

Université de Montréal

**Synthèse de 4,4'-Biacridans Chiraux et leur Utilisation comme
Photocatalyseurs pour la Réduction d'Halogénures Tertiaires**

Par

Élise Rioux

Département de Chimie

Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiæ Doctor (Ph.D.)
en chimie

Octobre 2001

©Élise Rioux 2001



QD

3

U54

2002

v. 018

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

**Synthèse de 4,4'-Biacridans Chiraux et leur Utilisation comme
Photocatalyseurs pour la Réduction d'Halogénures Tertiaires**

Présenté par

Élise Rioux

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Professeur James D. Wuest	Président-rapporteur
Professeur Richard Giasson	Directeur de recherche
Professeur Hélène Lebel	Membre du jury
Professeur Claude Spino	Examineur externe
Professeur <i>Richard Leonelli</i>	Représentant du Doyen

Thèse acceptée le :

Résumé

Cette thèse porte sur la synthèse de photocatalyseurs chiraux énanti enrichis, les 4,4'-biacridans, ainsi que leur utilisation dans la photoréduction de composés halogénés tertiaires. Tout d'abord, une voie de synthèse a été développée pour obtenir un premier photocatalyseur, le 3,3',10,10'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine. Les étapes clés de cette synthèse comprennent la préparation et la résolution des atropisomères de l'intermédiaire 2,2'-diamino-6,6'-diméthylbiphényle par formation de sels diastéréomériques avec l'acide tartrique. Les énantiomères du photocatalyseur chiral, le 3,3',10,10'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine, ont été préparés à partir des énantiomères correspondants de l'intermédiaire pour être isolés dans des puretés énantiomériques de 92 à 97 % ee.

Une version améliorée du premier photocatalyseur a été développée sous la forme du composé 1,1',3,3',10,10'-hexaméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine pour tenter d'obtenir une stéréosélectivité supérieure lors du transfert d'hydrogène au radical prochiral. La même approche synthétique a été utilisée pour le développement de ce deuxième photocatalyseur racémique. Cette approche synthétique viable implique maintenant l'intermédiaire 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle. La résolution des atropisomères de cet intermédiaire, ainsi que d'autres intermédiaires avancés, a été tentée sans succès par la formation de sels diastéréomériques formés avec différents acides chiraux.

Une toute nouvelle approche synthétique a donc été développée pour la préparation de l'intermédiaire 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle énanti enrichi. L'approche synthétique implique un couplage asymétrique d'Ullmann impliquant des oxazolines chirales comme auxiliaires chiraux. La résolution des diastéréoisomères obtenus suite au couplage permet la préparation des atropisomères du deuxième photocatalyseur énanti enrichi dans des puretés énantiomériques de 80 à 95 % ee.

La méthodologie de photoréduction de composés halogénés tertiaires utilisant les deux versions des photocatalyseurs est également présentée dans cet ouvrage. Tout d'abord, les réactions non-catalytiques indésirables ont été minimisées avec un premier substrat halogéné, l' α -bromo- α -méthyl- γ -butyrolactone. Le système photocatalytique racémique s'est avéré très efficace et très propre. Par contre, aucune sélectivité de photoréduction n'a été obtenue. Un meilleur substrat halogéné, le 2-bromo-2-phénylpropanoate de méthyle, a été utilisé, sans succès, pour tenter d'obtenir de meilleures stéréosélectivités de photoréduction. Un troisième substrat, le 2-bromo-3,3-diméthyl-2-phénylbutanoate de méthyle, a été utilisé avec le deuxième photocatalyseur. Cette deuxième version de photocatalyseur s'est avérée tout aussi efficace que la première. Par contre, aucune sélectivité de photoréduction n'est observé. Finalement, différentes hypothèses sont apportées pour expliquer les insuccès de la réduction photocatalytique asymétrique.

Mots clés : 4,4'-Biacridans, photocatalyseurs, réduction, halogénures tertiaires.

Abstract

This thesis focuses on the synthesis of enantioenriched chiral photocatalysts, the 4,4'-biacridans, and their use for the photoreduction of tertiary halides. In the first part, a synthetic approach was developed to obtain the first photocatalyst, 3,3',10,10'-tetramethyl-9,9',10,10'-tetrahydro-4,4'-biacridine. The key step of this synthesis was the preparation of a synthetic intermediate, 2,2'-diamino-6,6'-dimethylbiphenyl and the resolution of its atropisomers by the formation of diastereomeric salts with enantiopure tartaric acid. Both enantiomers of the chiral photocatalyst were prepared from the corresponding enantiomers of this intermediate and obtained in 92 to 97 % ee.

An improved version of the first photocatalyst was developed in the hope of obtaining a higher stereoselectivity in the hydrogen transfer step to the prochiral radical. The same synthetic approach was used to prepare the second photocatalyst, 1,1',3,3',10,10'-hexamethyl-9,9',10,10'-tetrahydro-4,4'-biacridine in its racemic form. Once again, this practical synthesis involves, a chiral diamine, 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tetramethylbiphenyl. The resolution of this intermediate and other advanced intermediates by the formation of diastereomeric salts with different chiral acids was attempted, unfortunately without success.

Consequently, a novel synthetic approach was developed in order to isolate the enantioenriched 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tetramethylbiphenyl. This synthetic approach is based on the isolation of diastereoisomers obtained from an asymmetric Ullmann coupling using chiral oxazolines as chiral auxiliaries. The subsequent transformation of the separated diastereoisomers gave us access to the enantiomers of the second chiral photocatalyst with 80 to 92 % ee.

The methodology for the photoreduction of tertiary halides using both versions of the chiral photocatalysts is also presented in this work. First, the undesirable non-catalysed reactions were minimised using α -bromo- α -methyl- γ -butyrolactone as substrate. The photocatalytic system in racemic form found to be efficient, as no undesired product was found in the reaction mixture. A better substrate, methyl 2-bromo-2-phenylpropanoate, was used in an attempt to carry out an asymmetric photocatalytic reduction. Unfortunately, no selectivity was observed. Finally, a third substrate, methyl 2-bromo-3,3-dimethyl-2-phenylbutanoate, was also reduced using the second version of the chiral photocatalyst. While efficient photoreduction was once again achieved, no selectivity was observed. In a discussion of our results, various hypotheses are put forward to explain the lack of selectivity of the hydrogen transfer step to a prochiral radical.

Keywords: 4,4'-biacridans, photocatalysts, reduction, tertiary halides

Table des matières

Sommaire	iii
Table des matières	v
Liste des figures	xxiii
Liste des schémas	xxvi
Liste de tableaux	xxviii
Liste des sigles et abréviations	xxix
Remerciements	xxxii
Dédicace	xxxii
Partie théorique	1
Chapitre 1. Introduction	2
1.1. Les processus radicalaires	3
1.1.1. Génération de radicaux.	4
1.1.2. Types de réactions radicalaires	4
1.2. Les réactions photochimiques	5
1.2.1. L'état fondamental et les états excités	5
1.2.1.1. Les processus photophysiques	7
1.2.1.1.1. Excitation d'une molécule.....	7
1.2.1.1.2. Le retour à l'état fondamental	8

1.2.2. Les réactions chimiques des états excités	10
1.3. Le transfert photoinduit d'électron.....	11
1.3.1. Les aspects énergétiques d'un transfert d'un électron	11
1.3.2. Le transfert d'un électron.....	14
1.3.3. La réactivité des paires de radicaux-ions	15
1.4. Les réactions radicalaires stéréosélectives	16
1.4.1. Les réactions radicalaires diastéréosélectives	18
1.4.2. Les réactions radicalaires énantiosélectives.....	19
1.4.2.1. Contrôle par complexation de substrats.....	20
1.4.2.2. Contrôle par un réactif chiral.	22
1.5. Les réactions photocatalytiques.....	26
1.5.1. La réduction photocatalytique.....	26
1.5.2. Le système photocatalytique $\text{NaBH}_4 / \text{AcrH}_2$ pour des cyclisations radicalaires.....	28
1.5.3. Les réactions photocatalytiques asymétriques.	34
1.6. Les réductions photocatalytiques asymétriques	36
1.6.1. Le design de biacridines chirales	37
1.6.2. Voies de synthèse proposées pour les 1,1'-biacridines.....	39

Chapitre 2. Design et développement du photocatalyseur 3,3',10,10'- tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine.....	43
2.1. Introduction	44
2.2. Design par modélisation moléculaire.....	44
2.2.1. Les composés dérivés de la 1,1'-biacridine	45
2.2.2. Les composés dérivés de la 4,4'-biacridine	47
2.3. Analyse rétrosynthétique.....	49
2.4. Synthèse du précurseur 2,2'-diamino-6,6'-diméthylbiphényle (<i>R/S</i>)- 49	52
2.5. Résolution des atropisomères (<i>R</i>)- 49 et (<i>S</i>)- 49	57
2.5.1. Résolution physique du diamine (<i>R/S</i>)- 49	58
2.5.2. Analyse des excès énantiomériques du diamine 49	59
2.5.2.1. Analyse de (<i>R</i>)- 49 et (<i>S</i>)- 49 par HPLC.....	59
2.5.2.2. Analyse de (<i>R</i>)- 49 et (<i>S</i>)- 49 par RMN1H suite à la formation de sels diastéréomériques.....	60
2.5.3. Configuration absolue du diamine (<i>R/S</i>)- 49	62
2.6. Synthèse des photocatalyseurs 48 énatioenrichis.....	64
2.6.1. Synthèse de (<i>R/S</i>)-2,2'-bis(2-carboxyphénylamino)- 4,4'-diméthylbiphényle (50)	64

2.6.2. Synthèse de la (<i>R/S</i>)-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine (65).....	68
2.6.3. Synthèse du photocatalyseur (<i>R/S</i>)- 48	72
2.6.3.1. Détermination de la pureté énantiomérique du photocatalyseur (<i>R</i>)- 48 et (<i>S</i>)- 48	74
2.6.3.2. Configuration absolue du photocatalyseur (<i>R</i>)- 48 et (<i>S</i>)- 48	75
2.7. Conclusions	75

Chapitre 3. Design et développement du photocatalyseur

1,1',3,3',10,10'-hexaméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine .76

3.1. Introduction	77
3.2. Design par modélisation moléculaire.....	77
3.2.1. Modification apportée au photocatalyseur (<i>R/S</i>)- 48	79
3.3. Analyse rétrosynthétique.....	81
3.4. Synthèse du précurseur 2,2'-diamino- 4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (<i>R/S</i>)- 69	84
3.5. Développement de la méthodologie de résolution des atropisomères du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (<i>R/S</i>)- 69	87

3.5.1. Résolution physique des atropisomères	
du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (<i>R/S</i>)-69.....	87
3.6. Synthèse de la 4,4'-biacridine (<i>R/S</i>)-77.	97
3.6.1. Synthèse de (<i>R/S</i>)-2,2'-bis(2-carboxyphénylamino)-	
4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (<i>R/S</i>)-70.....	97
3.6.2. Synthèse de la 1,1',3,3'-tétraméthyl-	
9,9,10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine (<i>R/S</i>)-79.....	97
3.7. Résolution des atropisomères	
de la 1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine (<i>R/S</i>)-80.	101
3.8. Synthèse du photocatalyseur (<i>R/S</i>)-68.	104
3.8.1. Structure cristallographique de (<i>R/S</i>)-48	106
3.9. Conclusions	108

Chapitre 4. Résolution des atropisomères du 2,2'-diamino-4,4',6,6'- tétraméthylbiphényle108

4.1. Introduction	110
-------------------------	-----

4.2. Formation de diastéréoisomères avec le diamine (<i>R/S</i>)-69	
et différents auxiliaires chiraux.	111
4.2.1. Synthèse du <i>N,N'</i> -bis(10-(1 <i>S</i>)-camphorsulfonyl)-	
2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (82)	112
4.2.2. Synthèse du <i>N,N'</i> -bis((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-menthoxy-carbonyl)-	
2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (85)	113
4.2.3. Synthèse du 2,2'-bis(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> -diméthoxy-2,5-dioxo-	
pyrrolidin-1-yl)-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (87).....	114
4.3. Synthèse de diastéréoisomères par couplage asymétrique d'Ullmann	
de succinimides chiraux.	116
4.3.1. Nouvelle approche synthétique pour l'utilisation	
de succinimides chiraux comme auxiliaires chiraux.....	116
4.3.2. Synthèse de la 2-bromo-3,5-diméthylaniline (88).	118
4.3.3. Synthèses des auxiliaires chiraux de type succinimide.....	119
4.3.3.1. Synthèse du 1-(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> -diacétoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-	
2-bromo-3,5-diméthylbenzène (92)	119
4.3.3.2. Synthèse du 1-(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> -diméthoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-	
2-bromo-3,5-diméthylbenzène (93)	120
4.3.4. Tentatives de couplage des composés halogénés comportant	
des succinimides comme auxiliaires chiraux	121

4.4. Nouvelle voie synthétique de couplage asymétrique d'Ullmann	
utilisant des oxazolines comme auxiliaires chiraux.	124
4.4.1. Nouvelle voie de synthèse pour la préparation	
des atropisomères de la diamine 69	125
4.4.2. Voies de synthèses de la bromo oxazoline 95	126
4.4.2.1. Synthèse de l'oxazoline 100	127
4.4.2.2. Tentatives d'halogénéation de l'oxazoline 100	127
4.4.2.3. Oxydation du bromomésitylène 101 pour synthétiser	
l'acide 2-bromo-3,5-diméthylbenzoïque 102	128
4.4.2.4. Halogénéation de l'acide 3,5-diméthylbenzoïque 99	129
4.4.2.5. Synthèse de la bromo oxazoline 95	130
4.4.3. Couplage asymétrique d'Ullmann de la bromo oxazoline 95	131
4.4.4. Clivage de l'auxiliaire chiral.	133
4.4.4.1. Éthanololyse de l'unité oxazoline.	133
4.4.4.2. Clivage des oxazolines pour isoler le diacide 98	134
4.4.5. Formation du diamide 104	135
4.4.6. Réarrangement de Hofmann du diamide 104 en diamine 69	136
4.4.6.1. Développement de la méthode d'analyse des excès énantiomériques	
des atropisomères (<i>R</i>)- 69 et (<i>S</i>)- 69 par RMN ¹ H.....	138
4.4.6.2. Développement de la méthode d'analyse des excès énantiomériques	
des atropisomères (<i>R</i>)- 69 et (<i>S</i>)- 69 par HPLC.....	141
4.4.6.3. La configuration absolue des atropisomères (<i>R</i>)- 69 et (<i>S</i>)- 69	142
4.5. Synthèse des atropisomères du photocatalyseur 68 énantiioenrichi.....	143
4.5.1. Synthèse des atropisomères du diacide 70	143

4.5.2. Synthèse des atropisomères du photocatalyseur 68	144
4.5.2.1. Détermination de la pureté énantiomérique des atropisomères du photocatalyseur 68 énantioenrichi par HPLC	145
4.5.2.2. Configuration absolue des atropisomère du photocatalyseur 68 . .	146
4.6. Conclusions	147
Chapitre 5. Développement de la méthodologie de photoréduction de composés halogénés tertiaires.....	148
5.1. Introduction	149
5.2. Développement de la méthodologie de photoréduction de la α -bromo- α -méthyl- γ -butyrolactone (109).....	150
5.2.1. Minimisation des réactions non-photocatalytiques.....	150
5.2.2. Réduction photocatalytique de la α -bromo- α -méthyl- γ -butyrolactone (109) en présence de cyanoborohydrure de sodium et du photocatalyseur 48 racémique.....	155
5.2.3. Tentatives de réduction photocatalytique asymétrique de la α -bromo- α -méthyl- γ -butyrolactone (109) en présence de cyanoborohydrure de sodium et du photocatalyseur (R)- 48	157

5.3. Développement de la méthodologie de photoréduction	
du 2-bromo-2-phénylpropanoate de méthyle (115).....	161
5.3.1. Synthèse du 2-bromo-2-phénylpropanoate de méthyle (115).....	161
5.3.2. Réduction photocatalytique du 2-bromo-2-phénylpropanoate	
de méthyle (115) en présence de cyanoborohydrure de sodium et du	
photocatalyseur 48 racémique.....	164
5.3.3. Tentatives de réduction photocatalytique asymétrique du	
2-bromo-2-phénylpropanoate de méthyle (115) en présence de	
cyanoborohydrure de sodium et du photocatalyseur (S)- 48	165
5.4. Tentatives de photoréduction asymétrique d'un substrat halogéné	
plus adéquat avec une version améliorée du photocatalyseur.	167
5.4.1. Synthèse du 2-bromo-3,3-diméthyl-2-phénylbutanoate	
de méthyle (13)	167
5.4.1.1. Voies de synthèse de l'acide 3,3-diméthyl-	
2-phénylbutanoïque (122).....	168
5.4.1.2. Halogénéation du 3,3-diméthyl-	
2-phénylbutanoate de méthyle (15)	173
5.4.2. Réduction photocatalytique du 2-bromo-3,3-diméthyl-2-phénylbutanoate	
de méthyle (13) en présence de cyanoborohydrure de sodium et	
du photocatalyseur 68 racémique.....	174
5.4.3. Tentatives de réduction photocatalytique asymétrique du	
2-bromo-3,3-diméthyl-2-phénylbutanoate de méthyle (13) en présence	
de cyanoborohydrure de sodium et du photocatalyseur (R)- 68	176

5.5. Hypothèses de la non-sélectivité du transfert d'hydrogène sur les radicaux prochiraux.....	178
5.6. Conclusions	180
Chapitre 6. Conclusions Générales.....	182
6.1. Design de photocatalyseurs chiraux	183
6.1.1. Voie de synthèse du premier photocatalyseur chiral 3,3',10,10'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine (48)	183
6.1.2. Modification apportée au photocatalyseur 48	184
6.1.3. Développement d'une voie de synthèse asymétrique pour la préparation des atropisomères du photocatalyseur 68	186
6.2. Développement de la méthodologie de photoréduction d'halogénures tertiaires.	187
Partie expérimentale	189
Chapitre 7. Notes générales sur la partie expérimentale.....	190
7.1. Introduction	191

7.1.1. Points de fusion.....	191
7.1.2. Pouvoirs rotatoires	191
7.1.3. Spectroscopie infrarouge.....	192
7.1.4. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.	192
7.1.5. Spectrométrie de masse.....	193
7.2. Chromatographie.....	193
7.2.1. Chromatographie sur couche mince.....	193
7.2.2. Chromatographie sur colonne	194
7.2.3. Chromatographie liquide à haute performance (HPLC).	194
7.3. Réactions sous atmosphère inerte.....	195
7.3.1. Solvants anhydres.....	195
7.3.1.1. Solvants distillés sur sodium en présence de benzophénone ou sur hydrure de calcium.	195
7.3.1.1.1. N,N-Diméthylformamide	196
7.3.1.2. Solvant distillé par azéotrope.....	196
7.3.1.2.1. Butane-1,3-diol.....	196
7.4. Purification des réactifs	196
7.4.1. Poudre de cuivre.....	196
7.4.2. Chlorure de cuivre (I).....	197
7.4.3. Sulfate de diméthyle.....	197
7.4.4. N-Éthylmorpholine	198

Chapitre 8. Préparation du photocatalyseur

3,3',10,10'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine.....	198
8.1. Synthèse des intermédiaires de type biphényle.....	199
8.1.1. Préparation du 2-amino-3-nitrotoluène (53).....	199
8.1.2. Préparation du 2-iodo-3-nitrotoluène (55a).....	200
8.1.3. Préparation du 2,2'-diméthyl-6,6'-dinitrobiphényle ((R/S)- 56).....	201
8.1.4. Préparation du 2,2'-diamino-6,6'-diméthylbiphényle ((R/S)- 49).....	202
8.1.5. Préparation du 2,2'-bis(2-carboxyphénylamino)- 4,4'-diméthylbiphényle ((R/S)- 50).....	203
8.1.5.1. Préparation du (<i>R</i>)-(-)-2,2'-bis(2-carboxyphénylamino)- 4,4'-diméthylbiphényle ((R)- 50).....	205
8.1.5.2. Préparation du (<i>S</i>)-(+)-2,2'-bis(2-carboxyphénylamino)- 4,4'-diméthylbiphényle ((S)- 50).....	205
8.2. Synthèse des dérivés de type 4,4'-biacridine	206
8.2.1. Préparation de la 3,3'-diméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro- 4,4'-biacridine ((R/S)- 65)	206
8.2.1.1. Préparation de la (<i>R</i>)-3,3'-diméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro- 4,4'-biacridine ((R)- 65).....	207
8.2.1.2. Préparation de la (<i>S</i>)-3,3'-diméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro- 4,4'-biacridine ((S)- 65).....	208
8.2.2. Préparation de la 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine ((R/S)- 66).....	208

8.2.3. Préparation de la 3,3',10,10'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine ((<i>R/S</i>)-48)	210
8.2.3.1. Préparation de la (<i>R</i>)-3,3',10,10'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine ((<i>R</i>)-48)	211
8.2.3.2. Préparation de la (<i>S</i>)-3,3',10,10'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine ((<i>S</i>)-48)	212

Chapitre 9. Préparation du photocatalyseur 1,1',3,3',10,10'-hexaméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine.....213

9.1 Synthèse des intermédiaires de type biphényle	214
9.1.1. Préparation du 2,4-diméthyl-6-nitroaniline (73)	214
9.1.2. Préparation du 1,5-diméthyl-2-iodo-3-nitrobenzène (71a)	215
9.1.3. Préparation du 1-bromo-2,4-diméthyl-6-nitrobenzène (71b)	216
9.1.4. Préparation du 2,2',4,4'-tétraméthyl-6,6'-dinitrobiphényle ((<i>R/S</i>)-74)	217
9.1.5. Préparation du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle ((<i>R/S</i>)-69)	218
9.1.6. Préparation du 2,2'-bis(2-carboxyphénylamino)-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle ((<i>R/S</i>)-70).	219
9.1.6.1. Préparation du (<i>R</i>)-2,2'-bis(2-carboxyphénylamino)-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle ((<i>R</i>)-70).	220
9.1.6.2. Préparation du (<i>S</i>)-2,2'-bis(2-carboxyphénylamino)-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle ((<i>S</i>)-70).	221

9.2. Synthèse des dérivés de type 1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine.....	221
9.2.1. Préparation de la 1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine ((<i>R/S</i>)- 80).....	221
9.2.2. Préparation du 1,1',3,3'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro- 4,4'-biacridine ((<i>R/S</i>)- 79)	223
9.2.3. Préparation de la 1,1',3,3',10,10'-hexaméthyl- 9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine ((<i>R/S</i>)- 68).....	224
9.2.3.1 Préparation de la (<i>R</i>)-1,1',3,3',10,10'-hexaméthyl- 9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine ((<i>R</i>)- 68).....	225
9.2.3.2 Préparation de la (<i>S</i>)-1,1',3,3',10,10'-hexaméthyl- 9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine ((<i>S</i>)- 68)	226

Chapitre 10. Résolution des intermédiaires de synthèse de la 1,1',3,3',10,10'-hexaméthyl-9,9',10,10'- tétrahydro-4,4'-biacridine227

10.1. Résolution des intermédiaires de synthèse par formation de sels diastéréomériques.	228
10.1.1. Formation de sels diastéréomériques avec le (<i>R/S</i>)-2,2'-diamino- 4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) et des acides chiraux.....	228
10.1.2. Développement d'une méthode d'analyse des énantiomères du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) par RMN ¹ H.....	229

10.1.2.1. Développement d'une méthode d'analyse des énantiomères du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) avec l'acide (<i>R,R</i>)-tartrique (57).....	230
10.1.2.2. Développement d'une méthode d'analyse des énantiomères du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) avec l'acide (<i>S</i>)-malique (75).	231
10.1.2.3. Développement d'une méthode d'analyse des énantiomères du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) avec l'acide (<i>S</i>)-mandélique (76).	231
10.1.2.4. Développement d'une méthode d'analyse des énantiomères du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) avec l'acide 10-(<i>1S</i>)-camphorsulfonique (77).....	232
10.1.2.5. Développement d'une méthode d'analyse des énantiomères du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) avec l'acide (<i>R</i>)-1,1'-binahthyl-2,2'-diylhydrogène phosphate (58)...	233
10.1.3. Formation de sels diastéréomériques avec la (<i>R/S</i>)-1,1',3,3'-tétraméthyl- 4,4'-biacridine (80) et des acides chiraux.	235
10.1.4. Développement d'une méthode d'analyse des énantiomères de la 1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine (80) et des acides chiraux.....	235
10.1.4.1. Développement d'une méthode d'analyse des énantiomères de la 1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine (80) avec l'acide (<i>R,R</i>)-tartrique (57).....	236
IV.1.4.2. Développement d'une méthode d'analyse des énantiomères de la 1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine (80) avec l'acide (<i>S</i>)-mandélique (76).	237

10.1.4.3. Développement d'une méthode d'analyse des énantiomères de la 1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine (80) avec l'acide 10-(1 <i>S</i>)-camphorsulfonique (77).....	237
10.1.4.4. Développement d'une méthode d'analyse des énantiomères de la 1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine (80) avec l'acide (<i>R</i>)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogène phosphate (58). 238	238
10.2. Formation de diastéréoisomères avec le (<i>R/S</i>)-2,2'-diamino- 4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69)	239
10.2.1. Préparation du <i>N,N'</i> -bis(10-(1 <i>S</i>)-camphorsulfonyl)- 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (82).	239
10.2.2. Préparation du <i>N,N'</i> -bis ((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-menthoxycarbonyl)-2,2'-diamino- 4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (85).	241

Chapitre 11. Approches asymétriques pour la préparation du

2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle243

11.1. Approche du succinimide.....	244
11.1.1. Préparation de 2-bromo-3,5-diméthylaniline (88)	244
11.1.2. Préparation de 1-(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> -diacétoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-2-bromo- 3,5-diméthylbenzène (92)	245
11.1.3. Préparation du <i>O,O</i> -diméthyltartrate de diméthyle (138).	246
11.1.4. Préparation de l'acide L- <i>O,O</i> -diméthyltartrique (86)	247
11.1.5. Préparation de 1-(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> -diméthoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-2-bromo- 3,5-diméthylbenzène (93)	248

11.2. Approche oxazoline.....	250
11.2.1. Préparation de l'acide 2-bromo-3,5-diméthylbenzoïque (102).....	250
11.2.2. Préparation de 2-(2-bromo-3,5-diméthylphényl)-4 <i>S</i> -isopropyl-4,5-dihydro-oxazole.....	251
11.2.3. Couplage asymétrique d'Ullmann. Préparation des diastéréoisomères 2,2'- <i>bis</i> -(4 <i>S</i> -isopropyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)]-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (96 et 97).....	253
11.2.4. Préparation de l'acide 4,4',6,6'-tétraméthylbiphényl-2,2'-dicarboxylique (98) énantiorenrichi.....	255
11.2.5. Préparation du 4,4',6,6'-tétraméthylbiphényl-2,2'-dicarbamide (104) énantiorenrichi.....	257
11.2.6. Préparation du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) énantiorenrichi.	259

Chapitre 12. Synthèse d'halogénures tertiaires et leurs

réductions photocatalytiques.....261

12.1. Synthèse de composés halogénés tertiaires.....	262
12.1.1. Préparation du 2-bromo-2- phénylpropanoate de méthyle (115).....	262
12.1.2. Préparation de l'ester 2- phénylpropanoate de méthyle (116)	263
12.1.3. Synthèse du 2-bromo-2-phényl-3,3-diméthylbutanoate de méthyle (13)	265

12.1.3.1. Préparation de l'acide 2-phényl-3,3-diméthylbutyrique (122) ..	265
12.1.3.2. Préparation de l'ester 2-phényl-3,3-diméthylbutanoate de méthyle (15)	266
12.1.3.3. Préparation du 2-bromo-2-phényl-3,3-diméthylbutanoate de méthyle (13)	268
12.2. Développement de la méthodologie de photoréduction.	269
12.2.1. Description du montage utilisé pour les irradiations.....	269
12.2.2. Photoréduction de composés halogénés tertiaires.	270
12.2.2.1. Photoréduction de la 2-bromo-2-méthylbutyrolactone (109)	270
12.2.2.2. Photoréduction du 2-bromo-2- phénylpropanoate de méthyle (115)	273
12.2.2.3. Photoréduction de l'ester 2-bromo-2-phényl- 3,3-diméthylbutanoate de méthyle (13)	275
Références	277
Annexes.....	xxiii

Liste des figures

Figure 1.1. Le diagramme de Jablonski modifié démontrant les transitions électroniques	8
Figure 1.2. Faisabilité du transfert d'électron par excitation photochimique.....	11
Figure 1.3. Faisabilité du transfert d'électron en terme de potentiels redox.	13
Figure 1.4. Formation de paire de radicaux-ions.....	14
Figure 1.5. Réactivité de radicaux-ions	15
Figure 1.6. Réduction stéréosélective d'halogénures tertiaires	17
Figure 1.7. État de transition proposé pour le transfert énantiosélectif d'un atome d'hydrogène vers un radical prochiral	25
Figure 1.8. Mécanisme proposé pour la réduction photocatalytique de biphényles chlorés	27
Figure 1.9. Spectres UV-visibles de AcrH ₂ (18) et AcrH ⁺ (23)	31
Figure 1.8. Photocatalyseur chiral, Δ -[Ru(memcpy) ₃] ²⁺ (30)	34
Figure 1.9. Couplage oxydatif énantiosélectif de binaphthols avec le photocatalyseur Ru(II), (30).....	35
Figure 1.10. Les composés 1,1'-biacridines 35	37
Figure 1.11. Système photocatalytique asymétrique proposé pour la réduction énantiosélective d'halogénures tertiaires.	38
Figure 1.12. Les composés 4,4'-biacridines 46	42
Figure 2.1. Minima conformationnels pour la 1,1'-biacridine 47	46
Figure 2.2. Minima conformationnels pour la 4,4'-biacridine 48	48

Figure 2.3. Quelques composés biphényles.....	49
Figure 2.4. Chromatogrammes du diamine 49	59
Figure 2.5. Spectres RMN ¹ H du diamine 49 résolu par formation des sels diastéréomériques avec l'acide ⁵⁸	61
Figure 2.6. Structure de (<i>S</i>)- 59	63
Figure 2.7. Chromatogrammes du composé 48	74
Figure 3.1. Représentation du photocatalyseur 4,4'-biacridine 48 dans le plan d'une unité acridine.....	78
Figure 3.2. Représentation du nouveau photocatalyseur 68	79
Figure 3.3. Conformères de plus basses énergies du photocatalyseur 68	80
Figure 3.4. Spectres RMN ¹ H des sels de tartrate démontrant la cristallisation sélective du diamine (<i>R/S</i>)- 69	89
Figure 3.5. Spectres RMN ¹ H des cristallisations des sels diastéréomériques formées avec l'acide malique (<i>S</i>)- 75 démontrant la cristallisation sélective du diamine (<i>R/S</i>)- 69	92
Figure 3.6. Spectres RMN ¹ H des cristallisations des sels diastéréomériques formées avec l'acide mandélique (<i>S</i>)- 76 démontrant la cristallisation sélective du diamine (<i>R/S</i>)- 69	93
Figure 3.7. Spectres RMN ¹ H biacridine (<i>R/S</i>)- 80 avec l'acide (<i>R</i>)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogène phosphate 58	104
Figure 3.8. Structure cristallographique du photocatalyseur (<i>R/S</i>)- 68	107
Figure 4.1. Modélisation moléculaire du diastéréoisomère 87	123
Figure 4.2. Analyse du diamine 69 par RMN ¹ H avec l'acide (<i>R</i>)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogène phosphate (58).....	140

Figure 4.3. Résolution des atropisomères du diamine 69 par RMN ¹ H 600 MHz avec l'acide (<i>R</i>)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogène phosphate (58) ..	141
Figure 4.4. Chromatogrammes du diamine 69 racémique et énantioenrichi.....	142
Figure 4.5. Chromatogrammes des atropisomères du photocatalyseur 68	145
Figure 5.1. Structure des butyrolactones 109 et 110	149
Figure 5.2. Réduction non-photocatalytique de la butyrolactone 109 en fonction du nombre d'équivalents de cyanoborohydrure de sodium.....	154
Figure 5.3. Évolution de la réduction photocatalytique de la butyrolactone 109 en fonction du temps d'irradiation.	156
Figure 5.4. Spectres RMN ¹ H des butyrolactones 109 et 110 ainsi que le mélange réactionnel après la réduction photocatalytique de la butyrolactone 109	158
Figure 5.5. Système photocatalytique de la réduction de la butyrolactone 109 en présence du photocatalyseur (<i>R</i>)- 48	160
Figure 5.6. Système photocatalytique de la réduction de l'halogénure 13 en présence du photocatalyseur (<i>R</i>)- 68	177
Figure 5.7. Formation d'anion par doubles transferts d'électrons photoinduits.....	179
Figure 10.1. Acides chiraux utilisés pour la résolution du diamine 69	229
Figure 12.1. Montage pour les réactions de photoréduction	270

Liste des schémas

Schéma 1.1.	Réductions radicalaires diastéréosélectives.....	19
Schéma 1.2.	Réduction radicalaire énantiosélective par complexation avec un agent chiral.....	21
Schéma 1.3.	Réduction radicalaire énantiosélective à l'aide d'hydrures d'étain chiraux.....	23
Schéma 1.4.	Réduction radicalaire énantiosélective catalytique à l'aide d'hydrures d'étain chiraux.....	24
Schéma 1.5.	Réduction photocatalytique de biphényles chlorés	26
Schéma 1.6.	Photoréduction d'halogénures avec le borohydrure de sodium.	32
Schéma 1.7.	Approche synthétique de 1,1'-biacridines par couplage organométallique.....	40
Schéma 1.8.	Approche synthétique par couplage intramoléculaire de pont éther silylé	41
Schéma 2.1.	Analyse rétrosynthétique du 3,3',10,10'-tétraméthyl-9,9',10,10'- tétrahydro-4,4'-biacridine (48)	51
Schéma 2.2.	Formation des sels diastéréomériques analysables par RMN ¹ H.....	60
Schéma 2.3.	Préparation des atropisomères (<i>R</i>)- 59 et (<i>S</i>)- 59	62
Schéma 3.1.	Analyse rétrosynthétique du photocatalyseur 1,1',3,3',10,10'- hexaméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine (68).....	82
Schéma 3.2.	Formation de sels de tartrate avec le diamine 69	87

Schéma 3.3. Équilibre dynamique de la formation des sels diastéréomériques avec le diamine 69	94
Schéma 3.4. Équilibre dynamique de la formation des sels diastéréomériques avec la biacridine (<i>R/S</i>)- 80	102
Schéma 4.1. Formation de diastéréoisomères avec la diamine (<i>R/S</i>)- 69 et différents auxiliaires chiraux	111
Schéma 4.2. Analyse rétrosynthétique pour la synthèse des atropisomères de la diamine 69 à l'aide de succinimides chiraux	117
Schéma 4.3. Réduction du composé iodé 71a menant au composé 90	118
Schéma 4.4. Analyse rétrosynthétique pour la préparation des atropisomères (<i>R</i>)- 69 et (<i>S</i>)- 69 via la séparation des diastéréoisomères 96 et 97	126
Schéma 5.1. Halogénéation de l'acide 118 en présence de NBS et HBr concentré	163
Schéma 5.2. Élimination de l'halogénure 115	166
Schéma 5.3. Préparation de l'acide 122 par la méthode de Yao <i>et al.</i>	170
Schéma 5.4. Dimérisation de l'oxyde de nitrile 127	171
Schéma 5.5. Tentatives de réduction du dimère 128	171

Liste des tableaux

Tableau 1.1.	Réduction énantiosélective du bromoester 13	23
Tableau 1.2.	Rendement de cyclisation radicalaire avec le système AcrH ₂ / NaBH ₄	28
Tableau 1.3.	Rendements de cyclisation vs réduction avec 1 éq. de AcrH ₂ (18)	29
Tableau 1.4.	Rendements de cyclisation radicalaire selon l'hydrure	32
Tableau 3.1.	Solubilités des sel diastéréomériques formés avec le diamine 69 et des acides chiraux	90
Tableau 5.1.	Minimisation de la réduction non-photocatalytique de la α -bromo- α -méthyl- γ -butyrolactone (109)	151

Liste des sigles et abréviations

Ac	Acétyle
AcrH ⁺	10-Méthylacridinium
AcrH ^{•+}	Radical 10-méthylacridinium
AcrH ₂	10-Méthyl-9,10-dihydroacridine
ADN	Acide désoxyribonucléique
AE	Affinité électronique
AIBN	2-2'-Azobisisobutyronitrile
CCM	Chromatographie sur couche mince
CI	Conversion interne ;
CIS	Conversion intersystème ;
CV	Cascade vibrationnelle;
DMF	N,N-Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
d.e.	Excès diastéréomérique
ee	Excès énantiomérique
EI	“Electronic impact”
éq.	Équivalents
Et	Éthyle
FAB	“Fast atom bombardment”
hν _f	fluorescence;
hν _p	phosphorescence;
HOMO	“Highest occupied molecular orbital”

HPLC	“High performance liquid chromatography”
<i>i</i> Pr	Isopropyle
IR	Infrarouge
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LUMO	“Lowest unoccupied molecular orbital”
MAB	“Metastable atom bombardment”
Me	Méthyle
NBS	N-Bromosuccinimide
P.f.	Point de fusion
P.ébull.	Point d’ébullition
Ph	Phényle
PI	Potentiel d’ionisation
ppm	Partie par million
R _f	Coefficient de rétention
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SOMO	“Single occupied molecular orbital”
SMBR	Spectrométrie de masse à basse résolution
SMHR	Spectrométrie de masse à haute résolution
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyle
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofuranne
[α] _D	Pouvoir rotatoire
t.é.	transfert d’électron

Remerciements

Tout d'abord, je voudrais remercier mon directeur de recherche, le professeur Richard Giasson, de m'avoir accueillie dans son groupe de recherche. Il m'a donné la possibilité de choisir un sujet de recherche passionnant et me permettant ainsi d'obtenir un bagage scientifique incroyable.

Je tiens également à remercier les membres du groupe de recherche autant présent que passé, spécialement Ernesto et Dominik pour leurs amitiés. À Liliane et Hazem, et tous les autres, merci pour votre amitié depuis les années du bacc.

Je souligne également le travail exceptionnel du personnel technique et administratif du département de chimie. Un gros merci à Sylvie Bilodeau et Robert Mayer pour leurs précieux soutiens pour les analyses RMN, ainsi qu'à Francine Bélanger-Gariépy pour les résultats de cristallographie.

Finalement, je voudrais remercier mes deux sœurs, Geneviève et Patricia, qui ont su comprendre mon intérêt et ma motivation pour la chimie. À mes parents, qui m'ont soutenu dans mes longues études, qui m'ont toujours encouragé même dans les moments difficiles des examens pré-doctoraux.

À mon père et ma mère
ainsi que mes sœurs...

Partie

Théorique

Chapitre 1

Introduction

1.1. Les processus radicalaires

Voilà déjà plusieurs décennies que les processus radicalaires intriguent les chercheurs. Les temps de vie de la plupart des radicaux libres étant très courts, il était presque impossible de les isoler ou de les analyser vu les moyens technologiques très limités du début du siècle. Par contre, il était évident que certains processus ne s'effectuaient qu'en présence de conditions particulières qui impliquaient l'existence de telles espèces.

Depuis les années 60', des méthodes spectroscopiques, telle la résonance paramagnétique de l'électron, ont été développées pour détecter les radicaux libres. Depuis ce temps, les réactions radicalaires sont omniprésentes dans la littérature scientifique et offrent aux chercheurs des voies synthétiques jusqu'alors inexplorées pour la synthèse de produits naturels.

1.1.1. Génération de radicaux

Les mécanismes des réactions radicalaires impliquent trois étapes bien distinctes : l'initiation, la propagation et la terminaison. Pour générer des radicaux, il faut nécessairement passer par l'étape d'initiation. Il existe plusieurs façons de générer des radicaux, mais certainement, la plus commune est la dégradation de peroxydes sous l'influence de la chaleur.¹

En synthèse organique, l'utilisation de peroxydes organiques est fréquente vue leur avantage d'être soluble dans plusieurs solvants organiques. Les peroxydes d'acyles et d'aryloyles se décomposent thermiquement en radicaux alkyles et aryyles respectivement après décarboxylation. Lorsque la décomposition thermique ne peut être applicable pour certaines conditions réactionnelles, la décomposition photochimique devient un atout.

Les composés azo, dont le plus célèbre d'entre eux est le AIBN, sont également une source de radicaux.² La photolyse d'halogénures est aussi une bonne méthode pour générer des radicaux applicable à des réactions de substitution radicalaire.

1.1.2. Types de réactions radicalaires

Plusieurs réactions de substitution radicalaire ont été déjà développées jusqu'à maintenant et elles impliquent l'halogénéation d'hydrocarbures. Les réductions radicalaires de composés halogénés en présence d'hydrure d'étain sont également très connues dans la littérature.³ Elles ont été utilisées maintes fois dans la synthèse de produits naturels.⁴ Les hydrures d'étain permettent également d'effectuer des réactions d'addition sur des alcènes. Il peut aussi subvenir certains cas où les réactions d'addition se font de façon intramoléculaire ; c'est ce qui donne lieu à des cyclisations.

Un autre type de réaction assez fréquent est le transfert d'électrons entre certaines espèces, généralement impliquant un ion inorganique, permettant ainsi la génération de radicaux susceptibles de réagir. En général de tels transferts d'électrons d'une espèce à l'autre peuvent se faire via des métaux de transition, mais lorsque des molécules organiques sont impliquées, les processus de transfert d'électron sont dans la plupart des cas initiés par une excitation photochimique d'un donneur ou d'un accepteur d'électrons.

1.2. Les réactions photochimiques

1.2.1. L'état fondamental et les états excités^{5;6}

Depuis un siècle et demi, les enjeux des chimistes ont été de développer le plus de réactions chimiques possibles en mettant en présence deux molécules à l'état fondamental, espérant ainsi isoler de nouveaux composés chimiques innovateurs. Ainsi, la grande majorité des réactions chimiques développées implique des espèces dans leur état fondamental. À partir du moment où les scientifiques ont réalisé cependant que ces mêmes molécules, lorsqu'elles étaient amenées à des états excités, pouvaient aussi réagir ensemble, la photochimie a pris un essor considérable. Cela a mené à la découverte de réactions fascinantes, jusqu'alors inexplorées, pour donner des produits inaccessibles par des voies synthétiques traditionnelles.

La condition première pour qu'une réaction photochimique ait lieu, est qu'il y ait d'abord absorption de lumière par l'une des espèces réactionnelles pour initier la réaction qui, normalement, ne s'effectuerait pas à l'état fondamental. L'énergie provenant de l'irradiation lumineuse permet la promotion d'un électron d'une orbitale de plus basse énergie vers une de plus haute énergie. La quantité d'énergie nécessaire à cette transition est définie par la longueur d'onde d'irradiation, λ , qui est associée à la quantité d'énergie définie par:

$$E = hc/\lambda \quad \text{Éq. 1.1.}$$

où h = constante de Planck

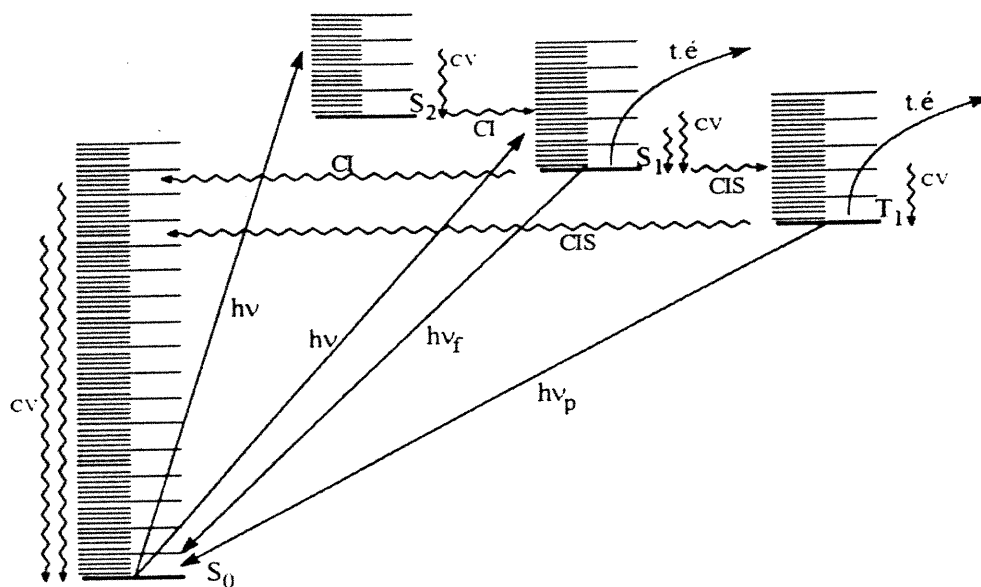
c = vitesse de la lumière

Les niveaux électroniques des molécules étant quantifiés, il faut une quantité d'énergie précise pour promouvoir un électron dans une orbitale de plus haute énergie. Par conséquent, seulement la longueur d'onde correspondant à la différence d'énergie entre les deux orbitales impliquées induira la transition électronique. Seulement les photons de cette longueur d'onde seront absorbés par la molécule. Dépendant alors des composés chimiques, différentes transitions électroniques pourront alors se produire selon l'énergie qui y seront associées. La lumière qui correspond à l'énergie de ces transitions s'étend du visible à l'ultraviolet.

1.2.1.1. Les processus photophysiques

1.2.1.1.1. Excitation d'une molécule⁵

Quant une molécule est excitée photochimiquement, bien des processus peuvent avoir lieu. Généralement, une molécule qui aura été excitée ne restera pas bien longtemps dans cet état. Elle retournera à l'état fondamental via différents processus photophysiques (figure 1.1). Lorsqu'une molécule est excitée de son état fondamental S_0 à un état excité S_n , il n'y a pas d'inversion de spin de l'électron et on parlera d'une molécule excitée à un état singulet. Par contre, une transition de S_0 ou S_n à un état excité triplet T_n , implique une inversion de spin, et est interdite par le principe d'exclusion de Pauli. L'état T_n est généralement moins haut en énergie qu'un état S_n . Par conséquent, les états excités triplets sont normalement atteints via un état excité singulet après l'inversion d'un spin. La transition de l'état singulet à l'état triplet se fait initialement sans perte d'énergie. Mais comme l'état triplet est de plus basse énergie, la molécule se débarrassera de l'énergie excédante suite à l'inversion de spin (conversion intersystème, CIS) en empruntant une cascade vibrationnelle (CV). Qu'une molécule soit excitée à un état excité singulet ou triplet, elle relâchera éventuellement de l'énergie par un mode radiatif ou pas afin de retourner à l'état fondamental S_0 .



Les processus de relaxation radiatifs sont représentés par des droites et ceux non-radiatifs par des droites ondulées

Figure 1.1. Le diagramme de Jablonski modifié démontrant les transitions électroniques

1.2.1.1.2. Le retour à l'état fondamental⁶

Une molécule excitée à un état singulet ou triplet peut relaxer à l'état fondamental S_0 en transférant l'énergie excédentaire par des mouvements de vibrations C.V. qui ont été précédés par une conversion interne (C.I.) dans le cas de l'état singulet et d'une conversion inter-système (C.I.S.) impliquant une inversion de spin dans le cas de l'état triplet. Normalement cette relaxation par cascades

vibrationnelles est assez longue car la quantité d'énergie impliquée est très importante. Par conséquent, la plupart des molécules préfèrent d'autres processus de relaxation impliquant le transfert de plus grandes quantités d'énergie. La molécule peut transformer l'énergie de relaxation de l'état excité S_1 à l'état fondamental S_0 sous forme de lumière. Ce processus permettant la libération d'une grande quantité d'énergie est la fluorescence. Ce mode de libération est très rapide ($\sim 10^{-10}$ s), mais n'est pas toujours efficace. Seulement certaines molécules, comme les composés aromatiques et les molécules rigides et/ou de petites tailles, utiliseront ce genre de libération d'énergie. Les autres adopteront des conversions différentes.

