à un stéréoisomère plutôt qu'un autre (schéma 258).

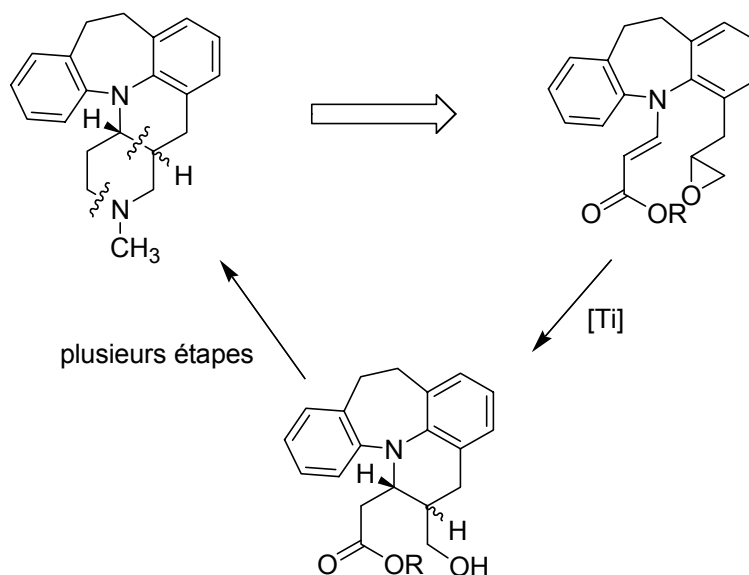


Schéma 258

D'autres molécules de ce type sont présentes dans la littérature et pourraient être synthétisées par ce type de méthode.

Mais l'étude sur les radicaux anions n'est pas terminée puisque nous ne connaissons pas vraiment le mécanisme de formation des réactions étudiées, la pinacolisation et l'ouverture d'époxyde. Deux techniques pourraient permettre de réaliser cette étude.

La première serait l'observation par RPE de ces radicaux. Nous pourrions ainsi confirmer le passage par un α -oxo radical anion dans les réactions avec les aldéhydes. Une étude cinétique permettrait de mieux comprendre la formation des diols obtenus.

La seconde méthode serait d'employer la voltamétrie cyclique. Le processus redox de la réaction avec les complexes de titane serait ainsi confirmé.

Références bibliographiques

1. Hirao, T. *Synlett* **1999**, 2, 175-181.
2. Fittig, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 110, 23-45.
3. Gomberg, M.; Bachmann, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, 49, 236-257.
4. Mukaiyama, T.; Sato, T.; Hanna, J. *Chem. Lett.* **1973**, 1041-1044.
5. Tyrlik, S.; Wolochowicz, I. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 6, 2147-2148.
6. McMurry, J. E.; Fleming, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 4708-4709.
7. McMurry, J. E.; Fleming, M. P.; Kees, K. L.; Krepski, L. R. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3255-3266.
8. Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J.-J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature* **1994**, 367, 630-634.
9. Nicolaou, K. C.; Ueno, H.; Liu, J.-J.; Nantermet, P. G.; Yang, Z.; Renaud, J.; Paulvannan, K.; Chadha, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 653-659.
10. Kammermeier, B.; Beck, G.; Jacobi, D.; Jendralla, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 685-687.
11. Dietl, F.; Merz, A.; Tomahogh. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5255-5258.
12. Ghiringhelli, D. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 287-290.
13. Kato, N.; Kataoka, H.; Ohbuchi, S.; Tanaka, S.; Takeshita, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 354-356.
14. Pierrot, M.; Pons, J.-M.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5925-5928.
15. McMurry, J. E.; Dushin, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6942-6949.
16. Davey, A. E.; Schaeffer, M. J.; Taylor, R. J. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2657-2666.
17. Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Sorensen, E. J.; Nakada, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1024-1026.
18. McMurry, J. E.; Siemers, N. O. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7891-7894.
19. Swindell, C. S.; Fan, W.; Klimko, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4959-4962.
20. McMurry, J. E.; Siemers, N. O. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4505-4508.
21. Arseniyadis, S.; Yashunsky, D. V.; Pereira de Freitas, R.; Muñoz Dorado, M.; Toromanoff, E.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1137-1140.
22. Chiara, J. L.; Martin-Lomas, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2969-2972.
23. Anies, C.; Pancrazi, A.; Lallemand, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7771-7774.
24. Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 99-101.
25. Ghribi, A.; Alexakis, A.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3083-3086.
26. Alexakis, A.; Sedrani, R.; Mangeney, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4411-4414.
27. Tomioka, K.; Shindo, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 681-684.
28. Crosby, J.; Fakley, M. E.; Gemmell, C.; Martin, K.; Quick, A.; Slawin, A. M. Z.; Shahriari-Zavareh, H.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3849-3852.
29. Shimizu, M.; Tsukamoto, K.; Matsutani, T.; Fujisawa, T. *Tetrahedron* **1998**, 54, 10265-10274.
30. Jacobsen, E. N.; Markó, I.; Mungall, W. S.; Schröder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1968-1970.
31. Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2983-2547.