Lorsqu'une molécule est excitée à l'état S_1 , elle peut nécessairement relaxer vers l'état S_0 , mais aussi faire une conversion intersystème vers l'état triplet T_1 . Elle pourra ensuite relaxer vers l'état fondamental et libérera l'énergie sous forme d'émission de lumière, la phosphorescence. Cette relaxation implique nécessairement une inversion de spin de l'électron. Donc ce processus radiatif sera plus lent ($\sim 10^{-3}$ s à 10^{-1} s) que les autres processus à cause de cette inversion de spin de l'électron. Ceci aura pour conséquence d'augmenter les temps de vie de l'état triplet. Les états T_n ne vivent pas nécessairement longtemps car ils peuvent relaxer à T_1 sans l'inversion d'un spin. Bien sûr toute l'énergie acquise par une molécule lors de l'excitation peut être transférée vers d'autres molécules pour provoquer différentes réactions chimiques.

1.2.2. Les réactions chimiques des états excités

D'autres processus que la relaxation à l'état fondamental sont accessibles aux molécules dans un état excité singulet ou triplet. Ainsi, une telle molécule excitée pourra utiliser cette énergie pour briser ou créer des liens donnant ainsi lieu à une transformation chimique. De telles transformations photochimiques peuvent se produire de façon intra- ou intermoléculaire. La photoisomérisation⁷ et la photodimérisation⁸ des alcènes constituent des exemples de photoréactions détaillées à maintes reprises dans la littérature.

Un deuxième processus accessible aux molécules excitées est le transfert d'énergie vers une autre molécule suite à une collision. Cette deuxième molécule, elle-même dans un état excité après le transfert d'énergie, pourra réagir; on parlera alors de photosensibilisation.⁹ Lorsqu'une molécule excitée à un état singulet transfère son énergie à une molécule acceptrice, cette dernière sera excitée à un état singulet. Il en est de même pour une molécule excitée à l'état triplet.

Finalement, le troisième processus accessible aux molécules excitées est le transfert d'un électron vers ou en provenance d'une deuxième molécule. L'énergie de l'état excité servira ici de force motrice rendant la molécule excitée à la fois plus réductrice (meilleur donneur) ou plus oxydante (meilleur accepteur). Le sens du transfert d'électron dépend alors des potentiels redox des deux partenaires. Comme c'est ce genre de processus qui nous intéresse dans ce projet de recherche, il sera expliqué en plus grands détails ci-dessous.

1.3. Le transfert photoinduit d'électron

Pour qu'il y ait un transfert photoinduit d'un électron, il faut qu'un des partenaires, le donneur ou l'accepteur, soit excité de façon à ce que celui-ci soit exothermique.

1.3.1. Les aspects énergétiques d'un transfert d'un électron¹⁰

À l'état fondamental, pour qu'il y ait un transfert d'électron (ΔE négatif), il faut que l'affinité électronique (AE) de l'accepteur (A) soit plus grande que le potentiel d'ionisation (PI) du donneur (D) (Équation 1.2).

$$\Delta E = PI - AE$$

Éq. 1.2.

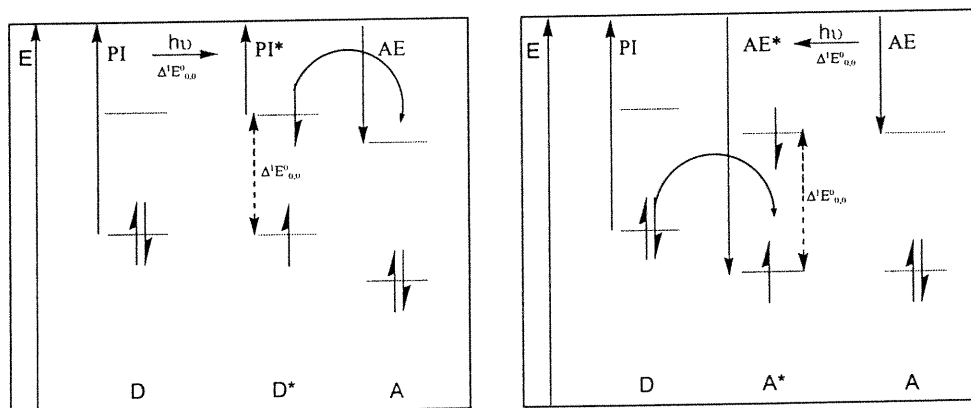


Figure 1.2. Faisabilité du transfert d'électron par excitation photochimique

Par contre, l'affinité électronique de l'accepteur est très souvent plus faible que le potentiel d'ionisation du donneur ce qui ne permet pas de transfert d'électron à l'état fondamental. Par excitation photochimique, nous nous retrouvons à modifier soit le potentiel d'ionisation du donneur (cas 1 : $PI \xrightarrow{-h\nu} PI^*$) ou l'affinité électronique de l'accepteur (cas 2 : $AE \xrightarrow{-h\nu} AE^*$) (Figure 1.2).

L'énergie libre d'un transfert d'électron photoinduit est liée aux potentiels de réduction et d'oxydation électrochimiques de chaque espèce, à l'affinité électronique et le potentiel d'ionisation de l'accepteur et du donneur respectivement par l'équation de Weller (**Équation 1.3**).¹¹ Cette équation permet de prédire, en fonction des potentiels d'oxydation et de réduction, la faisabilité d'un transfert photoinduit d'un électron pour générer une paire de radicaux-ions.

$$\Delta G_{t,e}^0 = E_{ox}^0 - E_{red}^0 - \Delta^1 E_{0,0}^0 + C \quad \text{Éq. 1.3.}$$

$\Delta G_{t,e}^0$ = Énergie libre de la réaction de transfert d'électron

E_{ox}^0 = Potentiel d'oxydation du donneur

E_{red}^0 = Potentiel de réduction de l'accepteur

$\Delta^1 E_{0,0}^0$ = Énergie apportée par l'excitation à l'état singulet

(ou triplet $\Delta^3 E_{0,0}^0$)

C = Énergie coulombienne (négligeable en solvant polaire)

L'équation de Weller démontre que la différence d'énergie entre l'orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie (HOMO) du donneur D et l'orbitale moléculaire inoccupée de plus basse énergie (LUMO) de l'accepteur A doit être plus petite que l'énergie apportée lors de l'excitation à l'état singulet (ou triplet selon le cas) (Figure 1.3). Cette différence d'énergie entre la HOMO du donneur D et la LUMO de l'accepteur A est quantifiée par la différence entre le potentiel d'oxydation du donneur (positif) et le potentiel de réduction de l'accepteur (négatif). Donc, pour qu'un transfert d'électron soit thermodynamiquement favorisé ($\Delta G^0 < 0$), il faudra que l'énergie de l'excitation photochimique soit plus grande que la différence des potentiels respectifs.

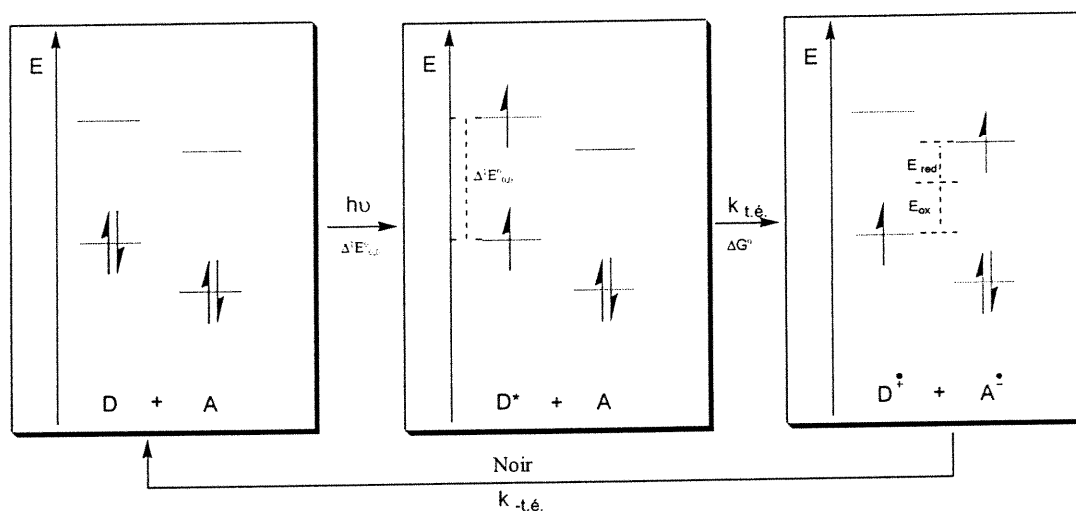


Figure 1.3. Faisabilité du transfert d'électron en terme de potentiels redox.

1.3.2. Le transfert d'un électron

Il a été démontré précédemment que lorsqu'un donneur ou un accepteur est excité photochimiquement, leur propriété réductrice ou oxydante se voit modifiée. Lorsque le donneur est excité, il devient un bien meilleur réducteur, et il pourra alors transférer son électron à l'espèce acceptrice (Figure 1.4). Lorsque c'est l'accepteur qui est excité, il devient un meilleur oxydant et le donneur pourra lui transférer un électron dans son orbitale de plus basse énergie maintenant partiellement remplie. Que ce soit un cas ou l'autre, il y aura formation d'une même paire de radicaux-ions (figure 1.4).

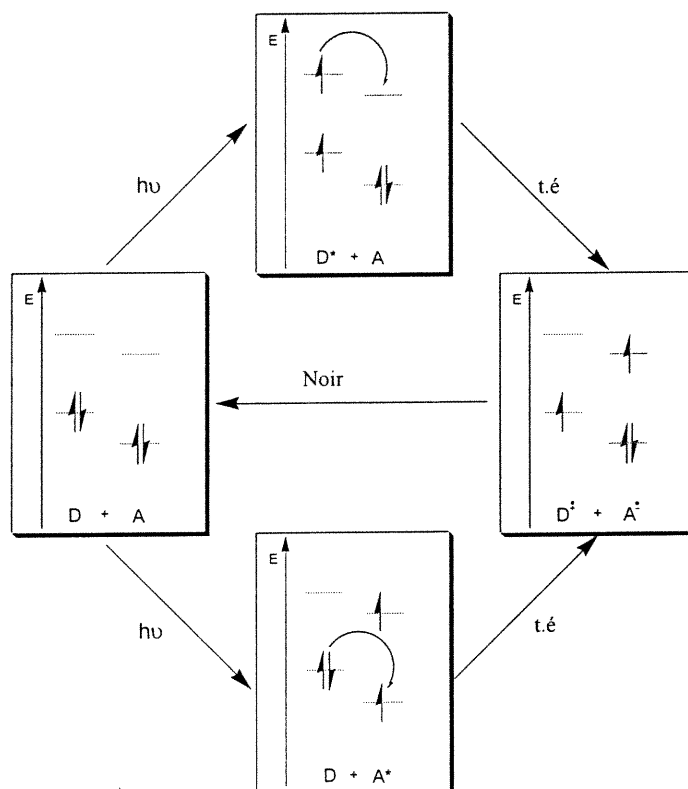


Figure 1.4. Formation de paire de radicaux-ions

S'il n'y a pas de transformation subséquente à la formation de la paire de radicaux-ions, l'électron est simplement transféré du radical-anion ou radical-cation pour régénérer les substrats de départ à l'état fondamental. Les radicaux-ions sont cependant des espèces réactives qui peuvent réagir entre elles ou avec des espèces présentes dans le milieu réactionnel.

1.3.3. La réactivité des paires de radicaux-ions

Différentes transformations peuvent avoir lieu lorsqu'une paire de radicaux-ions est impliquée (Figure 1.5). La première transformation est la formation d'un lien carbone-carbone entre les deux radicaux-ions générant ainsi un lien covalent entre les deux espèces.

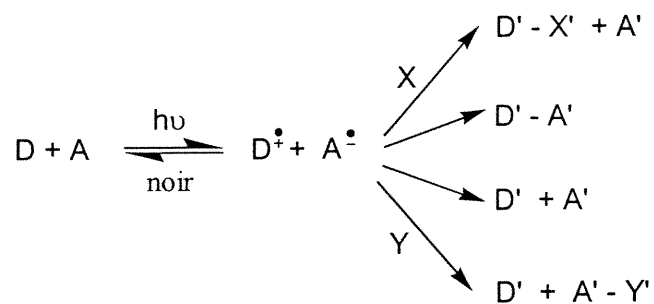


Figure 1.5. Réactivité de radicaux-ions

Lorsque cette paire de radicaux-ions est en présence de réactifs X ou Y, le radical-cation ou le radical-anion peut alors réagir avec le réactif pour générer d'autres espèces. Dans nos travaux de recherche, nous serons principalement intéressés au transfert d'atome (ou de groupe d'atomes) accompagné ou non de réarrangement intramoléculaire d'une des deux espèces. De façon plus spécifique, nous nous intéressons aux réactions radicalaires stéréosélectives initiées par les transferts d'électrons photoinduits.

1.4. Les réactions radicalaires stéréosélectives

Depuis plusieurs décennies, l'enjeu des chercheurs est de synthétiser, de façon énantiosélective, de nouveaux produits comportant plusieurs centres chiraux. Il est aujourd'hui impératif que nous contrôlions chaque centre stéréogénique pour pouvoir faire la synthèse de composés comportant autant de centres asymétriques que la Palytoxin¹² (64 centres chiraux). Et c'est également le cas pour les réactions radicalaires. Il existe plusieurs façons de faire des transformations stéréosélectives radicalaires.^{13;14} Les réactions d'addition radicalaire stéréosélectives sur des alcènes ont démontré leur potentiel, mais nous nous intéresseront principalement aux réactions de substitutions radicalaires. La réduction radicalaire de composés halogénés tertiaires est sans aucun doute une des réactions les plus populaires qui a été très étudiée.¹⁵⁻¹⁹

Les composés halogénés tertiaires sont des substrats très intéressants car par réaction radicalaire, il est possible de générer un radical prochiral (Figure 1.6). Dépendant de l'hybridation qu'adoptera l'orbital contenant le radical, le radical sera pyramidalisé (hybridation sp^3) ou planaire (hybridation sp^2).²⁰

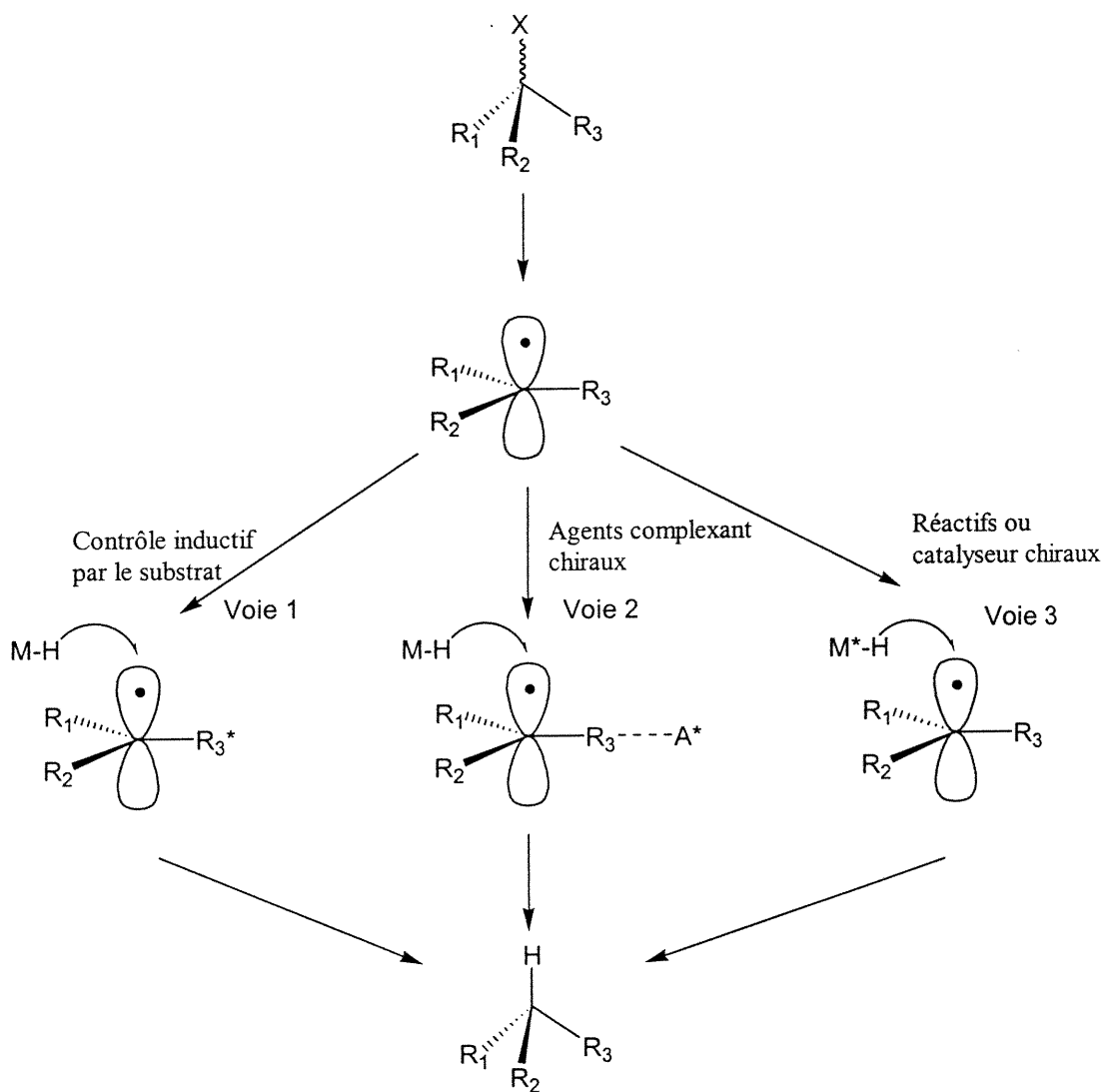


Figure 1.6. Réduction stéréosélective d'halogénures tertiaires

Lorsque les groupements R_1 , R_2 et R_3 sont différents, les deux énantiomères d'un composé halogéné tertiaire donneront tous deux accès au même radical prochiral et le produit de réduction existera sous la forme de deux énantiomères. Par conséquent, si le transfert d'hydrogène est stéréosélectif sur le radical prochiral, le produit sera enrichi en un ou l'autre des énantiomères. Dans beaucoup de cas, il y a perte de 50 % du matériel de départ car un des énantiomères réagira plus rapidement que l'autre. Il pourrait donc y avoir une résolution cinétique d'énantiomères. Un très bon exemple cité dans la littérature est la résolution cinétique d'alcools chiraux par estérification par acide de Mosher.²¹ Comme les deux énantiomères d'un composé halogéné tertiaire donne le même radical prochiral, il ne peut y avoir de résolution cinétique. Donc, le seul contrôle stéréosélectif qu'il peut se produire est le transfert d'une espèce (dans le cas qui nous intéresse un atome d'hydrogène) par stéréosélectivité faciale.

1.4.1. Les réactions radicalaires diastéréosélectives

Lorsque l'halogénure tertiaire comporte des centres stéréogéniques adjacents au centre réactif, il y aura des effets d'induction importants qui influenceront un transfert stéréosélectif. (Figure 1.6 : voie 1) Guindon et ses collaborateurs¹⁶ ont clairement démontré qu'en contrôlant ces effets d'induction, ils pouvaient effectuer des réductions radicalaires diastéréosélectives.

Premièrement, ils ont démontré l'effet de l'encombrement stérique sur le carbone α au radical. Il y a donc perte de sélectivité lorsque l'encombrement stérique diminuait de $R = \text{Ph}$ vers $R = \text{iPr}$ (schéma 1.1, entrée 1). Également, ils ont rapporté que les effets stéréoelectroniques étaient très importants puisque lorsqu'ils échangeaient un groupe méthoxy pour un groupement méthyle (entrée 2), il y avait perte de diastéréosélectivité. De plus, dans des conditions de contrôle par chélation, il est alors possible d'inverser les diastéréosélectivités (entrée 3).²²

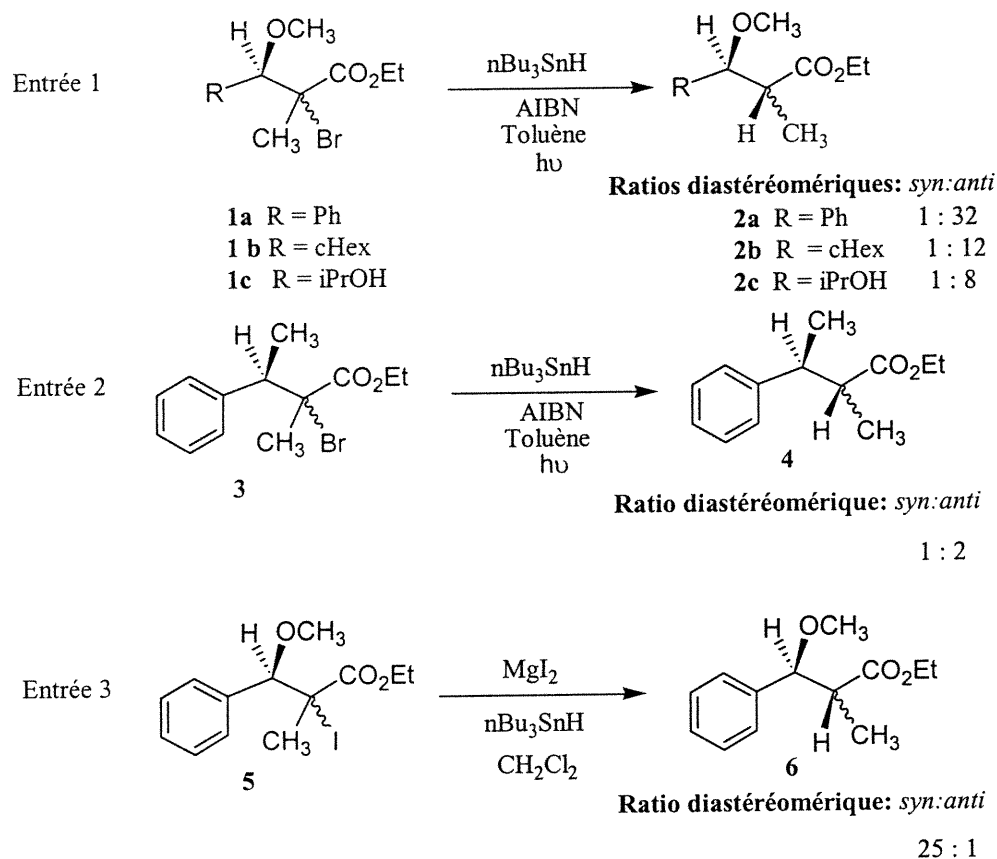


Schéma 1.1. Réductions radicalaires diastéréosélectives

1.4.2. Les réactions radicalaires énantiosélectives

Pour obtenir une réduction radicalaire énantiosélective d'un substrat achiral ou prochiral, il faudra qu'une espèce chirale intervienne quelque part dans la réaction. Cette espèce chirale peut être un agent complexant qui se liera temporairement au substrat pendant la réaction avec réactif achiral (figure 1.6, voie 2) ou bien tout simplement le réactif lui-même (figure 1.6, voie 3). Par conséquent, il y aura une différenciation faciale lors de l'approche du réactif vers le substrat, c'est-à-dire, lors du transfert de l'atome d'hydrogène du réactif vers le radical prochiral formé dans le cas d'une réduction radicalaire énantiosélective.

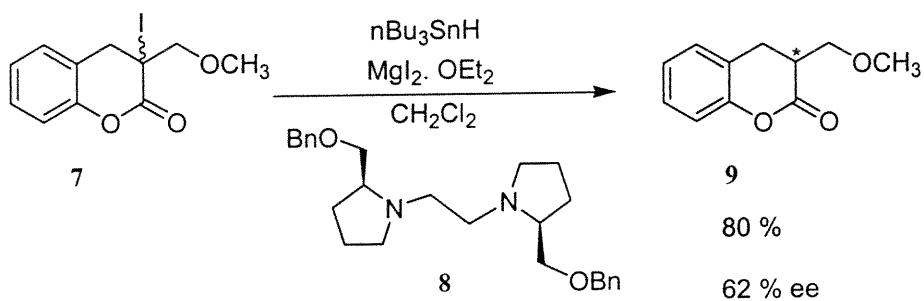
Dans les sections suivantes, nous verrons des exemples de réactions radicalaires énantiosélectives basées sur ces deux concepts; soit par contrôle par la formation temporaire de complexes chiraux avec le substrat prochiral (figure 1.6, voie 2) ou par contrôle avec des réactifs chiraux (figure 1.6, voie 3).

1.4.2.1. Contrôle par complexation de substrats

Une des approches permettant les réactions radicalaires énantiosélectives implique la précomplexation d'un substrat achiral avec un agent complexant chirale générant ainsi un complexe réactif chirale. Murakata et ses collaborateurs¹⁷ ont effectué la réduction énantiosélective de l'iodocoumarine **7** en précomplexant le substrat de départ avec un diamine chirale **8** et de l'iodure de magnésium (schéma 1.2).

Lors de l'ajout de l'hydrure de tributylétain, le complexe réactionnel étant chiral, il se produit une discrimination lors du transfert de l'hydrogène au radical alkyle pour donner un produit suffisamment énantioenrichi.

Ils ont observé que l'énantiosélectivité de cette réaction est dépendante des conditions réactionnelles. Lorsque la réaction était effectuée à basse concentration, peu de sélectivité était observée. Par contre, à concentration plus élevée, la formation du complexe d'acide de Lewis étant plus efficace, le transfert de l'atome d'hydrogène de l'hydrure d'étain vers le radical est alors stéréosélectif.



**Schéma 1.2. Réduction radicalaire énantiosélective par complexation
avec un agent chiral**

1.4.2.2. Contrôle par un réactif chiral.

L'autre façon de générer des produits énantiométriques de réduction radicalaire est de faire réagir le substrat prochiral avec un réactif chiral. Ce même réactif peut être utilisé en quantité stoechiométrique, mais il peut aussi être généré *in situ* en quantité catalytique.

Les états de transition deviendront diastéréotopiques et auront donc des énergies d'activation différentes selon les faces d'approches du réactif chiral vers le radical prochiral. L'état de transition de plus basse énergie qui sera favorisé est celui impliquant une minimisation des interactions stériques.

Dans la littérature, Nanni et Curran ont établi qu'il est possible d'effectuer un transfert énantiosélectif d'un hydrogène sur un radical prochiral (schéma 1.3).¹⁸ La α -bromocétone **10** a été réduite par l'hydrure d'étain chiral (*R*)-**11** dérivé d'un binaphthyle énantiométrique avec des rendements pauvres et des énantiosélectivités dépendant beaucoup des conditions réactionnelles.

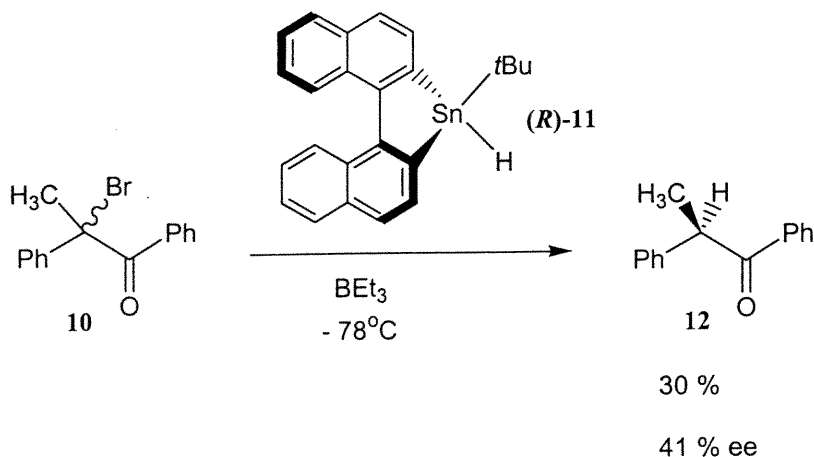


Schéma 1.3. Réduction radicalaire énantiosélective à l'aide d'hydrures d'étain chiraux

La chiralité du réactif utilisé semble un peu éloignée du site réactionnel du transfert de l'atome d'hydrogène. Ceci pourrait expliquer les faibles excès énantiomériques. Également, Metzger et ses collaborateurs¹⁵ ont démontré l'application de cet hydrure d'étain chiral **(S)-11** pour la réduction du α -bromoester **13**. Non seulement leurs rendements de réduction sont meilleurs, mais les énantiosélectivités qu'ils rapportent sont aussi supérieures, soit jusqu'à 52 % ee. Ils ont développé un système catalytique en générant l'hydrure d'étain chiral **(S)-14a** *in situ* en utilisant une quantité catalytique d'halogénure d'étain²³ **(S)-14b** et une source stoechiométrique d'hydrure, le cyanoborohydrure de sodium. La réaction catalytique est toujours énantiosélective, mais avec une légère perte de sélectivité (tableau 1.1). La réaction catalytique n'étant pas efficace à basse température, ils ont dû modifier les conditions réactionnelles et effectuer la réaction à la température de la pièce, d'où la perte d'énantiosélectivité.

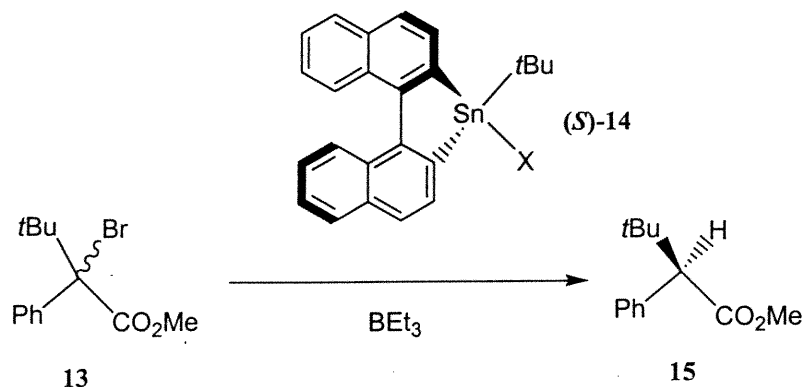


Schéma 1.4. Réduction radicalaire énantiosélective catalytique à l'aide d'hydruures d'étain chiraux

Tableau 1.1. Réduction énantiosélective du bromoester 13

X	Additif	Température	Rendements (%)	Excès énantiomériques
(S)-14a H	-	-78 °C	93	52
(S)-14b Br	NaCHBH ₃	24 °C	98	16

Les auteurs rapportent également des études de modélisation moléculaire pour expliquer l'énantiosélectivité de la réaction. L'approche du radical prochiral vers l'hydruure d'étain chiral mènerait à deux états de transition diastéréotopiques, où le système Sn---H---C• est linéaire. Par conséquent, il y aurait une différenciation des

faces énantiotopiques du radical, où le petit groupement (CO_2Me) serait orienté vers le groupement binaphthyle, le groupement moyen (Ph) vers l'arrière et le plus gros groupement ($t\text{Bu}$) vers l'avant (figure 1.7).

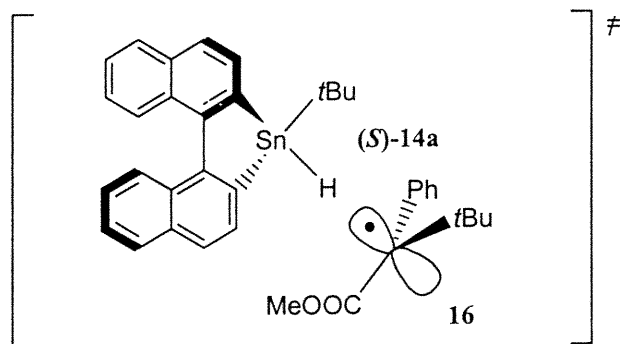


Figure 1.7. État de transition proposé pour le transfert énantiosélectif d'un atome d'hydrogène vers un radical prochiral

1.5. Les réactions photocatalytiques

Nous avons établi aux sections précédentes que l'excitation d'une molécule ouvrait la voie à des transformations chimiques, directement ou suite à un transfert d'électron ou d'énergie. Dans cette section, nous nous intéresserons plus particulièrement aux réactions photocatalytiques, c'est-à-dire les réactions où une espèce photoactive est utilisée en quantité catalytique pour transformer une large quantité d'un substrat. Pour développer un tel système photocatalytique, il faut considérer un catalyseur qui pourra être excité photochimiquement et ensuite réagir avec une autre espèce. Il devra cependant être régénéré efficacement à la fin du cycle catalytique.

1.5.1. La réduction photocatalytique

Dans le début des années '90, Ishikawa et Fukuzumi²⁴ ont rapporté qu'il était possible d'effectuer des réductions photocatalytiques de biphényles chlorés (**17**). Cette réduction photochimique s'effectue en présence de borohydrure de sodium et de 10-méthyl-9,10'-dihydroacridine, AcrH₂ (**18**).

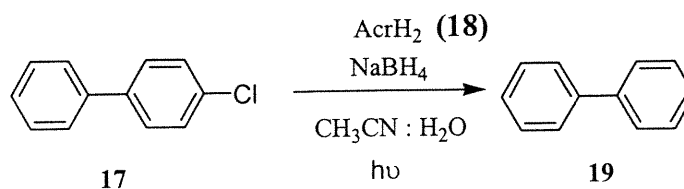


Schéma 1.5. Réduction photocatalytique de biphényles chlorés

Le mécanisme proposé par les auteurs a été décrit de la façon suivante : l'irradiation du mélange réactionnel mène à l'excitation à l'état singulet de la 10-méthyl-9,10-dihydroacridine (**18**) qui devient alors un bon donneur d'électron. L'espèce excitée transférera son électron à l'espèce acceptrice, un halogénure. Par conséquent, il y aura formation d'une paire de radicaux-ions (**20-21**). Le radical-anion **21** obtenu à partir de l'halogénure se scindera en un radical aryle **22** et un ion halogénure.

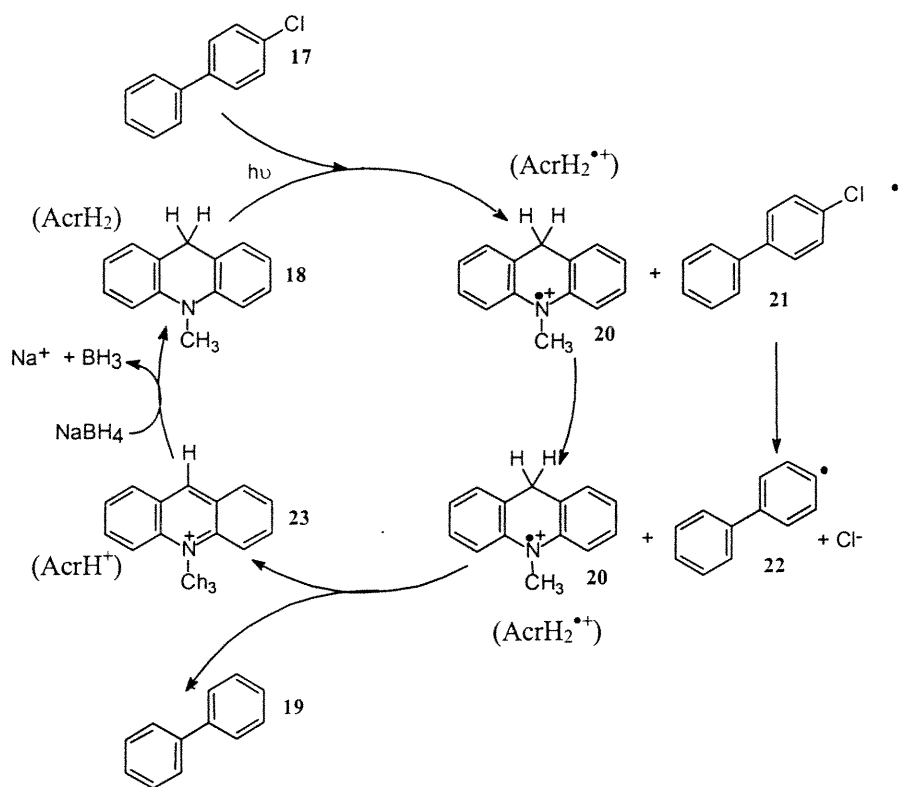


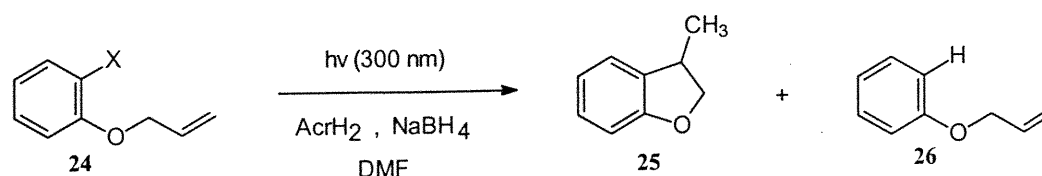
Figure 1.8. Mécanisme proposé pour la réduction photocatalytique de biphényles chlorés

Ensuite, il y aura échange d'un hydrogène du radical-cation du 10-méthyl-9,10'-dihydroacridine (**20**), vers le radical **22** qui sera réduit. Le photocatalyseur usé, le 10-méthylacridinium (**23**), est réduit *in situ* grâce au borohydrure de sodium présent dans le mélange réactionnel. Une fois réduit, le cycle catalytique est complété et le photocatalyseur **18** peut réduire à nouveau les biphényles chlorés **17** jusqu'à ce que la réaction soit complète.

1.5.2. Le système photocatalytique NaBH_4 / AcrH_2 pour des cyclisations radicalaires

Le système photocatalytique décrit précédemment a été modifié et utilisé par Guy Boisvert²⁵ dans nos laboratoires pour effectuer des cyclisations radicalaires intramoléculaires. Premièrement, il a adapté la méthodologie pour que les réactions soient effectives à l'échelle préparative lors de la cyclisation radicalaire intramoléculaire de composés halogénés aromatiques insaturés (tableau 1.2). La procédure typique consiste à irradier des solutions de 10^{-1} M du substrat, 10^{-2} M de AcrH_2 et de 5×10^{-1} M de NaBH_4 dans la DMF en utilisant une longueur d'onde d'irradiation de 300 ou 350 nm et en maintenant la température du mélange proche de la température de la pièce. Tous les halogénures réagissent, mais les meilleurs rendements sont obtenus avec les iodures et bromures plus réactifs.

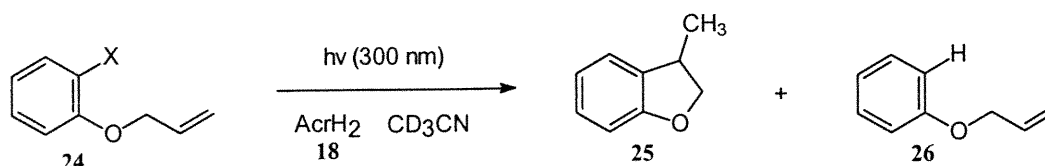
Tableau 1.2. Rendement de cyclisation radicalaire avec le système AcrH₂ / NaBH₄



X	AcrH ₂	NaBH ₄	Rendement (cyclisation)	Rendement (réduction)
I	0,1 éq	5 éq.	82	2
Br	65	7
Cl	48	6
F	21	<2

De ces résultats, plusieurs évidences mécanistiques ont été mises à jour. Premièrement, lorsque les réactifs ont été mis en contact en absence de lumière, aucun produit n'a été isolé, ce qui démontre bien que la réaction s'effectue seulement à l'état excité. Lorsqu'une quantité stoechiométrique de photocatalyseur, AcrH₂ (18), est utilisée (tableau 1.3), une plus forte proportion de produit de réduction est observée, ce qui démontre que c'est cette espèce ou bien son radical-cation qui agit comme donneur d'hydrogène au radical dans cette réaction, et non pas le NaBH₄. Le rôle du NaBH₄ est de régénérer la forme active du photocatalyseur permettant ainsi l'utilisation de cette espèce en quantité catalytique.

Tableau 1.3. Rendements de cyclisation vs réduction avec 1 éq. de AcrH₂ (18)



X	AcrH ₂	Temps (h)	Rendement (cyclisation)	Rendement (réduction)
Br	0,91 éq	1	7	12
		5	9	16
		21.5	14	18
I	0,98 éq.	1	12	13
		5	14	15
		21.5	32	24

Deuxièmement, un plafonnement de la réaction a été observé lorsqu'une quantité stoechiométrique de AcrH₂ (18) est utilisée. Cela pourrait être expliqué de différentes façons.²⁶ Suite au transfert d'hydrogène entre le AcrH₂^{•+} et le radical, il y a formation de l'acridinium, AcrH⁺ (23), qui peut être une espèce compétitive pour l'absorption de lumière. Comme les longueurs d'onde d'irradiation sont contenues entre 300 et 350 nm, il est évident que plus la réaction évolue, plus la concentration en AcrH⁺ (23) augmente et plus il compétitionnera avec AcrH₂ (18) pour la lumière, d'où le plafonnement de la réaction.

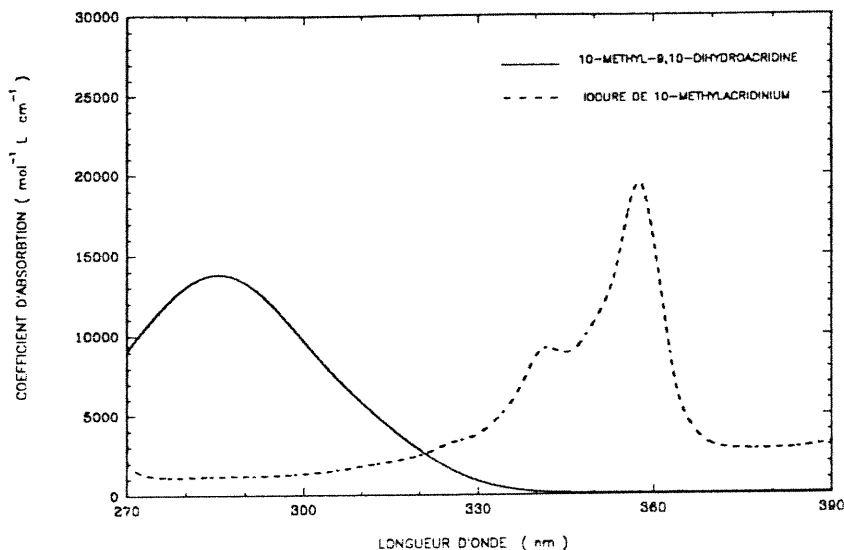
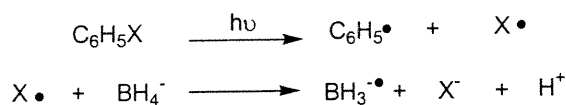


Figure 1.9. Spectres UV-visibles de AcrH_2 (18) et AcrH^+ (23).

De plus, comme le démontre la superposition des spectres d'absorption de la 10-méthyl-9,10-dihydroacridine, AcrH_2 (18), et de l'iodure de 10-méthylacridinium, AcrH^+ (23), ce dernier possède un état excité singlet moins énergétique que celui du AcrH_2 (23) (Figure 1.9). Par conséquent, il se pourrait qu'il y ait une désactivation de l'état excité singlet du AcrH_2 par transfert d'énergie singlet-singlet vers le AcrH^+ . Finalement, comme le AcrH^+ (23) est aussi un bon accepteur d'électron, il est possible qu'il désactive l'état singlet de AcrH_2 (18) par transfert photoinduit d'électron.

Lorsque la réaction est effectuée en absence de photocatalyseur AcR_2 , le produit de cyclisation est quand même obtenu mais avec un très faible rendement. Par conséquent, la photoréduction directe par le NaBH_4 en absence de photocatalyseur est donc possible, mais inefficace. Effectivement, dans la littérature, Barltrop et Bradbury²⁷ ont rapporté la photoréduction radicalaire d'halogénures aromatiques par le borohydrure de sodium (schéma 1.6). Initialement, l'excitation photochimique de l'halogénure aromatique mène à la dissociation homolytique de la liaison carbone-halogène. La propagation de la réaction de réduction du radical aryle s'effectue grâce à la présence de BH_4^- présent dans le mélange pour donner le radical-anion $\text{BH}_3^{\bullet-}$. Ce dernier peut réagir avec l'halogénure et reformer le radical aryle jusqu'à ce que la réaction soit complète.

Initiation



Propagation

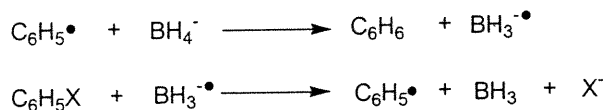
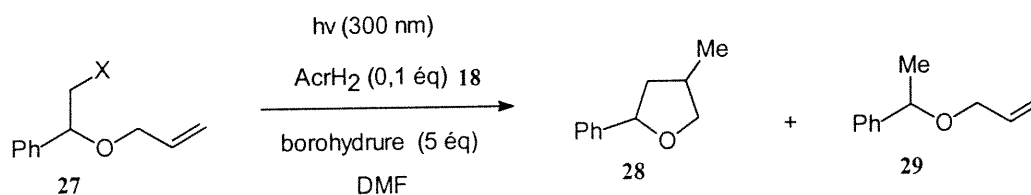


Schéma 1.6 Photoréduction d'halogénures avec le borohydrure de sodium.

Boisvert a également démontré qu'il est possible d'effectuer des cyclisations radicalaires intramoléculaires à partir de substrats halogénés aliphatiques insaturés en utilisant le même système photocatalytique décrit précédemment (tableau 1.4). Dans

ce cas, le protocole typique est le même sauf qu'il est préférable d'utiliser NaCNBH_3 plutôt que NaBH_4 comme source d'hydrure. En effet, lors de ces travaux, Boisvert a remarqué qu'un plus grand ratio de produit de réduction est obtenu dans la série des composés aliphatiques comparativement à la série des composés aromatiques lorsque NaBH_4 est utilisé.

Tableau 1.4. Rendements de cyclisation radicalaire selon l'hydrure



X	Borohydrure	Rendement (cyclisation)	Rendement (réduction)
Br	NaBH_4	42	17
I	NaBH_4	67	13
I	NaCNBH_3	75	4

Par conséquent, lors d'une expérience de contrôle, il a démontré que la réduction des halogénures aliphatiques par le NaBH_4 est possible à l'état fondamental.²⁶ En utilisant un hydrure moins réactif, tel le NaCNBH_3 , il a pu minimiser cette réaction non-catalytique, et obtenir ainsi, des rendements de cyclisation équivalents à la série des composés aromatiques.

1.5.3. Les réactions photocatalytiques asymétriques.

Peu de réactions photocatalytiques asymétriques ont été rapportées jusqu'à maintenant et aucune pour la réduction énantiosélective d'halogénures tertiaires. Par contre, l'utilité de photocatalyseurs chiraux a été démontrée dans la littérature. Les complexes de ruthénium de type trisbipyridines, Δ -[Ru(membpy)₃]²⁺ (**30**) (figure 1.8), ont été utilisés pour le couplage oxydatif énantiosélectif de 2-naphthols substitués.

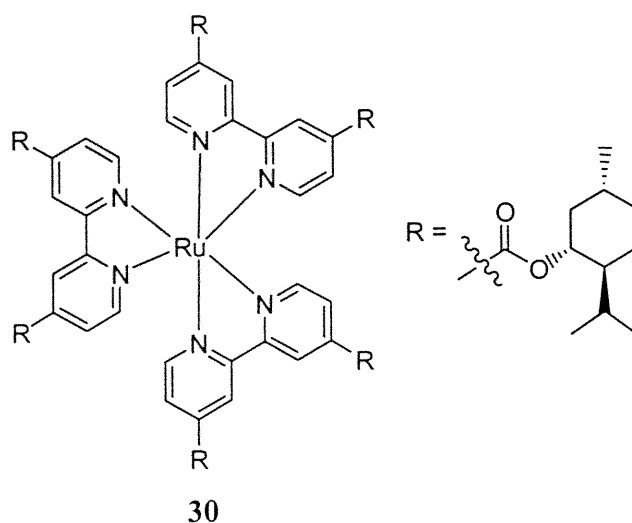


Figure 1.8. Photocatalyseur chiral, Δ -[Ru(membpy)₃]²⁺ (30**)**

L'irradiation du photocatalyseur chiral Δ -[Ru(membpy)₃]²⁺ **30** mène à l'excitation de ce dernier (Ru(II)^{*}) (figure 1.9). L'oxydant Co(acac)₃, acceptera un électron suite à un transfert photoinduit en provenance du photocatalyseur (Ru(II)^{*}) pour former l'espèce réactive Ru(III). Celle-ci réagira avec le substrat 2-naphthol substitué **31** pour produire le radical naphthol **32**. Le couplage oxydatif de ce radical

mènera à l'espèce radicalaire **33**. Une deuxième molécule de l'espèce Ru(III) oxydera alors le radical **33** pour donner, après la perte d'un proton, le binaphthol désiré **34**. C'est à ce niveau que la partition entre les deux énantiomères se produit. L'espèce Ru(III) étant chirale, les deux états de transition sont diastéréotopiques. Un des deux états de transition sera favorisé énergétiquement et produira donc le composé binaphthol **34** énantiomériquement enrichi.

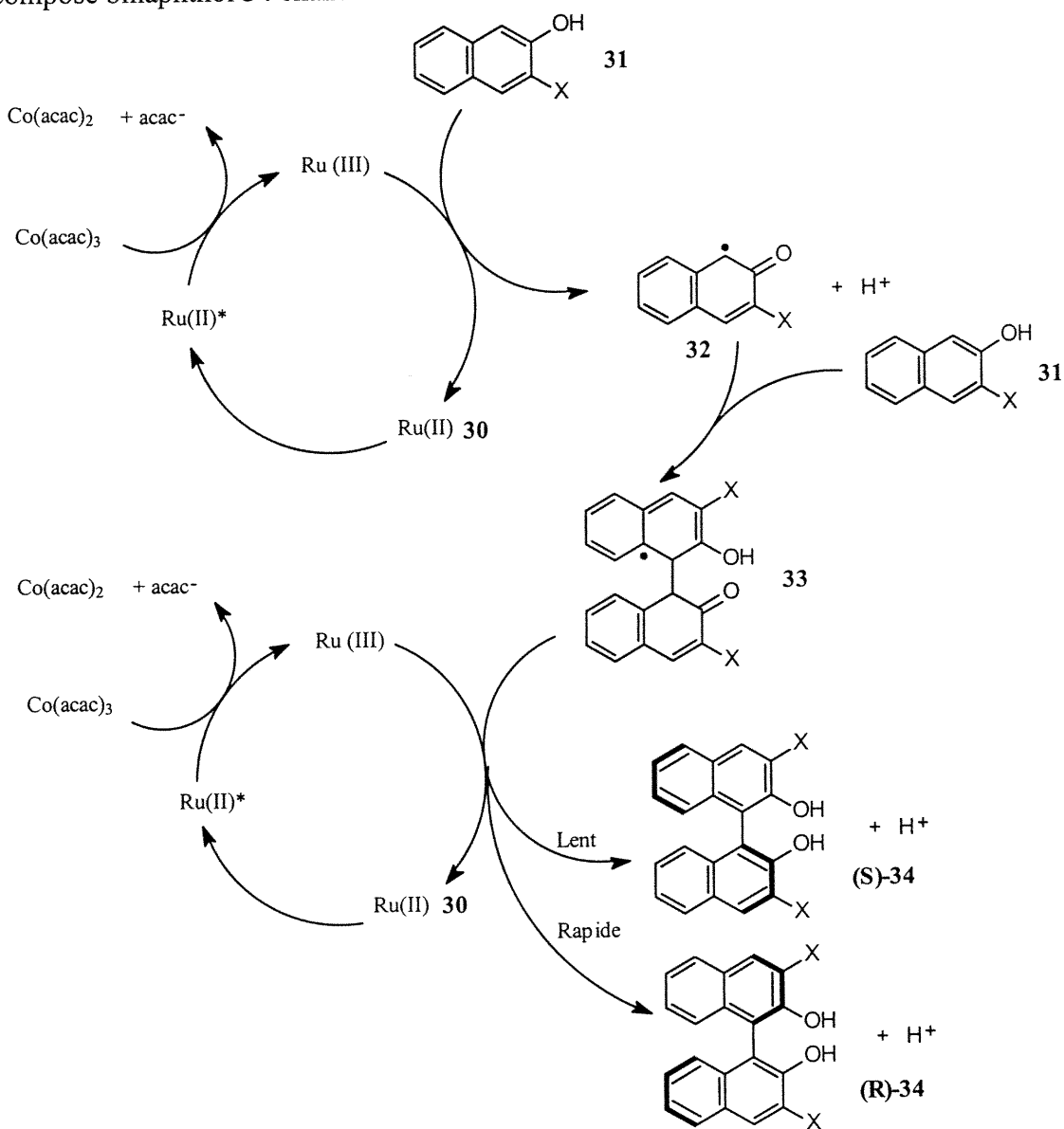


Figure 1.9. Couplage oxydatif énantiosélectif de binaphthols avec le photocatalyseur Ru(II), (30).

Les excès énantiomériques des produits obtenus sont faibles. Quand $X = H$, ils obtiennent 16,2 % ee et quand $X = OCH_3$, ils obtiennent 3,95 % ee. Par conséquent, cette méthodologie n'aura pas vraiment d'utilité en synthèse organique, mais par contre, elle démontre la faisabilité des systèmes photocatalytiques chiraux.

1.6. Les réductions photocatalytiques asymétriques

Comme il a été vu précédemment (section 1.4), de toutes les réductions radicalaires asymétriques développées jusqu'à maintenant, seules quelques-unes sont catalytiques, mais aucune n'implique des espèces à l'état excité. De plus, jusqu'à maintenant aucun système photocatalytique asymétrique n'a été développé pour ce genre de réaction. Par contre, le potentiel des dérivés d'acridines comme photocatalyseur a été clairement démontré aux sections 1.5.1 et 1.5.2. Les 10-méthyl-9,10-dihydroacridines, avec leurs propriétés photophysiques très intéressantes, sont des composés organiques qui pourraient nous permettre de développer un système photocatalytique asymétrique.

Les acridines sont connues depuis longtemps.²⁸ Elles servent d'intercalants des hélices de l'ADN, et peuvent marquer spécifiquement les noyaux cellulaires. Également de la famille des acridines, les 10-méthyl-9,10-dihydroacridines substituées sont utilisées comme additifs à des caoutchoucs pour en prévenir l'oxydation.²⁹

Même si les acridines sont des composés connus depuis longtemps, jusqu'à maintenant peu d'acridines chirales ont été rapportées dans la littérature. L'Homme et ses collaborateurs ont réussi à faire la synthèse de composés chiraux à bases d'acridines.³⁰ Ils ont utilisé ces biacridines dérivées des bases de Ströger pour intercaler sélectivement différents types d'ADN.³¹

1.6.1. Le design de biacridines chirales

Dans le but de faire le design d'un photocatalyseur chiral à base d'acridines, étant donné leur propriété intéressante de transfert photoinduit d'électron et de transfert d'atome d'hydrogène, nous avons envisagé de synthétiser des composés 1,1'-biacridines **35** comportant une symétrie C_2 (figure 1.10). Ces 1,1'-biacridines **35** seraient substituées aux positions 2 et 2' ($R \neq H$) de façon à ce que la rotation autour des carbones 1 et 1' soit empêchée. Par conséquent, ces composés seraient chiraux et les deux énantiomères seraient accessibles.

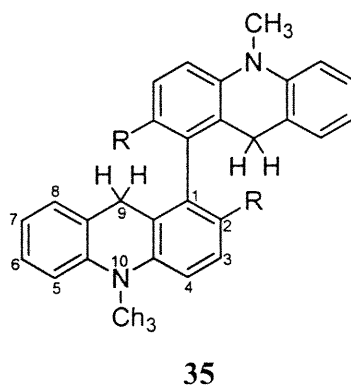


Figure 1.10. Les composés 1,1'-biacridines **35**.

Un système photocatalytique impliquant un photocatalyseur chiral de type 1,1'-biacridine pourrait être proposé de façon analogue au système achiral de Ishikawa et Fukuzumi²⁴.

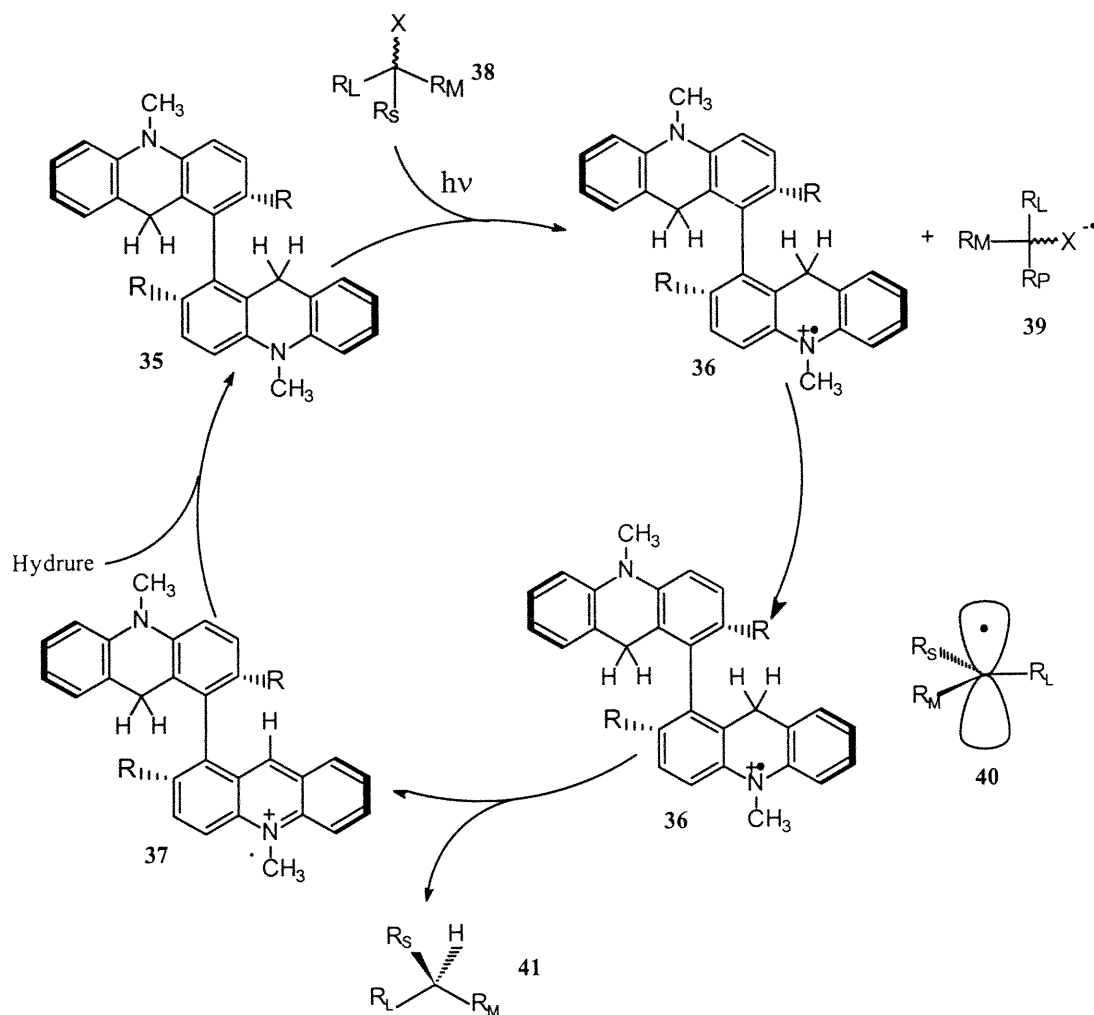
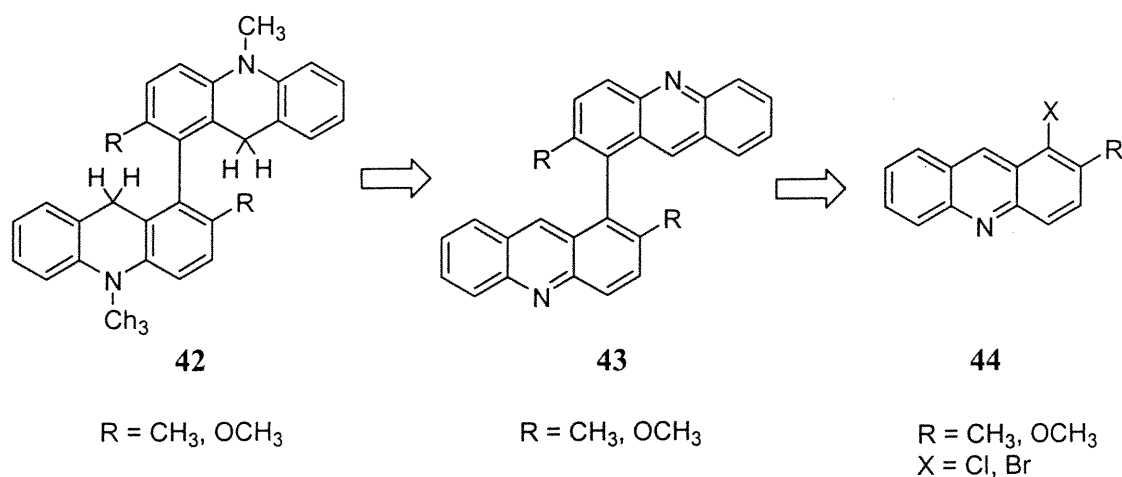


Figure 1.11. Système photocatalytique asymétrique proposé pour la réduction énantiométrique d'halogénures tertiaires.

L'excitation du photocatalyseur **35**, représenté à la figure 1.11, et le transfert photoinduit d'un électron vers un halogénure **38** devrait s'effectuer sensiblement de la même façon pour générer une paire de radicaux ions (**36-39**). Lorsqu'un mélange racémique d'un halogénure tertiaire est utilisé, le radical-anion des deux énantiomères de l'halogénure tertiaire se scinderait pour donner le même radical prochiral **40**. Comme la meilleure source d'atome d'hydrogène est le radical-cation du photocatalyseur chiral, nous pouvons nous attendre à deux différentes faces d'approche des deux espèces réactionnelles. De cette façon des états de transition diastéréotopiques seraient générés. Celui où l'approche minimise le plus les interactions stériques serait plus bas en énergie et donc favorisé. Comme l'approche de l'une des faces du radical prochiral **40** serait favorisée, nous devrions obtenir un produit de réduction énantioenrichi **41**, et ce même si l'halogénure tertiaire **38** est racémique.

1.6.2. Voies de synthèse proposée pour les composés 1,1'-biacridines

Les premières approches synthétiques explorées dans notre groupe pour synthétiser des photocatalyseurs chiraux impliquaient la synthèse de composés 1,1'-biacridines.³² Ces biacridines ont été obtenues par couplage d'halogénoacridines substituées dont nous devons également faire la synthèse.



**Schéma 1.7. Approche synthétique de 1,1'-biacridines 43
par couplage organométallique**

La première approche synthétique de 1,1'-biacridines **43** tentée (schéma 1.7) fut le couplage d'une acridine **44**, X = Cl et R = H, CH₃, OCH₃ en présence de réactifs organométalliques de nickel, telles les conditions de couplages d'aryles développées par Iyoda et ses collaborateurs.³³ Des conditions de couplage de Suzuki^{34;35} ont également été tentées avec ces acridines **44**, X = Cl, Br et R = CH₃. Si cette approche donne d'assez bons rendements lorsque R = H, ceux-ci se sont avérés très faibles lorsqu'un groupement R était présent (R = CH₃, OCH₃).

Les insuccès de ces tentatives sont principalement dus au fait que les acridines sont pauvres en électrons, et que la formation de complexes organométalliques en position 1 de l'acridine est très sensible à l'encombrement stérique. Donc en ayant un substituant en position 2, la formation de complexe organométallique est très difficile à effectuer.

Par conséquent, une autre approche a été envisagée.³⁶ Elle consistait à rapprocher les 2 unités acridine pour en favoriser leur couplage (schéma 1.8). L'utilisation d'un pont éther silylé **45** semblait une approche viable qui a déjà été utilisée lors de couplage d'unités saccharides.³⁷ Cette approche a cependant été abandonnée à cause de la difficulté à purifier cet intermédiaire instable.

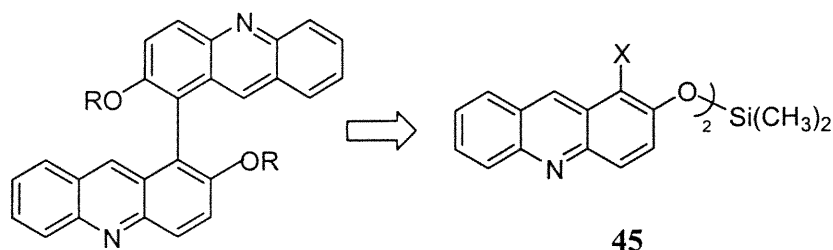


Schéma 1.8. Approche synthétique par couplage intramoléculaire de pont éther silylé

Une approche synthétique différente par couplage oxydatif des 2-hydroxyacridines a aussi été explorée par Pierre-Jean Alarco³² en utilisant le FeCl_3 comme agent oxydant.³⁸ Nous avons tenté par la suite de modifier ces conditions réactionnelles pour essayer de générer des produits de couplage. Différents réactifs tels que $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6 / \text{OH}^-$,³⁹ $\text{CuCl}(\text{TMEDA})$,⁴⁰ $\text{CuCl}_2(t\text{BuNH}_2)$,⁴¹ Ag_2O ⁴² et $\text{Mn}(\text{acac})_3$ ⁴³ ont été testés, mais dans la plupart des cas, seule la formation du produit d'oxydation de l'acridine a été observée.

Il semblerait que le couplage d'unités acridine tard dans la synthèse soit très difficile à effectuer. Par conséquent, nous avons décidé de prendre une toute nouvelle approche, plus accessible, qui nous permettrait de générer des composés biacridines. Cette approche mène cependant à la synthèse de composés 4,4'-biacridines, plutôt que les 1,1'-biacridines.

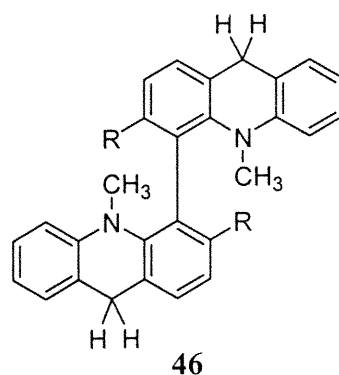


Figure 1.12. Les composés 4,4'-biacridines 46

Par conséquent, le sujet de cette thèse portera sur la synthèse des composés de type 4,4'-biacridine **46** (figure 1.12) ainsi que la résolution de leurs énantiomères. De plus, l'application de ces nouveaux photocatalyseurs chiraux pour la réduction énantiosélective d'halogénures tertiaires sera également discutée dans cet ouvrage.

Chapitre 2

Design et développement du photocatalyseur 3,3',10,10'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro- 4,4'-biacridine

2.1. Introduction

Les différentes approches synthétiques des composés 1,1'-biacridines explorées antérieurement nous ont permis de prendre conscience qu'une synthèse viable de composés biacridines ne pouvait être accomplie par le couplage de deux unités acridines. Par conséquent, d'autres structures de catalyseurs ont été envisagées pouvant être accessibles en utilisant des approches synthétiques différentes. Bien que les composés 1,1'-biacridines demeurent des molécules cibles dans notre groupe de recherche, nous avons considéré faire la synthèse de nouveaux types de photocatalyseurs, les 4,4'-biacridines.

2.2. Design par modélisation moléculaire.

Avant de s'aventurer dans la synthèse de nouveaux photocatalyseurs, nous avons étudié le design des photocatalyseurs 1,1'-biacridine et 4,4'-biacridine par modélisation moléculaire. Cela nous a permis de bien comparer les deux composés et noter les différences importantes. Également, la modélisation moléculaire nous a permis de vérifier si les composés 4,4'-biacridines constituaient des cibles valables pour leur utilisation en tant que photocatalyseurs chiraux.

Les différents logiciels utilisés pour les études de modélisation moléculaire sont la version académique 4.5 de Macromodel, ainsi que la version 5.1 de HyperChem Pro. Comme les résultats obtenus avec ces deux logiciels sont presque

identiques, nous rapporterons ici seulement les résultats obtenus avec le logiciel Hyperchem. Nous avons considéré l'utilisation du champ de force approprié pour le type de molécules que nous désirions étudier : soit le champ de force MM+ dans le vide. La première étude que nous avons faite est de comparer les résultats de minimisation conformationnelle des dérivés de la 1,1'-biacridine et de la 4,4'-biacridine.

2.2.1. Les composés dérivés de la 1,1'-biacridine

Nous avons pris comme première cible représentative le composé 2,2',10,10'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-1,1'-biacridine (**47**). Tout d'abord, il était impératif de déterminer les minima conformationnels. Nous avons trouvé deux minima conformationnels globaux d'énergie très semblable (Figure 2.1). La représentation à travers le centre de symétrie C_2 nous démontre deux types de conformères ; soit un fermé et un ouvert. Les deux conformères ne diffèrent que par 1,87 kJ/mol; ce qui signifie qu'à la température ambiante et à l'état fondamental, il devrait y avoir un mélange des deux conformères en quantités quasi égales. Également, lors des études de modélisation, nous avons obtenu plusieurs minima locaux de basse énergie démontrant que le changement conformationnel devrait se faire très rapidement. Les cycles centraux devraient adopter une conformation bateau pour minimiser les interactions stériques entre le groupement $N-CH_3$ et les hydrogènes aromatiques adjacents.

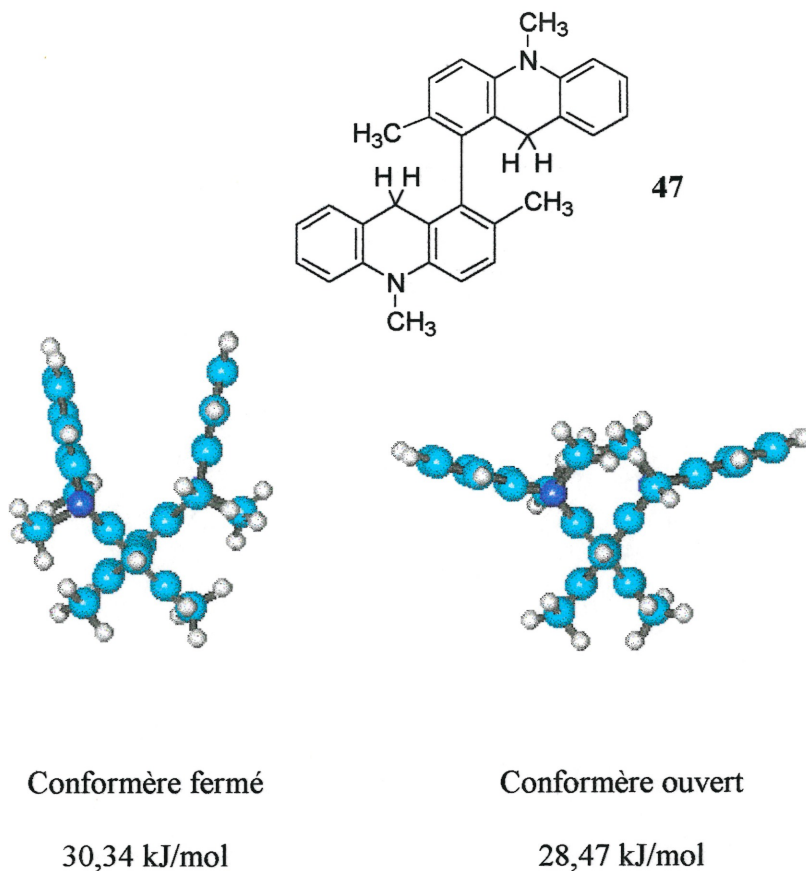


Figure 2.1. Minima conformationnels pour le 1,1'-biacridine 47.

Les deux hydrogènes en position 9,9' susceptibles d'être transférés à un radical sont différents. Un hydrogène est pseudo-axial et l'autre est pseudo-équatorial. L'hydrogène susceptible d'être transféré à un radical est celui en position pseudo-axiale pour des raisons stéréoélectroniques. Mais, comme l'interconversion entre les deux minima conformationnels devrait être assez rapide, il n'y aurait pas vraiment de distinction entre les deux hydrogènes.

2.2.2. Les composés dérivés de la 4,4'-biacridine

Pour que l'étude comparative entre les composés 1,1'-biacridines et 4,4'-biacridines soit adéquate, nous avons choisi le composé (*R/S*)-3,3',10,10'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine (**48**) comme cible représentative des composés 4,4'-biacridine. Ce dérivé 4,4'-biacridine comporte les mêmes substituants que le composé **47**.

De la même façon, nous avons déterminé les minima conformationnels du composé **48** pour les comparer aux résultats obtenus dans la série du 1,1'-biacridine **47**. Deux minima globaux ont été obtenus, un conformère ouvert et un fermé ; ceux-ci sont représentés à la figure 2.2.

Cette fois-ci, nous pouvons remarquer que le conformère fermé est de plus basse énergie que celui ouvert. Dans la série des 1,1'-biacridines, c'était le contraire. De plus la différence d'énergie entre les deux conformères est plus importante dans cette série. Par conséquent, ceci peut être expliqué par le fait que les groupements N-CH₃ pointent maintenant vers l'intérieur de la molécule. Cela aurait pour effet de faire dévier davantage les plans aromatiques de la molécule et générer ainsi un conformère plus éventré. Également, la présence de ces groupements N-CH₃ devrait ralentir les interconversions conformationnelles à cause du simple encombrement stérique.

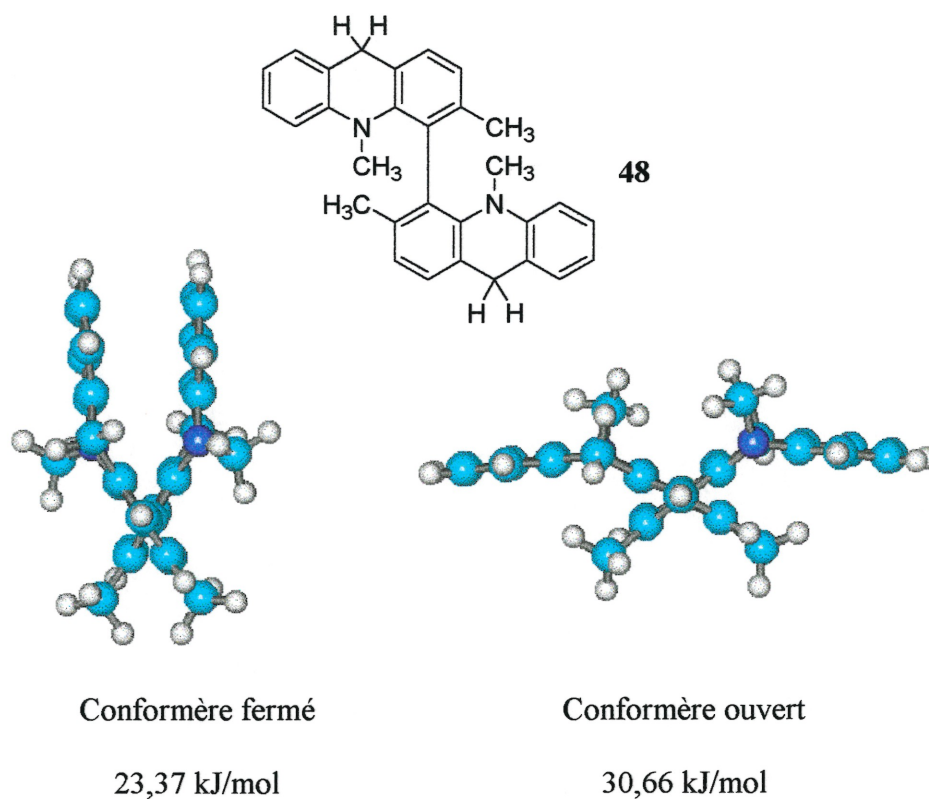


Figure 2.2. Minima conformationnels pour le 4,4'-biacridine 48

Par conséquent, il est plausible que si le photocatalyseur est chiral, il pourrait se produire un transfert asymétrique d'un atome d'hydrogène entre le photocatalyseur chiral et un radical prochiral et générer ainsi des produits de réduction énanti enrichis. Bien que cette étude soit utile pour visualiser les photocatalyseurs envisagés, il faut tout de même noter que les espèces adopteront probablement des conformations différentes à l'état excité ou sous la forme d'un radical-cation.

2.3. Analyse rétrosynthétique

Le couplage de deux unités acridine étant problématique à un stade avancé dans la synthèse, nous avons plutôt considéré de synthétiser un composé 4,4'-biacridine à partir d'un composé biphenyle sur lequel serait élaboré les unités acridine.

Les synthèses de plusieurs composés biphenyles, tels **49**⁴⁴, **50**⁴⁵ et **51**⁴⁶, sont rapportés dans la littérature (figure 2.3). Cependant, pour notre approche synthétique il fallait considérer que le composé 1,1'-biphenyle constitue le cœur de notre futur composé 4,4'-biacridine. Également, pour nous permettre de bâtir une biacridine chirale, il faut que le composé biphenyle comporte des groupements aux positions 2,2' et 6,6'. La rotation étant empêchée autour du lien C₁ et C_{1'}, deux atropisomères seraient alors isolés. Il faudra également que les groupements nous permettent de résoudre ces atropisomères. Différentes méthodes pour séparer des atropisomères ont alors été envisagées : soit la cristallisation de sels diastéréomériques mais également la séparation de composés diastéréomériques.

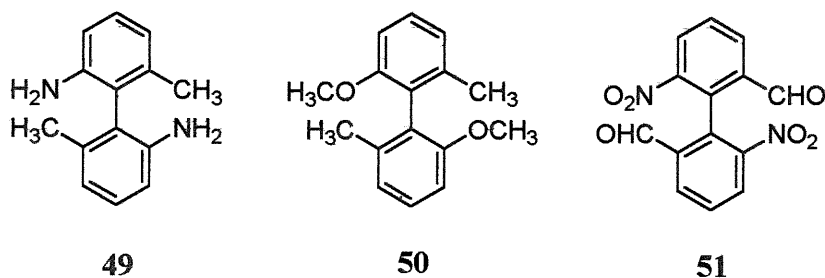


Figure 2.3. Quelques composés biphenyles

Nous avons donc choisi le composé 2,2'-diamino-6,6'-diméthylbiphényle (**49**) comme précurseur synthétique dont la préparation a déjà été rapportée dans la littérature⁴⁴. L'avantage d'avoir choisi ce composé est qu'il peut être synthétisé facilement en peu d'étapes et que la résolution des deux atropisomères, (**R**)-**49** et (**S**)-**49** de ce composé racémique peut être effectuée par la cristallisation des sels diastéréomériques formés à partir du diamine (**R/S**)-**49** et d'un acide chiral.⁴⁷

L'analyse rétrosynthétique que nous avons donc considérée est représentée au schéma 2.1. Le produit de départ est l'*o*-toluidine (**52**) qui est commercialement disponible. Ce composé peut être nitré et sa fonction amine substituée par un halogène. Le composé halogéné obtenu **55** est le précurseur du composé biphenyle qui est obtenu par couplage d'Ullmann. Le composé dinitré résultant du couplage d'Ullmann est un mélange racémique de deux atropisomères. Par contre, ce composé ne comporte pas les fonctionnalités permettant de faire la résolution des atropisomères. En réduisant les groupements nitro en amine, la résolution est alors possible grâce aux groupements basiques.

Pour compléter la synthèse du photocatalyseur désiré, le composé diamine **49** est transformé par un couplage de Jourdan-Ullmann en diacide **50**. Une cyclisation de Friedel-Crafts de ce diacide **50** mène à un composé biacridine qui, une fois réduit et alkylé, nous permet d'obtenir le photocatalyseur désiré **48**.

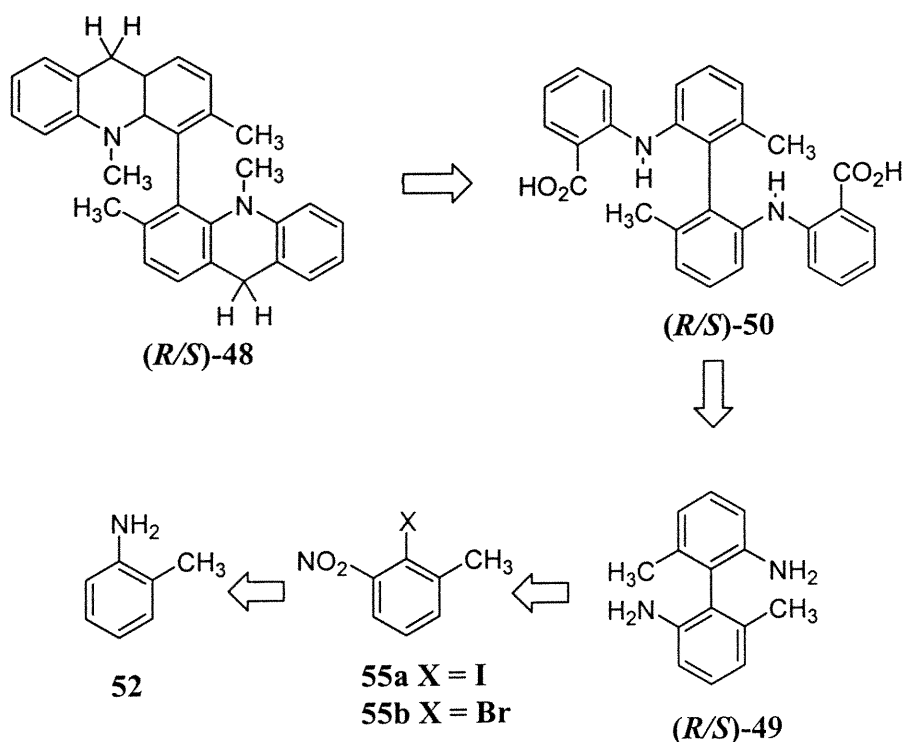
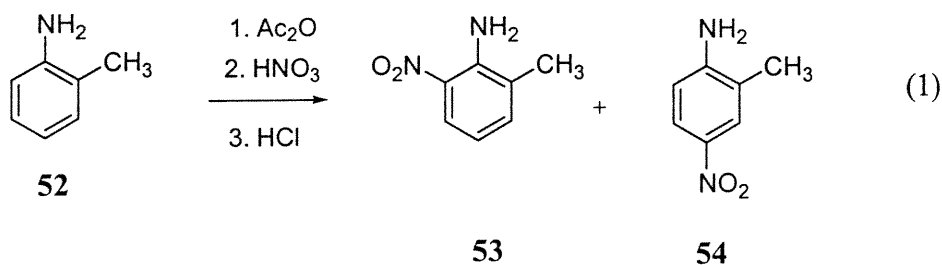


Schéma 2.1. Analyse rétrosynthétique du 3,3',10,10'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine (R/S)-48.

Comme la résolution du précurseur biphenyle (R/S)-49 est connue dans la littérature,⁴⁷ une fois les deux atropisomères résolus, nous pourrions compléter la synthèse du photocatalyseur de façon énantiométrique. Par contre, cette approche comporte certains risques car quelques réactions impliquées sont menées à des températures élevées où il y a risque de racémisation. Par contre, s'il y a de la racémisation, certains intermédiaires synthétiques comportent des fonctionnalités acides et/ou basiques qui pourraient nous être utiles pour effectuer une résolution à un endroit dans la synthèse.

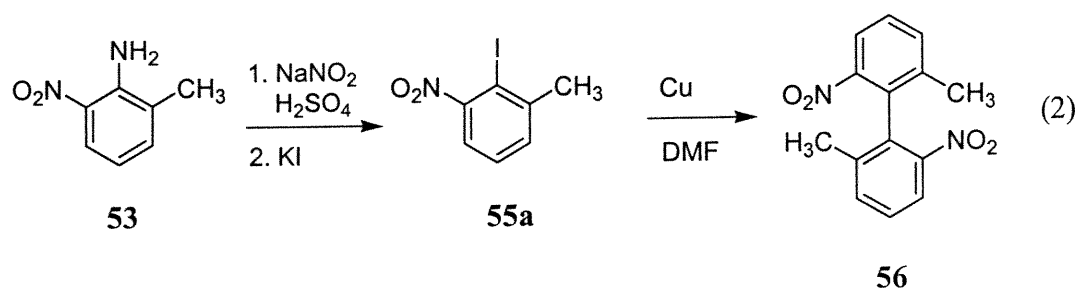
2.4. Synthèse du précurseur 2,2'-diamino-6,6'-diméthylbiphényle (49)

La synthèse proposée débute par la nitration de l'*o*-toluidine (**52**) (équation 1), un composé commercialement disponible.⁴⁸ Les conditions de nitration permettent la protection initiale de la fonction amine sous forme de groupement acétyle qui est facilement clivable en milieu acide. La nitration de l'*o*-toluidine donne deux produits, **53** et **54** dans un rapport de 1:1, puisque la réaction n'est pas régiosélective. Par contre, les deux produits obtenus sont facilement séparables. En ajoutant le mélange réactionnel à une quantité précise d'eau, le produit désiré **53** précipite sélectivement hors du mélange avec 47 % de rendement. Cette précipitation est due en partie à la plus faible solubilité du composé désiré **53**, mais également aux différences de pK_a des deux composés.⁴⁹



La pureté du produit obtenu dépend de la température à laquelle la réaction a été effectuée. Il est impératif que le mélange réactionnel soit maintenu entre 10-12 °C lors de l'ajout de l'acide nitrique concentré. Si la température de la réaction monte au-dessus de 20 °C, la réaction peut s'emballer s'il y a un excès de réactif

dans le mélange réactionnel. La température peut alors augmenter en quelques secondes jusqu'à 100 °C et former plusieurs composés secondaires indésirables et ainsi, altérer la pureté du produit obtenu.



L'aniline obtenue **53** est transformée en composé iodé **55a** par une diazotisation de la fonction amine suivie d'une décomposition du sel de diazonium en présence d'iodure de potassium (équation 2).⁵⁰ Les rendements obtenus de 57 % ne sont pas aussi appréciables que ceux rapportés dans la littérature variant de 80 à 90%. Ceci peut être dû à la reproductibilité de la réaction qui est assez variable et dépend beaucoup de l'homogénéité du mélange réactionnel. Le mélange réactionnel doit être chromatographié pour isoler le produit désiré. Par contre, la réaction et la purification peuvent être effectuées à grande échelle.

D'autres acides forts pourraient être utilisés dans les réactions de diazotisation.⁵¹ Cependant, l'acide sulfurique est suffisamment fort pour protoner l'amine peu basique et la solubiliser en milieu aqueux. D'autres conditions de diazotisation ont été envisagées pour effectuer l'halogénéation en milieu organique.⁵² L'halogénéation en présence de nitrite de *t*-butyle et de chlorure de cuivre (II) n'a pas

donné les résultats escomptés, puisque nous avons observé la polymérisation apparente de l'aniline. Le mélange réactionnel tourne très rapidement au noir et devient très visqueux, ce qui indique une polymérisation de l'aniline par l'action d'un agent oxydant tel que le cuivre (II).⁵³

Le composé iodé obtenu **55a**, qui a été purifié par chromatographie éclair, est ensuite couplé dans les conditions standards d'un couplage d'Ullmann pour générer le composé **56** racémique dans un rendement de 96 % (équation 2).⁵⁴ Nous n'avons pas remarqué de différences de réactivités entre le composé iodé **55a** et le composé 1-bromo-2-méthyl-6-nitrobenzène (**55b**) qui est commercialement disponible, mais cependant très cher. Les composés iodés devraient être plus réactifs que les composés bromés lors de couplage d'Ullmann. Par contre, vu la présence de groupements nitro très activateurs en ortho, cette différence de réactivité devient négligeable.⁵⁵ Le mécanisme du couplage d'Ullmann n'a jamais été élucidé. Par contre, certaines évidences mécanistiques ont été mises à jour par l'isolation de complexes de cuivre, qui en présence d'iodure d'aryle peuvent former des produits de couplage.⁵⁶

Au départ, la reproductibilité de la réaction de couplage d'Ullmann était très difficile à obtenir. Cela dépendait de plusieurs facteurs : la pureté du produit de départ, le solvant utilisé et la source de cuivre utilisé. Nous avons remarqué qu'en utilisant des bouteilles neuves de solvant et de réactif, nous nous trouvions à augmenter les rendements jusqu'à environ 95 %. Par contre, lorsque des bouteilles de solvant et de réactif avaient été longuement exposées à l'air, le solvant, la DMF,

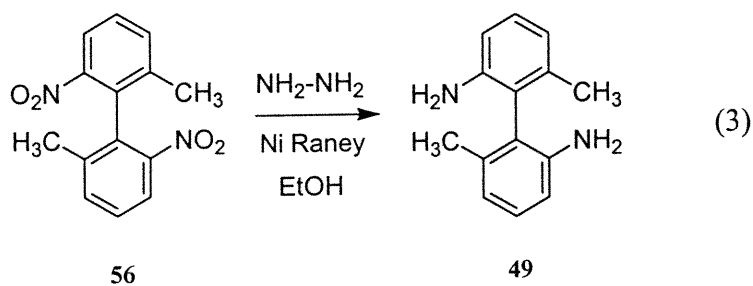
s'hydratait assez rapidement, et la surface de la poudre de cuivre s'oxydait très rapidement pour former une couche de CuO sur la surface du cuivre. Bien sûr, la DMF peut être asséchée par distillation sous vide en présence d'un agent asséchant comme de l'hydruure de calcium.⁵⁷ L'emploi de tamis moléculaires comme agent asséchant est cependant préférable. La DMF, même distillée sous vide, se décompose en N,N-diméthylamine et l'emploi de CaH₂ favorise cette décomposition. Lorsqu'il y a beaucoup d'eau dans la DMF et qu'elle est chauffée à reflux, il y a davantage de décomposition et cela a pour conséquence de faire chuter les rendements de la réaction de couplage.

Lorsque les rendements chutent, il n'y a pas de récupération de produit de départ. Un produit secondaire, étant le produit de déshalogénéation, est alors observé en quantité appréciable, soit jusqu'à 50 %. Donc, soit l'emploi d'une bouteille neuve de DMF ou un séchage préalable est souhaitable.

Nous croyons, par contre, que le facteur prédominant influençant les rendements de couplage est la nature du cuivre utilisé. Le cuivre peut se retrouver sous différentes formes commerciales : des granules de différentes grosseurs mais également sous forme de poudre. La poudre de cuivre est davantage utilisée puisqu'elle comporte plus de surface de contact avec les espèces réactionnelles. Par contre, le désavantage majeur est que cette poudre de cuivre peut s'oxyder très rapidement en présence d'air et d'eau. Donc, il faut manipuler avec soin cette poudre sous atmosphère inerte pour éviter son oxydation. Les produits provenant des compagnies telles que Aldrich ne sont pas toujours de pureté acceptable. Nous

avons remarqué qu'à certains moments les bouteilles de poudre de cuivre pouvaient comporter une bonne quantité de cuivre oxydé. Pour remédier à cela, la poudre de cuivre peut être activée par l'iode avant d'en faire l'usage immédiat avec un solvant presque anhydre.⁵⁸ De cette façon, la reproductibilité de la réaction n'est plus un problème.

Le composé dinitro **56** racémique peut être réduit de plusieurs façons (équation 3). Différentes conditions réactionnelles ont été considérées, même si initialement la réduction de ce composé nitro **56** a été effectuée en présence de palladium sur charbon dans l'acide formique.⁵⁹ Cette façon de générer de l'hydrogène sur une surface activée est très efficace pour l'hydrogénation de groupements nitro aromatiques. Par contre, l'inflammabilité du palladium sur charbon étant assez importante, le seul fait d'ajouter l'acide formique peut enflammer le mélange en présence d'air.

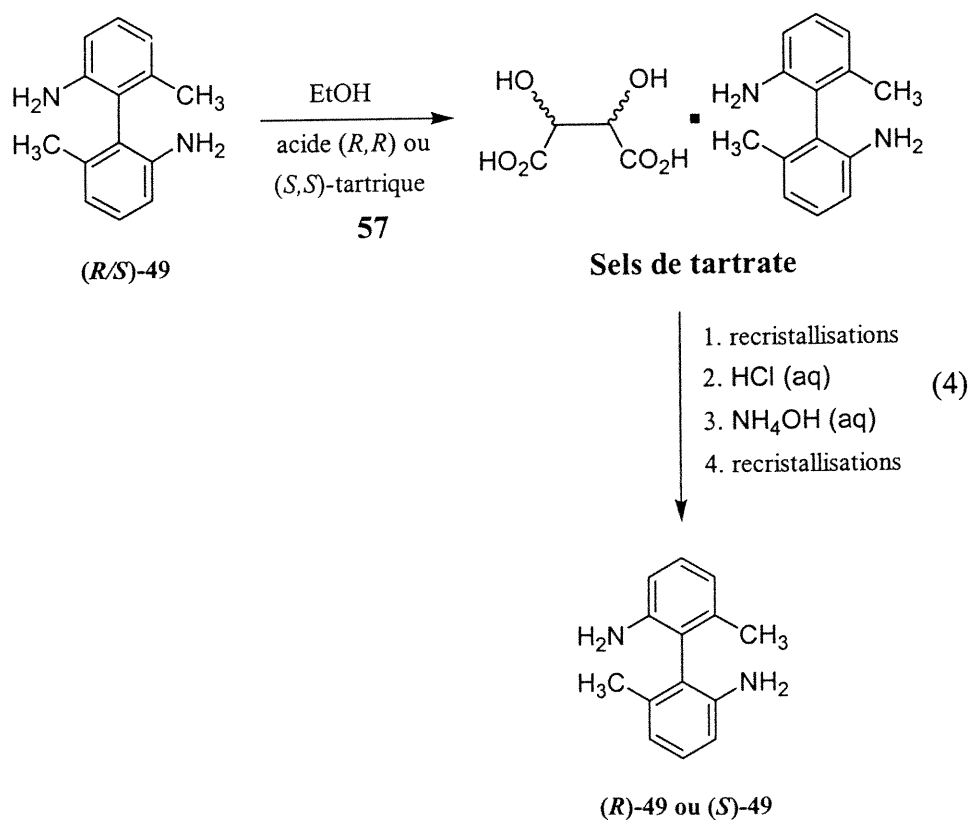


Nous avons remarqué que plusieurs auteurs ont rapporté la synthèse du composé diamine **49** racémique.^{50;60;61} La plupart d'entre eux effectuaient l'hydrogénation du composé dinitré **56** en générant l'hydrogène adsorbé grâce à la décomposition de l'hydrazine sur une surface de nickel de Raney.⁶² Cette méthode

très efficace permet de générer le composé diamine **49** racémique de façon quantitative. Par contre, pour isoler le produit, il faut attendre que toute l'hydrazine se soit décomposée, sinon l'isolation est presque impossible. Le mélange réactionnel est donc maintenu à reflux pendant 18 heures même si la réaction est complète après seulement quelques heures. Une simple filtration du nickel de Raney et évaporation du filtrat donne un diamine (*R/S*)-**49** très pur.

2.5. Résolution des atropisomères (*R*)-**49** et (*S*)-**49**.⁶³

La résolution des atropisomères du 2,2'-diamino-6,6'-diméthylbiphényle (**49**) a été effectuée par Isabelle Valade dans nos laboratoires (équation 4).⁶³ La séparation physique des deux atropisomères a été accomplie par la cristallisation des sels diastéréomériques formé entre le diamine (*R/S*)-**49** et l'acide tartrique (**57**) en suivant la procédure décrite par Meisenheimer et Horing.⁴⁷



Chacun des énantiomères de l'acide tartrique, (*R,R*)-**57** et (*S,S*)-**57** permet d'obtenir un ou l'autre des deux atropisomères (*R*)-**49** et (*S*)-**49**. L'acide (*R,R*)-tartrique co-cristallisé avec un mélange racémique de diamine **49** donne accès à l'atropisomère (*R*)-**49** et l'acide (*S,S*)-tartrique donne accès à l'atropisomère (*S*)-**49**.

2.5.1. Résolution physique du diamine (*R/S*)-**49**.

La formation des sels diastéréomériques est effectuée en solution dans l'éthanol en mélangeant deux solutions bouillantes, une de l'acide tartrique (**57**) et l'autre du diamine (**49**). La solution résultante est également amenée à ébullition pour évaporer une partie du solvant de façon à saturer la solution. Les cristaux obtenus sont récupérés et recristallisés à nouveau jusqu'à ce que l'excès en un ou l'autre des atropisomères dans le sel plafonne.

Le diamine **49** enrichi en un ou l'autre des atropisomères est alors libéré par un traitement avec l'acide chlorhydrique aqueux, puis avec de l'ammoniaque. Le diamine **49** enrichi libre est par la suite recristallisé dans l'éthanol jusqu'à ce que l'on obtienne un composé presque énantiomériquement pur. Les excès en un ou l'autre des atropisomères dans le sel ou sous forme libéré peuvent être déterminés par HPLC ou RMN.