32. Yamamoto, K.; Ando, H.; Shuetake, T.; Chikamatsu, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 754-755.
33. Fürstner, A.; Hupperts, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4468-4475.
34. Raubenheimer, I. G.; Seebach, D. *Chimia* **1986**, *40*, 12-13.
35. Nakayama, J.; Yamaoka, S.; Hoshino, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1799-1802.
36. Ohmori, K.; Kitamura, M.; Suzuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1226-1229.
37. Periasamy, M.; Srinivas, G.; Karunakar, G. V.; Bharati, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7577-7580.
38. Li, T.; Cui, W.; Liu, J.; Zhao, J.; Wang, Z. *Chem. Commun.* **2000**, 139-140.
39. Tsuritani, T.; Ito, S.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5066-5068.
40. Hirao, T.; Takeuchi, H.; Ogawa, A.; Sakurai, H. *Synlett* **2000**, 1658-1660.
41. Maury, O.; Villiers, C.; Ephritikhine, M. *New J. Chem.* **1997**, *21*, 137-139.
42. McMurry, J. E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513-1524.
43. McMurry, J. E.; Rico, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1169-1172.
44. Corey, E. J.; Danheiser, R. L.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 260-265.
45. Clerici, A.; Porta, O.; Riva, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1043-1046.
46. Clerici, A.; Porta, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3517-3520.
47. Clerici, A.; Porta, O. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2852-2856.
48. Clerici, A.; Porta, O. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 76-77.
49. Clerici, A.; Clerici, L.; Porta, O. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3035-3038.
50. Balu, N.; Nayak, S. K.; Banerji, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5932-5937.
51. Lipski, T. A.; Hilfiker, M. A.; Nelson, S. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4566-4567.
52. Rele, S.; Chattopadhyay, S.; Nayak, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9093-9095.
53. Mukaiyama, T.; Kagayama, A.; Shiina, I. *Chem. Lett.* **1998**, 1107-1108.
54. Matsubara, S.; Hashimoto, Y.; Okano, T.; Utimoto, K. *Synlett* **1999**, *9*, 1411-1412.
55. Hashimoto, Y.; Mizuno, U.; Matsuoka, H.; Miyahara, T.; Takakura, M.; Yoshimoto, M.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1503-1504.
56. Enders, D.; Ullrich, E. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3861-3865.
57. Handa, Y.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5717-5718.
58. Zhang, Y.; Liu, T. *Synth. Comm.* **1988**, *18*, 2173-2178.
59. Hirao, T.; Hatano, B.; Asahara, M.; Muguruma, Y.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5247-5248.
60. Gansäuer, A. *Synlett* **1997**, 363-364.
61. Gansäuer, A. *Chem. Commun.* **1997**, 457-458.
62. Gansäuer, A.; Bauer, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2070-2071.
63. Gansäuer, A.; Bauer, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2673-2676.
64. Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *Synth. Comm.* **1999**, *29*, 1097-1106.
65. Halterman, R. L.; Zhu, C.; Chen, Z.; Dunlap, M. S.; Khan, M. A.; Nicholas, K. M. *Organometallics* **2000**, *19*, 3824-3829.
66. Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *630*, 125-131.
67. Yamamoto, Y.; Hattori, R.; Itoh, K. *Chem. Commun.* **1999**, 825-826.
68. Yamamoto, Y.; Hattori, R.; Miwa, T.; Nakagai, Y.-i.; Kubota, T.; Yamamoto, C.; Okamoto, Y.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3865-3870.
69. Barden, M. C.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484-5485.
70. Mukaiyama, T.; Kagayama, A.; Igarashi, K. *Chem. Lett.* **2000**, 336-337.
71. Mukaiyama, T.; Yoshimura, N.; Igarashi, K.; Kagayama, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2499-2506.
72. Shimizu, M.; Goto, H.; Hayakawa, R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4097-4099.
73. Steinhuebel, D. P.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11762-11772.

74. Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Morganti, S.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1997-2000.
75. Chatterjee, A.; Bennur, T. H.; Joshi, N. N. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5668-5671.
76. Bensari, A.; Renaud, J.-L.; Riant, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3863-3865.
77. Bensari, A. *Nouveaux complexes chiraux du titane : synthèses et applications en catalyse asymétrique*, Université de Paris-Sud 2000.
78. Girard, P.; Namy, J.-L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698.
79. Namy, J.-L.; Girard, P.; Kagan, H. B.; Caro, P. E. *Nouveau Journal de Chimie* **1981**, *5*, 479-484.
80. Imamoto, T.; Ono, M. *Chem. Lett.* **1987**, 501-502.
81. Namy, J.-L.; Souppe, J.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 765-766.
82. Souppe, J.; Danon, L.; Namy, J.-L.; Kagan, H. B. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 227-236.
83. Hamann, B.; Namy, J.-L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14225-14234.
84. Lebrun, A.; Namy, J.-L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2311-2314.
85. Hélion, F.; Lannou, M.-I.; Namy, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5507-5510.
86. Molander, G. A.; Kenny, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2132-2134.
87. Enholm, E. J.; Trivellas, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1063-1069.
88. Chiara, J. L.; Cabri, W.; Hanessian, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1125-1128.
89. Uenishi, J. i.; Masuda, S.; Wakabayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5097-5100.
90. Guidot, J. P.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6671-6672.
91. Shiue, J.-S.; Lin, C.-C.; Fang, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 335-338.
92. Yang, S.-M.; Fang, J.-M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 394-399.
93. Akane, N.; Hatano, T.; Kusui, H.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7902-7907.
94. Nomura, R.; Matsuno, T.; Endo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11666-11667.
95. Taniguchi, N.; Kaneta, N.; Uemura, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6088-6089.
96. Taniguchi, N.; Uemura, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12775-12788.
97. Taniguchi, N.; Hata, T.; Uemura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1232-1234.
98. Nishiyama, Y.; Shinomiya, E.; Kimura, S.; Itoh, K.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3705-3708.
99. Wang, L.; Zhang, Y. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11129-11140.
100. Pedersen, L. H.; Christensen, T. B.; Enemaerke, R. J.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 565-572.
101. Christensen, T. B.; Riber, D.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *Chem. Commun.* **1999**, 2051-2052.
102. Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Raimondi, L. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3369-3374.
103. Talukdar, S.; Fang, J.-M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 330-333.
104. Léonard, E.; Duñach, E.; Périchon, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 276-277.
105. Freudenberger, J. H.; Konradi, A. W.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8014-8016.
106. Cotton, F. A.; Duraj, S. A.; Extine, M. W.; Lewis, G. E.; Roth, W. J.; Schumulbach, C. D.; Schwotzer, W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, *23*, 1377-1378.
107. Cotton, F. A.; Duraj, S. A.; Roth, W. J. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 913-917.
108. Bouma, R. J.; Teuben, J. H.; Beukema, W. R.; Bansemer, R. L.; Huffman, J. C.; Caulton, K. G. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 2715-2718.
109. Takahara, P. M.; Freudenberger, J. H.; Konradi, A. W.; Pedersen, S. F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7177-7180.
110. Konradi, A. W.; Pedersen, S. F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4506-4508.