2.5.2. Analyse des excès énantiomériques du diamine 49.

2.5.2.1. Analyse de (R)-49 et (S)-49 par HPLC.

Pour déterminer les excès énantiomériques, il y a bien sûr la méthode d'analyse par HPLC en faisant passer le diamine **49** dans une colonne chirale à base de cellulose (OD Chiralcel®). Des échantillons enrichis en un ou l'autre des atropisomères ainsi qu'un échantillon racémique ont été analysés par cette méthode (figure 2.4) Les différences des temps de rétention s'expliquent par le fait que les analyses ont été effectuées à plusieurs semaines d'intervales.

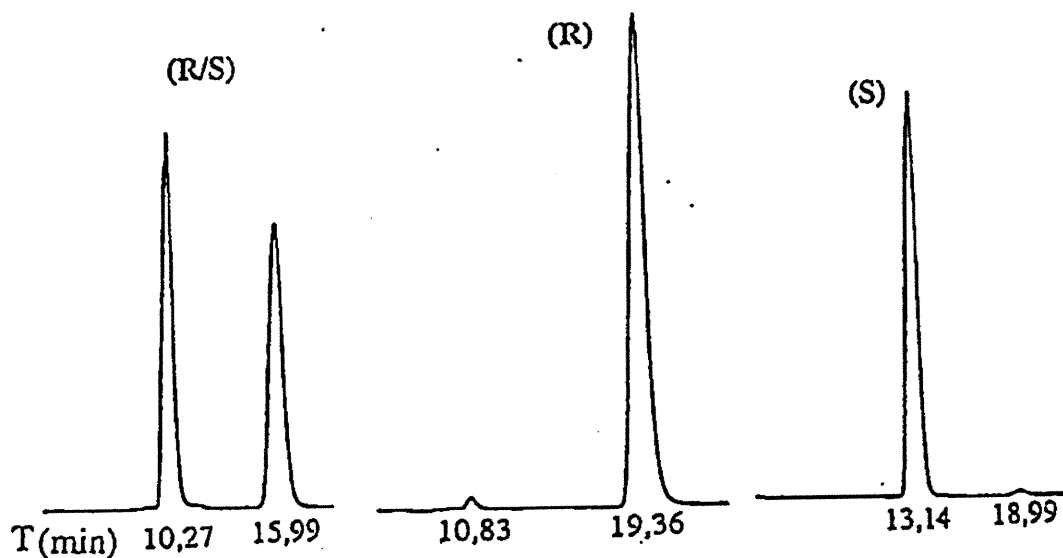


Figure 2.4. Chromatogrammes du diamine 49.

L'utilisation de cette méthode, quoique très efficace, est peu pratique car seulement le diamine **49** libre peut être analysé par cette méthode et non les sels de tartrates. Il faut absolument défaire les sels et isoler le diamine **49** pour en déterminer les excès énantiomériques.

2.5.2.2. Analyse de (*R*)-**49** et (*S*)-**49** par RMN¹H suite à la formation de sels diastéréomériques

La méthode d'analyse par HPLC étant peu pratique, Valade a développé une nouvelle méthode d'analyse par RMN¹H pour déterminer les excès énantiomériques du diamine **49** en se basant sur le principe de la formation de sels diastéréomériques (schéma 2.2).

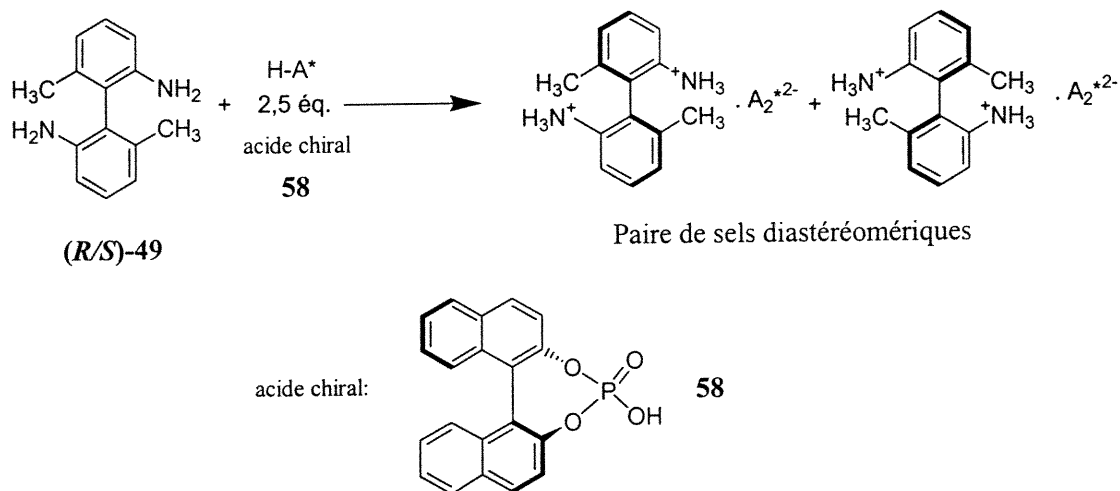


Schéma 2.2. Formation des sels diastéréomériques analysables par RMN¹H

Elle a découvert que lorsqu'un mélange racémique du diamine **49** était dissout dans un mélange de CDCl_3 et de CD_3OD en présence d'un acide chiral, le (*R*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogène phosphate (**58**), il y avait formation de sels diastéréomériques. Par conséquent, par RMN^1H (400 MHz) un doublement des signaux des CH_3 benzyliques est alors observé (figure 2.5).

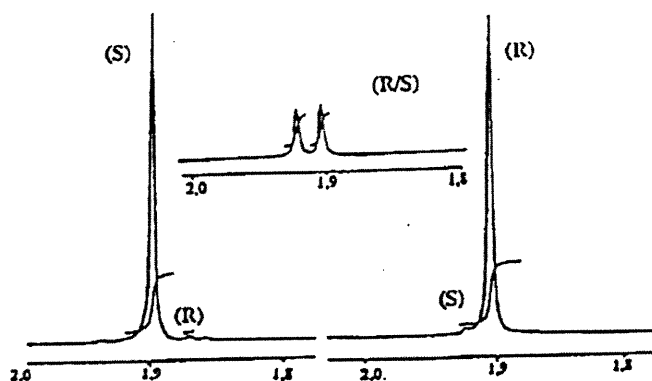


Figure 2.5. Spectres RMN^1H du diamine **49 résolu par formation des sels diastéréomériques avec l'acide **58**.**

Également, lorsqu'un échantillon de sel de tartrate est utilisé directement, l'acide phosphonique étant beaucoup plus acide, il déplace l'acide tartrique pour former le sel phosphonique qui peut ainsi être analysé par RMN^1H . Donc après chaque cristallisation, les cristaux obtenus sont analysés par RMN^1H pour évaluer l'évolution de la résolution.

2.5.3. Configuration absolue du diamine 49.

La configuration absolue des diamines a été confirmée par les activités optiques et également par une structure cristallographique. Schmidt et ses collaborateurs ont démontré (schéma 2.3) qu'il est possible de transformer le diamine énantioméri (R)-49 et (S)-49 en diphosphine (R)-59 et (S)-59.⁶⁰ Ils ont réussi à cristalliser l'atropisomère (S)-59 et en déterminer la structure cristallographique représentée à la figure 2.6.

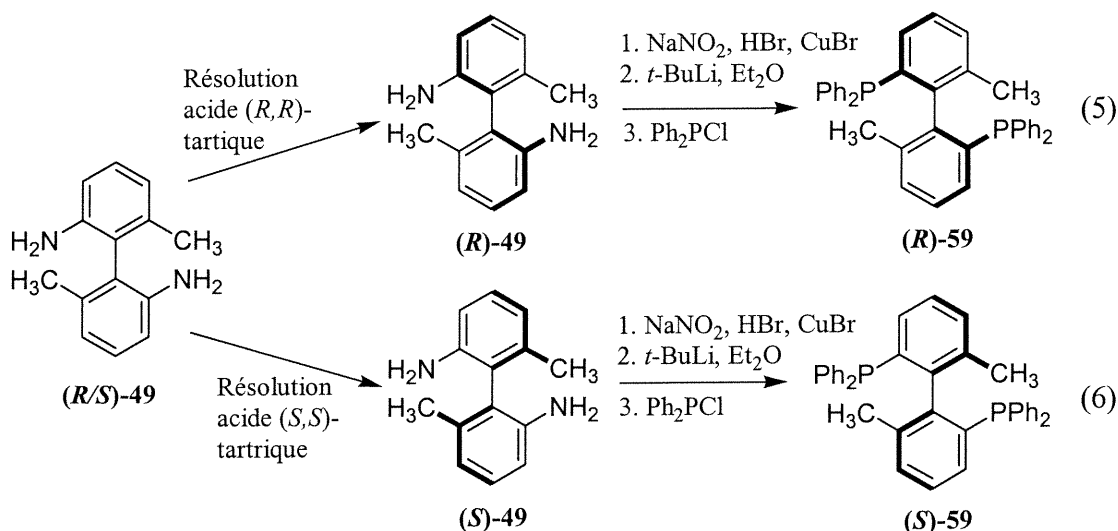


Schéma 2.3. Préparation des atropisomères (*R*)-59 et (*S*)-59

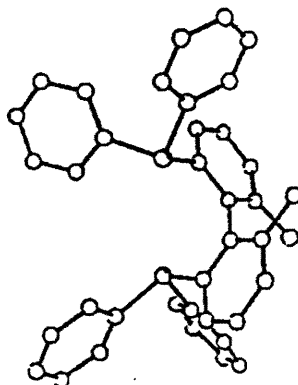


Figure 2.7. Structure de (*S*)-59

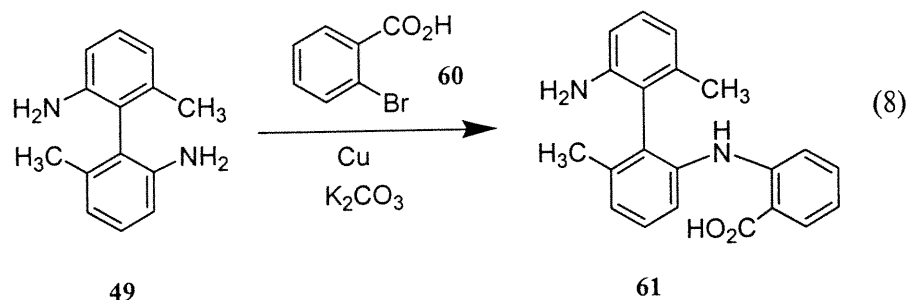
Il est très important de noter que le signe de la déviation optique du diamine (*R*)-49 et (*S*)-49 change en fonction du solvant utilisé lors des analyses. Par conséquent, dans un solvant organique tel que le benzène, l'atropisomère (*R*)-49 a une déviation optique positive ($+126^\circ$)⁶⁴ et dans une solution HCl 1N, cette déviation a une valeur différente, mais négative. Valade a obtenu une activité optique de $-34,3^\circ$ pour l'atropisomère (*R*)-49 à 96 % ee (HCl, 1N, lit. $-38,3^\circ$)⁶⁰ et $+29,5^\circ$ pour l'atropisomère (*S*)-49 à 92 % ee (HCl, 1N, lit. $+37,8^\circ$).⁶⁰ Une légère différence entre les valeurs expérimentales de Valade et de celles de la littérature a été observée et peut être expliquée par le fait que les produits isolés par Valade n'étaient pas entièrement énantio-purs. Par contre, leurs puretés énantiomériques déterminées par HPLC et RMN étaient suffisantes pour continuer la synthèse du photocatalyseur énantio-enrichi.

2.6. Synthèse des photocatalyseurs 48 énantiométriques

Tout d'abord, la synthèse du photocatalyseur a été développée de façon racémique pour vérifier que l'approche synthétique est viable. Après avoir isolé le produit racémique, nous avons fait les mêmes synthèses avec les précurseurs énantiométriques (*R*)-49 et (*S*)-49.

2.6.1 Synthèse de (*R/S*)-2,2'-bis(2-carboxyphénylamino)-4,4'-diméthylbiphényle (50)

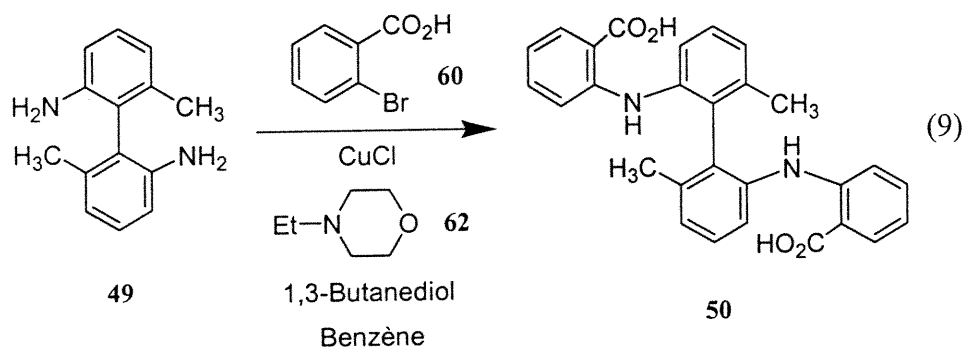
Pour synthétiser le diacide (50) désiré, nous avons tenté les conditions expérimentales développées pour la synthèse d'acides anthraniliques utilisées maintes fois dans nos laboratoires (équation 8).⁶⁵ Dans ces conditions réactionnelles, une aniline, du cuivre en granule, du carbonate de potassium et un halogénure aromatique sont mélangés et chauffés à une température supérieure à 120 °C de façon à liquéfier le mélange réactionnel.



Le carbonate de potassium en léger excès permet de déprotoner l'acide 2-bromobenzoïque pour générer le carboxylate. Le principe de cette réaction est de générer un halogénure de cuivre aromatique qui réagira avec un nucléophile présent dans le milieu. Comme l'amine et l'acide carboxylique peuvent réagir ensemble et former des sels, le fait de déprotoner ce dernier empêchera la formation d'un sel où l'amine ne serait plus nucléophile. Avec ces conditions standards, nous avons tenté de synthétiser le composé désiré. Par contre, nous avons échoué car très peu de produit était isolé (3 %). Nous avons remarqué que le produit de mono-couplage **61**, c'est-à-dire la réaction d'une seule amine, était le produit majoritaire, en plus d'une grande quantité de produit de départ récupéré. Nous avons alors tenté de prendre le mélange de produits obtenus et de les soumettre à nouveau aux conditions réactionnelles. Par contre, aucune évolution n'a été observée car le produit de mono-couplage **61** ne semble pas du tout réactif. Nous supposons que le diamine **49**, qui est très encombré, puisse réagir une première fois, mais le deuxième couplage semble très difficile à effectuer. Par conséquent, nous avons tenté sans succès de modifier les conditions réactionnelles en faisant réagir l'ester 2-bromobenzoate de méthyle au lieu de l'acide 2-bromobenzoïque (**60**).

Des conditions de N-arylation développées par Buchwald et ses collaborateurs⁶⁶ ont également été tentées, mais encore une fois, seul le produit de monocouplage a été observé, avec cependant un meilleur rendement. Les méthodologies développées jusqu'à maintenant pour le couplage de N-arylation s'appliquent seulement pour les systèmes non encombrés, et sont donc difficilement

applicables pour la transformation que nous désirions faire.^{66,67,68} De ces expériences, nous avons conclu que puisque la réaction semble si difficile à faire, il fallait maximiser les chances de succès en effectuant la réaction en solution et non en mélange hétérogène. Puisque les réactions de couplage d'Ullmann se font avec du cuivre (0), il est normal que le mélange soit hétérogène. Par contre, le couplage de Jourdan-Ullmann utilise le cuivre (I) qui est soluble dans un mélange protique (équation 9).⁶⁹



Les premiers essais de couplage de Jourdan-Ullmann ont été assez révélateurs puisque après 2 heures de réaction, le produit désiré était formé à environ 22%. En modifiant les quantités de substrats utilisés, les rendements se sont améliorés jusqu'à environ 30%. Comme les produits intermédiaires sont facilement isolables, nous avons décidé de soumettre le mélange à nouveau aux conditions réactionnelles et ce, jusqu'à ce que seul le produit désiré **50** soit observé par CCM. Nous avons également modifié la procédure typique en substituant le butane-1,3-diol au butane-2,3-diol comme solvant, le premier étant beaucoup moins coûteux et tout aussi efficace. Le chlorure de cuivre (I) a été purifié par précipitation dans l'eau

pour éliminer le cuivre (II) obtenu par oxydation du cuivre (I).⁷⁰ En moyenne, après trois mises en réaction, le produit désiré peut être isolé avec un rendement supérieur à 50 %. Les rendements peuvent varier d'une fois à l'autre selon la quantité de produits précipités lors de l'isolation des produits. Comme ces composés sont très peu solubles en milieu organique, la seule technique qui peut être utilisée pour l'isolation est la précipitation des produits par protonation lors de l'ajout d'un acide fort à une solution alcaline. Donc en acidifiant la solution à un pH de 4-5, un maximum de produits est récupéré. Si le pH descend en dessous de 3, la plupart du produit monoacide **61** se resolubilise et on perd alors beaucoup de produit.

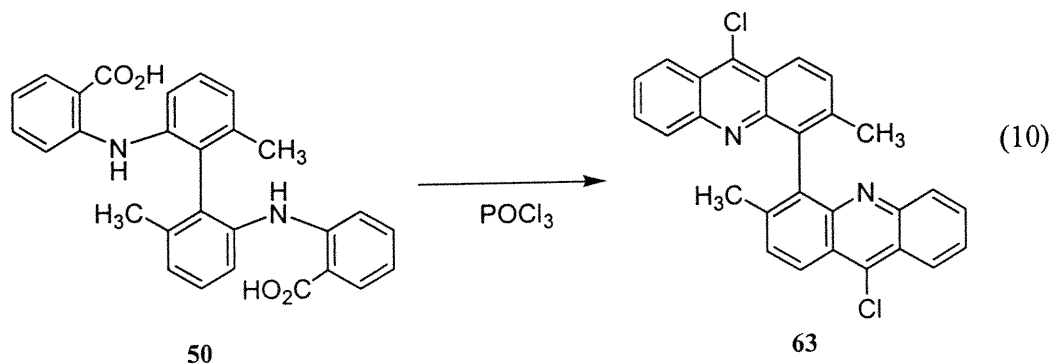
Quelques fois, le produit isolé **50** contient encore du cuivre même si lors de l'isolation un traitement et une filtration ont été faits. S'il reste du cuivre dans le mélange, l'analyse RMN¹H devient alors difficile, puisqu'il se produit alors un élargissement des signaux. Un traitement additionnel au charbon en solution alcaline est alors nécessaire pour éliminer tout le cuivre.

Sachant que la préparation du diacide (*R/S*)-**50** est reproductible, nous avons préparé les deux atropisomères (*R*)-**50** et (*S*)-**50** à partir des atropisomères (*R*)-**49** et (*S*)-**49** du diamine. Nous étions satisfaits que les produits (*R*)-**50** et (*S*)-**50** aient une activité optique appréciable. Par contre, les excès énantiomériques ne pouvaient être quantifiés car l'analyse directe par HPLC des composés (*R*)-**50** et (*S*)-**50** était impossible. Il aurait fallu tenter de faire une dérivatisation des composés pour obtenir une analyse adéquate. La pureté optique de ces intermédiaires a été cependant confirmée par l'analyse de la pureté optique du produit final de la

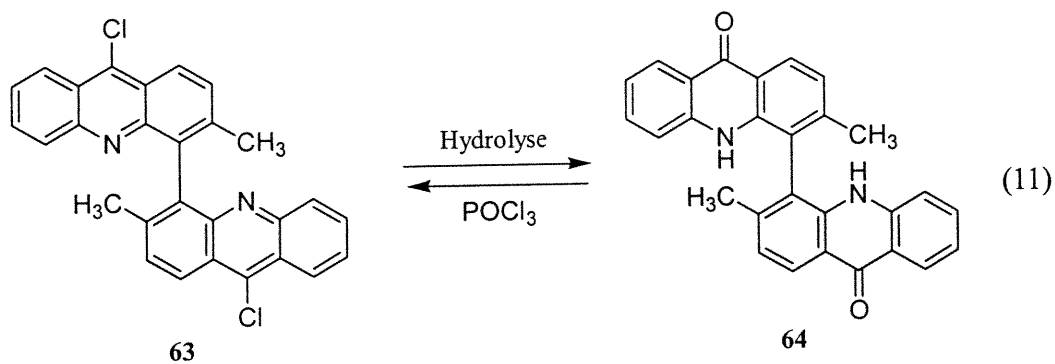
synthèse. La configuration absolue de (*R*)-**50** et (*S*)-**50** a été assignée grâce aux configurations absolues du diamine (*R*)-**49** et (*S*)-**49**. Le diamine (*R*)-**49**, $[\alpha]_D = -34,3^\circ$ (HCl 1N), 96 % ee,⁶³ nous a permis d'isoler le diacide (*R*)-**50**, $[\alpha]_D = -143^\circ$ (THF), 96 % ee. Le diamine (*S*)-**49**, 92 % ee, $[\alpha]_D = 18,7^\circ$ (HCl 1N),⁶³ nous a permis d'isoler le diacide (*S*)-**50**, $[\alpha]_D = 114^\circ$ (THF), 92 % ee.

2.6.2. Synthèse de la 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine (65).

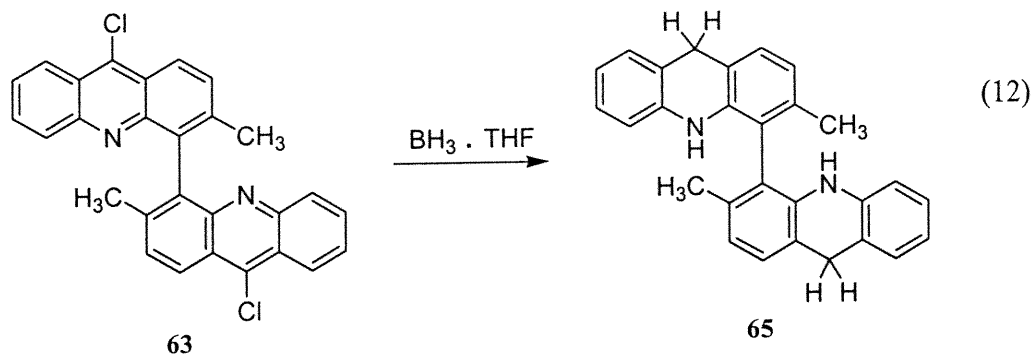
Le diacide purifié **50** est ensuite transformé en dichlorobiacridine **63** par cyclisation de Friedel-Craft (équation 10). Les conditions initiales développées par Albert *et al.* permettent la cyclisation de plusieurs acides anthraniliques pour former des 9-chloroacridines substituées.⁷² L'emploi du chlorure de thionyle ou de l'oxychlorure de phosphore ne semble pas influencer la réaction, mais l'utilisation de l'oxychlorure de phosphore sera préconisée vu son hydrolyse moins rapide et son odeur moins désagréable que le chlorure de thionyle. Les auteurs rapportent également que la cyclisation peut être effectuée en utilisant le benzène ou le toluène comme solvant. Par contre, nous avons découvert que de meilleurs résultats sont obtenus en solubilisant directement le diacide **50** dans le réactif en absence d'autre solvant. La réaction est alors plus rapide et l'isolation du produit **63** plus efficace.



Le produit isolé **63** est assez instable puisqu'il s'hydrolyse très rapidement en biacridone **64** s'il n'est pas bien séché ou s'il est entreposé à l'air libre (équation 11). Pour éviter son hydrolyse, il peut donc être stocké pour plusieurs semaines au congélateur sous atmosphère inerte. Mais pour de meilleurs résultats, son emploi immédiat est préférable. La 4,4'-biacridone **64** peut être reconvertie en **63** puisqu'elle est un des intermédiaires réactionnels.⁷³

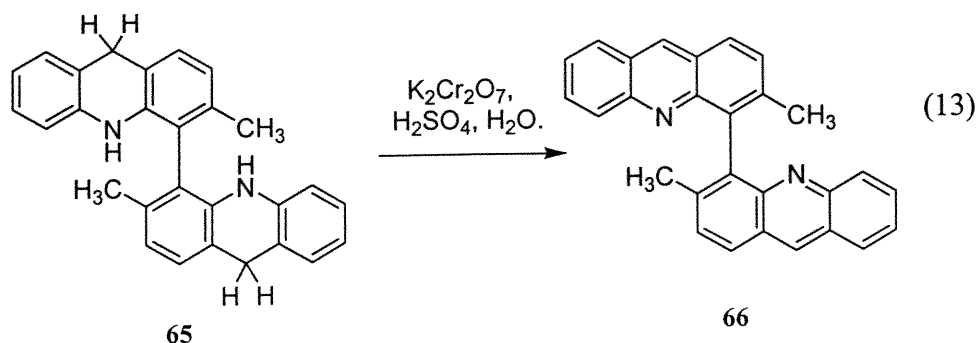


Nous utilisons donc généralement la dichlorobiacridine **63** immédiatement dans la réaction subséquente de réduction avec le complexe de borane et THF dans des rendements variant de 50 à 90 % (équation 12).

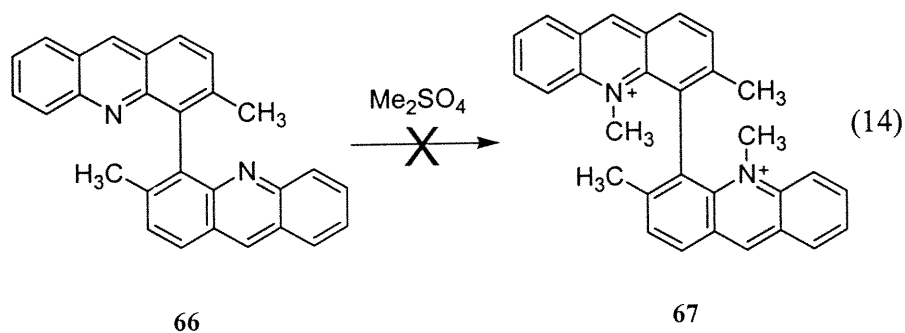


Le produit de réduction **65** est également instable et s'oxyde très facilement en biacridine **66** en présence de solvant chloré. Lorsque le composé **65** est exposé à la lumière ambiante, après une heure, plus de la moitié du produit est oxydé. Après une semaine à la lumière ambiante, un échantillon contenant au départ le **65** pur a été transformé quantitativement en composé **66**.

Pour oxyder entièrement et rapidement le composé, un traitement au dichromate de potassium en milieu acide est très efficace dans un rendement de 65 % (équation 13). Par contre, quelques fois le mélange réactionnel devient très visqueux et l'isolation du produit est alors très difficile.



Nous avons tenté d'alkyler les azotes du biacridine par traitement avec du sulfate de diméthyle en solution (équation 14).⁷⁴ Après des résultats très décevants, nous avons tenté la réaction sans solvant et en distillant le sulfate de diméthyle sachant qu'il s'hydrolyse à long terme en acide sulfurique. Nous avons remarqué des changements de couleur lors des tentatives de transformations. Sachant que le N-méthylacridinium est de couleur rouge, nous observions une légère teinte de rouge lors de la réaction. Par contre lors de l'isolation, aucun produit de N-méthylation n'était isolé. Comme le produit désiré est un sel, nous avons tenté différentes méthodes d'isolation, mais même après évaporation du réactif, le sulfate de diméthyle, l'analyse RMN¹H ne nous donnait aucun indice de N-alkylation.

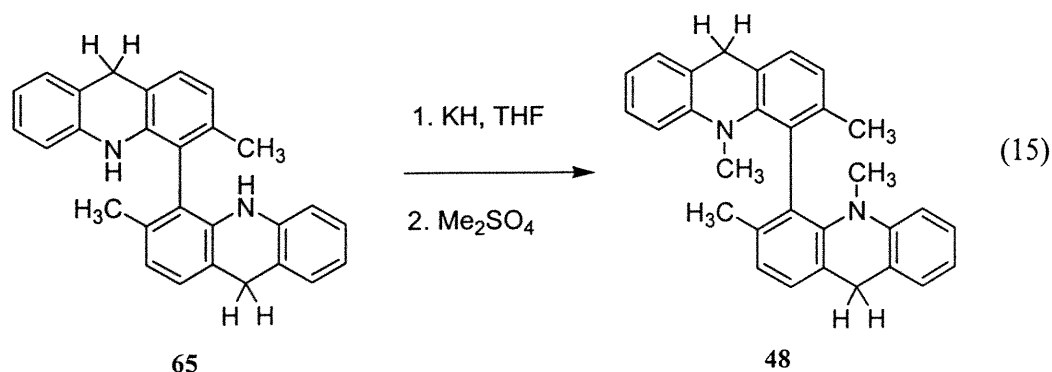


Nous supposons donc que la première alkylation eu lieu, vu le changement de couleur, mais que le produit est très instable. Il pourrait y avoir déplacement du méthyle de l'azote par une simple hydrolyse lors de l'isolation. Nous supposons qu'il y aurait une forte déformation de l'unité acridine pour laisser place au groupement méthyle.

Par conséquent, nous avons choisi une nouvelle approche qui consisterait à isoler le composé instable **65** et de le convertir rapidement en photocatalyseur **48**. Évidemment comme le produit **65** s'oxyde rapidement en **66**, il est alors impossible de mesurer les puretés optiques des atropisomères (*R*)-**65** et (*S*)-**65** à ce niveau.

2.6.3. Synthèse du photocatalyseur **48**.

Pour contourner le problème de l'alkylation du biacridine **66**, nous avons décidé d'alkyler directement le tétrahydrobiacridine **65** après une déprotonation (équation 15). Différentes conditions de déprotonation ont été testées, mais nous avons remarqué qu'avec des bases fortes telles que l'hydrure de sodium, la réaction ne se produisait pas. Nous avons donc utilisé une base plus forte, l'hydrure de potassium. Un excès de base doit être utilisé pour s'assurer que les deux acridines soient déprotonées.



Un changement de couleur permet de suivre le déroulement de la réaction qui doit être amenée à la température ambiante pour être complétée. L'ajout de sulfate de diméthyle distillé permet une alkylation rapide avec de très bons rendements allant jusqu'à 87 %. Par contre, lorsque le sulfate de diméthyle n'est pas préalablement distillé, les rendements peuvent chuter jusqu'à environ 50 %.

2.6.3.1. Détermination de la pureté énantiomérique du photocatalyseur (*R*)-48 et (*S*)-48.

Une fois la voie de synthèse développée de façon racémique et nous assurant qu'elle est viable, nous avons effectué la synthèse des photocatalyseurs (*R*)-48 et (*S*)-48 énantiomériquement enrichis. Nous savions que la pureté énantiomérique semblait se maintenir à chaque étape puisque les deux atropisomères (*R*)-48 et (*S*)-48 avaient une activité optique non-nulle. Les puretés énantiomériques des composés (*R*)-48 et (*S*)-48 ont été obtenues par analyse par HPLC avec une colonne chirale en phase inverse (OD-R Chiralcel®) (figure 2.8). Les temps de rétention des atropisomères ont d'abord été déterminés à l'aide de l'échantillon racémique. Ensuite, nous avons

déterminé que le temps de rétention du composé (*R*)-48 était de 9.90 min et celui du composé (*S*)-48 était de 7.50 min. Par intégration des signaux, nous avons déterminé que les excès énantiomériques étaient de 97 % et 92 % respectivement pour les atropisomères (*R*)-48 et (*S*)-48.

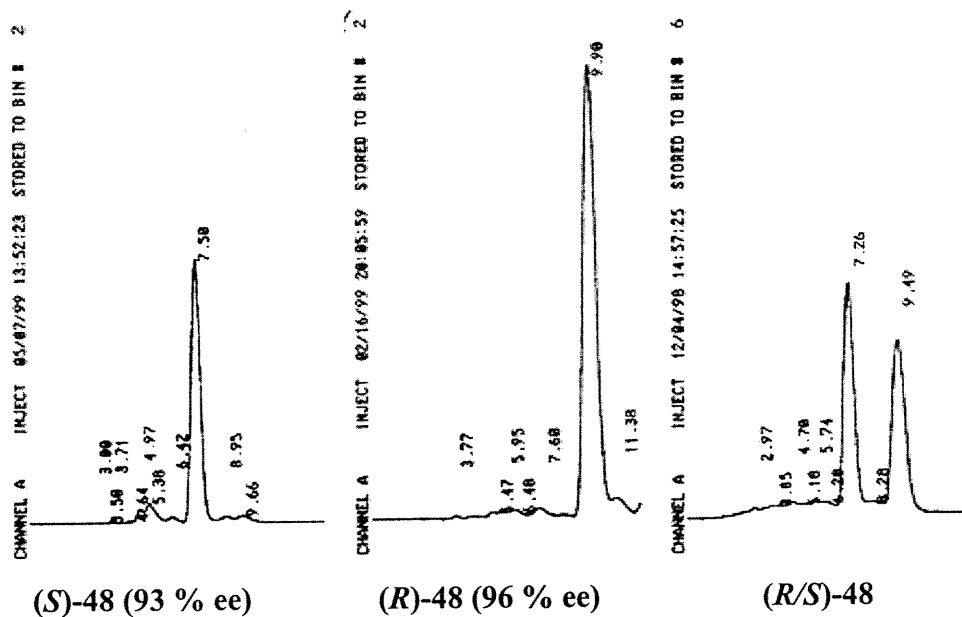


Figure 2.8. Chromatogrammes du composé 48

2.6.3.2. Configuration absolue du photocatalyseur (*R*)-48 et (*S*)-48.

Donc, en utilisant le précurseur (*R*)-49, 96 % ee, nous avons isolé le photocatalyseur énantiorenrichi (*R*)-48, $[\alpha]_D = -173^\circ$ (THF), 97 % ee, et en utilisant le précurseur (*S*)-49, 92 % ee, nous avons obtenu l'atropisomère (*S*)-48, $[\alpha]_D = 155^\circ$ (THF), 93 % ee. La configuration absolue des composés (*R*)-48 et (*S*)-48 a été attribuée par référence à celle des composés (*R*)-49 et (*S*)-49.

2.7. Conclusions

La synthèse du photocatalyseur **48** a été développée de façon racémique en utilisant une nouvelle approche synthétique impliquant des composés biphényles sur lesquels les systèmes acridines ont été bâtis. La synthèse des photocatalyseurs (*R*)-**48** et (*S*)-**48** énantioenrichis a été accomplie à partir des précurseurs biphényles (*R*)-**49** et (*S*)-**49** résolus. Des rendements acceptables de plus de 50 % ont été obtenus pour chacune des étapes de synthèse.

La séparation physique des atropisomères (*R*)-**49** et (*S*)-**49** a été accomplie par la résolution des sels diastéréomériques formés avec le précurseur (*R/S*)-**49** et les deux énantiomères (*R,R*)-**57** et (*S,S*)-**57** de l'acide tartrique (travaux d'Isabelle Valade).⁶³

Ayant maintenant un photocatalyseur chiral énantioenrichi, nous étions prêts à développer la méthodologie de photoréduction d'halogénures tertiaires qui est présentée au chapitre 5.

Chapitre 3

Design et développement du photocatalyseur

1,1',3,3',10,10'-hexaméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro- 4,4'-biacridine

3.1. Introduction

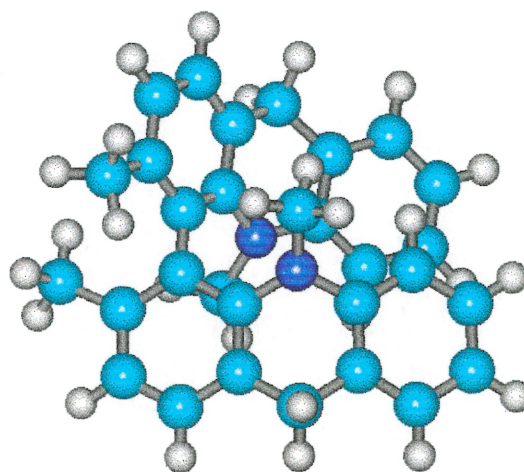
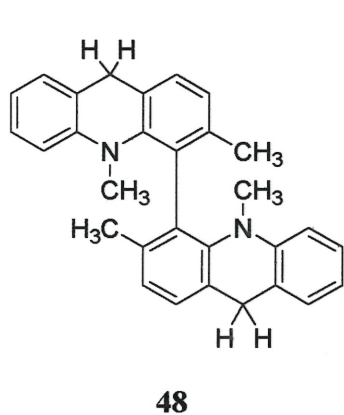
Ayant développé une voie de synthèse viable pour un premier photocatalyseur chiral, nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étendre cette méthodologie à la synthèse d'autres photocatalyseurs chiraux de type 4,4'-biacridine. Du coup, nous avons aussi décidé d'apporter des améliorations potentielles à ce deuxième photocatalyseur chiral.

Lors de notre première analyse par modélisation moléculaire, nous avons pris la décision de préparer un photocatalyseur de type 4,4'-biacridine parce que la modélisation nous indiquait que ce genre de molécule serait conformationnellement plus rigide que les dérivés de la 1,1'-biacridine. Cependant, ce choix nous donne un photocatalyseur où les hydrogènes transférés se retrouvent en périphérie de la molécule, loin de l'origine de la chiralité. Or, lors de cette deuxième étude, il nous est apparu qu'il existe un espace vide à proximité de l'hydrogène transféré, ce qui pourrait nuire à la sélectivité faciale lors du transfert.

3.2. Design par modélisation moléculaire.

Nous avons donc repris les modèles du photocatalyseur **48** qui ont été présentés à la section 2.2.2. En faisant pivoter les différents conformères obtenus, nous pouvons en effet nous rendre compte, en examinant la représentation de la figure 3.1, que la région où

se retrouvent les hydrogènes en position 9,9' est à l'écart du système chiral et qu'il y a peu de différence stérique entre les côtés gauche et droit dans la zone libre de l'espace. Il faudra donc considérer modifier légèrement notre photocatalyseur **48** pour différencier ces deux sections de l'espace en ajoutant un substituant d'un côté ou l'autre de la molécule dans cette région.



Aucune différenciation dans cette région

Figure 3.1. Représentation du photocatalyseur 4,4'-biacridine 48 dans le plan d'une unité acridine

3.2.1. Modification apportée au photocatalyseur 48.

Avant d'envisager quelque modification que ce soit, il faut considérer que celle-ci peut avoir un impact très important sur la synthèse de cette deuxième génération de photocatalyseur. Nous ne voulions pas changer toute l'approche synthétique pour une modification structurale mineure. Nous avons donc considéré ajouter un groupement méthyle pour distinguer la position 1 de la position 8.

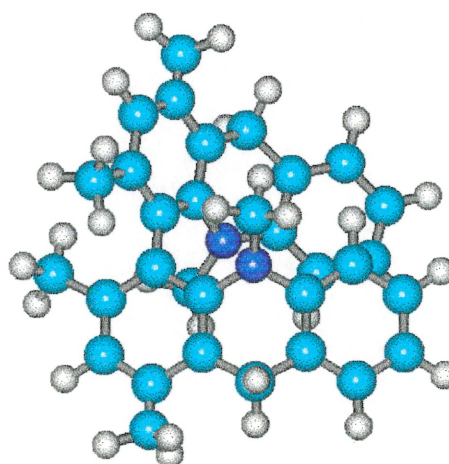
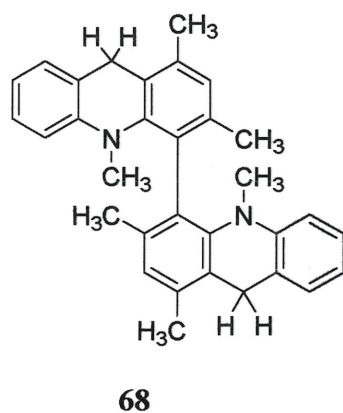


Figure 3.2. Représentation du nouveau photocatalyseur 68

D'après la représentation ci-dessus (figure 3.2), nous pouvons effectivement voir qu'il y a maintenant une différence notable entre les parties gauche et droite de la molécule à proximité de l'hydrogène transféré. De plus, les deux conformères de plus

basse énergie que nous avons obtenus sont les mêmes que précédemment : un ouvert et un fermé (figure 3.3). Le conformère de plus basse énergie demeure toujours celui qui est fermé, car la répulsion des groupements N-CH₃ et du groupement méthyle en position 3 et 3' est toujours présente. Par contre, comme nous l'avons mentionné au chapitre 2.2, ces modèles ne représentent pas nécessairement les conformations réactives des photocatalyseurs.

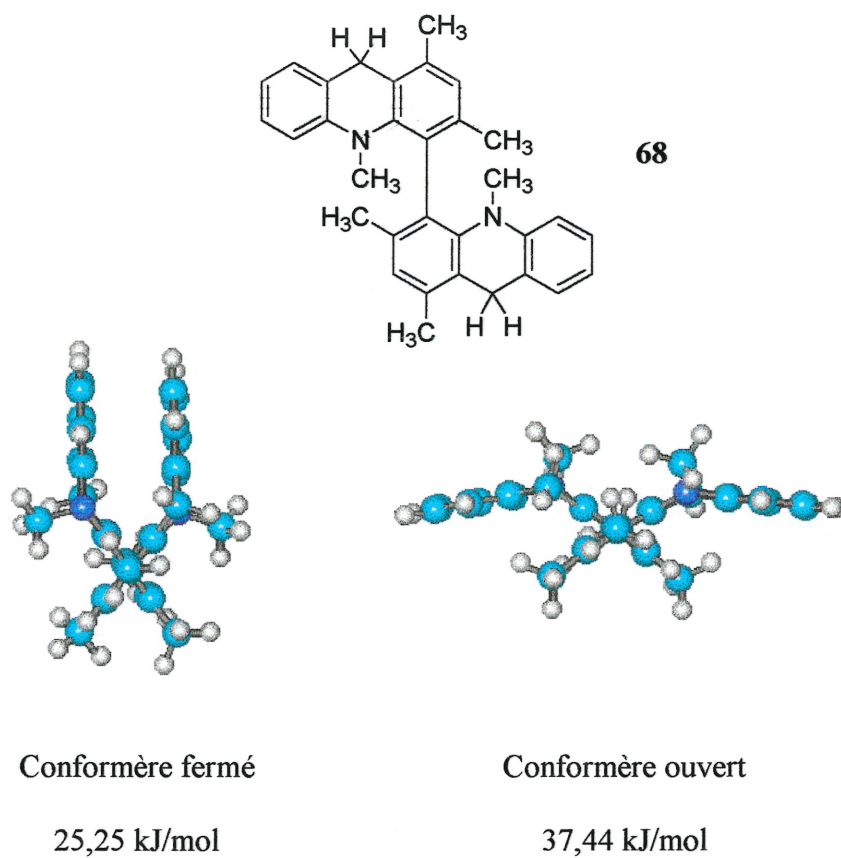


Figure 3.3. Conformères de plus basses énergies du photocatalyseur 68

Par contre, dans ce cas-ci, il est évident que l'environnement chimique des hydrogènes en position 9 et 9' est différent du premier photocatalyseur. Cette simple modification améliore de beaucoup le design de notre photocatalyseur et accroît nos chances d'obtenir une sélectivité faciale à l'étape du transfert d'hydrogène. Par conséquent, nous avons considéré comment synthétiser le composé **68** en conservant le plus possible l'approche synthétique développée précédemment.

3.3. Analyse rétrosynthétique

Comme précédemment, nous avons considéré bâtir les unités acridine à partir d'intermédiaires biphényles. Nous aurions pu ajouter n'importe quel groupement en position 8 et 8' mais il est impossible de le faire directement sur les composés 4,4'-biacridines, puisque ceux-ci ne sont pas réactifs à ces positions. Il fallait donc introduire ces groupes plus tôt dans la synthèse, si ce n'est au début. Le groupement méthyle est le choix le plus judicieux vu sa très faible réactivité dans la plupart des transformations chimiques, sauf dans les oxydations benzyliques⁷⁵ et les halogénations radicalaires à la position benzylique.⁷⁶

En faisant la même analyse rétrosynthétique qu'à la section 2.3, nous nous retrouvions à considérer un composé biphenyle qui a été rapporté dans la littérature, le 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (**69**) (schéma 3.1).⁷⁷

Une synthèse expéditive du diamine **69** racémique a déjà été rapportée,⁶⁰ mais aucune résolution directe des atropisomères n'a été publiée jusqu'à maintenant. Nous envisagions cependant l'utilisation de la même méthode décrite précédemment pour résoudre les atropisomères de **69**.

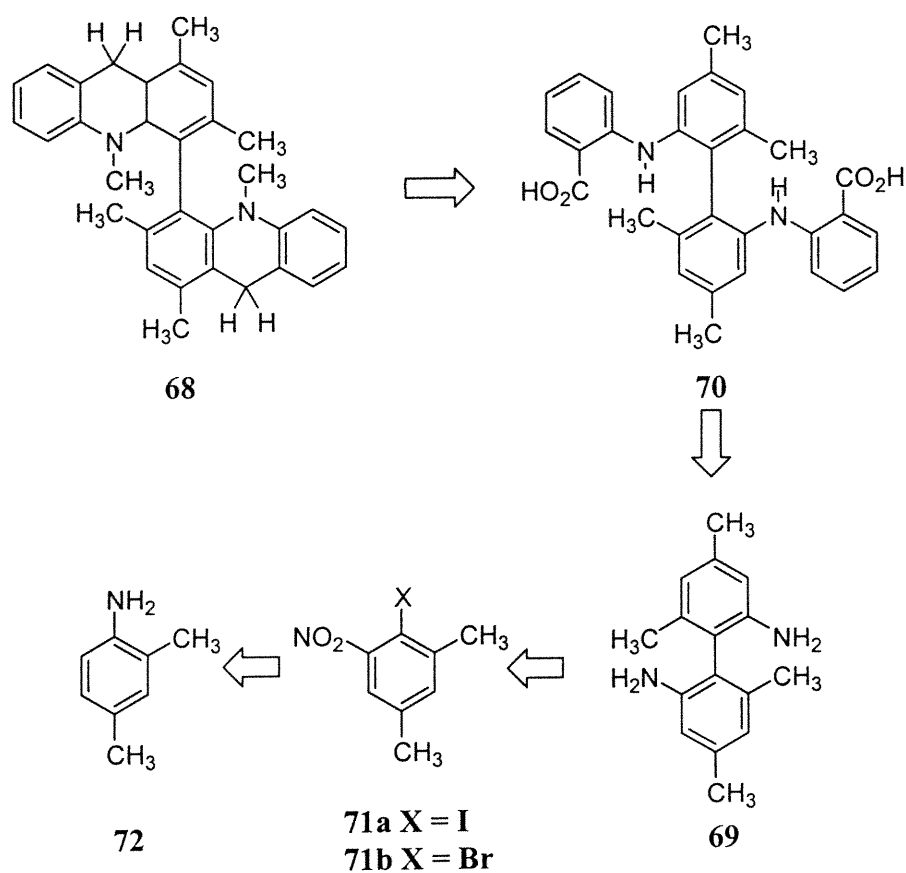


Schéma 3.1. Analyse rétrosynthétique du photocatalyseur 1,1',3,3',10,10'-hexaméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine (68)

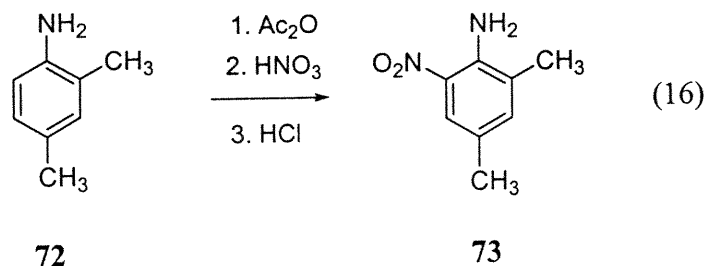
Nous avons donc choisi ce précurseur **69** racémique pour développer la synthèse du photocatalyseur **68** racémique. Dans cette analyse rétrosynthétique (schéma 3.1), la synthèse du précurseur biphényle **69** débute par la nitration de la 2,4-diméthylaniline (**72**) selon la même méthodologie que celle utilisée pour la nitration de l'*o*-toluidine (**52**). L'halogénéation de l'aniline est également obtenue par une diazotisation suivie d'une décomposition du sel diazonium. Le composé halogéné obtenu est couplé pour donner le composé dinitro qui est par la suite réduit pour isoler le composé **69** racémique.

Une fois le composé diamine **69** isolé, la synthèse du composé **70** peut être effectuée par le couplage Jourdan-Ullmann du diamine **69** avec l'acide 2-bromobenzoïque (**60**). Une cyclisation de Friedel-Crafts, suivie d'une réduction et d'une double alkylation, peut donner le photocatalyseur **68**.