111. Park, J.; Pedersen, S. F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5924-5926.
112. Raw, A. S.; Pedersen, S. F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 830-833.
113. Konradi, A. W.; Pedersen, S. F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 28-32.
114. Konradi, A. W.; Kemp, S. J.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1316-1323.
115. Hirao, T.; Hasegawa, T.; Muguruma, Y.; Ikeda, I. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 366-367.
116. Hirao, T.; Asahara, M.; Muguruma, Y.; Ogawa, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2812-2813.
117. Hirao, T.; Asahara, M.; Muguruma, Y.; Ogawa, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9604-9604.
118. Hirao, T.; Hatano, B.; Imamoto, Y.; Ogawa, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7665-7667.
119. Szymoniak, J.; Besançon, J.; Moïse, C. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3867-3876.
120. Szymoniak, J.; Besançon, J.; Moïse, C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2841-2848.
121. Askham, F. R.; Carroll, K. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7328-7329.
122. Barden, M. C.; Schwartz, J. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7520-7521.
123. Grugel, C.; Neumann, W. P.; Sauer, J.; Seifert, P. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2847-2850.
124. Hays, D. S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7283-7284.
125. So, J.-H.; Park, M.-K.; Boudjouk, P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5871-5875.
126. Tanaka, K.; Kishigami, S.; Toda, F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2981-2983.
127. Tsukinoki, T.; Kawaji, T.; Hashimoto, I.; Mataka, S.; Tashiro, M. *Chem. Lett.* **1997**, 235-236.
128. Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Hatanaka, Y.; Yokoyama, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1353-1356.
129. Groth, U.; Jeske, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 574-576.
130. Groth, U.; Jeske, M. *Synlett* **2001**, *1*, 129-131.
131. Svatos, A.; Boland, W. *Synlett* **1998**, 549-551.
132. Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Melchiorre, P.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3357-3359.
133. Takai, K.; Morita, R.; Toratsu, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1116-1119.
134. Mori, K.; Ohtaka, S.; Uemura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 1497-1498.
135. Lim, H. J.; Keum, G.; Kang, S. B.; Chung, B. Y.; Kim, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4367-4368.
136. Inoue, H.; Suzuki, M.; Fujimoto, N. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1722-1724.
137. Ito, K.; Nakanishi, S.; Otsuji, Y. *Chem. Lett.* **1980**, 1141-1144.
138. Schreiber, A. A. P. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*.
139. Khurana, J. M.; Sehgal, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 571-571.
140. Khurana, J. M.; Sehgal, A.; Gogia, A.; Manian, A.; Maikap, G. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2213-2215.
141. Li, C.-J.; Meng, Y.; Yi, X.-H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8632-8633.
142. Li, C.-J.; Meng, Y.; Yi, X.-H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7498-7504.
143. Rieke, R. D.; Kim, S.-H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5235-5239.
144. Hou, Z.; Takamine, K.; Fujiwara, Y.; Taniguchi, H. *Chem. Lett.* **1987**, 2061-2064.
145. Hou, Z.; Takamine, K.; Aoki, A.; Shiraishi, H.; Fujiwara, Y.; Taniguchi, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6077-6084.
146. Ogawa, A.; Takeuchi, H.; Hirao, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7113-7114.
147. Hiyama, T.; Obayashi, M.; Mori, I.; Nozaki, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 912-914.
148. Robertson, G. M. In *Comprehensive Organic Synthesis 2.6. Pinacol Coupling Reactions*, Trost, B. M., ed.; Pergamon: New York, 1991; Vol. 3; pp. 563-611.
149. Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 61-63.
150. Seebach, D.; An Oei, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 634-637.

151. Enemaerke, R. J.; Hjollund, G. H.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *C. R. Acad. Sci. Paris, Chimie* **2001**, 435-438.
152. Barber, W. A. *Inorg. Synth.* **1960**, 6, 11-15.
153. Reid, A. F.; Wailes, P. C. *Aust. J. Chem* **1960**, 19, 309-312.
154. Manzer, L. E. *Inorg. Synth.* **1982**, 21, 84-86.
155. Coutts, R. S. P.; Wailes, P. C. *Adv. Organomet. Chem.* **1970**, 9, 135-193.
156. Sekutowski, D. G.; Stucky, G. D. *Inorg. Chem.* **1975**, 14, 2192-2199.
157. Stephan, D. W. *Organometallics* **1992**, 11, 996-999.
158. Jungst, R.; Sekutowski, D.; Stucky, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 8108-8109.
159. Teuben, J. H.; De Liefde Meijer, H. J. *J. Organomet. Chem.* **1972**, 46, 313-321.
160. Teuben, J. H.; De Liefde Meijer, H. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1971**, 90, 360-363.
161. Coutts, R. S. P.; Wailes, P. C.; Martin, R. L. *J. Organomet. Chem.* **1973**, 47, 375-382.
162. Hou, Z.; Miyano, T.; Yamazaki, H.; Wakatsuki, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4421-4422.
163. Bachmann, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, 53, 2672-2676.
164. Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2580-2627.
165. Betschart, C.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 2215-2231.
166. Betschart, C.; Schmidt, B.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1999-2021.
167. Mangeney, P.; Tejero, T.; Alexakis, A.; Grosjean, F.; Normant, J. F. *Synthesis* **1988**, 255-257.
168. Periasamy, M.; Rama Reddy, M.; Bhaskar Kanth, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4767-4770.
169. Periasamy, M.; Srinivas, G.; Bharati, P. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4204-4205.
170. Periasamy, M.; Srinivas, G.; Suresh, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7123-7125.
171. Talukdar, S.; Banerji, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3468-3470.
172. Enholm, E. J.; Forbes, D. C.; Holub, D. P. *Synth. Comm.* **1990**, 20, 981-987.
173. Imamoto, T.; Nishimura, S. *Chem. Lett.* **1990**, 1141-1142.
174. Aurrecoechea, J. M.; Fernández-Acebes. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4763-4766.
175. Taniguchi, N.; Uemura, M. *Synlett* **1997**, 51-53.
176. Machrouhi, F.; Namy, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1315-1318.
177. Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3333-3336.
178. Annunziata, R.; Benaglia, M.; Caporale, M.; Raimondi, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2727-2734.
179. Yanada, R.; Negoro, N.; Okaniwa, M.; Miwa, Y.; Taga, T.; Yanada, K.; Fujita, T. *Synlett* **1999**, 537-540.
180. Yanada, R.; Okaniwa, M.; Kaieda, A.; Ibuka, T.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1283-1286.
181. Shono, T.; Kise, N.; Oike, H.; Yoshimoto, M.; Okazaki, E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5559-5562.
182. Kise, N.; Oike, H.; Okazaki, E.; Yoshimoto, M.; Shono, T. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3980-3992.
183. Shimizu, M.; Iida, T.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1995**, 609-610.
184. Pansare, S. V.; Malusare, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2859-2862.
185. Alexakis, A.; Aujard, I.; Mangeney, P. *Synlett* **1998**, 873-874.
186. Dutta, M. P.; Baruah, B.; Boruah, A.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Synlett* **1998**, 857-858.
187. Tsukinoki, T.; Mitoma, Y.; Nagashima, S.; Kawaji, T.; Hashimoto, I.; Tashiro, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8873-8876.
188. Imwinkelried, R.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1496-1502.