Une fois les deux atropisomères (*R*)-**69** et (*S*)-**69** obtenus (voir chapitre 4), il sera possible de générer les deux atropisomères (*R*)-**68** et (*S*)-**68** du photocatalyseur. Une fois ce photocatalyseur obtenu sous forme énantiopure, nous passerons au développement de notre méthodologie de photoréduction asymétrique de substrats halogénés (voir chapitre 5).

3.4. Synthèse du précurseur 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69).

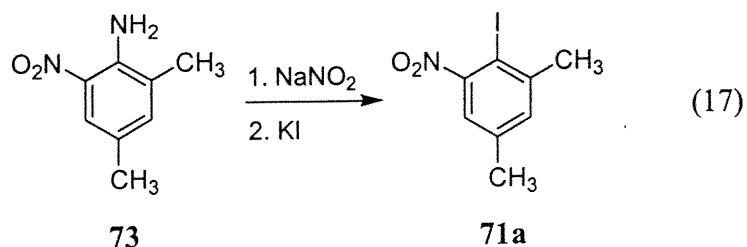
La nitration de la 2,4-diméthylaniline (**72**) commerciale a été effectuée selon la même procédure que celle pour la nitration de l'*o*-toluidine (**52**) (équation 16).⁷⁸ Par contre, cette fois-ci la réaction est régiosélective puisque la position 4 de l'aniline **72** est occupée par un groupement méthyle.



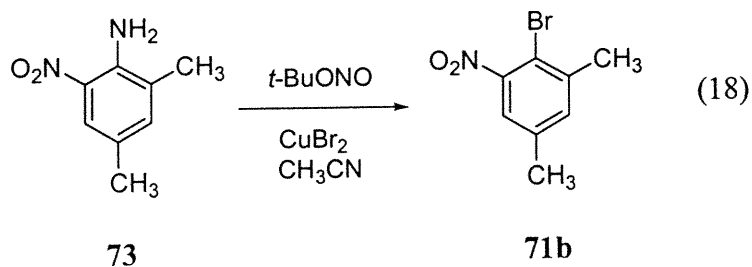
Des rendements très satisfaisants de 80 % ont été obtenus et aucune purification autre que la précipitation lors de l'isolation n'est nécessaire puisque le produit brut est presque pur et qu'il peut être utilisé directement. Toutefois, il faut toujours faire attention de bien contrôler l'ajout de l'acide nitrique car, encore une fois, la réaction peut s'emballer suite à un trop grand ajout de celui-ci.

La diazotisation de l'aniline **73** (équation 17) est effectuée en milieu aqueux comme celle décrite pour le composé **53**.⁷⁸ Par contre, nous avons observé qu'il est plus difficile de dissoudre l'aniline **73** en milieu acide que son analogue **53**. Cela est probablement la conséquence de l'ajout d'un groupement méthyle qui augmente l'hydrophobicité de la molécule. Les faibles rendements (25-45 %) de cette réaction

résulteraient de cette diminution de solubilité en milieu aqueux acide. Le produit isolé doit également être purifié par chromatographie éclair. Nous avons alors considéré essayer d'autres conditions de réactions de diazotisation en milieu organique.

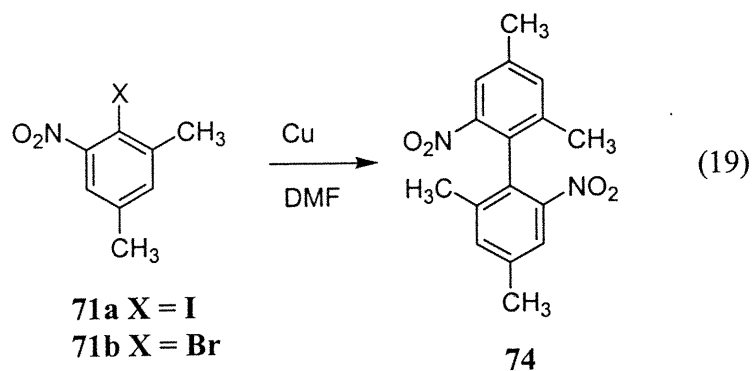


La réaction de Sandmeyer permet de faire la diazotisation d'aniline en milieu organique car elle permet une décomposition du diazonium par un sel de cuivre pour générer le composé halogéné désiré.⁴⁷ La diazotisation de l'aniline **73** est donc accomplie par l'action du nitrite de *t*-butyle⁷⁹ dans l'acétonitrile pour générer le sel diazonium qui est décomposé *in situ* à l'aide du bromure de cuivre (II) (équation 18). Le composé **71b** est isolé avec d'assez bons rendements (70-80 %) et le composé nécessite très rarement une recristallisation.

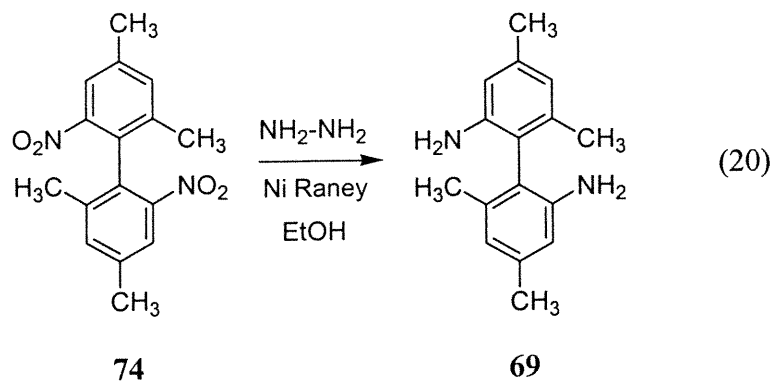


L'utilisation de l'iodure **71a** ou du bromure **71b** lors des couplages d'Ullmann ne fait aucune différence puisque la réactivité de ces composés semble être très semblable,

tel que nous l'avons observé pour les composés **55a** et **55b** (équation 19).⁸⁰ Du cuivre fraîchement activé ainsi qu'un solvant parfaitement anhydre sont encore une fois essentiels, pour éviter de générer trop de produit de réduction et obtenir un rendement acceptable (63 %).



La réduction du composé dinitro **74** est effectuée de la même façon que la réduction du composé dinitro **56**, soit par hydrogénation en utilisant le nickel de Raney comme catalyseur et l'hydrazine comme source d'hydrogène.⁶⁰ Encore une fois, cette réaction efficace permet de générer quantitativement le diamine désiré **69**.



3.5. Développement de la méthodologie de résolution des atropisomères du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69).

3.5.1 Résolution physique des atropisomères du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69).

Tout d'abord, nous avons tenté d'effectuer la résolution des atropisomères du diamine **69** comme l'avait rapporté Meisenheimer et Horing pour la résolution de **49** (schéma 3.2).⁴⁷ Nous espérons qu'en utilisant les deux énantiomères de l'acide tartrique (*R,R*)-**57** et (*S,S*)-**57**, nous pourrions isoler les deux atropisomères du diamine **69**.

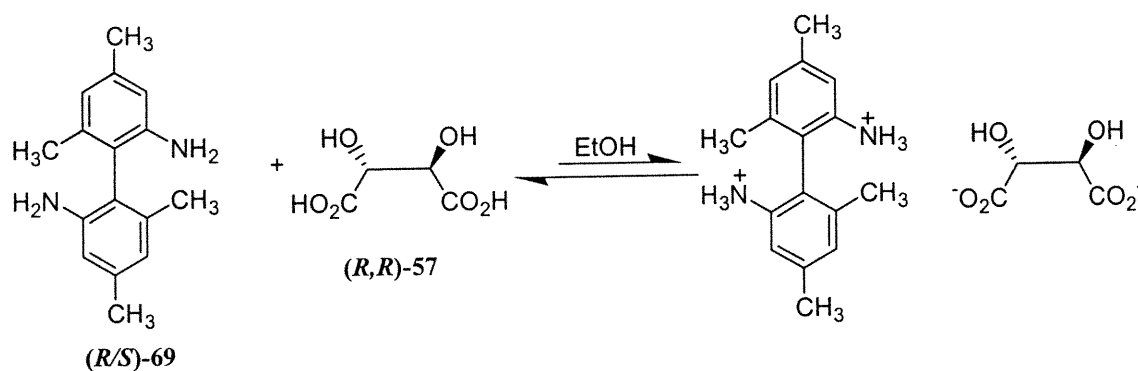
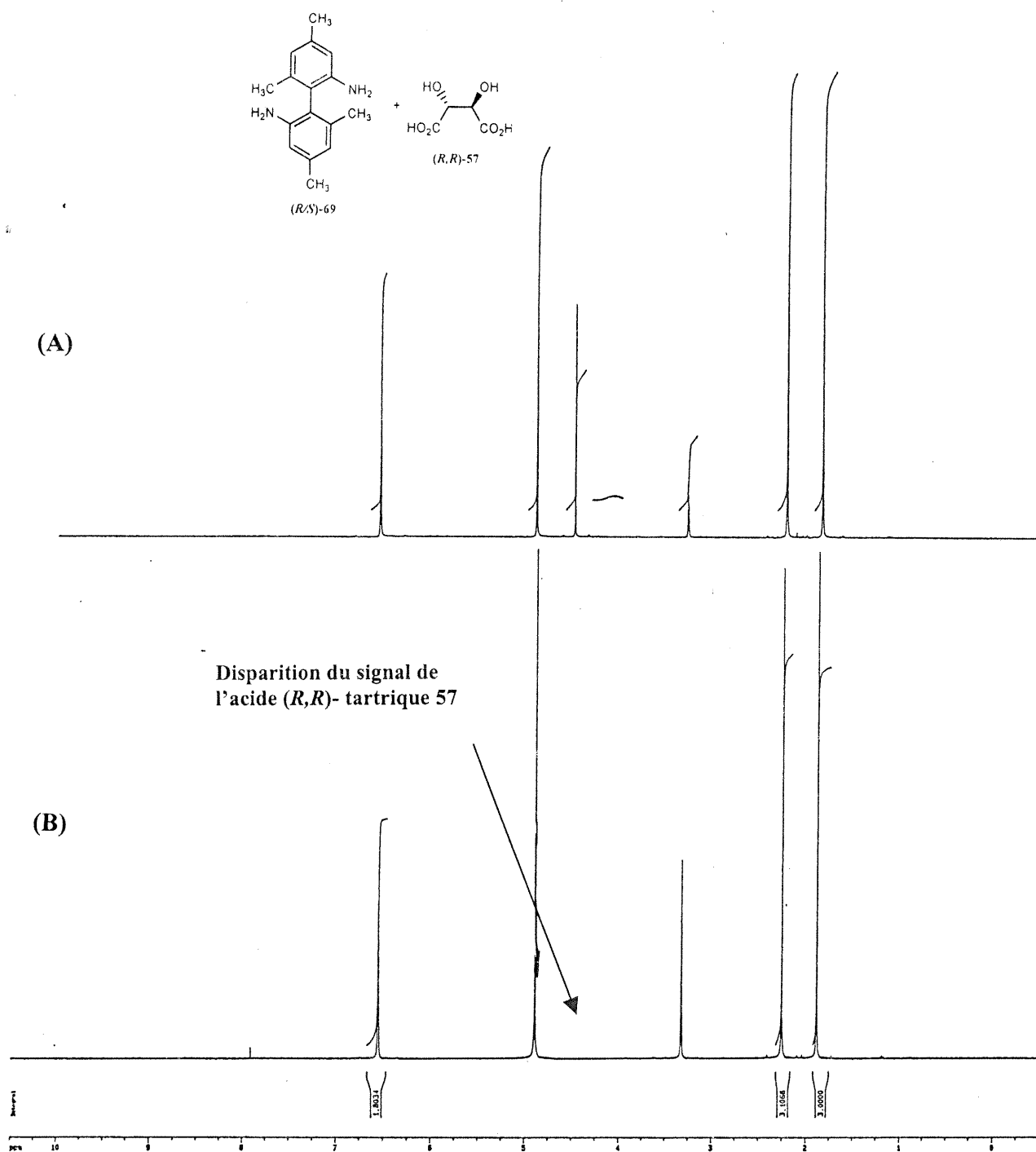


Schéma 3.2. Formation de sels de tartrate avec le diamine **69**

Bien que les diamines **69** et **49** soient très similaires, les tentatives pour résoudre le diamine **69** par cette méthode ont malheureusement été infructueuses. D'abord, l'ajout d'un simple groupement méthyle modifie de façon importante la solubilité du sel obtenu en présence d'acide (*R,R*)-tartrique (**57**). En effet, la quantité d'éthanol bouillant requise pour solubiliser le mélange double. De plus, plutôt que d'obtenir un sel diastéréomérique de plus en plus enrichi au fur et à mesure des cristallisations successives, nous avons plutôt obtenu un mélange avec des proportions de plus en plus faible en acide (*R,R*)-tartrique (**57**). Ainsi, après la seconde cristallisation, le signal de l'acide (*R,R*)-tartrique (**57**) a complètement disparu du spectre RMN des cristaux obtenus (figure 3.4).

Nous avons donc essayé effectuer la résolution en utilisant d'autres acides chiraux.⁸¹ Nous avons choisi différents acides selon leur disponibilité commerciale. Nous avons tout de suite tenté de former les sels diastéréomériques dans différents solvants pour déterminer les solvants de recristallisation (tableau 3.1).

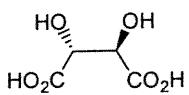
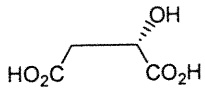
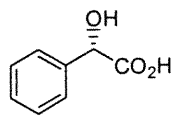
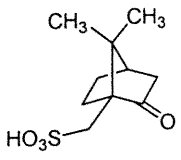
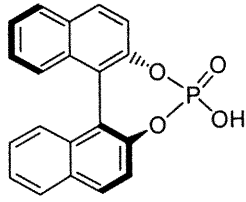


Spectre (A) : Sel diastéréomérique du diamine *(R/S)*-69 et de l'acide tartrique *(R,R)*-57

Spectre (B) : Après deux cristallisations, les cristaux ne contiennent plus que le diamine *(R/S)*-69 et l'acide *(R,R)*-57 a disparu des cristaux.

Figure 3.4. Spectres RMN¹H des sels de tartrate démontrant la cristallisation sélective du diamine *(R/S)*-69

Tableau 3.1. Solubilités des sels diastéréomériques formés avec le diamine 69 et des acides chiraux.

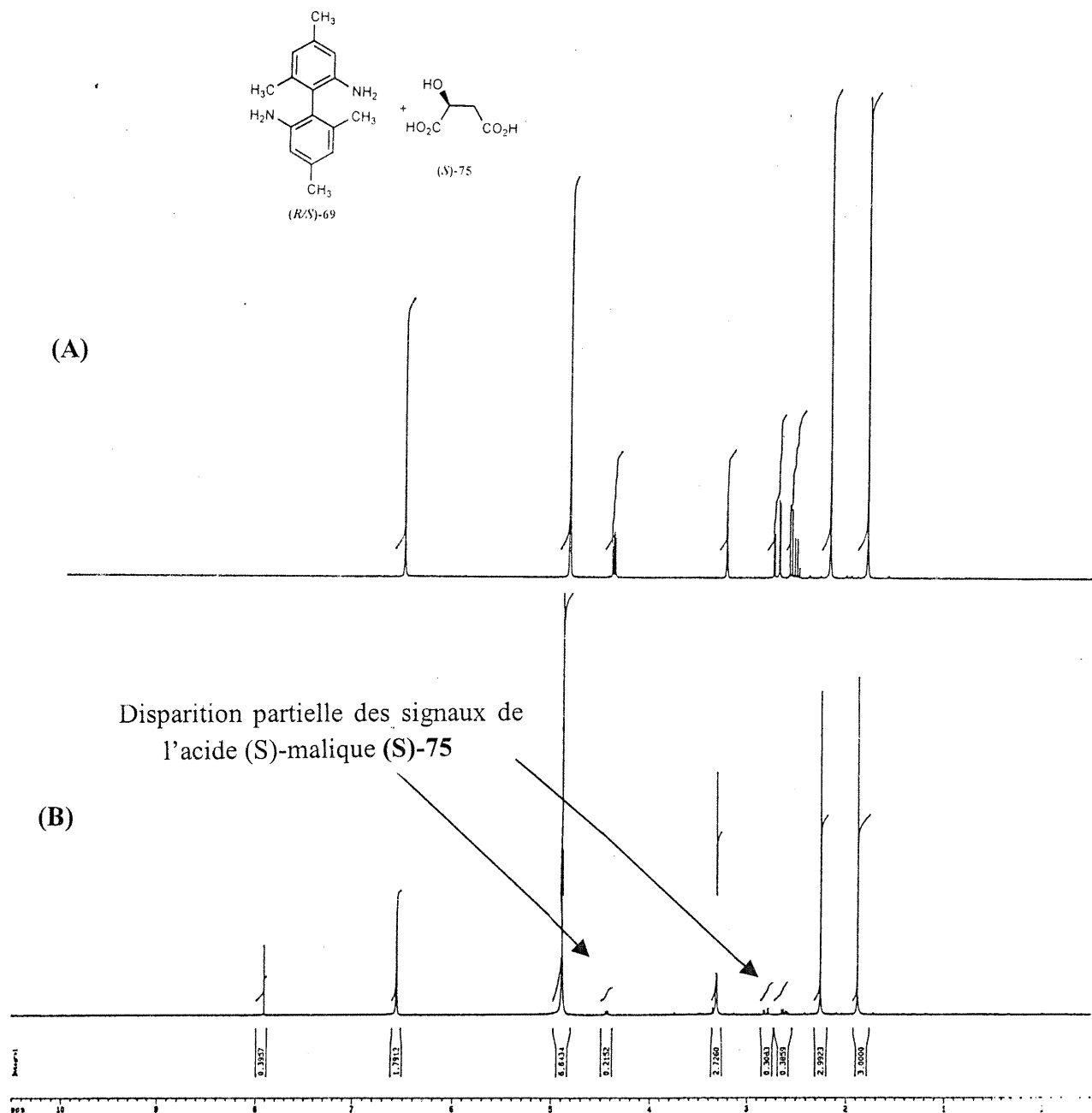
Acide chiral	Solvant					
	CHCl ₃		EtOH		Acétone	
	À chaud	À froid	À chaud	À froid	À chaud	À froid
<p>(R,R)-57</p> 	X	X	✓	X	✓	X
<p>(S)-75</p> 	X	X	✓	X	✓	✓
<p>(S)-76</p> 	X	X	✓	X	✓	✓
<p>(S)-77</p> 	✓	✓	✓	✓	✓	X
<p>(R)-58</p> 	X	X	X	X	X	X

Légende : X : insoluble, ✓ : soluble

Nous avons remarqué que le sel de tartrate cristallise également dans l'acétone. Mais encore une fois, l'analyse RMN¹H des cristaux obtenus démontre que le diamine **69** cristallise tout seul et que l'acide tartrique (*R,R*)-**57** demeure en solution (figure 3.4, spectre **(B)**). L'acide malique (*S*)-**75** est très semblable à l'acide tartrique (*R,R*)-**57**, donc il était tout à fait prévisible qu'il se comporte de la même façon que l'acide tartrique **57** (figure 3.5, spectre **(A)**). Après plusieurs cristallisations du sel formé dans l'éthanol, les spectres RMN¹H démontrent donc aussi que le diamine **69** cristallise sélectivement hors du mélange (figure 3.5, spectre **(B)**).

Nous espérons obtenir de meilleurs résultats en utilisant un acide chiral plus lipophile. L'utilisation de l'acide (*S*)-mandélique (*S*)-**76** n'a cependant pas donné les résultats escomptés, puisque encore une fois, il y a cristallisation sélective du diamine **69** (Figure 3.6, spectre **(B)**).

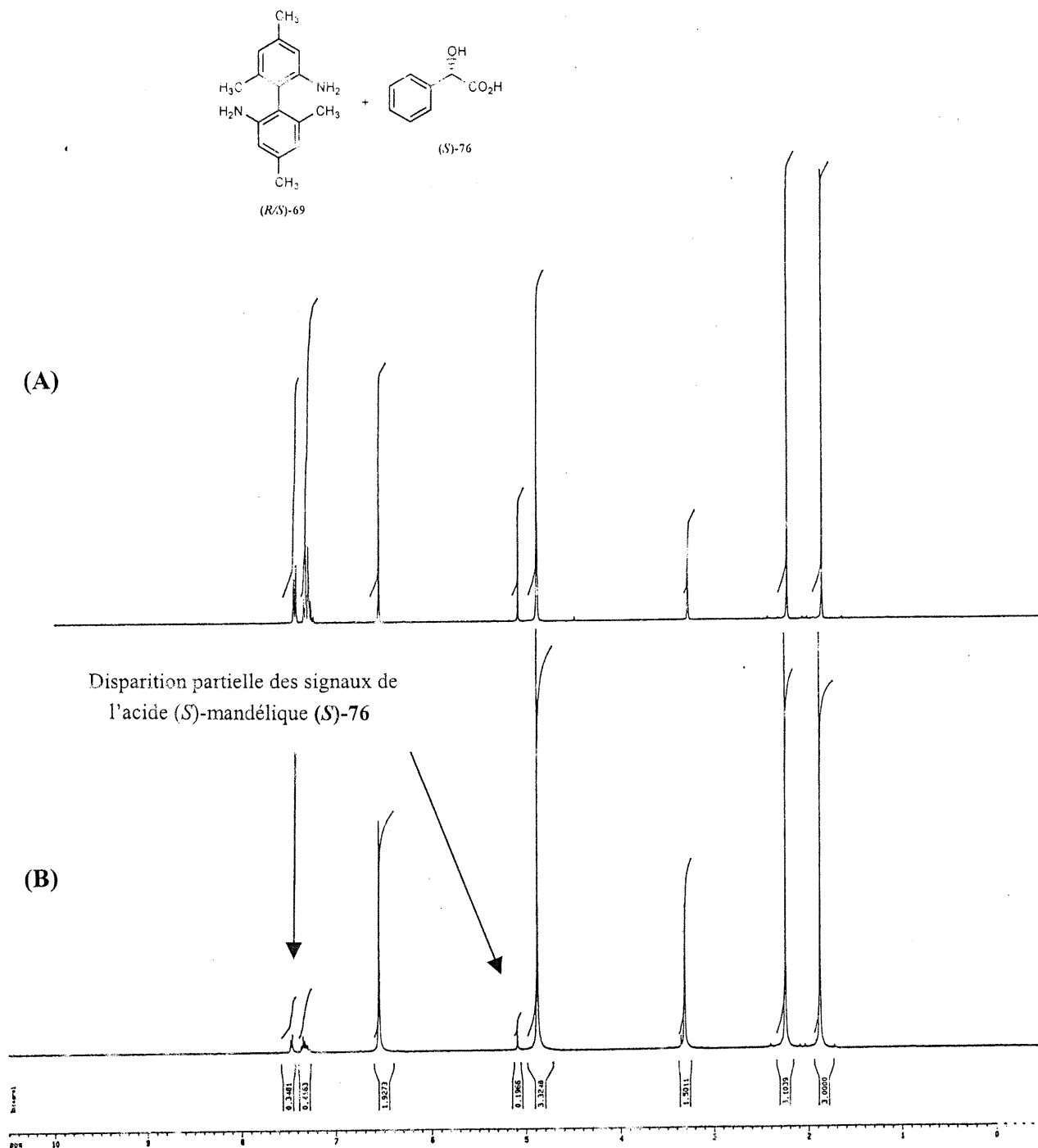
Nous en sommes venus à la conclusion que la formation de sels diastéréomériques et leurs cristallisations varient selon des facteurs que nous ne pouvions pas toujours bien contrôler. La formation des sels diastéréomériques est un équilibre dynamique qui peut être rompu très facilement. Lorsqu'une des deux espèces, l'acide ou la base, est moins soluble que l'autre et moins soluble que le sel dans le milieu de cristallisation, il se produit alors une séparation physique par simple élimination de cette espèce. Par conséquent, l'équilibre est déplacé vers la restauration des espèces initiales sans qu'il y ait cristallisation des sels (schéma 3.3).⁸²



Spectre (A) : Sel diastéréomérique du diamine (R/S)-69 et de l'acide malique (S)-75

Spectre (B) : Après deux cristallisations, les cristaux ne contiennent plus que le diamine (R/S)-69 , l'acide (S)-75 presque a disparu des cristaux

Figure 3.5. Spectres RMN¹H des cristallisations des sels diastéréomériques formées avec l'acide malique (S)-75 démontrant la cristallisation sélective du diamine (R/S)-69.



Spectre (A) : Sel diastéréomérique du diamine (R/S)-69 et de l'acide mandélique (S)-76

Spectre (B) : Après deux cristallisations, les cristaux ne contiennent plus que le diamine (R/S)-69, l'acide (S)-76 presque a disparu des cristaux

Figure 3.6. Spectres RMN¹H des cristallisations des sels diastéréomériques formées avec l'acide mandélique (S)-76 démontrant la cristallisation sélective du diamine (R/S)-69.

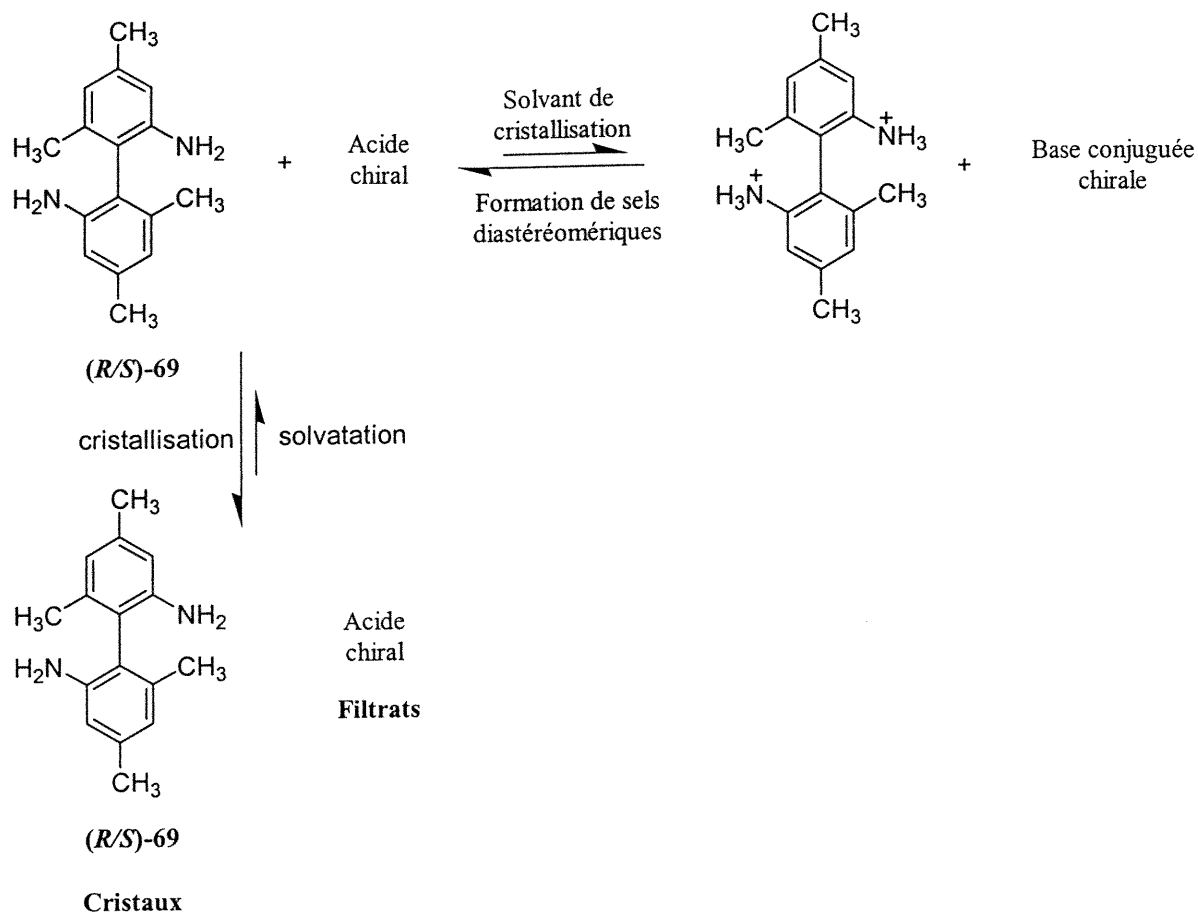


Schéma 3.3. Équilibre dynamique de la formation des sels diastéréomériques avec le diamine 69

Nous avons également remarqué, dans les spectres RMN¹H, que les déplacements chimiques des signaux aromatiques du diamine **69** en solution avec les différents acides chiraux n'étaient pas différents des signaux du diamine **69** seul en solution. Les signaux des hydrogènes aromatiques du diamine **69** devraient être déblindés suite à la protonation de celui-ci. Nous pouvons donc conclure que l'équilibre acide-base penche plutôt vers les espèces neutres en solution puisque nous ne détectons pas la formation de sel par RMN¹H. Donc, si une des deux espèces est peu soluble dans le solvant, il ne peut y avoir de cristallisation de sel diastéréomérique qui n'est présent qu'en faible concentration.

De ces résultats, nous avons pensé que si nous utilisions des acides plus forts que les simples acides carboxyliques, nous pourrions favoriser la formation de sels et ainsi favoriser leur cristallisation. L'acide (+)-10-(1*S*)-camphorsulfonique (*S*)-77 est un acide plus fort que les acides chiraux 57, 75 et 76. Nous avons préalablement étudié le comportement de cet acide en solution avec le diamine (*R/S*)-69. Les analyses RMN¹H démontrent qu'il y a effectivement formation de sels, puisque les signaux des hydrogènes aromatiques du diamine (*R/S*)-69 sont déblindés. Également, nous pouvons remarquer que certains signaux du diamine (*R/S*)-69 se dédoublent, mais que la résolution de ces pics ne nous permet pas de faire une intégration suffisamment précise pour développer une méthode analytique pour déterminer d'éventuels excès énantiomériques.

Nous avons donc tenté de cristalliser le sel diastéréomérique formé entre le diamine (*R/S*)-69 et l'acide (+)-10-(1*S*)-camphorsulfonique ((*S*)-77) dans l'acétone. Mais la cristallisation était plus efficace dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther diéthylique. Les sels ont été défaits par lavage d'une phase chloroformique avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1M. Le diamine 69 obtenu est analysé par HPLC pour en déterminer les excès énantiomériques. Nous étions contents qu'il y ait un enrichissement qui se produisait, mais les cristallisations n'étaient pas reproductibles. En effet, le meilleur enrichissement obtenu n'a jamais dépassé les 22 % ee. Les cristallisations n'étant pas très fiables, nous avons tenté de cristalliser avec d'autres acides forts.

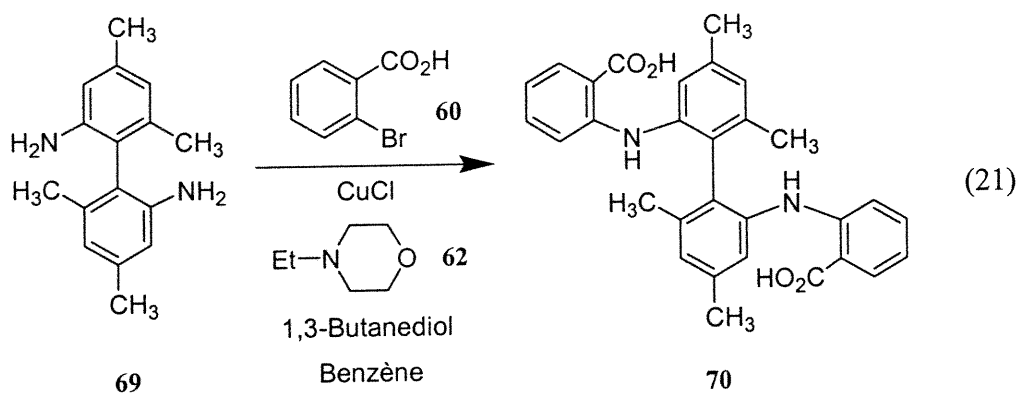
L'acide (*R*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogène phosphate (**58**) est un des acides chiraux le plus fort que l'on puisse trouver. Nous avons tenté de le mélanger avec le diamine (*R/S*)-**69**, mais l'acide (*R*)-**58** est presque insoluble dans tous les solvants organiques contrairement au diamine (*R/S*)-**69**. Nous avons réussi à solubiliser les deux composés dans un mélange 1 :1 de méthanol et de chloroforme, et nous avons laissé le mélange cristalliser à la température de la pièce. Aucuns cristaux n'ont cependant été obtenus, mais seulement une huile très visqueuse.

Suite à toutes ces tentatives infructueuses, nous avons conclu que le diamine (*R/S*)-**69** étant moins polaire que son analogue (*R/S*)-**49**, il ne peut être résolu par la méthode de cristallisation des sels diastéréomérique. Par contre, nous démontrerons dans le chapitre qui suit, que la résolution des atropisomères du diamine (*R/S*)-**69** peut être effectuée par l'isolation de composés diastéréomériques.

3.6. Synthèse du 4,4'-biacridine 77.

3.6.1. Synthèse de 2,2'-bis(2-carboxyphénylamino)-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (70).

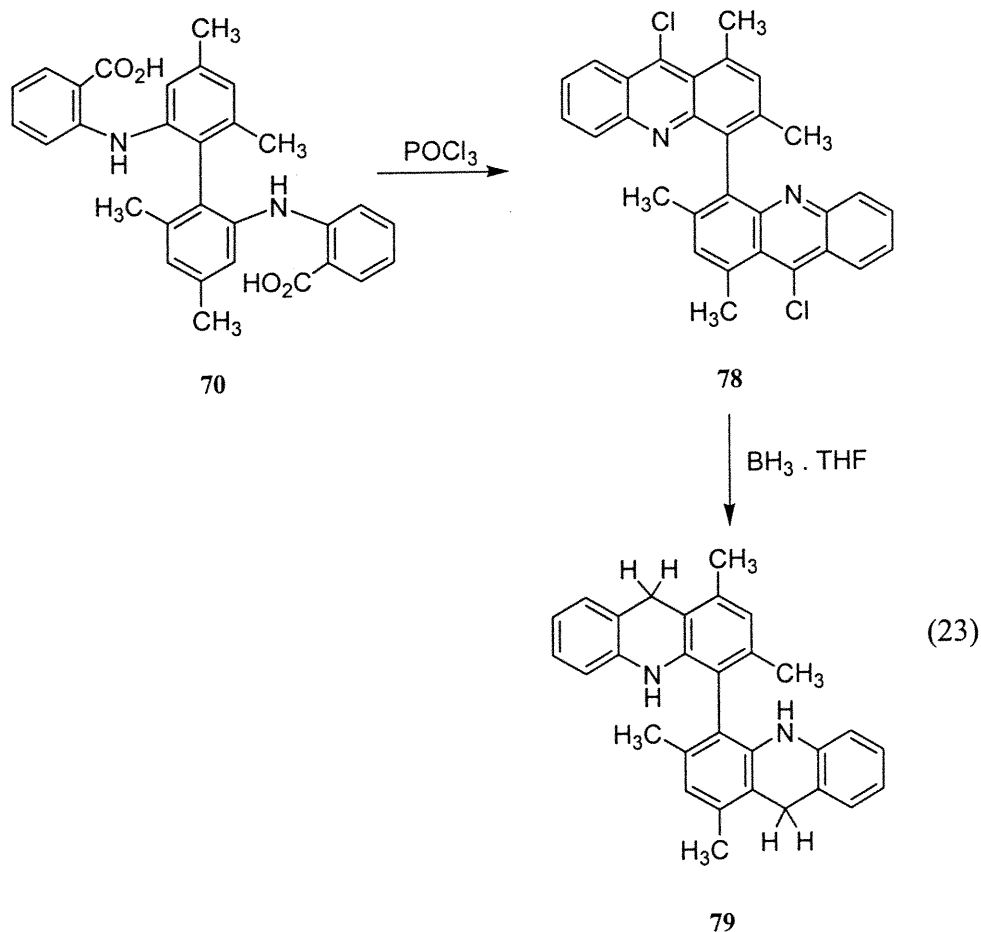
En utilisant les conditions réactionnelles développées pour le composé **50** (section 2.6.1), nous avons réussi à obtenir le composé **70** racémique avec des rendements très appréciables jusqu'à 68 %, sans avoir à modifier ces conditions (équation 21).



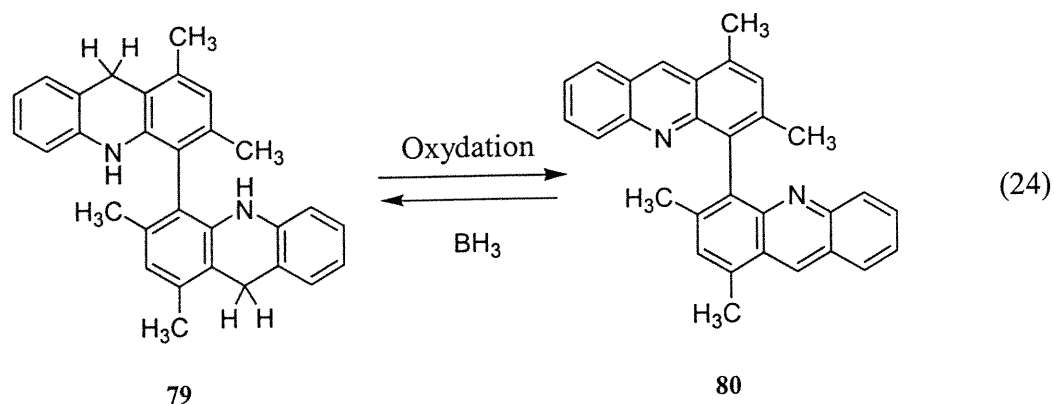
3.6.2. Synthèse du 1,1',3,3'-tétraméthyl-9,9,10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine (79).

Le diacide **70** racémique est traité avec l'oxychlorure de phosphore pour donner le 9,9'-dichloro-4,4'-biacridine **78** qui est tout de suite réduit en présence de borane pour donner le composé **79** dans un rendement de 40 à 80 % pour les deux étapes (équation

23). Ce dernier, étant très instable, doit être maintenu sous atmosphère inerte, en absence de lumière et à basse température pour éviter toute oxydation. Lorsque nous isolons le composé **78**, nous l'utilisons immédiatement dans l'étape suivante de réduction.



Si désiré, le 4,4'-biacridan **79** peut également être oxydé en 4,4'-biacridine **80**. Puisque l'ajout de groupements méthyles a accru l'hydrophobicité des composés de cette deuxième génération de photocatalyseur, il était envisageable que le traitement au dichromate de potassium en milieu aqueux soit difficile à effectuer. Nous avons donc pensé développer une nouvelle méthode d'oxydation du composé **79** en **80** (équation 24).



Premièrement, sachant que le 4,4'-biacridan **79** est très sensible à la lumière, nous avons pensé solubiliser ce dernier dans le chloroforme et faire l'irradiation de ce mélange dans le réacteur photochimique (voir chapitre 12). Le composé **79** étant bon donneur d'électron et d'atome d'hydrogène, il serait alors oxydé. Le solvant serait donc réduit. La réaction se produit, effectivement; par contre, après une heure, la réaction n'est pas tout à fait complète. Il est probable que le produit photooxydé agisse comme inhibiteur. L'approche n'est donc pas utile au point de vue préparatif, et nous avons conséquemment essayé d'autres méthodes.

Nous avons observé que le composé **79** s'oxyde lorsqu'il est purifié par chromatographie flash. Nous avons donc solubilisé le composé dans le THF et ajouté un peu de silice pour observer très peu d'oxydation. Nous croyons donc que l'oxydation observée lors des chromatographies est due principalement à la lumière et non à la silice.

Il est à noter que lorsque la progression des réactions est analysée par CCM, un changement de couleur peut être observé lorsque les CCM sont traitées avec de l'iode. Les taches contenant le composé **79** changent radicalement de couleur lorsqu'exposées sous une lampe ultraviolet à de hautes longueurs d'onde. Les taches changent de couleur en passant du bleu au jaune orangé. Cette couleur étant la même que celle des taches du produit **80**, nous avons donc observé une oxydation très rapide par un traitement à l'iode.

Nous avons donc solubilisé le composé **79** dans le chloroforme en présence d'un excès d'iode. Nous avons alors remarqué que lorsque le mélange est chauffé à reflux pendant 30 minutes, la réaction est presque complète. Après une heure de reflux et l'ajout d'un excès d'iode, la réaction est complète. Comme le composé **80** est soluble dans le chloroforme, une simple extraction permet de laver la phase organique. Une solution aqueuse de sulfite de sodium permet d'éliminer tout l'iode excédentaire présent dans la phase organique. Nous avons noté que le produit **80** est soluble dans le chloroforme tandis que son analogue **66** ne l'est pas. Nous croyons que nous observons encore une fois ici les effets de l'addition des groupements méthyles. L'oxydation du composé **65** semble donc impraticable par cette méthode vu son insolubilité dans le chloroforme. Par contre, nous n'avons pas vraiment exploré l'oxydation du composé **65**, puisque nous étions satisfaits de la méthode au dichromate de potassium.

Nous avons par la suite pris connaissance de la méthode d'oxydation des dihydroacridines en acridines par l'action du 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ).⁸³ Un essai a été tenté, mais l'hydroquinone résultante de la réduction du réactif nous a causé plusieurs problèmes. Nous n'avons donc pas dirigé nos efforts dans cette direction, étant très satisfaits des résultats obtenus précédemment.

3.7. Résolution des atropisomères du 1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine (80).

La résolution des atropisomères (*R*)-69 et (*S*)-69 par la cristallisation de sels diastéréomériques s'étant avérée infructueuse, nous avons tenté d'effectuer la résolution au niveau de l'intermédiaire 1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine ((*R/S*)-80) car il comporte une fonctionnalité basique de type pyridine. Il devrait donc y avoir formation de sels diastéréomériques avec des acides chiraux.

Nous avons premièrement tenté la cristallisation de sels diastéréomériques formés entre le biacridine (*R/S*)-80 et l'acide (*R,R*)-tartrique (57) dans l'éthanol (schéma 3.4). Nous avons observé la précipitation d'un solide jaune. L'analyse par RMN¹H nous a confirmé que le biacridine (*R/S*)-80 précipitait sélectivement hors du mélange sans qu'il y ait formation de sel. Nous avons donc formé les sels diastéréomériques en solution homogène pour analyser le mélange par RMN¹H. Dans les conditions de l'expérience, l'acide (*R,R*)-tartrique (57) n'est pas assez fort pour déplacer l'équilibre vers la formation de sels diastéréomériques (schéma 3.4). Par conséquent, il se produit encore une séparation physique de la base et de l'acide chiral lors des tentatives de cristallisation.

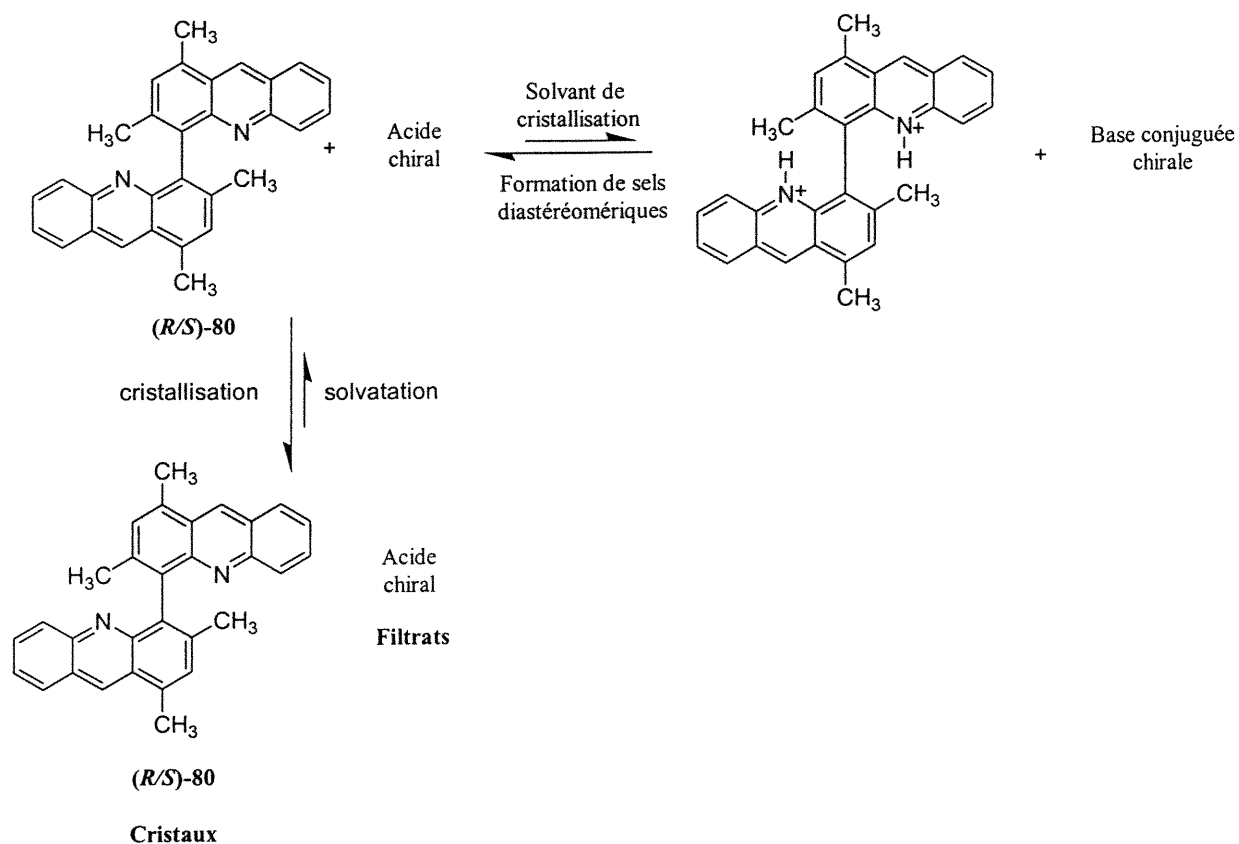


Schéma 3.4. Équilibre dynamique de la formation des sels diastéréomériques avec le biacridine (*R/S*)-80.

En deuxième lieu, l'acide (*S*)-mandélique (*S*)-76 a été utilisé pour tenter la cristallisation des sels diastéréomériques avec le biacridine (*R/S*)-80. Encore une fois, le phénomène observé est la cristallisation du biacridine (*R/S*)-80. Nous avons confirmé par RMN¹H que la biacridine (*R/S*)-80 en solution dans le méthanol deutéré n'est pas protonée dans les conditions de l'expérience.

Nous avons réussi à former les sels diastéréomériques en solution en utilisant un acide fort comme l'acide (+)-10-(1*S*)-camphorsulfonique ((*S*)-77). Ceci est confirmé par les déplacements chimiques du biacridine (*R/S*)-80 qui sont nettement plus déblindés qu'auparavant. La cristallisation fut par contre beaucoup plus difficile. Les sels diastéréomériques ne cristallisent que dans un système à deux solvants, soit l'acétate d'éthyle et quelques gouttes d'éther diéthylique. Par contre, les deux atropisomères forment un sel avec l'acide en proportion égale car nous pouvons voir que les signaux dédoublés des groupements méthyles en positions 3 et 3' du biacridine 80 ont toujours la même intensité. Même après cinq cristallisations successives, le ratio des atropisomères dans les sels diastéréomériques qui cristallisent demeure toujours 1:1.

Nous avons également tenté de cristalliser les sels diastéréomériques formés avec le biacridine (*R/S*)-80 et l'acide (*R*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogène phosphate (58). Aucune cristallisation n'est obtenue dans un mélange chloroforme / méthanol 1 :1. Par contre, un déblindage évident des signaux en RMN¹H est observé. De plus, une résolution très importante des signaux des hydrogènes benzyliques des positions 3,3' et 1,1', ainsi que ceux de la position 9 et 9' du biacridine (*R/S*)-80 qui sont franchement dédoublés, est également observée (figure 3.7). Mais comme le composé 80 n'a jamais été isolé de façon énanti enrichie, nous ne pouvons déterminer quels signaux appartiennent à quel diastéréoisomère.