189. Hatano, B.; Ogawa, A.; Hirao, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9421-9424.
190. Takaki, K.; Tsubaki, Y.; Tanaka, S.; Beppu, F.; Fujiwara, Y. *Chem. Lett.* **1990**, 203-204.
191. Jin, W.; Makioka, Y.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 514-520.
192. Roskamp, E. J.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3152-3154.
193. Eisch, J. J.; Kaska, D. D.; Peterson, C. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 453-456.
194. Smith, J. G.; Ho, I. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 653-656.
195. Smith, J. G.; Ho, I. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2776-2779.
196. Tanaka, H.; Dhimane, H.; Fujita, H.; Ikemoto, Y.; Torii, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3811-3814.
197. Tanaka, H.; Nakahara, T.; Dhimane, H.; Torii, S. *Synlett* **1989**, 51-52.
198. von Angerer, E.; Egginger, G.; Kranzfelder, G.; Bernhauer, H.; Schönenberger. *Journal of Medicinal Chemistry* **1982**, *25*, 832-837.
199. Kalyanam, N.; Venkateswara Rao, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1647-1648.
200. Roskamp, E. J.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6551-6553.
201. Sturino, C. F.; Fallis, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7447-7448.
202. Miyabe, H.; Torieda, M.; Kiguchi, T.; Naito, T. *Synlett* **1997**, 580-582.
203. Miyabe, H.; Torieda, M.; Inoue, K.; Tajiri, K.; Kiguchi, T.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4397-4407.
204. Riber, D.; Hazell, R.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5382-5390.
205. Bolm, C.; Bienewald, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2640-2642.
206. Singer, R. A.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *117*, 12360-12361.
207. Fleischer, R.; Braun, M. *Synlett* **1998**, 1441-1443.
208. Hayashi, M.; Miyamoto, Y.; Inoue, T.; Oguni, N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1515-1522.
209. Hayashi, M.; Inoue, T.; Miyamoto, Y.; Oguni, N. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4385-4398.
210. Hayashi, M.; Tanaka, K.; Oguni, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1833-1836.
211. Fleischer, R.; Wunderlich, H.; Braun, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1063-1070.
212. Itsuno, S.; Ito, K. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 555-557.
213. Hintermann, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093-2126.
214. In *Titanium: Inorganic & Coordination Chemistry*; pp. 4197-4205.
215. Baum, J. S.; Condon, M. E.; Shook, D. A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2983-2988.
216. Lannou, M.-I.; Hélion, F.; Namy, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8007-8010.
217. Di Scala, A.; Garbacia, S.; Hélion, F.; Lannou, M.-I.; Namy, J.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2989-2995.
218. Wyatt, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3329-3331.
219. Hassan, J.; Penalva, V.; Lavenot, L.; Gozzi, C.; Lemaire, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13793-13804.
220. Shing, T. K. M.; Tam, E. K. W.; Tai, V. W.-F.; Chung, I. H. F.; Jiang, Q. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 50-57.
221. Boyland, E.; Wolf, G. *Biochem. J.* **1950**, *47*, 64-68.
222. Bailey, P. S.; Erickson, R. E. In *"Organic Synthesis", Collect.*; Wiley: New York, 1973; Vol. 5; pp. 489-493.
223. Agranat, I.; Rabinovitz, M.; Shaw, W.-C. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1936-1941.
224. Baruah, B.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6747-6750.
225. Shimizu, M.; Makino, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8865-8868.
226. Belokon, Y. N.; Caveda-Cepas, S.; Green, B.; Ikonnikov, N. S.; Khrustalev, V. N.; Larichev, V. S.; Moscalenko, M. A.; North, M.; Orizu, C.; Tararov, V. I.; Tasinazzo, M.; Timofeeva, G. I.; Yashkina, L. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3968-3973.
227. Hall, D. G.; Taylor, J.; Gravel, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3064-3067.