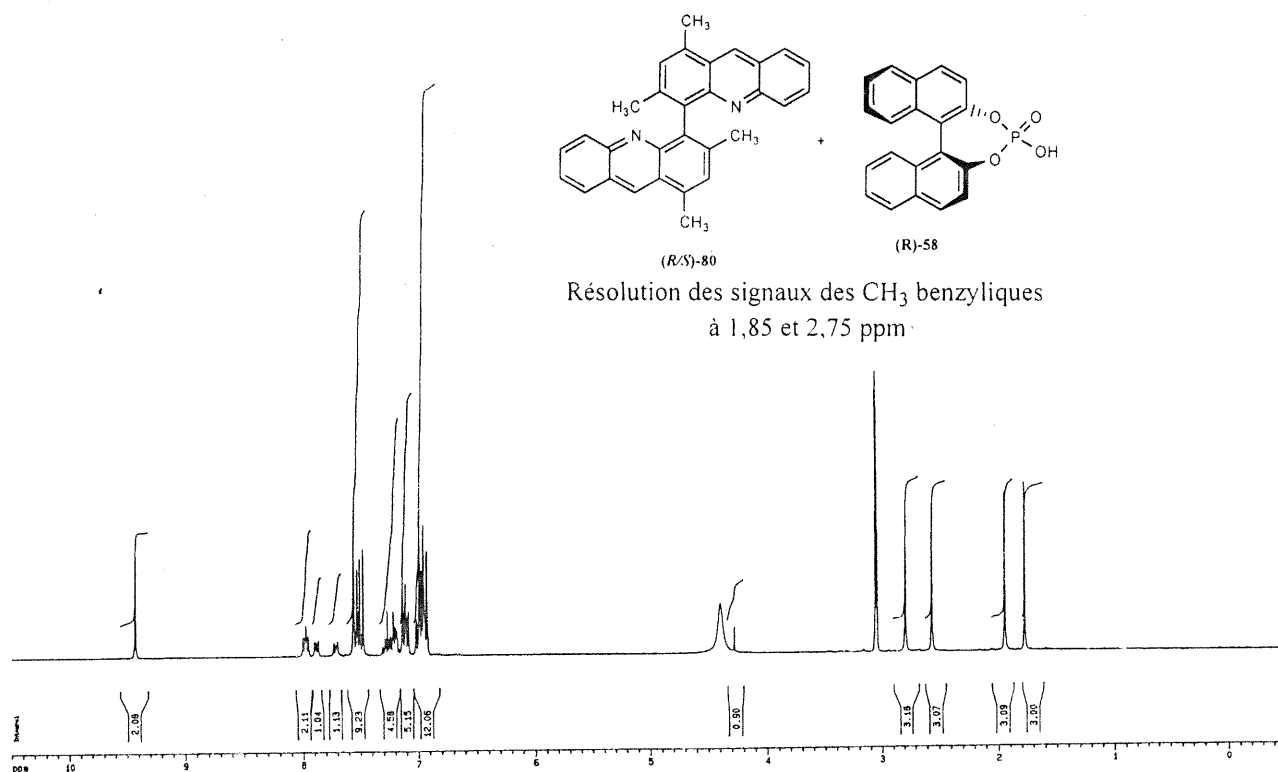
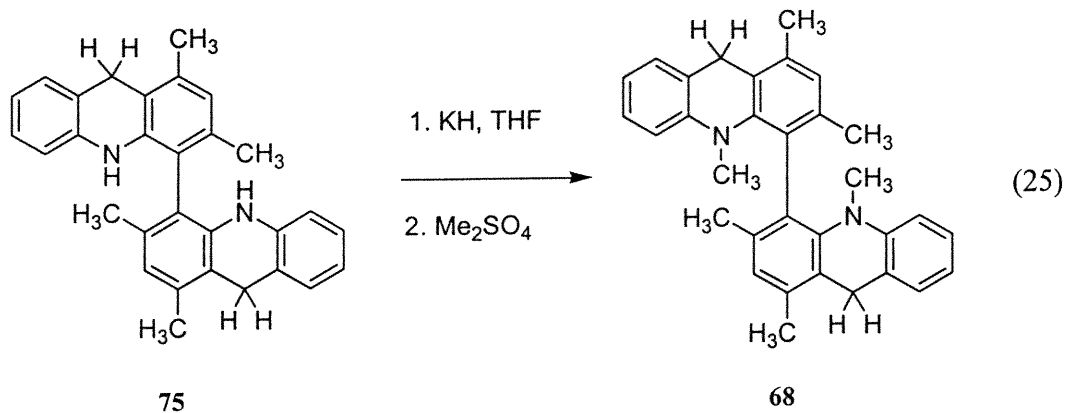


Figure 3.7. Spectres RMN¹H biacridine (R/S)-80 avec l'acide (R)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogène phosphate 58

3.8. Synthèse du photocatalyseur 68.

Pour terminer la synthèse, la double déprotonation du biacridan **79** racémique suivie de la double alkylation avec du sulfate de diméthyle permet de générer le photocatalyseur **68** racémique. Le changement de couleur résultant de la déprotonation est toujours une bonne indication de l'évolution de la réaction. Les rendements isolés sont modestes, en moyenne 50 %, car le sulfate de diméthyle n'était pas fraîchement distillé et, ce, même si la bouteille était conservée sous atmosphère inerte.



Nous avons remarqué un fait intéressant lorsque nous avons analysé le composé **68** racémique par RMN¹H et que nous avons comparé les spectres avec ceux obtenus du dérivé **48**. Le signal des hydrogènes en position 9 et 9' du composé **48** vers 4 ppm apparaît sous la forme d'un singulet, alors que ce n'est pas le cas pour le composé **68**. Il semble que le fait d'ajouter les groupements méthyles rigidifie suffisamment le système pour permettre de distinguer les hydrogènes pseudo-axiaux de ceux pseudo-équatoriaux en RMN¹H. Le composé **48** serait quant à lui moins rigide et les différents types d'hydrogène ne peuvent être distingués à la température de la pièce. Par contre, en abaissant la température, il se pourrait que l'analyse par RMN¹H du composé **48** nous donne un résultat semblable à ce qui est observé avec le composé **68**.

3.8.1. Structure cristallographique du composé (*R/S*)-48

La cristallisation du composé **68** racémique dans l'acétone au congélateur nous a procuré des cristaux de bonne qualité. L'analyse cristallographique de ces cristaux nous a confirmé la structure du produit final de notre synthèse et nous permet d'affirmer que nos modèles des sections 2.2.2 et sections 3.2 sont représentatifs des structures réelles de nos catalyseurs. Nous avons en effet prédit que le conformère privilégié du photocatalyseur **68** racémique serait celui fermé car il doit y avoir une forte interaction entre les groupements N-CH₃ et les CH₃ benzyliques de la position 3 et 3'.

La structure cristallographique obtenue (figure 3.8) démontre que le composé (*R/S*)-**68** adopte le conformère fermé de plus basse énergie dans le cristal. Par contre, même avec ce résultat, nous ne pouvons affirmer que la molécule réagira dans une conformation ressemblante à ce conformère de plus basse énergie.

3.9. Conclusions

Nous avons démontré que la stratégie de synthèse que nous avons développée lors de la préparation du photocatalyseur **48** est assez versatile et qu'elle peut être appliquée à la synthèse d'autres dérivés racémiques. Par contre, la séparation physique des atropisomères des intermédiaires par la cristallisation des sels diastéréomériques a été un échec car, la plupart du temps, il y avait cristallisation d'une des deux espèces sans qu'il y ait formation de sels diastéréomériques.

Nous avons dû considérer une autre approche pour générer le photocatalyseur **68** énanti enrichi. Les travaux décrits au prochain chapitre nous ont permis de générer le diamine **69** énanti enrichi et ainsi pouvoir terminer la synthèse de photocatalyseur **68** énanti enrichi.

Nous avons remarqué certaines différences entre les deux versions des photocatalyseurs **48** et **68**. Tout d'abord, plusieurs intermédiaires de synthèse du photocatalyseur **68** étaient beaucoup plus hydrophobes. De plus, les hydrogènes de la position 9 et 9' du photocatalyseur **68** sont maintenant plus différents chimiquement. Par conséquent, nous verrons si ces différences auront des effets sur la stéréosélectivité lors des réactions de photoréduction d'halogénures tertiaires qui seront décrites au chapitre 5.

Chapitre 4

Résolution des atropisomères du 2,2'-diamino- 4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle

4.1. Introduction

Nous avons démontré au chapitre précédent que la résolution des atropisomères du composé 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (**69**) a été impossible à réaliser par la formation de sels diastéréomériques. Dans un cas spécifique, nous avons réussi à obtenir du matériel énanti enrichi, mais les cristallisations de ces sels diastéréomériques n'étaient pas reproductibles. La résolution de sels par cristallisation dépend de propriétés difficiles à prévoir telles la solubilité et les concentrations des solutions.

Par conséquent, nous avons envisagé une toute autre approche pour résoudre le composé **69** racémique. Nous avons décidé de générer des diastéréoisomères par l'ajout d'un auxiliaire chiral. De cette façon, nous croyions pouvoir augmenter nos chances de réussir la résolution car non seulement les diastéréoisomères générés pourraient être cristallisés, mais aussi séparés par chromatographie.

Tout d'abord, la formation de diastéréoisomères implique l'utilisation d'auxiliaires chiraux que nous devons greffer au composé **69** racémique. Une bonne quantité d'auxiliaires chiraux a été rapportée dans la littérature. Par exemple, le plus connu est sûrement l'oxazolidinone de Evans qui a été maintes fois utilisée dans des condensations aldoliques.⁸⁴ Le sulfonamide de Oppolzer est également très utilisé.⁸⁵ Des dérivés du menthol permettent aussi de synthétiser des composés avec de bonnes stéréosélectivités.⁸⁶

4.2. Formation de diastéréoisomères avec le diamine (*R/S*)-69 et différents auxiliaires chiraux.

Nous avons pris connaissance des applications des différents auxiliaires chiraux et nous avons considéré les greffer directement au diamine (*R/S*)-69 que nous tentions de résoudre (schéma 4.1). Tout d'abord, la fonction amine du composé 69 nous limite un peu car ce ne sont pas tous les auxiliaires chiraux qui sont compatibles avec une fonction amine. Également, nous voulions une méthode efficace qui limite le nombre d'étapes requises pour installer l'auxiliaire chiral.

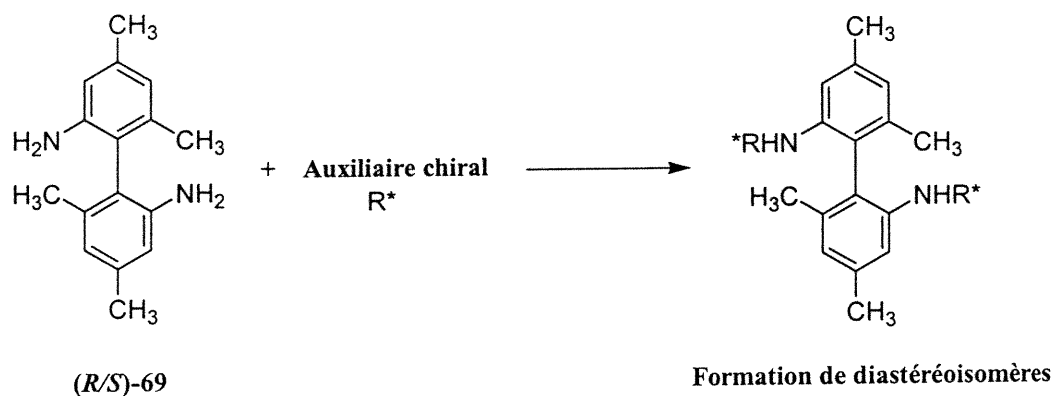
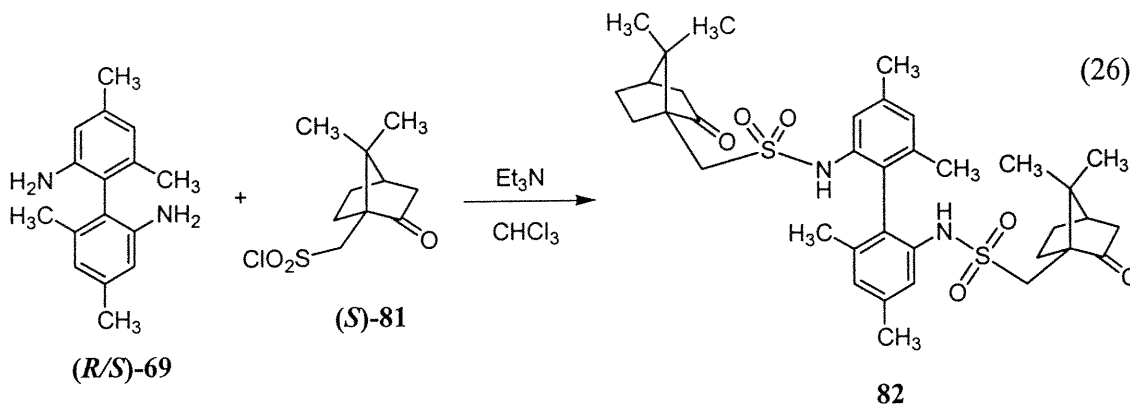


Schéma 4.1. Formation de diastéréoisomères avec le diamine (*R/S*)-69 et différents auxiliaires chiraux

4.2.1. Synthèse du *N,N'*-bis(10-(1*S*)-camphorsulfonyl)-2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (**82**).

Nous avons d'abord porté notre choix sur un auxiliaire chiral requérant un minimum d'étapes de synthèse. Nous avons tenté avec succès de greffer deux unités camphorsulfonyle pour générer une paire de diastéréoisomères (équation 26). L'acide (+)-10-(1*S*)-camphorsulfonique (**77**) est transformé en chlorure de sulfonyle (*S*)-**81** pour ensuite générer facilement le disulfonamide **82** selon le protocole décrit par Dehmlow et ses collaborateurs.⁸⁷

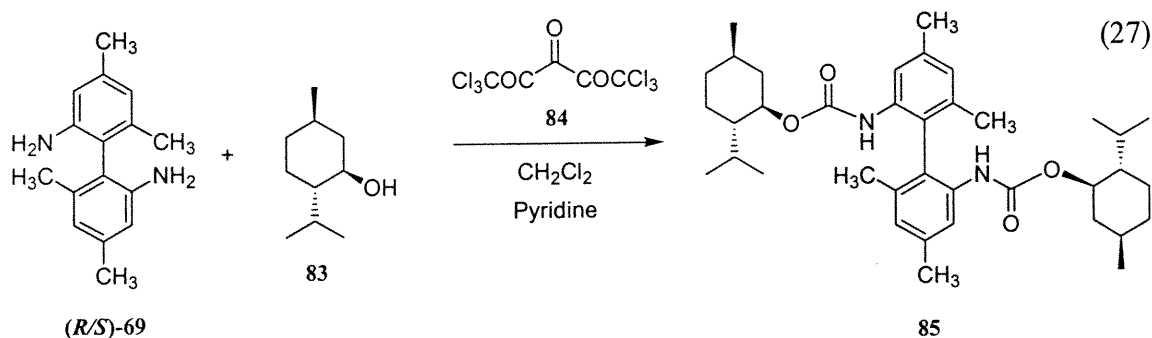


Le produit isolé **82** est purifié par chromatographie flash pour éliminer l'excès de chlorure de sulfonyle (**81**) qui est utilisé. Le ratio diastéréomérique de 1:1 est déterminé par RMN¹H. Il a été calculé par le ratio des signaux dédoublés des groupements benzyliques. Une fois le matériel purifié, nous avons tenté de séparer les diastéréoisomères par CCM. Malheureusement, aucune séparation n'a pu être obtenue. Nous avons aussi tenté de séparer le mélange de diastéréoisomères par cristallisation.

Nous avons remarqué que de beaux cristaux pouvaient être obtenus lors de la cristallisation dans des solvants très peu polaires comme l'hexane, l'heptane ou l'isooctane. Par contre, même après plusieurs cristallisations, les cristaux contenaient toujours les deux diastéréoisomères **82** dans des proportions de 1:1.

4.2.2. Synthèse du *N,N'*-bis((1*R*,2*S*,5*R*)-menthoxy-carbonyl)-2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (**85**).

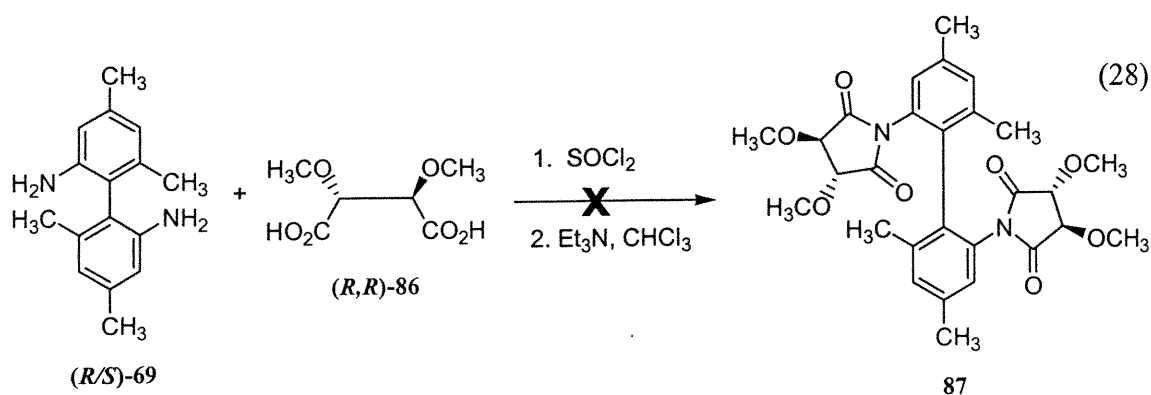
Nous avons tenté de former d'autres types de diastéréoisomères en utilisant les dérivés du menthol qui ont déjà été utilisés comme auxiliaires chiraux pour effectuer la résolution de matériel enrichi.⁸⁸ Le carbamate du menthol est formé en présence du triphosgène (**84**), du L-menthol (**83**) et du diamine (*R/S*)-**69** (équation 27).



Le dicarbamate **85** brut est obtenu sous forme d'huile visqueuse qui n'a besoin d'aucune purification. Nous avons tenté de séparer les diastéréoisomères par CCM, mais aucune séparation n'a été obtenue. Nous avons aussi tenté de cristalliser l'huile que nous avons obtenue, mais sans succès. Par contre, nous avons remarqué que dans le spectre RMN¹H, les signaux aromatiques et benzyliques sont moins fortement dédoublés que ceux du disulfonamide **82**. Il se pourrait que les centres chiraux du menthol soient trop éloignés pour bien différencier les environnements chimiques des signaux aromatiques et benzyliques du diamine **69**. Il semble donc que l'emploi d'auxiliaires introduisant un nouveau centre chiral à bonne distance de celui déjà existant et comportant une certaine flexibilité résulte en une paire de diastéréoisomères aux propriétés physiques trop similaires pour permettre une séparation. Par conséquent, nous devrions former des diastéréoisomères plus rigides qui pourraient posséder des propriétés physiques plus distinctes.⁸⁹ Il faudra que l'unité chirale qui sera greffée sur la fonction amine soit très proche des phényles pour influencer fortement les propriétés physiques des diastéréoisomères.

4.2.3. Synthèse du 2,2'-bis(3*R*,4*R*-diméthoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (**87**).

Dans toute la gamme des auxiliaires chiraux, nous avons choisi un dérivé du succinimide qui est formé à partir de l'un des énantiomères de l'acide tartrique. L'acide L-*O,O*-diméthyltartrique (**86**) est obtenu par l'alkylation du L-tartrate de diméthyle avec l'iodométhane en présence d'oxyde d'argent, suivi d'une saponification en milieu aqueux basique.⁹⁰



Nous avons utilisé l'acide L-O,O-diméthyltartrique (**86**) pour tenter de former le disuccinimide **87** (équation 28).⁹¹ Un mélange complexe de produits ont été isolés suite à la réaction. Il semble que la plupart des produits obtenus soient des intermédiaires non-cyclisés. Il y aurait formation de liens amides vu la disparition du diamine **69** dans le mélange réactionnel. Par contre, aucun produit cyclisé n'a pu être identifié. Il est fort probable que l'encombrement stérique soit à l'origine de ce manque de réactivité.

4.3. Synthèse de diastéréoisomères par couplage asymétrique d'Ullmann de succinimides chiraux.

4.3.1. Nouvelle approche synthétique pour l'utilisation de succinimides chiraux comme auxiliaires chiraux.

Nous avons choisi de modifier notre approche de façon à introduire l'auxiliaire chiral plus tôt dans la synthèse afin d'éviter les problèmes liés à l'encombrement stérique, toujours en utilisant les dérivés succinimides chiraux.

Tout d'abord, nous aurions à synthétiser le composé halogéné chiral **B** qui via un couplage (Ullmann ou autre) générerait le composé biphényle **A** (schéma 4.2). Comme le composé halogéné **B** comporte l'auxiliaire chiral, il se pourrait que lors du couplage, il se produise une certaine sélectivité, ce qui mènerait à un mélange de diastéréoisomères **A** en proportion non-équivalentes. Par contre, si aucune sélectivité était obtenue, nous pourrions quand même tenter de séparer les diastéréoisomères par cristallographie ou par chromatographie ce qui nous donnerait accès au diamine **69** enrichi.

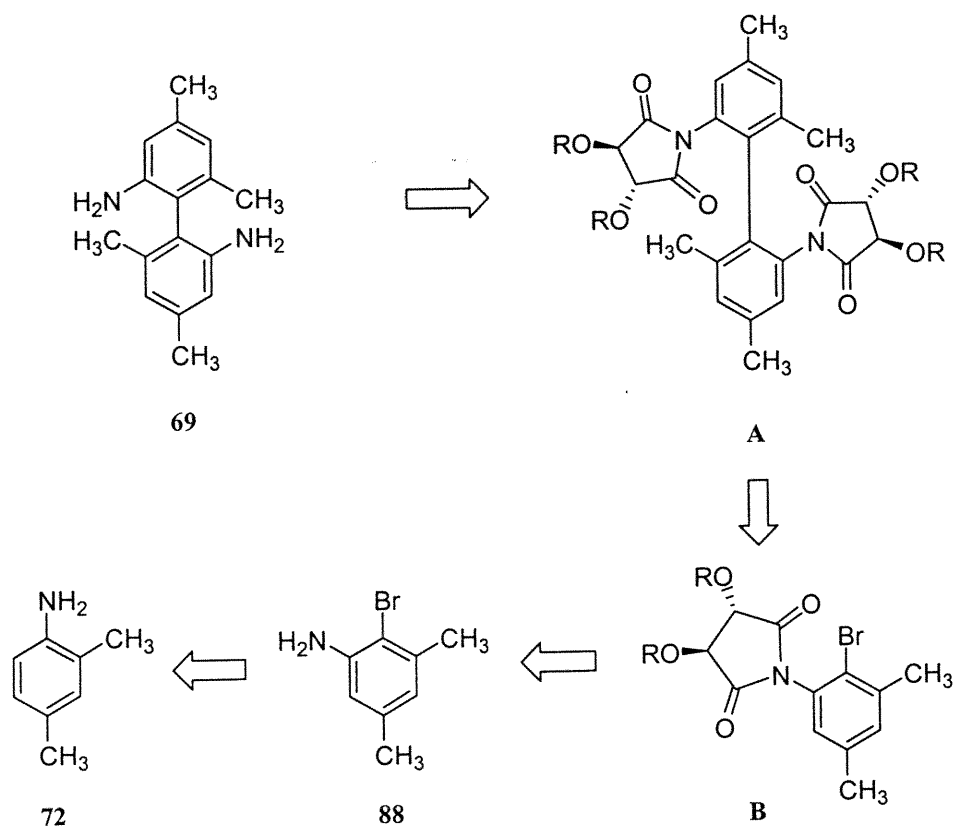


Schéma 4.2. Analyse rétrosynthétique pour la synthèse des atropisomères du diamine 69 à l'aide de succinimides chiraux.

L'introduction de l'auxiliaire pourrait se faire sur l'aniline **88** qui serait obtenue du composé nitré **71b** que nous avons utilisé dans la synthèse du photocatalyseur **68** racémique (chapitre 3). Le composé **71b** est obtenu à partir de l'aniline **72** commercialement disponible et dont la synthèse est décrite à la section 3.4.

4.3.2. Synthèse de la 2-bromo-3,5-diméthylaniline (88).

Nous avons d'abord tenté de faire la réduction du composé **71a**, mais le produit iodé **89** n'était pas stable dans les conditions de réduction que nous avons l'habitude d'utiliser. En effet, nous étions en mesure d'effectuer la réduction du groupement nitro, mais l'iodure était aussi réduit pour donner la 3,5-diméthylaniline (**90**) (schéma 4.3).

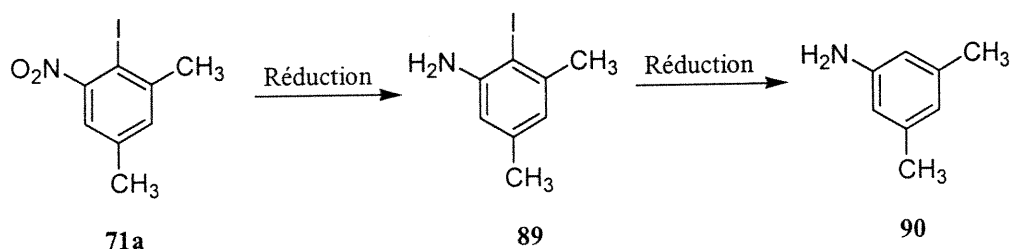
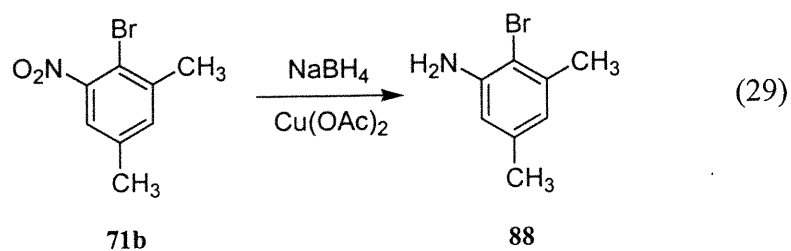


Schéma 4.3. Réduction du composé iodé 71a menant au composé 90

Donc nous avons utilisé le composé bromé **71b** que nous avons synthétisé (voir section 3.4, chapitre 3). Nous n'avons cependant pas réussi à réduire le groupement nitro en utilisant la réduction à l'hydrazine et au nickel de Raney. Même s'il y avait disparition du produit de départ, il était impossible d'isoler les différents produits générés. Nous nous sommes donc penchés sur d'autres méthodes de réduction. La décomposition du borohydrure de sodium sur une surface de cuivre (II) nous a permis de générer 68 % du composé désiré, sans que le produit de déshalogénéation ne soit généré en trop grande quantité (30%) (équation 29).⁹² Nous pensons que la réduction du groupement nitro doit se faire plus rapidement que la déshalogénéation, puisque qu'aucun produit nitré n'est obtenu après la réaction de réduction. La réaction au borohydrure de

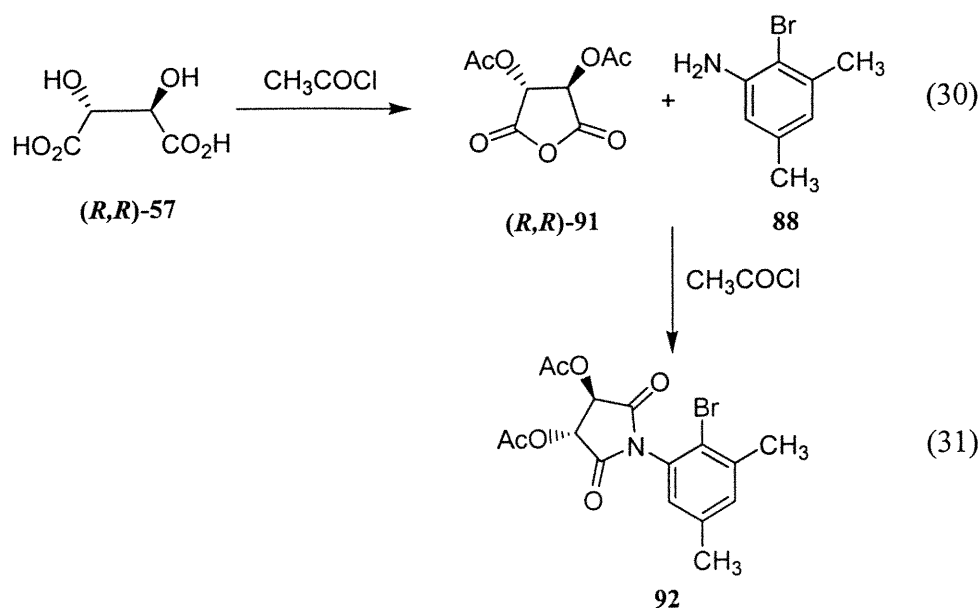
sodium en présence d'acétate de cuivre (II) permet l'utilisation de basses températures qui minimisent la réaction secondaire de déshalogénéation.



4.3.3. Synthèses des auxiliaires chiraux de type succinimide.

4.3.3.1. Synthèse du 1-(3*R*,4*R*-diacétoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-2-bromo-3,5-diméthylbenzène (92).

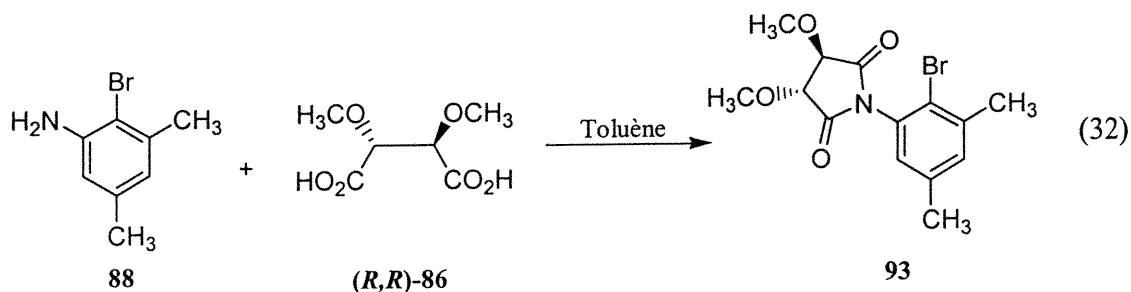
Tout d'abord, nous avons utilisé le protocole décrit par Klaver et ses collaborateurs pour générer le précurseur halogéné.⁹¹ Tout d'abord, l'acide (*R,R*)-tartrique (57) est transformé en anhydride succinique *O*-acétylé (équation 30). Ensuite l'aniline 88 est ajoutée à cet anhydride succinique pour générer l'amide (équation 31). La cyclisation intramoléculaire est induite par un traitement au chlorure d'acétyle ou au chlorure de thionyle. Les rendements obtenus sont faibles (10 %) à cause principalement de l'encombrement stérique.



4.3.3.2. Synthèse du 1-(3*R*,4*R*-diméthoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-2-bromo-3,5-diméthylbenzène (93)

Nous avons aussi décidé d'utiliser un auxiliaire chiral de type succinimide possédant des groupes protecteurs plus stables que les groupes acétyles utilisés précédemment. Nous avons décidé de mettre des groupements méthoxyles à la place des groupements acétyles.

Le produit de départ requis est donc maintenant le L-*O,O*-diméthyltartrate de diméthyle (**86**) que nous avons déjà synthétisé. Nous avons tout d'abord tenté d'utiliser le protocole de Klaver pour générer le succinimide (équations 30 et 31).⁹¹ Par contre, nous n'avons pas réussi avec cette approche. Nous avons donc mélangé l'aniline **88** et le diacide **86** dans le toluène, et par distillation azéotropique de l'eau générée lors de la condensation, le succinimide **93** est formé avec seulement 30 % de rendement (équation 32).

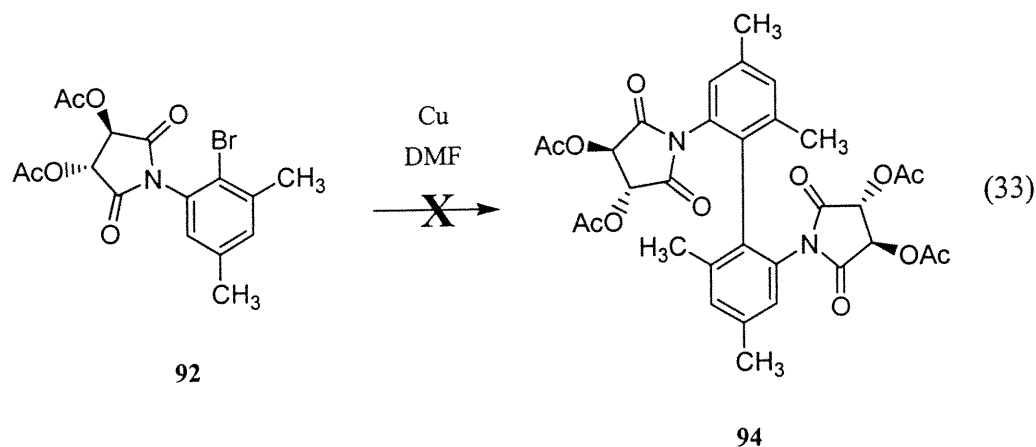


4.3.4. Tentatives de couplage des composés halogénés comportant des succinimides comme auxiliaires chiraux

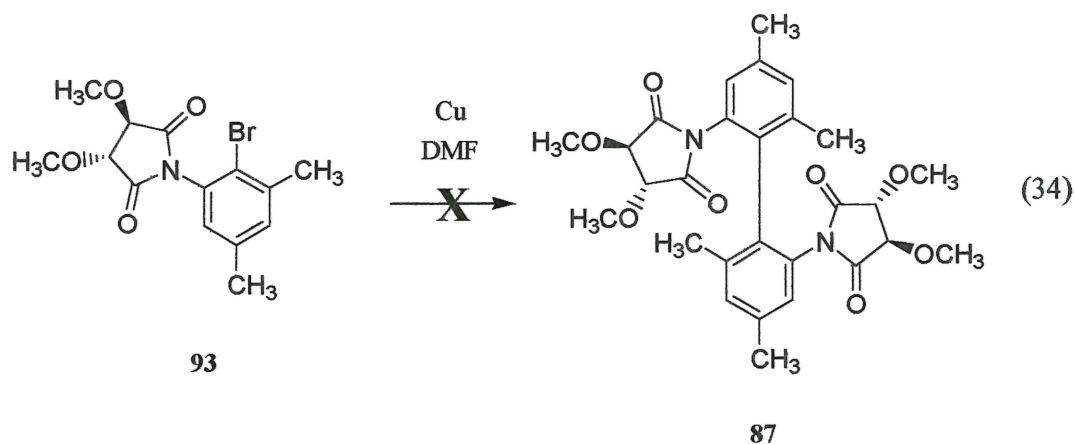
Nous avons choisi en premier lieu le couplage d'Ullmann impliquant le cuivre comme agent de couplage. Dans la littérature, seulement quelques synthèses de composés biaryles chiraux ont été rapportées. Dans la plupart des cas, ces synthèses impliquaient des réactifs halogénés peu encombrés, ce qui permettait des couplages de type Suzuki, Stille ou Negishi. Les synthèses des dérivés de Michellamines rapportées en premier par Hobbs *et al.*, ainsi que par Hoyer *et al.*, sont de très bons exemples.^{93, 94} De plus, Lipshutz et ses coauteurs ont rapporté un couplage de Suzuki donnant des sélectivités élevées grâce à l'induction d'une phosphine chirale.⁹⁵

Miyano et ses collaborateurs ont été parmi les premiers à tenter d'effectuer la synthèse asymétrique de composés binaphthyles en utilisant les conditions de couplage d'Ullmann.⁹⁶

Nous avons donc mélangé le précurseur halogéné **92** et de la poudre de cuivre activée dans de la DMF anhydre (équation 33). Nous avons observé qu'après une heure à reflux (150 °C), il ne restait plus de produit de départ. Par contre, nous avons été déçus qu'aucun produit de couplage n'ait pu être isolé. Le produit de départ semble se décomposer sans que nous puissions identifier les produits indésirables. Par conséquent, nous avons vérifié si ce n'était pas le cuivre qui serait responsable de cette décomposition. Après une heure de reflux dans la DMF anhydre sans le cuivre, le produit de départ avait disparu. Nous pouvons conclure que le produit de départ n'est pas stable à de si hautes températures, probablement à cause de réactions d'élimination. Nous avons tenté la réaction à de plus basse températures telle 100°C, mais le produit **92** se décompose toujours.



Nous nous sommes donc tourné vers l'intermédiaire **93** qui comporte des groupes protecteurs plus robustes. Nous avons tenté le couplage asymétrique d'Ullmann du composé **93** en présence de poudre de cuivre activée dans la DMF anhydre (équation 34). Plusieurs essais ont été effectués, mais nous n'avons jamais obtenu de produit de couplage. Par contre, cette fois-ci, il n'y avait pas de décomposition du matériel de départ.



Nous avons remarqué par modélisation moléculaire du produit attendu **87** et de son précurseur halogéné **93**, que les unités succinimides ont tendance à se placer dans le plan des cycles aromatiques pour profiter de la délocalisation du système π . Dans le cas du disuccinimide **87**, les auxiliaires chiraux doivent cependant être orthogonaux aux systèmes biphenyles pour des raisons stériques (figure 4.1).

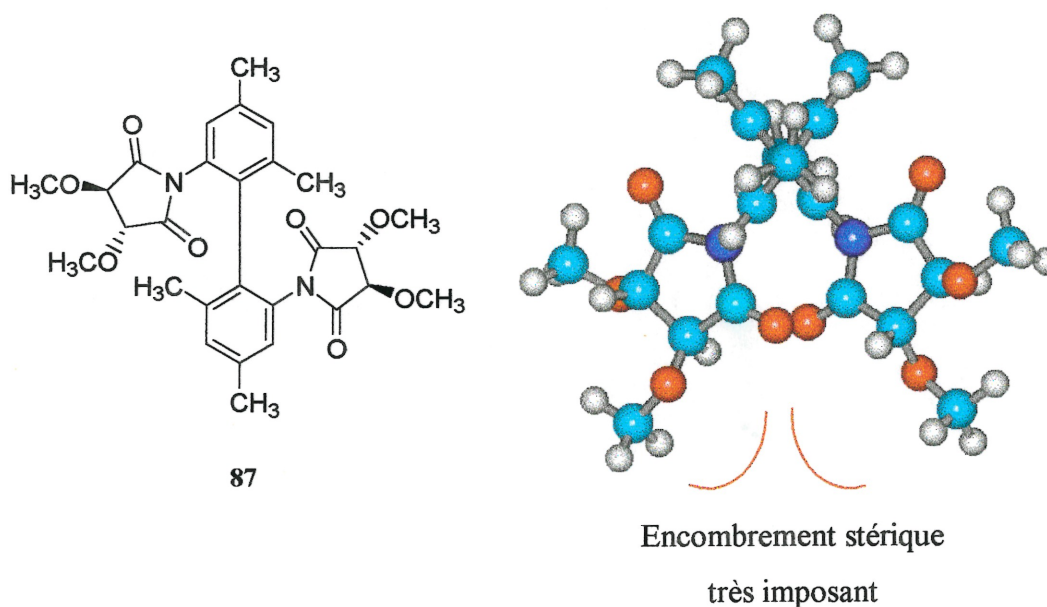


Figure 4.1. Modélisation moléculaire du diastéréoisomère 87.

Nous avons tenté d'autres sortes de couplages pour essayer de générer les différents diastéréoisomères. Les conditions de couplage de Suzuki impliquent l'utilisation de n-butyllithium pour effectuer une transmétallation de l'halogénure en acide boronique.⁹⁷ Nous avons tenté de générer les acides boroniques, mais nous croyons que les auxiliaires ne sont pas stables dans des conditions aussi nucléophiles et basiques. À ce stade, nous avons plutôt envisagé de synthétiser des diastéréoisomères plus faciles à synthétiser en utilisant un auxiliaire chiral différent.

4.4. Nouvelle voie synthétique de couplage asymétrique d'Ullmann utilisant des oxazolines comme auxiliaires chiraux.

Les oxazolines chirales ont déjà été utilisées comme auxiliaires chiraux pour effectuer des couplages asymétriques de composés biaryles. Meyers et ses collaborateurs ont rapporté à plusieurs reprises différentes versions d'oxazolines chirales et ils ont également démontré tout leur potentiel.^{98, 99, 100} De plus, l'application des oxazolines a été clairement établie pour le couplage de Grignard pour donner des composés biaryles non-racémiques.^{101, 102} Encore plus intéressant pour nous, Meyers et ses coauteurs ont démontré qu'il est possible d'effectuer des couplages asymétriques d'Ullmann avec des groupements aryles et naphthyles.^{103, 104}

4.4.1. Nouvelle voie de synthèse pour la préparation des atropisomères du diamine **69**.

Dans les différents travaux rapportés par Meyers, nous avons remarqué qu'un couplage asymétrique est possible entre deux molécules de la bromo-oxazoline **95** pour donner le mélange de diastéréoisomères **96** et **97** en proportion inégale (schéma 4.4).¹⁰⁵ Par contre, les auteurs ne relataient que quelques résultats fragmentaires comme quoi le couplage donnait une certaine stéréosélectivité. Les ratios rapportés ont été mesurés par RMN¹H. Par contre, aucune mention n'était faite quant à la synthèse de la bromo-oxazoline **95** et la séparation de la paire de diastéréoisomères **96** et **97**.

Nous avons donc décidé de reproduire la synthèse des diastéréoisomères **96** et **97** et de tenter d'en faire la séparation. Par conséquent, nous serions en mesure d'isoler les deux atropisomères du diacide **98** après le clivage de l'auxiliaire chiral. Le diacide **98** peut ensuite être converti en diamine **69** par un réarrangement de Hofmann.

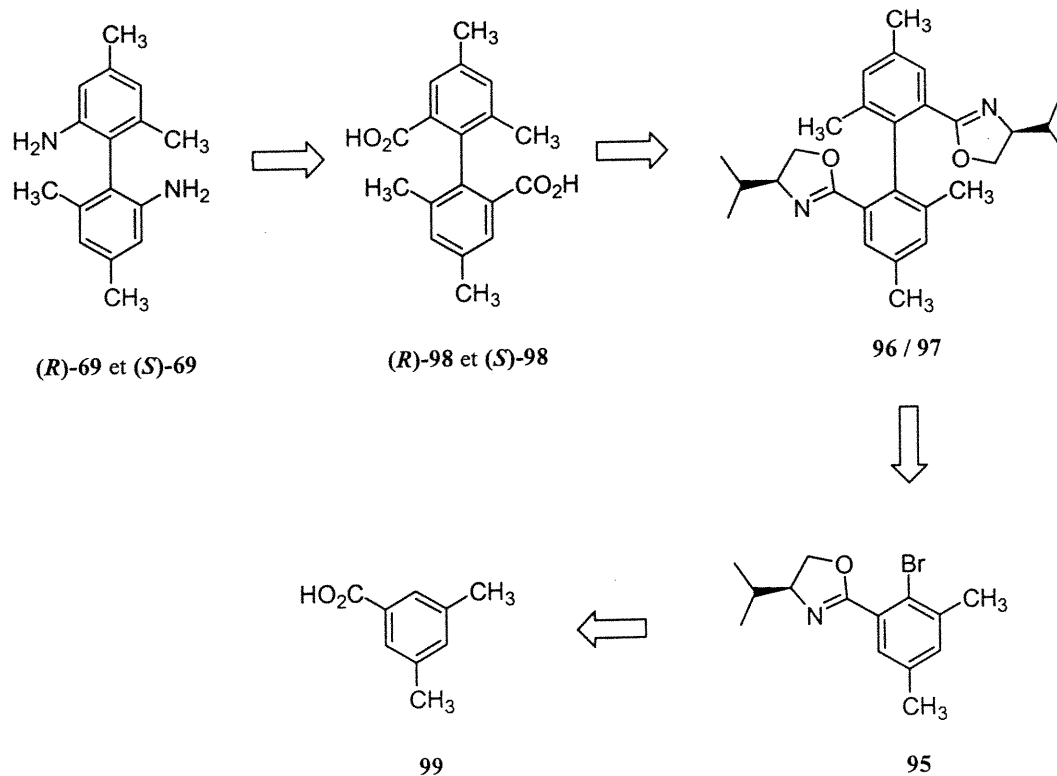


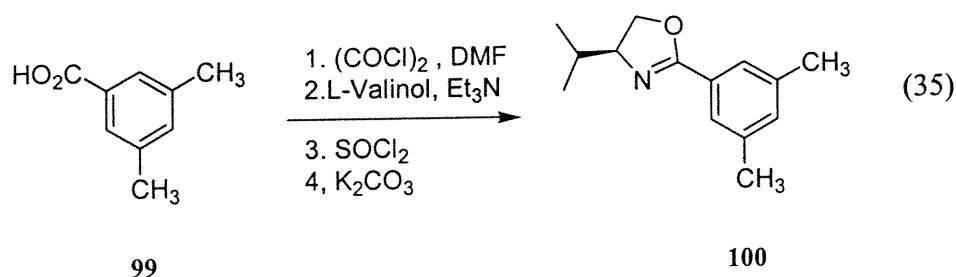
Schéma 4.4. Analyse rétrosynthétique pour la préparation des atropisomères (R)-69 et (S)-69 via la séparation des diastéréoisomères 96 et 97.

4.4.2. Voies de synthèses de la bromo-oxazoline 95

Comme aucun renseignement quant à la préparation de la bromo-oxazoline 95 n'apparaît dans les articles de Meyers et ses coauteurs, nous avons tenté d'en effectuer la synthèse en se basant sur le principe que l'oxazoline peut être utilisée comme groupement ortho-directeur pour la lithiation menant au composé halogéné.^{106,107}

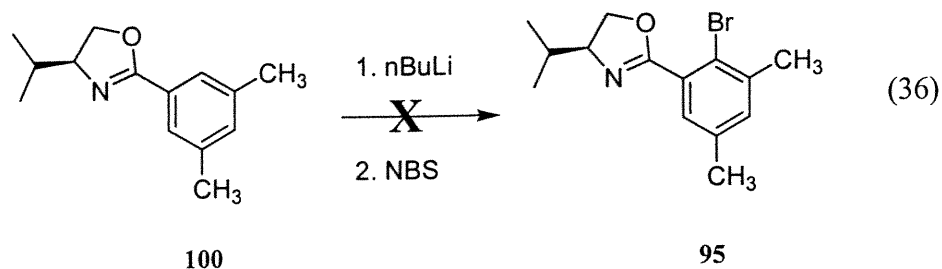
4.4.2.1. Synthèse de l'oxazoline 100.

À partir de l'acide 3,5-diméthylbenzoïque (**99**) nous avons synthétisé l'oxazoline **100** avec le L-valinol qui a été obtenu par réduction de la L-valine correspondante (équation 35).¹⁰⁸ Tout d'abord la formation du chlorure d'acide est obtenue par traitement avec le chlorure d'oxalyle. L'amide résultant du couplage du chlorure d'acide et du L-valinol est cyclisé en présence de chlorure de thionyle suivi d'un traitement en milieu basique pour donner l'oxazoline désirée.



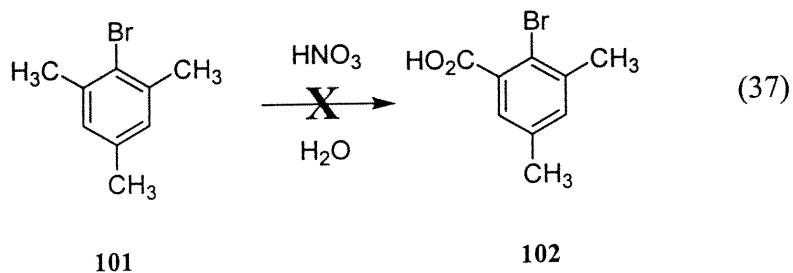
4.4.2.2. Tentatives d'halogénéation de l'oxazoline 100.

Nous avons tout d'abord tenté de faire l'ortho-lithiation de l'oxazoline **100** en présence de n-butyllithium. Nous avons ensuite ajouté du N-bromosuccinimide pour tenter de faire l'halogénéation, mais seul le produit de départ est isolé (équation 36). Nous avons également testé l'ajout de brome, ainsi que de l'iode, pour essayer d'obtenir un composé halogéné, toujours sans succès. Nous avons donc décidé d'utiliser un composé de départ déjà halogéné.



4.4.2.3. Oxydation du bromomésitylène (101) pour synthétiser l'acide 2-bromo-3,5-diméthylbenzoïque (102).

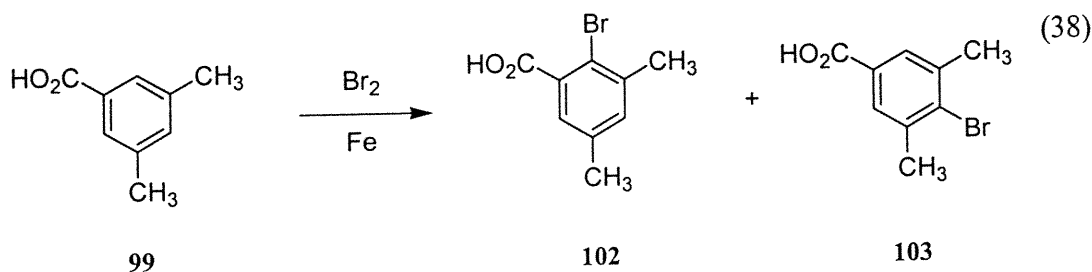
La synthèse du composé **102** a déjà été rapportée dans la littérature (équation 37). Il suffit de faire l'oxydation du bromomésitylène (**101**) à une des positions benzyliques.¹⁰⁹ Par contre, l'oxydation n'est pas sélective et deux produits d'oxydation sont rapportés. L'oxydation est effectuée par l'acide nitrique en solution aqueuse. Selon les auteurs, la concentration de l'acide nitrique est importante car si le mélange réactionnel est trop concentré en acide nitrique, il y aura nitration du cycle aromatique en plus de l'oxydation.



Nous n'avons cependant jamais été en mesure d'isoler le composé désiré **102**, puisqu'un mélange complexe de produits était obtenu à la fin de chaque tentative. Nous avons donc pensé générer le composé **102** par l'halogénéation de l'acide **99**.

4.4.2.4. Halogénéation de l'acide 3,5-diméthylbenzoïque (**99**).

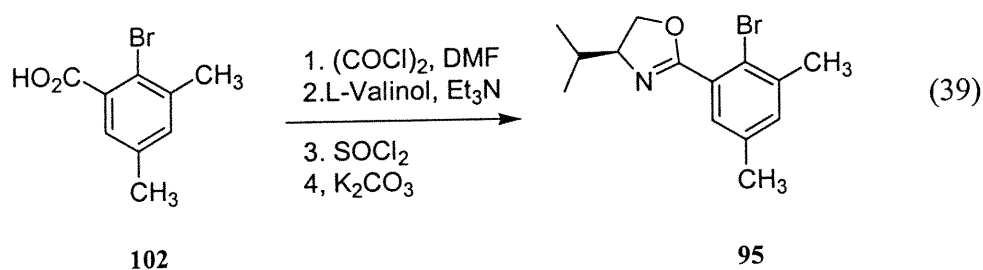
Les conditions d'halogénéation impliquant le N-bromosuccinimide peuvent être utilisées dans la mesure où aucune halogénéation benzylique ne puisse se produire. Si moindrement on doit chauffer le mélange réactionnel contenant l'acide **99** et le NBS dans le chloroforme, il y aura plutôt de l'halogénéation benzylique que de l'halogénéation aromatique. Il en est de même quand du Br_2 est utilisé. Par contre, quand l'halogénéation est effectuée à basse température, sans solvant, le produit désiré est formé dans la mesure où un acide de Lewis (des granules de fer) est utilisé pour activer l'halogénéation. Également, certains auteurs rapportent l'utilité de l'iode pour initier la réaction. Nous avons cependant observé que la réaction fonctionne bien même sans initiateur.



La réaction n'est pas complète après un traitement avec le brome et le fer. Le produit désiré est formé à environ 50 %. Tout le matériel de départ a pu être converti en produits en soumettant à nouveau le mélange obtenu dans les mêmes conditions d'halogénéation. La réaction n'est pas tout à fait sélective puisqu'un peu de bromuration en ortho des deux méthyles est observée (environ 15%). Toutefois, le produit désiré peut être purifié facilement par cristallisation dans l'hexanes.

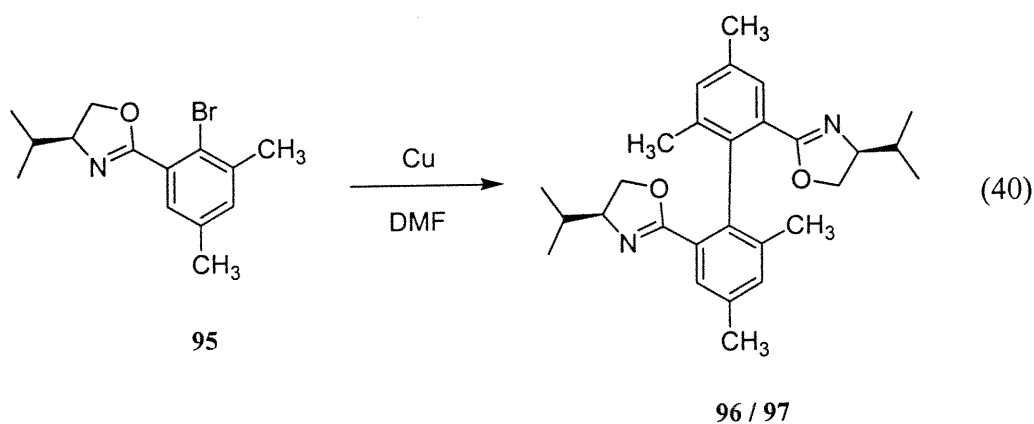
4.4.2.5. Synthèse de la bromo-oxazoline 95.

Ayant en main l'acide 2-bromo-3,5-diméthylbenzoïque (**102**), nous avons introduit l'oxazoline comme rapporté à la section 4.4.2.1. (équation 39). Par chromatographie sur colonne, le composé **95** est facilement purifié pour donner un composé optiquement actif **95** ($[\alpha]_D = -44^\circ$ (CHCl_3)) dans un rendement de 64 %..



4.4.3. Couplage asymétrique d'Ullmann de la bromo-oxazoline 95.

La bromo-oxazoline **95** est dissoute dans la DMF anhydre et le cuivre activé est ajouté à la solution (équation 40). Le tout a été amené à reflux sous atmosphère inerte. Après deux heures, le mélange réactionnel ne contient plus le produit de départ.



Tel qu'attendu, le produit de réduction de l'halogénure peut être isolé à environ 30 %. Nous avons isolé une fraction contenant des produits qui ne pouvaient être identifiés par RMN¹H. Nous croyons que cette fraction contenait le mélange de diastéréoisomères **96** et **97**. Une analyse par spectrométrie de masse nous a cependant appris qu'il ne s'agissait pas des diastéréoisomères attendus ($m/z = 433$), mais plutôt un complexe entre le cuivre et les produits de la réaction ($m/z = 495$). En effet, suite au couplage d'Ullmann, le cuivre (II) qui est généré se complexe aux diastéréoisomères pour former une ou des espèces tout à fait stables, et que le parachèvement de la réaction n'a pas défait. Nous avons modifié le protocole pour l'isolation des produits de couplage en ajoutant des lavages de la phase organique avec une solution d'ammoniaque diluée. Suite à ce traitement, la phase aqueuse vire au bleu et les CCM présentent deux nouvelles

taches. Par chromatographie, nous avons réussi à isoler les deux taches, et de cette façon, nous avons isolé les deux diastéréoisomères **96** et **97** presque purs.

Lors du premier essai, nous avons observé que les diastéréoisomères étaient obtenus dans un ratio de 1,5 : 1, ce qui a pu être augmenté à 2 : 1. Par contre, Meyers et Nelson ont rapporté la synthèse des diastéréoisomères **96** et **97** dans un ratio pouvant aller jusqu'à 3 : 1.¹¹⁰ Après plusieurs essais, nous n'avons jamais atteint leur résultat. De plus, ils ont rapporté que si un mélange des diastéréoisomères libérés du cuivre dans la DMF est amené à reflux pendant un certain temps, il devrait y avoir un enrichissement en l'un des diastéréoisomères jusqu'à 3 : 1. De cette façon, ils prétendent générer sélectivement un ou l'autre des diastéréoisomères. Nous avons laissé le mélange réactionnel contenant les deux diastéréoisomères libérés **96** et **97** dans un ratio de 2 : 1 à reflux pendant plus de 72 heures sans toutefois observer aucun changement par RMN¹H.

Nous avons donc attribué le numéro **96** au premier diastéréoisomère et **97** au second diastéréoisomère selon leur ordre d'élution en chromatographie. La configuration absolue du centre de chiralité biphenyle du composé **96** sera (**S**) puisque ce dernier permet de préparer le diamine (**S**)-**69**. La configuration absolue du biphenyle **97** sera donc (**R**). La configuration absolue du diamine **69** enrichi a été déterminée par comparaison aux propriétés physiques de son analogue **49**. L'activité optique ($[\alpha]_D$ dans le chloroforme) du diastéréoisomère (**S**)-**96** est de 18° tandis que celle du diastéréoisomère (**R**)-**97** est -82°. Nous verrons plus tard que les puretés diastéréomériques des produits obtenus peuvent varier de 90 à 95 % d.e. pour le composé (**S**)-**96** et de 75 à 80 % d.e. pour le composé (**R**)-**97** (section 4.4.6.2). La configuration

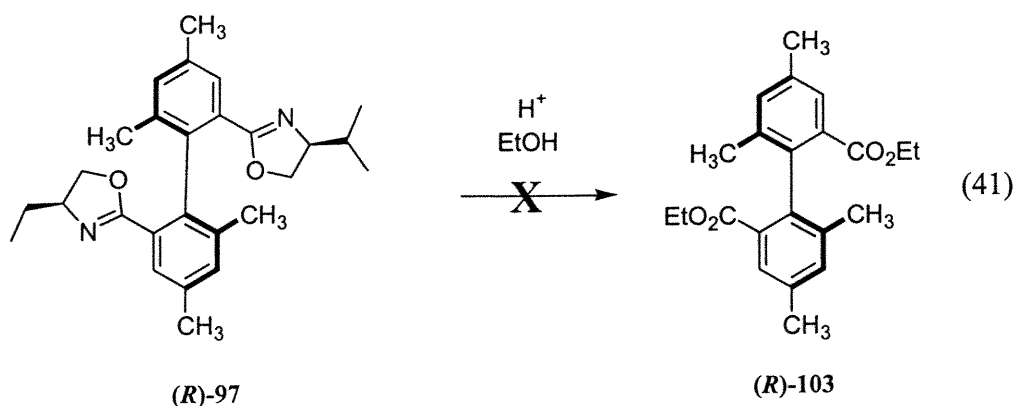
absolue du centre de chiralité biphényle du composé **96** sera (*S*) puisque ce dernier permet de préparer le diamine (*S*)-**69**. La configuration absolue du biphényle **97** sera donc (*R*). La configuration absolue du diamine **69** enrichi a été déterminée par comparaison aux propriétés physiques de son analogue **49**. L'atropisomère (*R*)-**49** a une déviation optique dextrogyre (en milieu organique) comme il en est de même pour son analogue (*R*)-**69**. De plus, l'ordre d'élution par HPLC devrait être conservé. Par conséquent, l'atropisomère (*S*)-**49** est le premier à sortir de la colonne comme il en est de même pour son analogue (*S*)-**69**.*

4.4.4. Clivage de l'auxiliaire chiral.

4.4.4.1. Éthanololyse de l'unité oxazoline.

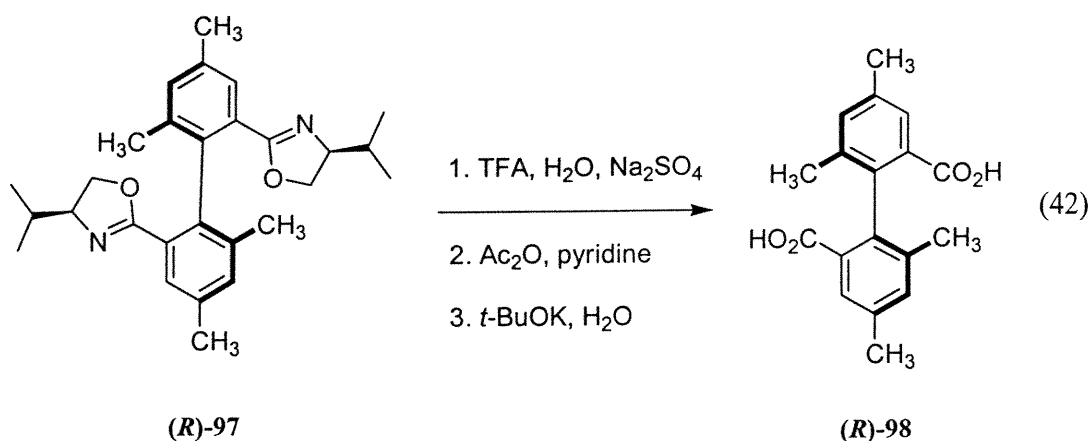
Nous avons tout d'abord tenté de faire le clivage de l'oxazoline en amenant à reflux chacun des diastéréoisomères dans un mélange d'éthanol contenant une quantité catalytique d'acide sulfurique, tel que décrit par Meyers et ses collaborateurs (équation 41).¹¹¹ De cette façon, nous espérons isoler le diester **103**. Nous n'avons jamais réussi à isoler ce composé car cette éthanololyse ne peut se produire dans les cas où l'oxazoline est encombrée, comme il semble que ce soit le cas ici.

* Après le dépôt de la thèse, la structure cristallographique du diamine (*R*)-**69** a été résolue avec certitude et nous a donc permis de conclure que la configuration absolue attribuée au départ est exacte.



4.4.4.2. Clivage des oxazolines pour isoler le diacide 98.

Les différentes approches utilisées par Meyers pour cliver les oxazolines permettent de générer différents groupes fonctionnels. Il est ainsi possible de générer l'alcool benzylique, l'aldéhyde ou l'acide carboxylique.^{100, 98, 112} Meyers et ses collaborateurs ont développé une méthode douce pour éviter que le matériel se racémise. Tout d'abord, l'oxazoline est traitée avec de l'acide trifluoroacétique (TFA) pour protoner et induire l'ouverture du cycle de l'oxazoline. L'anhydride acétique permet de piéger les fonctions amines qui ont tendances à recycliser en oxazoline. L'ester est saponifié en présence d'ions hydroxydes en milieu anhydre générés en faisant réagir un excès de *t*-butoxyde de potassium avec une quantité spécifique d'eau.¹¹³ Ces étapes en chaîne permettent de libérer la fonction carboxyle avec des rendements presque quantitatifs (équation 42).

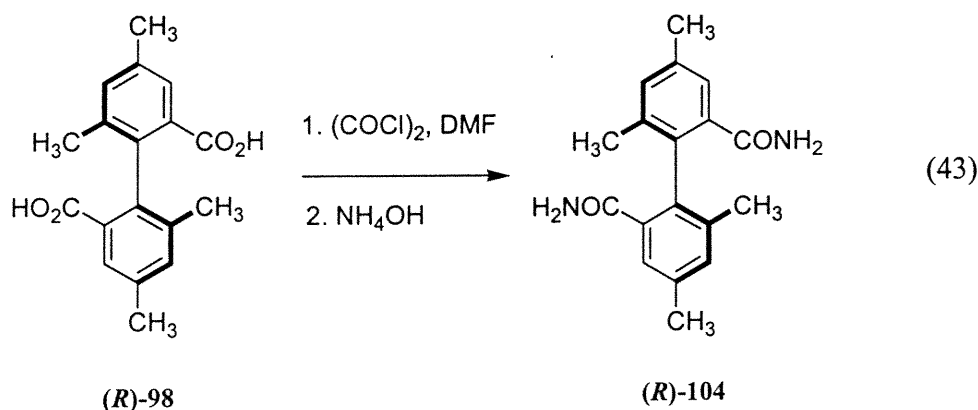


Nous avons donc utilisé cette méthode pour cliver sélectivement les oxazolines des diastéréoisomères. Comme les deux composés diacides générés sont devenus des atropisomères, nous avons déterminé que le diastéréoisomère **96** donnait accès à l'atropisomère **(S)**-**98** ($[\alpha]_D = 10^\circ$ (MeOH)) du diacide et que le diastéréoisomère **97** donnait accès à l'atropisomère **(R)**-**98** ($[\alpha]_D = -5^\circ$ (MeOH)). Les configurations absolues des diacides **98** ont été assignées par référence à celles du diamine **69**. Le diacide **(S)**-**98** a permis de préparer le **(S)**-**69** qui est de 93 % ee et le diacide **(R)**-**98** a permis de préparer le **(R)**-**69** qui est de 80 % ee.

4.4.5. Formation du diamide **104**.

Nous avons utilisé une méthode très générale pour convertir le diacide **98** en diamide **104** (équation 43). Tout d'abord, il faut générer le chlorure d'acide en présence de chlorure d'oxalyle et de DMF. Ensuite un barbotage d'ammoniac permet de générer l'amide primaire, mais nous avons préféré utiliser de l'ammoniaque concentrée pour

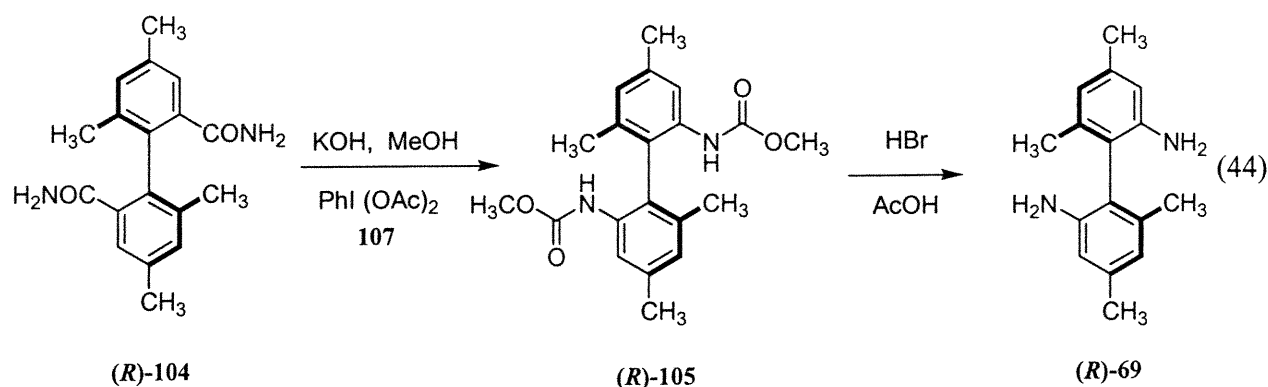
généraliser le diamide primaire **104**. Une purification par chromatographie est nécessaire pour éliminer les produits non désirés. Nous avons donc obtenu l'atropisomère (*S*)-**104** ($[\alpha]_D = 11^\circ(\text{CHCl}_3)$ à 93 % ee) à partir du diacide (*S*)-**98**, tandis que l'atropisomère (*R*)-**104** ($[\alpha]_D = -14^\circ(\text{CHCl}_3)$ à 80 % ee) est obtenu à partir du diacide (*R*)-**98**.



4.4.6. Réarrangement de Hofmann du diamide **104** en diamine **69**.

Nous avons tout d'abord tenté d'effectuer le réarrangement de Hofmann du diamide **104** en présence de NBS et KOH.¹¹⁴ Nous avons cependant remarqué que la réaction ne se produisait pas, mais plusieurs produits non désirés étaient formés. Nous avons alors changé la base pour le DBU sans succès.¹¹⁵ Ces méthodes nous auraient permis de généraliser directement le diamine **69** dans la mesure où le solvant de la réaction soit l'eau. Nous avons donc opté pour d'autres réactifs.

Les iodures hypervalents $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ (**106**) et $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (**107**) permettent d'effectuer les réarrangements de Hofmann d'amides primaires aliphatiques au même titre que ceux aromatiques.^{116, 117, 118} De plus, ces réactifs sont également très efficaces pour des substrats très encombrés, ce qui semble être le cas ici. Par contre, le fait que ces réactifs puissent oxyder les amines aromatiques une fois générées est un sérieux inconvénient.¹¹⁶ Nous n'avons donc pas le choix d'isoler le dicarbamate **105** résultant du réarrangement en solution dans le méthanol et de faire subséquemment le clivage de ce dicarbamate **105** en diamine **69** (équation 44).



Le mécanisme du réarrangement de Hofmann en présence d'iodure hypervalent a été clairement établi par Moriarty et ses collaborateurs.¹¹⁷ Ils ont démontré que les réactifs $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ (**106**) et $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (**107**) se dissocient dans une solution méthanolique d'hydroxyde de potassium pour former le $\text{PhI}(\text{OCH}_3)_2$ qui devient l'espèce réactive. Par contre, comme le réactif $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ (**106**) est instable à la température de la pièce et à la lumière, nous avons donc préféré utiliser le $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (**107**) pour générer le dicarbamate **105**.¹¹⁸

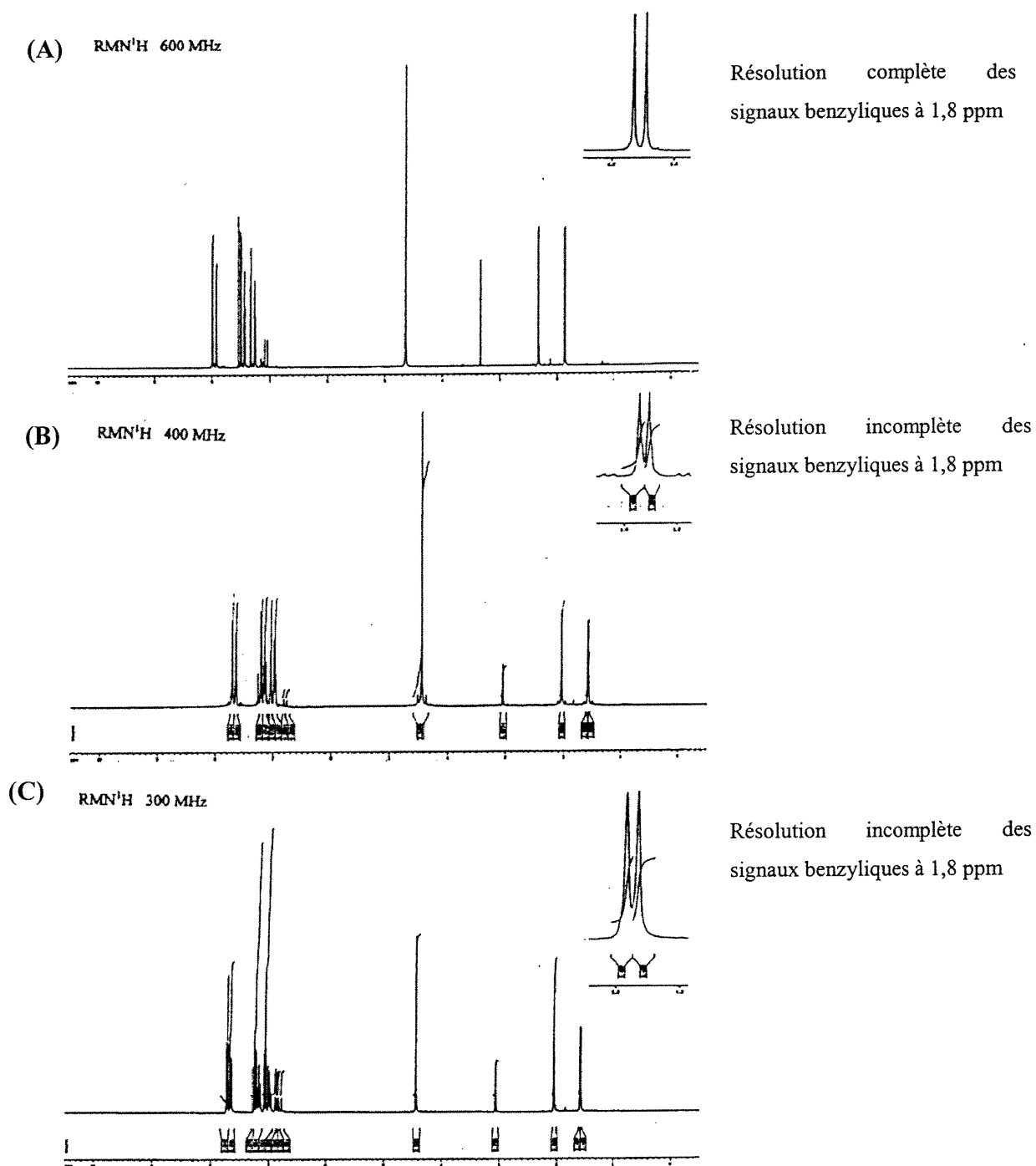
Nous avons ensuite testé différentes conditions réactionnelles pour cliver le dicarbamate **105** en diamine **69** sans caractériser complètement le dicarbamate **105**. Premièrement, nous avons tenté la réaction avec l'iodure de triméthylsilyle, mais les résultats n'étaient pas reproductibles.¹¹⁹ Nous avons ensuite essayé avec l'hydrazine en présence d'hydroxyde de potassium, mais le rendement pour les deux étapes n'est pas satisfaisant (30 %).¹²⁰ Finalement, les meilleures conditions se sont avérées être l'acide bromhydrique en solution dans l'acide acétique, ce qui donne le diamine **69** énantiomériquement enrichi avec des rendements appréciables (70% pour les deux étapes).¹²¹

4.4.6.1. Développement de la méthode d'analyse des excès énantiomériques des atropisomères (*R*)-**69** et (*S*)-**69** par RMN¹H.

Comme nous l'avons mentionné dans les chapitres précédents, les analyses RMN¹H de sels diastéréomériques formés en solution entre le diamine **69** et un acide chiral permettent de déterminer les excès énantiomériques dans la mesure où les signaux sont suffisamment dédoublés pour permettre une intégration précise. Nous avons démontré qu'avec des acides faibles tels que l'acide L-tartrique (**57**) ou l'acide (*S*)-mandélique (**76**), aucun dédoublement de signaux n'est observé. Par contre, avec des acides plus forts tels que l'acide (+)-10-(1*S*)-camphorsulfonique (**77**), il est possible d'obtenir une résolution de certains signaux par RMN¹H. Par contre l'acide (+)-10-(1*S*)-camphorsulfonique ((*S*)-**77**) n'est pas adéquat pour des applications analytiques, car il y a une superposition de plusieurs signaux ce qui empêche une intégration précise des signaux.

Par conséquent, comme pour la résolution du diamine **49**,⁶³ l'acide (*R*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogène phosphate (**58**), lorsque solubilisé avec le diamine **69** dans un mélange de chloroforme et de méthanol deutérés, permet une bonne résolution des signaux benzyliques du diamine **69**. L'intégration des signaux à 1,85 et 1,82 ppm permet de déterminer les ratios des deux atropisomères (*S*)-**69** et (*R*)-**69**. Par contre, une résolution incomplète des groupements méthyles du diamine (*R/S*)-**69** est obtenue lors de l'analyse RMN¹H 300 MHz et 400 MHz (figure 4.2, spectres B et C. Dans le cas du composé **69**, il faut absolument que l'analyse soit effectuée sur un appareil 600 MHz pour avoir une résolution complète des signaux (figure 4.2, spectre A)

Une fois les deux atropisomères (*R*)-**69** et (*S*)-**69** enrichis isolés, nous avons déterminé les excès énantiomériques par RMN¹H 600 MHz en mélangeant le diamine **69** énantiorenrichi avec l'acide l'acide (*R*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogène phosphate (**58**). Les excès énantiomériques obtenus sont de 93 % ee pour l'atropisomère (*S*)-**69** et de 80 % ee pour l'atropisomère (*R*)-**69** (figure 4.3)



Spectre (A) : Résolution à 600 MHz, Spectre (B) : Résolution à 400 MHz, Spectre (C) : Résolution à 300 MHz

Figure 4.2. Résolution du diamine (*R/S*)-69 par RMN¹H avec l'acide (*R*)-1,1'-binanthyl-2,2'-diylhydrogène phosphate (58).

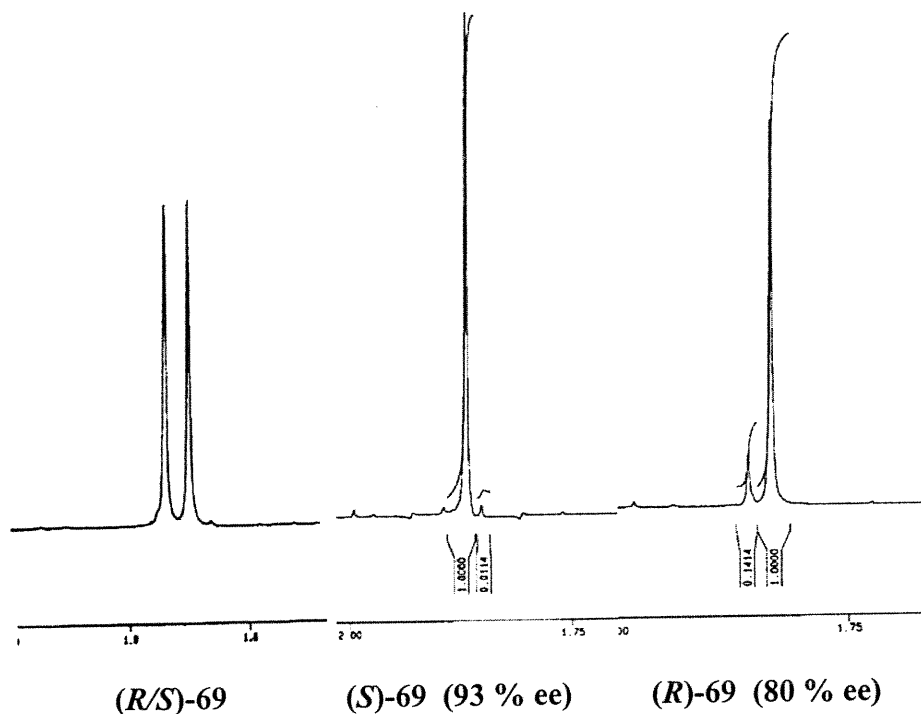


Figure 4.3. Résolution des atropisomères du diamine 69 par RMN¹H 600 MHz avec l'acide (*R*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyhydrogène phosphate (58).

4.4.6.2. Développement de la méthode d'analyse des excès énantiomériques des atropisomères (*R*)-69 et (*S*)-69 par HPLC.

Comme pour le diamine 49, le diamine 69 peut être analysé par HPLC. En faisant passer un mélange racémique dans une colonne chiral OD ChiralcelTM, les temps de rétention de chacun des atropisomères ont été repérés. Lorsque les atropisomères du

diamine **69** ont été obtenus de façon énantiométrique, ils ont également été analysés par HPLC pour déterminer que l'atropisomère (*S*)-**69** (93 % ee) a un temps de rétention de 9,34 min, et que l'atropisomère (*R*)-**69** (80 % ee) a un temps de rétention de 10,80 min.

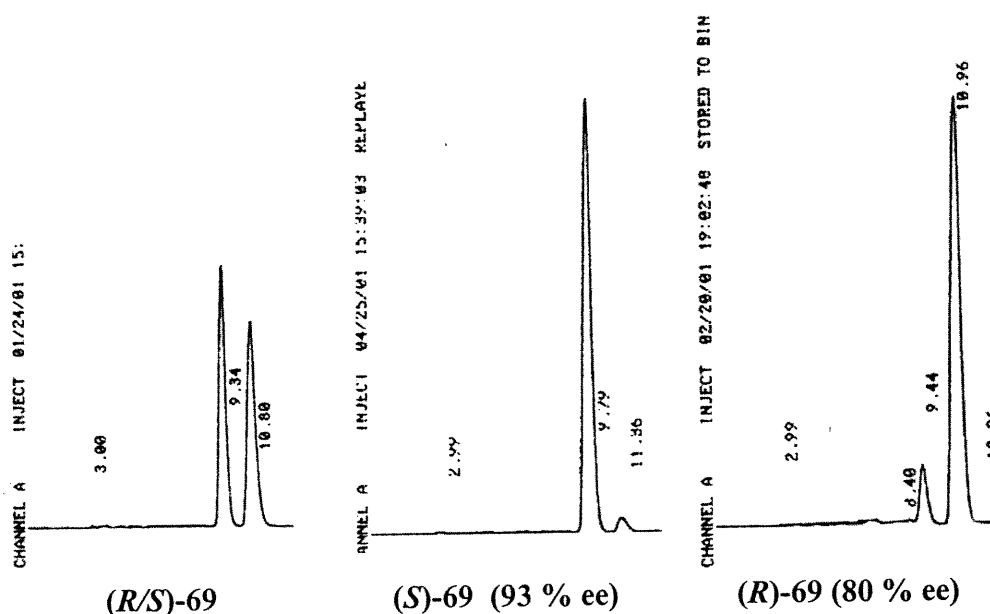


Figure 4.4. Chromatogrammes du diamine **69** racémique et énantiométrique

4.4.6.3. La configuration absolue des atropisomères (*R*)-**69** et (*S*)-**69**.

Contrairement au diamine **49**, aucune résolution des atropisomères du diamine **69** n'avait été rapportée dans la littérature. Par conséquent, des cristaux de diamine **69** énantiométrique ont été soumis pour en déterminer les structures cristallographiques. Nous pouvons attribuer par référence aux propriétés physiques de l'analogue **49** énantiométrique que l'atropisomère (-)-**69** (93 % ee) qui a une activité optique ($[\alpha]_D$) de -39° (CHCl_3), sera de configuration absolue (*S*) tandis que l'atropisomère (+)-**69** (80 % ee) qui a une

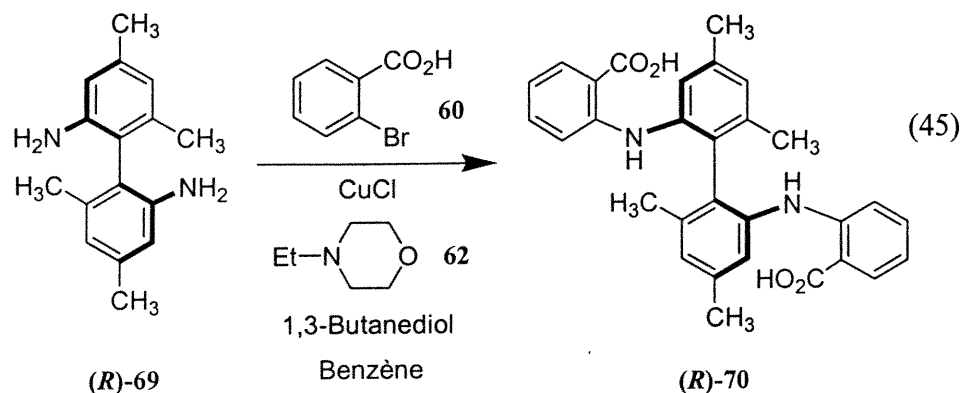
déviations optiques de 33° (CHCl_3) sera de configuration absolue (**R**). Le sens de la déviation optique du diamine (**R**)-**49** est dextrogyre (en milieu organique) comme il est de même pour son analogue (**R**)-**69**. De plus, l'ordre d'élution par chromatographie HPLC sur colonne chirale est le même. L'atropisomère (**S**) est le premier à la sortie de la colonne chirale. Par conséquent, nous croyons que l'influence de l'ajout de groupement méthyle est minime sur les propriétés physiques des différents atropisomères des diamines **49** et **69**.

4.5. Synthèse des atropisomères du photocatalyseur **68** énantioenrichi

En utilisant la même méthodologie que celle décrite dans les chapitres précédents, le diamine **69** énantioenrichi est transformé en composé **68** énantioenrichi. Comme la pureté énantiomérique du diamine **49** est maintenue tout au long de la synthèse du composé **48**, nous nous attendions que le phénomène se reproduise dans la préparation du photocatalyseur **68** énantioenrichi.

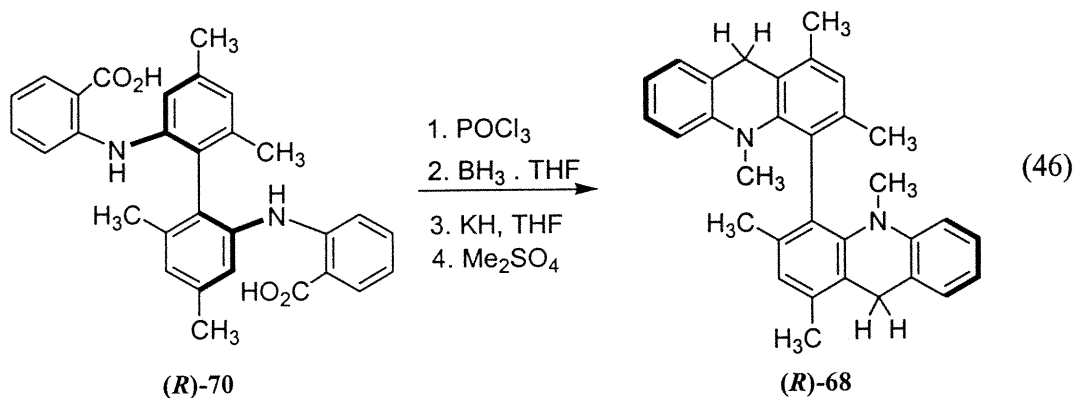
4.5.1. Synthèse des atropisomères du diacide **70**

Lorsque le produit de départ, le diamine **69**, est utilisé de façon énantioenrichie, les deux atropisomères (**R**)-**70** et (**S**)-**70** sont isolés (équation 45). En utilisant comme produit de départ le (**S**)-**69**, à 93 % ee, nous avons obtenu le composé (+)-(**S**)-**70**, ($[\alpha]_D = 235^\circ$ (THF)). Le diamine (**R**)-**69**, à 80 % ee, nous a permis d'isoler le composé (-)-(**R**)-**70**, ($[\alpha]_D : -78^\circ$ (THF)).



4.5.2. Synthèse des atropisomères du photocatalyseur 68

Le photocatalyseur **68** énantiométrique est préparé à partir du diacide **70** énantiométrique. Comme les intermédiaires de synthèse, le biacridan **75** et la dichlorobiacridine **78**, sont des composés instables, il est préférable de terminer rapidement la synthèse pour éviter la décomposition de ces intermédiaires. Donc le diacide (**R**)-**70** donne accès au photocatalyseur (**R**)-**68** (équation 46).



4.5.2.1. Détermination de la pureté énantiomérique des atropisomères du photocatalyseur **68** énantiométriquement enrichi par HPLC

Nous avons tenté d'analyser le composé **68** par HPLC chirale en utilisant les mêmes conditions d'analyse que pour le composé **48** (vitesse d'élution à 1 mL/min avec acétonitrile / eau (95 :5) comme éluant). Cependant, la résolution des signaux de chacun des atropisomères du composé **68** n'est pas complète lorsqu'un mélange racémique est passé dans la colonne chirale Chiralcel® OD-R en phase inverse. Nous avons donc modifié les conditions d'analyse (vitesse d'élution à 0,5 mL/min avec acétonitrile / eau (90 :10) comme éluant).

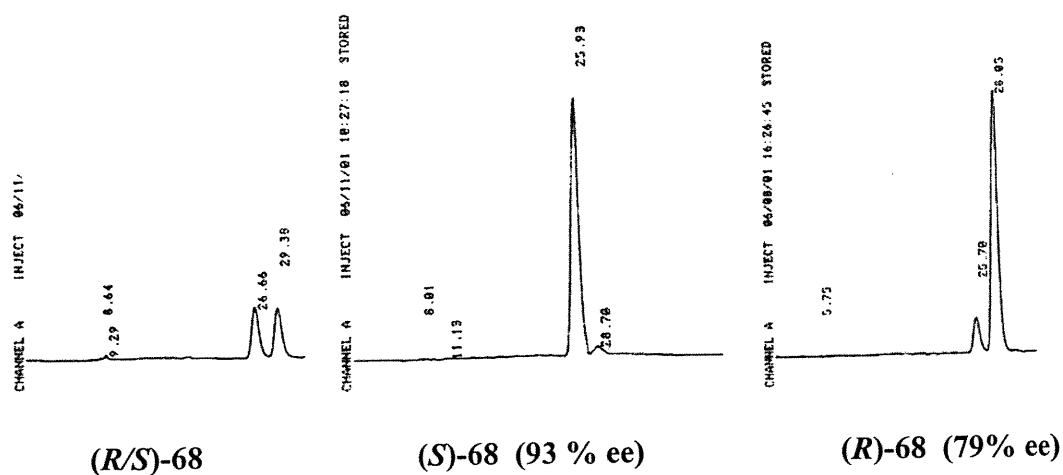


Figure 4.5. Chromatogrammes des atropisomères du photocatalyseur **68**.

Nous avons donc déterminé que l'atropisomère (**S**)-**68** a un temps de rétention de 26 min et que le matériel isolé avec une pureté énantiomérique de 93 % ee. L'atropisomère (**R**)-**68** quant à lui a un temps de rétention de 29 min. avec une pureté énantiomérique de 79 % ee.

4.5.2.2. Configuration absolue des atropisomères du photocatalyseur **68**.

Nous pouvons affirmer d'après l'assignation faite sur le diamine **69**, que l'atropisomère (**R**)-**69** permet de générer le photocatalyseur énatioenrichi (**R**)-**68** et que l'atropisomère (**S**)-**69** permet de générer le photocatalyseur énatioenrichi (**S**)-**68**, tout en maintenant les puretés énantiomériques. Les déviations optiques, $[\alpha]_D$ (acétone), sont de 143° pour l'atropisomère (**S**)-**68** (93 % ee) et de -134° pour l'atropisomère (**R**)-**68** (79 % ee).

Comme nous avons déterminé la structure cristallographique du photocatalyseur **68** racémique, il serait possible de cristalliser l'un des deux atropisomères (**R**)-**68** ou (**S**)-**68** pour en déterminer la structure cristallographique et comparer l'assignation de la configuration absolue faite à partir du diamine **69**.

4.6. Conclusions

Nous avons tenté de synthétiser des diastéréoisomères en ajoutant des auxiliaires chiraux au diamine **69**, mais ceux-ci se sont avérés inséparables. Nous avons aussi tenté de développer le couplage asymétrique de composés halogénés contenant des auxiliaires chiraux du type succinimide. Malheureusement, aucun produit de couplage n'a pu être isolé par cette voie synthétique.

Nous avons emprunté une voie de synthèse qui implique un couplage asymétrique d'Ullmann avec les oxazolines chirales de Meyers. Nous avons alors été en mesure de synthétiser et de séparer des diastéréoisomères précurseurs aux deux atropisomères du diamine **69**.

Finalement, nous avons réussi à isoler les deux atropisomères du diamine **69** avec des excès énantiomériques allant de 80 à 95 % ee. Ceux-ci ont été utilisés comme précurseurs au photocatalyseur **68** énantioenrichi.

Chapitre 5

Développement de la méthodologie de photoréduction de composés halogénés tertiaires

5.1. Introduction

Pour développer notre concept de réduction photocatalytique asymétrique, nous devons tout d'abord choisir un substrat halogéné tertiaire, qui suite à la dissociation de son radical anion, donnerait naissance à un radical prochiral. Nous avons tout d'abord choisi le composé α -bromo- α -méthyl- γ -butyrolactone **109** qui est commercialement disponible. L'avantage de ce composé est que son produit de réduction, la α -méthyl- γ -butyrolactone **110** est aussi commercialement disponible.

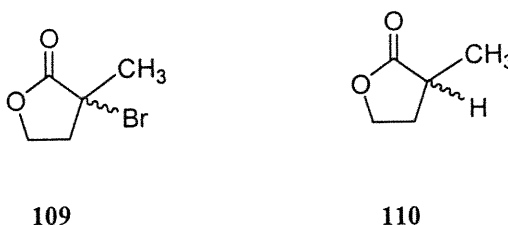


Figure 5.1. Structure des butyrolactones 109 et 110.

Nous nous sommes basés sur la méthodologie que Boisvert a développé pour la cyclisation radicalaire de composés halogénés insaturés.²¹ La proportion en photocatalyseur a donc été fixée à 10 moles % et la concentration du substrat halogéné a été fixée à 0,1 M. Nous avons utilisé le réacteur photochimique décrit à la section 12.1 (chapitre 12) pour effectuer les irradiations à 300 ou 350 nm.

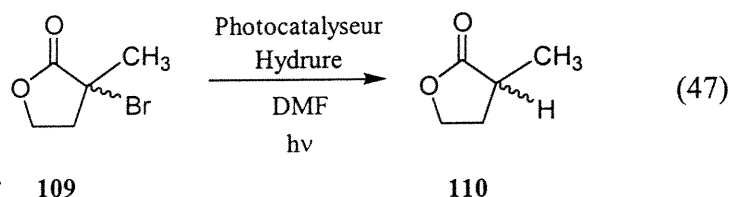
5.2 Développement de la méthodologie de photoréduction de la α -bromo- α -méthyl- γ -butyrolactone (109).

5.2.1 Minimisation des réactions non-photocatalytiques.

Avant d'entreprendre des expériences de photoréduction asymétrique, nous avons pris le temps de développer des conditions minimisant les réactions secondaires indésirables. Nous avons tout d'abord vérifié si la butyrolactone **109** seule est stable en présence de lumière. Nous avons donc irradié une solution de la butyrolactone dans la DMF pour nous rendre compte, qu'après 12 heures d'irradiation, aucune décomposition ne s'était produite (entrée 1, tableau 5.1).

Par la suite, nous nous sommes assurés que le photocatalyseur seul ne puisse agir comme réducteur des halogénures en absence d'excitation photochimique. L'expérience de contrôle effectuée consiste à placer le substrat en présence du photocatalyseur **48** racémique dans la DMF pour une période de 24 heures dans l'obscurité. En absence de lumière, aucune réaction ne devrait se produire puisque le transfert d'électron initial requis entre le photocatalyseur **48** et l'halogénure **109** est endothermique à l'état fondamental. Après 24 heures, nous avons observé que c'était effectivement le cas, ce qui nous permet de conclure que le photocatalyseur agit seulement à l'état excité (entrée 2, tableau 5.1).

Tableau 5.1. Minimisation de la réduction non-photocatalytique de la α -bromo- α -méthyl- γ -butyrolactone 109.



Entrée	$h\nu$	Photocatalyseur (<i>R/S</i>)-48	Hydrure	Temps (heures)	Rendement %
1	300 nm	-	-	12	-
2	-	1 éq.	-	24	-
3	-	-	NaBH ₄ (5 éq.)	12	quantitatif
4	-	-	NaCNBH ₃ (5 éq.)	12	-
5	300 nm	-	NaCNBH ₃ (5 éq.)	12	quantitatif
6	300 nm	-	NaCNBH ₃ (2 éq.)	2	6%
7	300 nm	0,1 éq.	NaCNBH ₃ (2 éq.)	2	87 %

En effet, lorsque nous avons irradié ce même mélange, contenant une quantité stoechiométrique de photocatalyseur 48 et de la butyrolactone 109, nous avons remarqué que la réaction de réduction de cette dernière se produit. Par contre, nous avons été dans l'impossibilité de déterminer le rendement de la photoréduction car le mélange réactionnel devient très complexe. Nous n'avons pu, par RMN¹H, intégrer efficacement les signaux se retrouvant vers 4 ppm car certains signaux du photocatalyseur 48, sous sa forme non-oxydée ou à moitié oxydée, se retrouvent à

environ 4 ppm. Malgré l'impossibilité de déterminer les rendements de façon précise, nous avons tout de même observé un plafonnement de la réaction. Les phénomènes d'inhibition par la forme oxydée du photocatalyseur décrits à la section 1.5.2 (chapitre 1) nous permettent encore de justifier ici le plafonnement de la réduction photochimique en présence d'une quantité stoechiométrique de celui-ci.

Nous savons cependant que l'ajout d'une source d'hydrure dans le mélange permet la réduction rapide de la forme oxydée du photocatalyseur et empêche son accumulation dans le mélange réactionnel. De cette façon, la concentration en espèces inhibitrices demeure négligeable en tout temps, ce qui permet la progression constante de la réaction. De plus, un léger excès d'hydrure est utilisé afin de s'assurer que cette espèce est toujours présente pour régénérer le photocatalyseur.

L'ajout d'hydrure au mélange réactionnel introduit la possibilité que le composé halogéné soit réduit directement par cette espèce, autant à l'état fondamental qu'à l'état excité. Par conséquent, nous avons fait l'expérience de contrôle qui consiste à mélanger l'halogénure **109** et le borohydrure de sodium, NaBH_4 (5 éq.), dans la DMF et de laisser le tout dans le noir pendant 12 heures (entrée 3, tableau 5.1). La réduction de l'halogénure se produit effectivement dans ces conditions ; nous étions donc ici confrontés à une réduction à l'état fondamental.