228. Simion, C.; Simion, A.; Mitoma, Y.; Nagashima, S.; Kawaji, T.; Hashimoto, I.; Tashiro, M. *Heterocycles* **2000**, *53*, 2469-2470.
229. Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561-8562.
230. RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525-4527.
231. RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997.
232. Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101-103.
233. Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859.
234. Kasuki, T. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Berlin, 1999; Vol. 2; pp. 621.
235. Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Bluhm, H.; Noltemeyer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909-2910.
236. Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Commun.* **1998**, 2143-2144.
237. Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Rinker, B.; Narayan, S.; Schick, M.; Lauterbach, T.; Pierobon, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531-542.
238. Gansäuer, A.; Moschioni, M.; Bauer, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1923-1927.
239. Gansäuer, A. *Synlett* **1998**, 801-809.
240. Gansäuer, A.; Pierobon, M. *Synlett* **2000**, *9*, 1357-1359.
241. Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Synthesis* **2001**, *16*, 2500-2520.
242. Gansäuer, A.; Rinker, B.; Pierobon, M.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3687-3690.
243. Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3206-3208.
244. Gansäuer, A.; Rinker, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7017-7026.
245. Anaya, J.; Fernandez-Mateos, A.; Grande, M.; Martiáñez, J.; Ruano, G.; Rubio-Gonzales, M. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 241-248.
246. Maiti, G.; Chandra Roy, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 403-404.
247. Mandal, P. K.; Maiti, G.; Chandra Roy, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2829-2834.
248. Chandra Roy, S.; Rana, K. K.; Guin, C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3242-3248.
249. Nakai, K.; Kamoshita, M.; Doi, T.; Yamada, H.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7855-7857.
250. Haruo, Y.; Hasegawa, T.; Tanaka, H.; Takahashi, T. *Synlett* **2001**, 1935-1937.
251. Fernandez-Mateos, A.; Martin de la Nava, E.; Pascual Coca, G.; Ramos Silvo, A.; Rubio Gonzalez, R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607-609.
252. Hoechst-Aktiengesellschaft. In *1-aryloxy-2,3-époxy-propanes*; Brevet n° 77 15887: République Fédérale d'Allemagne, 1977.
253. Erickson, K. L.; Markstein, J.; Kim, K. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1024-1030.
254. Bettach, N.; Le Bigot, Y.; Mouloungui, Z.; Delmas, M.; Gaset, A. *Synth. Comm.* **1992**, *22*, 513-518.
255. Kauffmann, T.; Möller, T.; Rennefeld, H.; Welke, S.; Wieschollek, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 348-350.
256. Gong, Y.-D.; Najdi, S.; Olmstead, M. M.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3081-3086.
257. Ciganek, E. *Synthesis* **1995**, 1311-1314.
258. Kampmeier, J. A.; Harris, S. H.; Mergelsberg, I. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 621-625.
259. Ashby, E. C.; Coleman, D.; Gamasa, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4079-4085.
260. Johnson, D. K.; Ciavarri, J. P.; Ishmael, F. T.; Schillinger, K. J.; van Geel, T. A. P.; Stratton, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8565-8568.
261. Böhm, V. P. W.; Weskamp, T.; Gstöttmayr, C. W. K.; Hermann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1602-1604.
262. Knight, J.; Parsons, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 189-190.
263. Fouquet, E.; Rodriguez, A. L. *Synlett* **1998**, 1323-1324.

- 264. Dauban, P.; Sanière, L.; Tarrade, A.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707-7708.
- 265. Taylor, M. D.; Grant, L. R. *J. Med. Chem.* **1955**, *32*, 39-39.
- 266. Fogal, E.; Forzato, C.; Nitti, P.; Pitacco, G.; Valentin, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2599-2614.
- 267. Forzato, C.; Nitti, P.; Pitacco, G.; Valentin, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1243-1254.
- 268. Meddour, A.; Canet, I.; Loewenstein, A.; Péchiné, J. M.; Courtieu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9652-9656.
- 269. Canet, J.-L.; Canet, I.; Courtieu, J.; Da Silva, S.; Gelas, J.; Troin, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9035-9037.
- 270. Meddour, A.; Loewenstein, A.; Péchiné, J.-M.; Courtieu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 485-494.
- 271. Stadler, H.; Wichmann, J.; Sleight, A. J.; Bös, M. *Chimia* **2000**, *54*, 669-671.
- 272. Cannon, J. G.; Lee, T.; Hsu, F.-L. *Journal of Medicinal Chemistry* **1980**, *23*, 502-505.
- 273. Martin, A. R.; Paradkar, V.; Peng, G. W. *Journal of Medicinal Chemistry* **1980**, *23*, 865-873.