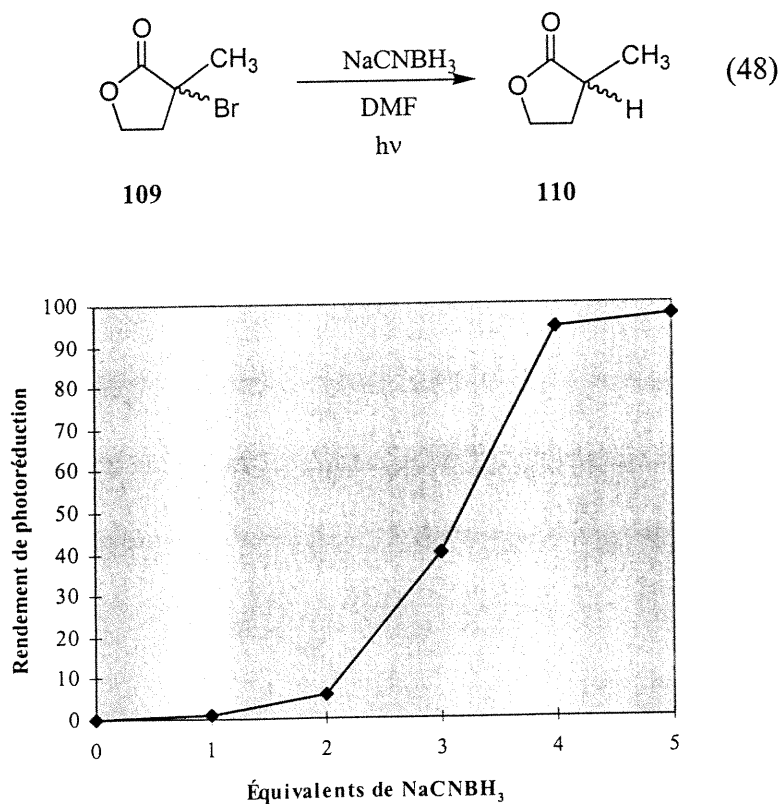
La source d'hydrure, le NaBH_4 , était définitivement trop forte. Nous avons donc choisi un autre hydrure moins réactif, le cyanoborohydrure de sodium, NaCNBH_3 . Nous avons effectivement fait la même expérience de contrôle que précédemment pour remarquer qu'après 12 heures, aucune réaction de réduction à l'état fondamental ne se produisait en présence de 5 équivalents de cyanoborohydrure de sodium (entrée 4, tableau 5.1).

Sachant que la photoréduction directe de composés halogénés en présence de borohydrure a déjà été démontrée par Barltrop et Bradbury,²² nous avons étudié les effets du nombre d'équivalents d'hydrure ainsi que du temps d'irradiation d'un mélange contenant l'halogénure **109** et le cyanoborohydrure de sodium, NaCNBH_3 . Notre but était de minimiser cette réduction photochimique non-catalysée qui mènerait à des produits racémiques.

Nous avons d'abord remarqué qu'avec 5 équivalents de NaCNBH_3 et 12 heures d'irradiation, la butyrolactone **109** est convertie quantitativement en produit de réduction **110** (entrée 5, tableau 5.1). Nous devons donc minimiser cette photoréduction indésirable par le cyanoborohydrure en diminuant le temps d'irradiation. Par contre, après 2 heures d'irradiation, la photoréduction est toujours quantitative. Nous avons donc diminué le nombre d'équivalents de cyanoborohydrure de sodium.

La figure 5.2 présente l'effet du nombre d'équivalents de cyanoborohydrure de sodium sur le rendement de photoréduction de la butyrolactone **109** après deux heures d'irradiation. Nous observons qu'avec 5 équivalents, la photoréduction est à toute fin pratique complète. Par contre, en présence de deux équivalents, seulement 6 % de l'halogénure est réduit via cette réaction indésirable (entrée 6, tableau 5.1). Nous avons donc choisi d'utiliser deux équivalents de cyanoborohydrure de sodium dans le développement de réduction photocatalytique. Ainsi, un maximum de 6 % du produit de réduction serait obtenu par l'entreprise de cette réduction directe par le NaCNBH_3 , une espèce achirale.

Figure 5.2. Réduction non-photocatalytique de la butyrolactone 109 en fonction du nombre d'équivalents de cyanoborohydrure de sodium



Nous croyons qu'en utilisant deux équivalents de cyanoborohydrure et deux heures d'irradiation, nous pourrions développer notre système photocatalytique avec notre photocatalyseur **48**. Toutes les expériences de contrôle décrites précédemment ont été tentées à 300 et 350 nm selon le type de lampes fluorescentes utilisées. Par contre, aucune différence de réactivité n'est observée.

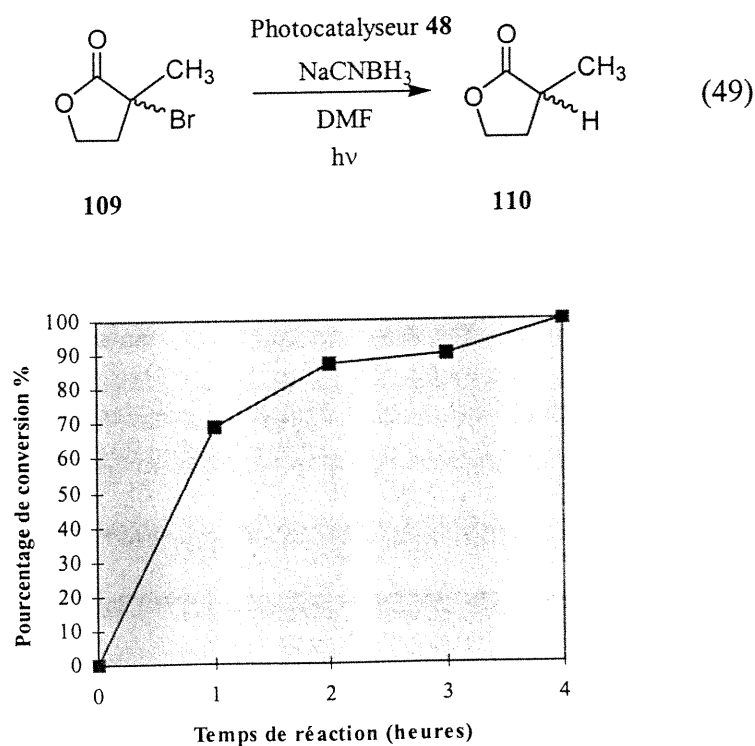
5.2.2. Réduction photocatalytique de la α -bromo- α -méthyl- γ -butyrolactone (109) en présence de cyanoborohydrure de sodium et du photocatalyseur **48 racémique.**

En ajoutant le photocatalyseur **48** racémique aux conditions réactionnelles développées précédemment, c'est-à-dire la butyrolactone **109** et deux équivalents de NaCNBH_3 , nous nous attendions à ce que la quantité de produit de photoréduction soit grandement accrue. Nous avons donc étudié l'évolution de la réaction dans ces conditions de réaction photocatalytique avec 10 moles % de photocatalyseur **48** racémique (figure 5.3)

Pour un temps d'irradiation de deux heures où la réaction de réduction non-catalytique était de 6 %, nous nous retrouvons avec 87 % de conversion en produit de réduction **110** lorsque le photocatalyseur **48** est ajouté.

Nous avons établi que, dans ces conditions, la très grande majorité du produit de réduction est obtenue via la réaction photocatalytique, c'est-à-dire par transfert d'hydrogène entre le photocatalyseur **48** et le radical découlant de l'halogénure. Par contre, le mélange réactionnel doit être irradié pendant deux heures additionnelles pour compléter la réaction. De plus, nous avons démontré que la réactivité des photocatalyseurs **48** et **68** sont très semblables car les temps de réduction avec la lactone **109** sont les mêmes.

Figure 5.3. Évolution de la réduction photocatalytique de la butyrolactone **109 en fonction du temps d'irradiation.**



5.2.3. Tentatives de réduction photocatalytique asymétrique de la α -bromo- α -méthyl- γ -butyrolactone (109) en présence de cyanoborohydrure de sodium et du photocatalyseur (*R*)-48.

Ayant établi les conditions de réaction minimisant les réactions secondaires indésirables, nous étions en mesure de tenter nos premiers essais de réduction photocatalytique asymétrique. En utilisant le photocatalyseur (*R*)-48 énantioenrichi à 97 % ee et deux équivalents de NaCNBH₃, nous avons tenté la réduction asymétrique de la butyrolactone 109 dans la DMF. Le produit de réduction a été isolé du mélange réactionnel après 4 heures d'irradiation par extraction avec l'éther diéthylique et lavages avec de la saumure. L'analyse RMN¹H du mélange obtenu nous a bien confirmé que la réaction était complète et très propre (figure 5.3).

Nous avons analysé le produit de réduction par HPLC en faisant passer le mélange dans une colonne chirale (Chiralcel® OD) en phase normale. Les temps de rétention des deux énantiomères du produit de réduction sont de 13,78 min et 14,74 min, en utilisant hexanes/ isopropanol, 99 :1 comme éluant avec un débit de 1,5 mL/min. La proportion des énantiomères est de 1 :1.

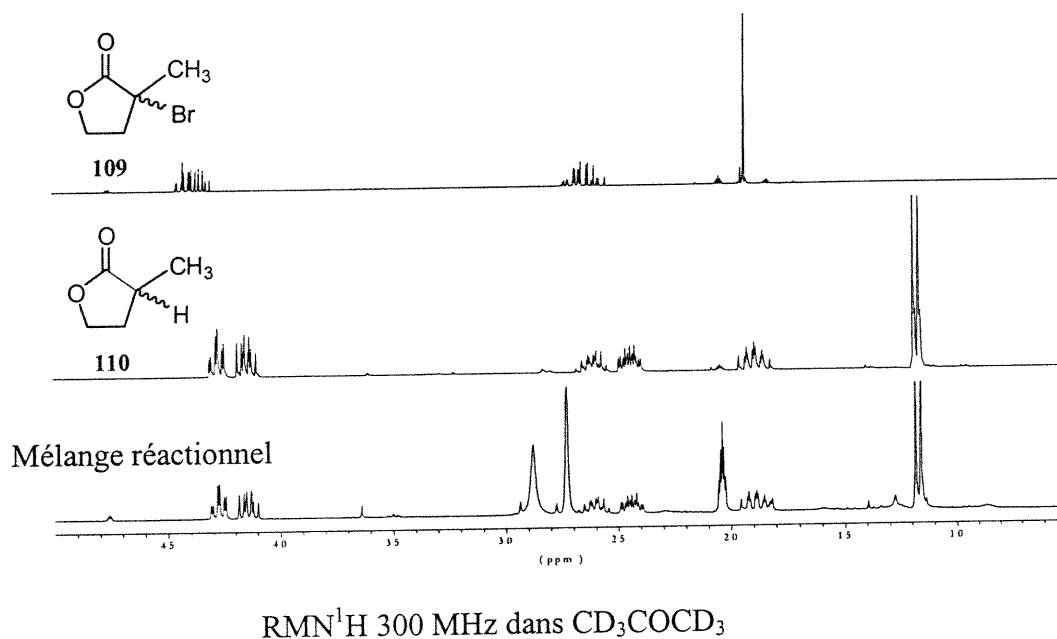


Figure 5.4. Spectres RMN¹H des butyrolactones 109 et 110 ainsi que le mélange réactionnel après la réduction photocatalytique de la butyrolactone 109.

Suite à ce résultat négatif, nous nous sommes posé la question à savoir si la photoréduction n'était vraiment pas stéréosélective ou bien si le produit s'était plutôt racémisé pendant l'isolation. Nous avons donc répété l'analyse des énantiomères (*R*)-110 et (*S*)-110 en injectant, cette fois, directement le mélange réactionnel après une simple filtration pour éliminer le NaCNBH₃. Malheureusement, nous nous sommes encore une fois retrouvés avec un ratio de 1 : 1 des énantiomères (*R*)-110 et (*S*)-110.

Nous avons remarqué qu'il y a formation de N,N-diméthylamine dans le mélange réactionnel lors de la réaction de photoréduction. Cette substance provient de la décomposition de la DMF sous l'action de l'hydrure. Il se pourrait que cette base vienne énoliser le produit de réduction menant ainsi à une racémisation. Par conséquent, pour contrer ce problème, nous avons utilisé un autre solvant pour effectuer la photoréduction. Les hydrures sont suffisamment solubles dans l'acétonitrile pour que les quelques milligrammes de NaCNBH₃ que nous avons à utiliser puissent être dissouts dans 3 mL de ce solvant. Nous avons donc effectué une autre tentative de photoréduction asymétrique dans l'acétonitrile, mais encore une fois aucune stéréosélectivité ne fut observée.

Nous avons alors considéré des hypothèses pouvant expliquer pourquoi la réaction de réduction photocatalytique de la butyrolactone **109** n'est pas asymétrique. Nous avons d'abord pensé que le transfert d'hydrogène pouvait provenir d'une espèce achirale telle le solvant ou le NaCNBH₃. Les expériences de la section 5.2 ainsi que les travaux de Boisvert²¹ ont cependant démontré que ces espèces sont de moins bons donateurs d'hydrogène que le photocatalyseur **48**. Nous avons, par la suite, émis l'hypothèse que le photocatalyseur (**R**)-**48** se photoracémisait dans le mélange réactionnel, ce qui mènerait à du produit racémique. Cependant, nous avons récupéré le photocatalyseur (**R**)-**48** résiduel après la réaction de photoréduction et nous avons observé par l'analyse HPLC que le matériel avait maintenu sa pureté énantiomérique. Par contre, il se pourrait que la discrimination des faces de transfert d'hydrogène entre le photocatalyseur (**R**)-**48** et le radical prochiral **112** soit inadéquate. Il faudra donc améliorer soit le substrat ou le photocatalyseur.

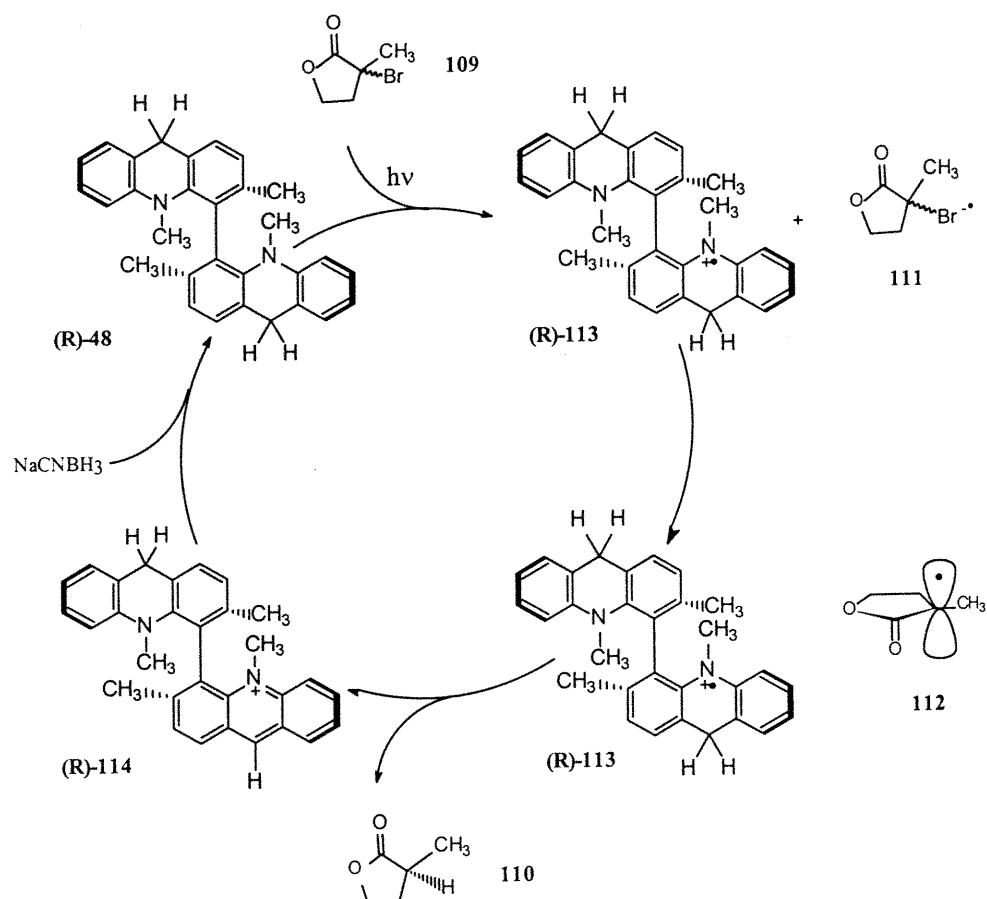


Figure 5.5. Système photocatalytique de la réduction de la butyrolactone 109 en présence du photocatalyseur (R)-48.

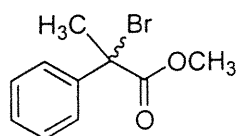
À cette étape, nous avons conclu que la source de nos problèmes était l'absence de discrimination faciale à l'étape de transfert d'hydrogène entre le radical-cation du photocatalyseur (R)-48 et le radical 112 (figure 5.4). Il fallait donc réévaluer le choix de substrat et de photocatalyseur.

5.3. Développement de la méthodologie de photoréduction du 2-bromo-2-phénylpropanoate de méthyle (115).

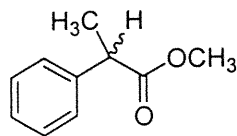
5.3.1. Synthèse du 2-bromo-2-phénylpropanoate de méthyle (115).

En examinant davantage le substrat que nous avons utilisé précédemment, nous avons conclu que nous avons choisi un substrat ne menant pas à un radical prochiral où il y a de grosses différences de volume entre les trois substituants adjacents au radical. Pour avoir une bonne différenciation entre les faces d'approche du radical prochiral, il faut que la grosseur des substituants soit assez différente. Effectivement, dans le cas de la butyrolactone **109**, il n'y a pas de différence de grosseur entre le groupement méthyle, le groupement méthylène et l'oxygène de la lactone. Par conséquent, nous avons décidé de changer de substrat.

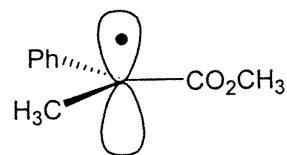
Nous avons choisi le composé 2-bromo-2-phénylpropanoate de méthyle (**115**). Les groupements CH_3 , Ph et CO_2CH_3 sont de grosseur très différente, ce qui devrait nous permettre d'avoir une bonne sélectivité lors du transfert de l'hydrogène vers le radical prochiral **117** pour donner le produit de réduction **116** de façon énantiométrique.



115

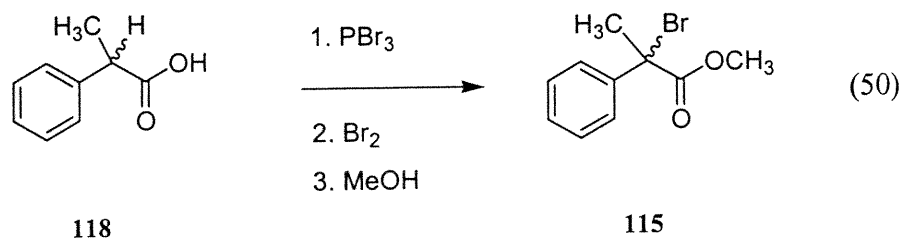


116



117

La synthèse du 2-bromo-2-phénylpropionate de méthyle **115** racémique par l'halogénéation de l'acide 2-hydroxy-2-phénylpropanoïque a été rapportée dans la littérature.¹²² Par contre, comme nous n'avons pas le produit de départ en main, nous avons pensé halogéner l'acide 2-phénylpropanoïque **118** par la réaction de Hell-Volhard-Zelinsky.¹²³ Cette réaction consiste à transformer l'acide carboxylique en bromure d'acide par l'action du tribromure de phosphore et du Br₂. L'énol du bromure d'acide est ensuite α -halogéné pour donner le bromure d'acide halogéné. L'ester désiré est obtenu par la réaction du bromure d'acide avec un alcool.



Nous avons donc tenté halogéner l'acide 2-phénylpropanoïque (**118**) en présence de PBr₃ et de Br₂. La réaction ne nous a pas permis d'obtenir un produit suffisamment pur, puisque le 2-phénylpropanoate de méthyle (**116**) aussi formé dans cette réaction possède un R_f identique à celui du produit désiré, le 2-bromo-2-phénylpropanoate de méthyle (**115**). Nous avons donc tenté de purifier le mélange par distillation fractionnée, mais sans résultat satisfaisant. La déprotonation de l'ester **116** par le LDA, suivie de l'halogénéation, n'a pas non plus donné le produit désiré.¹²⁴

Nous avons donc envisagé une autre approche qui consiste à générer le chlorure d'acide en présence de SOCl_2 . L'acide bromhydrique catalyse la formation de l'énol **120** à partir du chlorure d'acide **119** qui réagira ensuite avec le N-bromosuccinimide.^{125;126} Le chlorure d'acide est ensuite transformé en ester méthylique par l'action du méthanol. Cette fois-ci, le produit brut est obtenu avec une pureté suffisante ce qui nous permis de distiller le mélange et obtenir le composé désiré très pur.

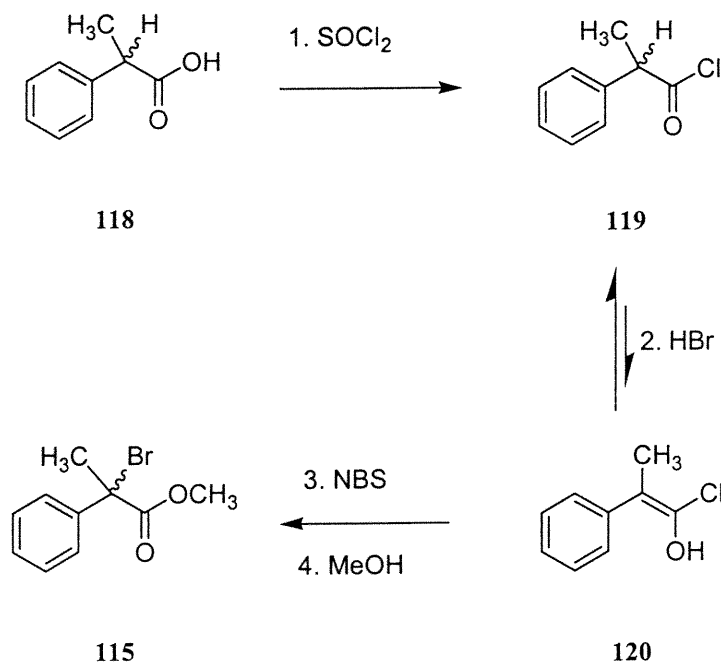
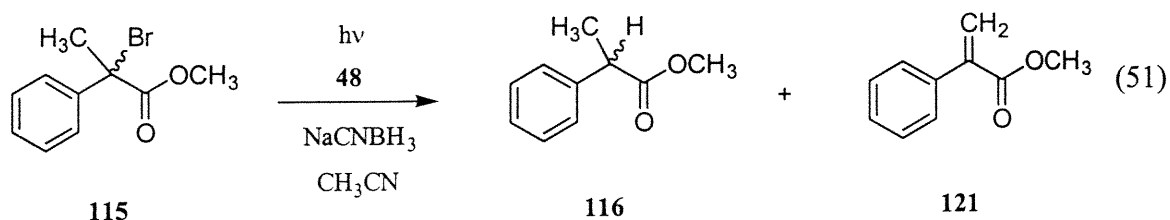


Schéma 5.1. Halogénération de l'acide 118 en présence de NBS et HBr concentré.

5.3.2. Réduction photocatalytique du 2-bromo-2-phénylpropanoate de méthyle (115) en présence de cyanoborohydrure de sodium et du photocatalyseur 48 racémique.

En utilisant les mêmes conditions réactionnelles développées précédemment, nous avons tenté la réduction photocatalytique du 2-bromo-2-phénylpropanoate (115) avec le photocatalyseur 48 racémique. Après 4 heures d'irradiation, les produits sont isolés par extraction. Le mélange est analysé par RMN¹H, ce qui nous a permis d'observer qu'il s'est formé plus qu'un produit. Nous avons remarqué des signaux d'hydrogènes vers 5-6 ppm dans le spectre RMN¹H. Nous avons donc conclu que le produit d'élimination 121 se formait dans les conditions de la réaction. En effet, il est logique d'obtenir un tel produit d'élimination dans la mesure où nous avons remarqué que le produit de départ 115 se décomposait en 121 sous l'action de la chaleur. Par contre, nous étions déçus d'observer que plus de 50 % de notre produit de départ s'était décomposé en 121 pendant la réaction de photoréduction.



5.3.3. Tentatives de réduction photocatalytique asymétrique du 2-bromo-2-phénylpropanoate de méthyle (115) en présence de cyanoborohydrure de sodium et du photocatalyseur (S)-48.

Nous avons malgré tout tenté une réduction photocatalytique asymétrique afin de voir si l'utilisation de ce substrat mènerait à une sélectivité faciale. Nous avons ainsi irradié durant 4 heures le mélange contenant le substrat halogéné **115**, le photocatalyseur (S)-**48** et le cyanoborohydrure de sodium dans l'acétonitrile. Nous avons purifié le produit de réduction **116** par chromatographie. Nous avons analysé par HPLC sur colonne chirale (Chiralcel® OD) en phase normale. Les temps de rétention repérés pour chacun des énantiomères du produit de réduction **116** sont de 30,94 min et 35,76 min, avec hexane comme éluant à un débit de 0,5 mL/min. Malheureusement, nous avons encore une fois obtenu un ratio de 1 : 1.

Nous avons émis l'hypothèse que si le mélange réactionnel était suffisamment basique pour favoriser l'élimination du produit de départ, il se pourrait que le produit soit aussi déprotoné et racémisé. Nous avons donc fait l'expérience de contrôle qui suit. Nous avons accès au composé (S)-**116** par estérification de l'acide (S)-**118** avec le diazométhane. Ayant le produit de réduction énantiorenrichi, nous l'avons soumis aux conditions de la réaction avec le photocatalyseur (S)-**48** et deux équivalents de NaCNBH₃ dans l'acétonitrile. Nous avons fait exactement la même purification que précédemment, pour nous rendre compte que le produit ne se racémisait pas.

De ces expériences, nous avons tiré deux conclusions. Premièrement, le substrat **115** est inadéquat puisqu'il s'élimine facilement pour donner le produit **121**. Ceci est certainement dû au fait que le composé **115** peut donner naissance à un carbocation stable, **117**, qui perd par la suite un proton pour donner le produit **121**. Il serait donc préférable que le substrat ne comporte pas de groupement pouvant perdre un proton, tel le groupe méthyle.

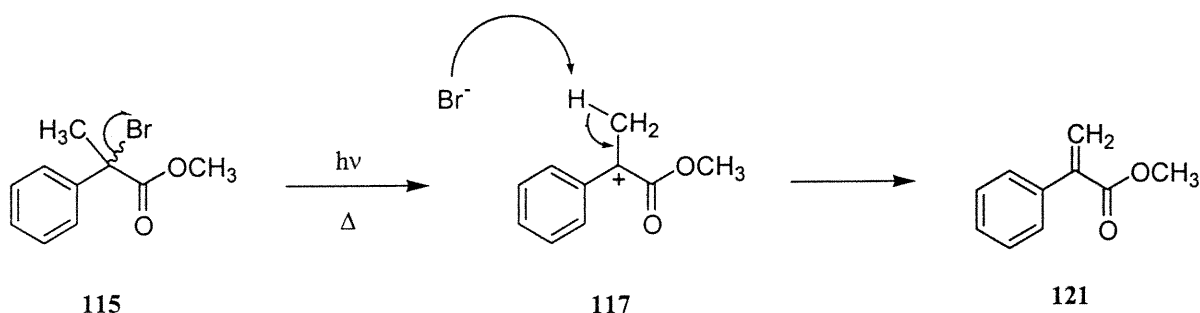


Schéma 5.2. Élimination de l'halogénure 115

Plus importante cependant est l'observation de l'absence de sélectivité faciale lors de la tentative de photoréduction asymétrique avec le photocatalyseur (**R**)-**48** et l'halogénure **115**. En effet, ce manque de sélectivité ne peut être attribué au substrat puisque celui-ci comporte des substituants de grosseurs différentes. Nous devons donc conclure que le problème réside au niveau du photocatalyseur (**R**)-**48**.

5.4. Tentatives de photoréduction asymétrique d'un substrat halogéné plus adéquat avec une version améliorée du photocatalyseur.

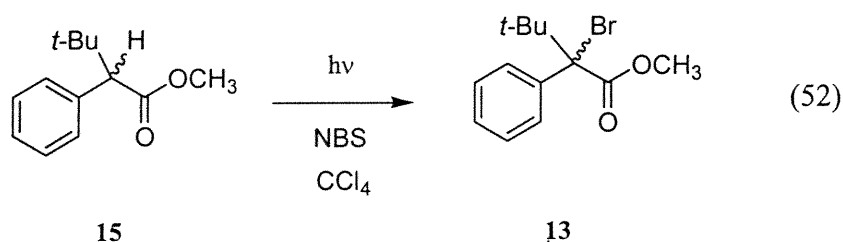
Suite aux échecs précédents, nous avons décidé de modifier légèrement notre approche. Nous avons d'abord laissé tomber le photocatalyseur (*R*)-48 au profit du photocatalyseur (*R*)-68. En effet, nous attribuons le manque de sélectivité observé avec le photocatalyseur (*R*)-48 au fait que celui-ci possède deux régions de l'espace vides ne permettant pas de discriminer les faces d'approches du radical prochiral (voir section 3.2, chapitre 3). Le photocatalyseur (*R*)-68, qui lui comporte un groupement méthyle dans une de ces deux régions, devrait donner de meilleurs résultats.

Il nous restait qu'à régler le problème du substrat. Il nous fallait choisir un substrat dont la structure ne permettrait pas la réaction d'élimination et dont les trois substituants seraient assez différents pour permettre une certaine sélectivité faciale lors du transfert de l'hydrogène. Le substrat idéal pour cela est sûrement le composé utilisé par Blumenstein et ses collaborateurs, le 2-bromo-3,3-diméthyl-2-phénylbutanoate de méthyle (**13**).¹⁵

5.4.1. Synthèse du 2-bromo-3,3-diméthyl-2-phénylbutanoate de méthyle (13**).**

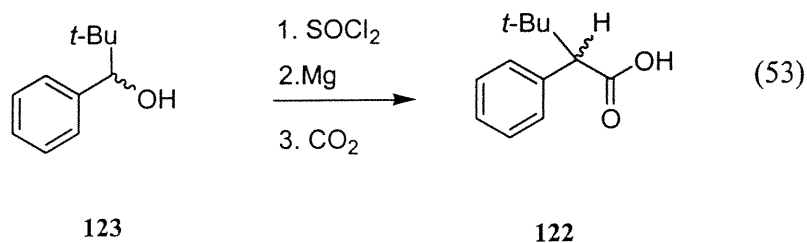
Nous avons donc tenté de faire la synthèse du composé **13**, mais comme aucun précurseur n'était commercialement disponible, nous avons dû développer la

synthèse de ce composé. Schwarzkopf et ses collaborateurs ont rapporté la synthèse du composé **13** racémique par bromuration radicalaire de l'ester **15**.¹²⁷ Comme l'ester et même l'acide n'était pas commercialement disponible, nous avons fait une recherche bibliographique sur la synthèse de l'acide **122**.

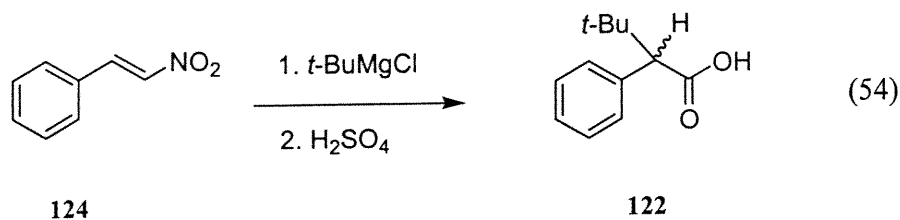


5.4.1.1. Voies de synthèse de l'acide 3,3-diméthyl-2-phénylbutanoïque (**122**)

Nous avons tout d'abord considéré synthétiser le composé **122** comme l'avait décrit Aaron et ses collaborateurs.¹²⁸ Ils ont transformé le 2,2-diméthyl-1-phénylpropan-1-ol (**123**) en 1-chloro-2,2-diméthyl-1-phénylpropane pour ensuite générer le Grignard qui réagira avec du dioxyde de carbone pour donner l'acide 3,3-diméthyl-2-phénylpropanoïque (**122**).



Nous avons préféré une voie alternative. Yao et ses collaborateurs ont démontré qu'il était possible de synthétiser l'acide **122** par addition du chlorure de *t*-butylmagnésium sur le *trans*- β -nitrostyrène (**124**).¹²⁹



L'hydrolyse de l'intermédiaire obtenu en milieu acide fort devrait donner l'acide correspondant (schéma 5.3). Par contre, nous avons été dans l'impossibilité d'isoler le composé désiré **122**. Pourtant, les auteurs rapportent que si l'isolation se fait dans l'acide chlorhydrique aqueux, l'oxyde de nitrile **127** peut être isolé alors que si l'isolation se fait dans l'acide sulfurique 85 %, l'acide **122** peut être isolé. Nous avons donc tenté les deux types d'isolation et nous avons obtenu à chaque fois, la même huile brunâtre. Les analyses RMN¹H, infrarouge et par spectrométrie de masse nous ont démontré qu'aucun acide **122** ($m/z = 192$) n'était généré.

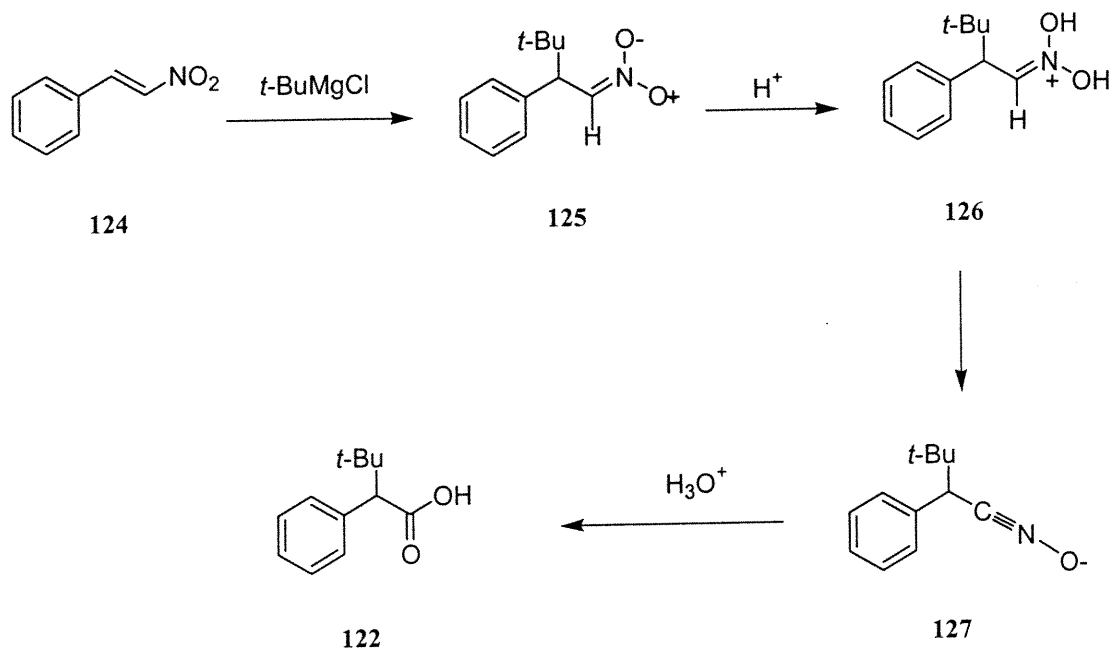


Schéma 5.3. Préparation de l'acide 122 par la méthode de Yao *et al.*

Nous nous attendions alors à observer que nous avons isolé l'oxyde de nitrile 127 ($m/z=189$). Nous avons été surpris d'obtenir plutôt une valeur de m/z beaucoup plus élevée que celle attendue. Cette valeur correspond à un dimère de l'oxyde de nitrile 127 ($m/z = 378$). Le dimère semble se former très rapidement par une condensation [3+2] aussitôt que nous tentons d'isoler le produit hors du mélange réactionnel (schéma 5.4). Ces réactions secondaires indésirables semblent être très difficiles à contrôler puisque les oxydes de nitrile primaires se condensent très rapidement.¹³⁰

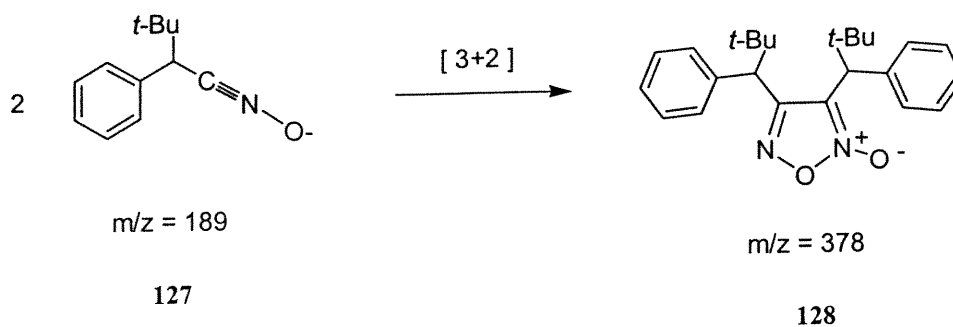


Schéma 5.4. Dimérisation de l'oxyde de nitrile 127

Nous avons tenté de faire l'hydrolyse de ce dimère **128** en milieu acide et basique, sans aucun résultat. Dans chacun des cas, nous n'avons réussi à isoler que moins de 15 % de l'acide désiré. Nous avons donc pensé réduire l'oxyde de nitrile **127** avec des trialkylphosphines et ensuite hydrolyser le nitrile **129** en milieu acide.¹³¹ Par contre, comme il était évident que le dimère **128** ne peut qu'être déoxygené et non réduit jusqu'au nitrile **129**, nous avons plutôt tenté une nouvelle approche pouvant mener à l'acide désiré.

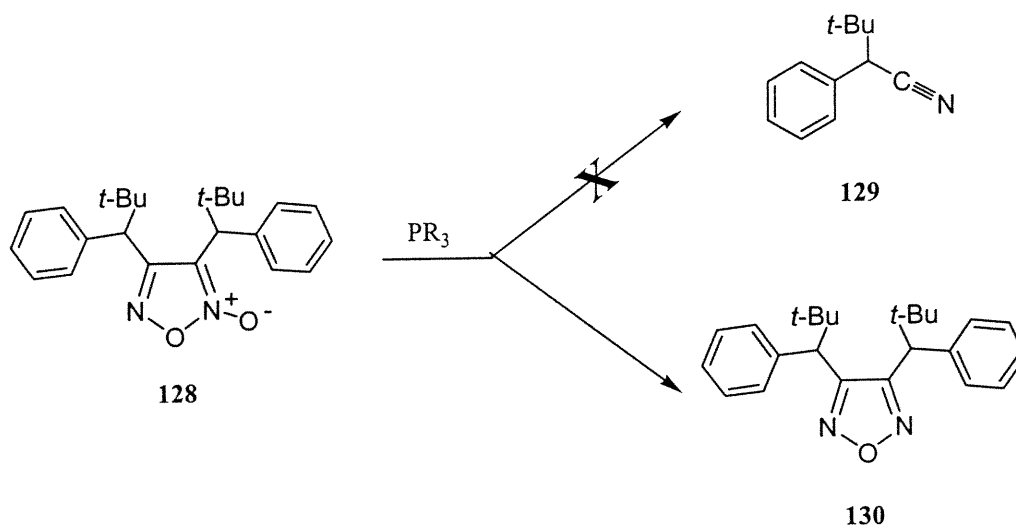
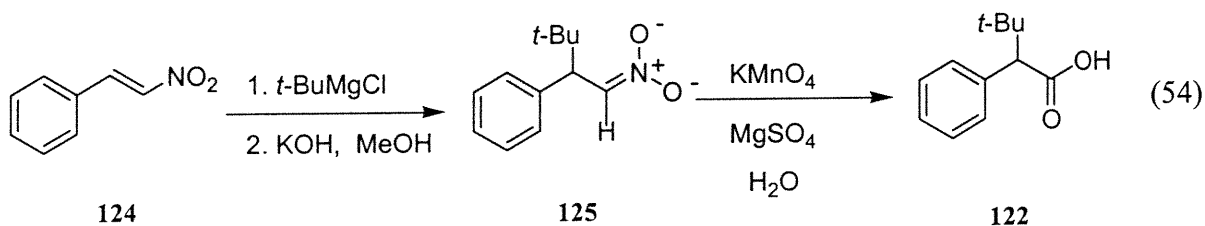


Schéma 5.5. Tentatives de réduction du dimère 128.

Lors de réactions de Nef, les anions nitroates sont hydrolysés pour donner les aldéhydes ou les cétones correspondantes. Ces anions nitroates peuvent aussi être oxydés dans les cas où l'hydrolyse est difficile.¹³⁰ En effet, l'oxydation de sels de nitroates par l'action du permanganate de potassium a été rapportée par Shechter et Williams.¹³² De plus, si un léger excès de KMnO_4 en présence de MgSO_4 est utilisé, les acides carboxyliques peuvent être isolés dans le cas d'oxydation d'anions nitroates primaires.¹³³

Nous avons donc pensé synthétiser l'acide **122** en modifiant la procédure d'addition de Grignard de Yao et de ses collaborateurs.¹²⁹ En isolant l'anion nitroate **125**, nous pourrions en faire l'oxydation avec le KMnO_4 . Comme les anions nitroates sont générés par le méthoxyde de sodium à partir du nitro correspondant, nous avons pensé isoler l'anion nitroate **125** en versant le mélange réactionnel dans une solution de KOH/MeOH . Cette addition doit se faire très lentement à basse température pour permettre la décomposition de l'excès de Grignard qui doit être utilisé.

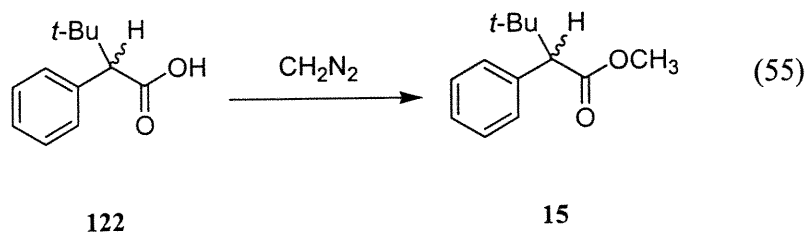


Une fois l'anion nitroate **125** isolé, une solution aqueuse de KMnO_4 et de sulfate de magnésium est utilisée pour oxyder le mélange qui est agité une ou deux heures. Si le mélange réactionnel est agité plus de 12 heures, l'oxydation du produit

de départ, le *trans*- β -nitrostyrène (**124**), en acide benzoïque, vient contaminer le produit désiré. Par contre, cette réaction secondaire est moins rapide que l'oxydation de l'anion nitroate **125**, elle est donc minimisée si le mélange réactionnel n'est pas agité plus de deux heures. Le produit désiré est purifié facilement par chromatographie sur silice.

5.4.1.2. Halogénéation du 3,3-diméthyl-2-phénylbutanoate de méthyle (**15**).

La préparation du 3,3-diméthyl-2-phénylbutanoate de méthyle (**15**) n'a pas été facile. En effet, nous avons d'abord tenté de faire l'estérification de cet acide **122** encombré dans le méthanol avec une quantité catalytique d'acide sulfurique. Les rendements médiocres (40 à 50%) de cette réaction nous ont forcé à utiliser une autre méthodologie. L'estérification en présence de diazométhane a donné de très bons résultats (76 %). Nous étions alors prêts à tenter l'halogénéation.



Tout d'abord, la déprotonation de l'ester (*R/S*)-**15** aurait pu permettre l'halogénéation, mais comme cet ester est très encombré, nous doutions dès le départ

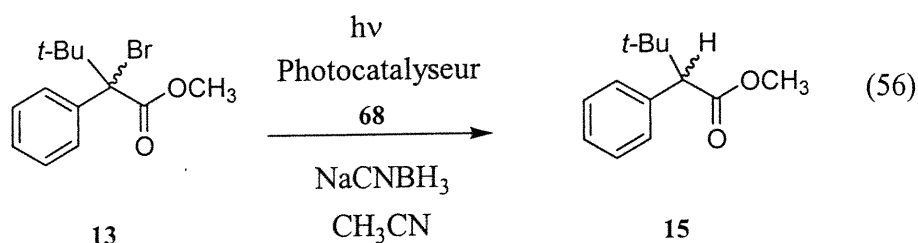
que cette réaction ne fonctionne.¹²⁴ Nous avons tout de même tenté de déprotoner en présence de LDA, ce qui semblait fonctionner, mais lors de l'ajout de l'agent d'halogénéation, NBS, Br₂ ou I₂, nous avons remarqué qu'aucune réaction ne se produisait et qu'aucun produit ne pouvait être isolé.

La synthèse du 2-bromo-3,3-diméthyl-2-phénylbutanoate de méthyle (**13**) avait déjà été rapportée par Schwarzkopf et ses collaborateurs par une halogénéation radicalaire en présence de NBS.¹²⁷ Nous avons donc tenté d'halogéner directement l'acide **122** mais le mélange réactionnel est devenu très complexe. Nous avons tenté l'halogénéation de l'ester **15**, qui a pu être isolé dans un rendement acceptable de 52 % après purification par chromatographie et par distillation.

5.4.2. Réduction photocatalytique du 2-bromo-3,3-diméthyl-2-phénylbutanoate de méthyle (13**) en présence de cyanoborohydrure de sodium et du photocatalyseur **68** racémique.**

Avant de soumettre le substrat **13** aux conditions réactionnelles développées précédemment, nous avons tout d'abord vérifié si celui-ci était stable dans les conditions photochimiques. Aucune décomposition du produit halogéné par la lumière n'est observée. Nous avons également déterminé le rendement de la réaction compétitive de réduction non-photocatalytique en irradiant un mélange du composé **13** seul avec 2 équivalents de cyanoborohydrure de sodium dans l'acétonitrile

pendant 2 heures. Par RMN¹H, nous avons déterminé par intégration des signaux des groupements méthyles que le rendement de photoréduction était de 16 %.



La réaction photocatalytique a été effectuée en présence du photocatalyseur **68** selon le même protocole que nous avons développé précédemment. Après deux heures, la réduction photocatalytique du composé **13** était complète, mais nous avons tout de même irradié tous les échantillons pour deux heures additionnelles pour être sûrs que la réaction soit complète. Encore une fois, seul le produit de réduction est généré. Comme nous l'avons observé pour les deux autres substrats halogénés, la réduction photocatalytique du composé **13** est également très rapide. Les autres systèmes photocatalytiques développés par Ishikawa et Fukuzumi, ainsi que celui de Boisvert, impliquant le 10-méthyl-9,10-dihydroacridine comme photocatalyseur permettaient des réactions après seulement 12 heures d'irradiation. Notre système photocatalytique à base de biacridine permet maintenant des réactions en quelques heures seulement, ce qui est un net avantage. Ayant isolé les deux énantiomères du photocatalyseur **68**, nous étions prêts maintenant à tenter la réduction photocatalytique asymétrique du composé **13**.

5.4.3. Tentatives de réduction photocatalytique asymétrique du 2-bromo-3,3-diméthyl-2-phénylbutanoate de méthyle (13) en présence de cyanoborohydrure de sodium et du photocatalyseur (*R*)-68.

Le premier essai de photocatalyse asymétrique que nous avons tenté, a consisté à mélanger toutes les espèces réactionnelles en plus du photocatalyseur (*R*)-68 énantioenrichi à 93 % ee. Nous avons irradié le mélange et isolé les produits par extraction suivi d'une purification par chromatographie. Le produit pur en RMN¹H a été analysé par HPLC sur une colonne chirale (Chiralcel® OD) en phase normale. Les deux énantiomères du produit de réduction **15** ont des temps de rétention de 5,02 min et 6,60 min, avec comme éluant : hexanes / isopropanol 99 :1 à un débit de 0,75 mL/min. Malheureusement le produit obtenu était toujours racémique.

Nous avons donc tenté un deuxième essai sans faire d'isolation pour éviter toute racémisation. Nous avons donc tout simplement filtré le mélange réactionnel et nous l'avons injecté directement dans la colonne HPLC. Encore une fois, aucune sélectivité de transfert d'hydrogène sur le radical prochiral **16** n'a été observée (figure 5.5).

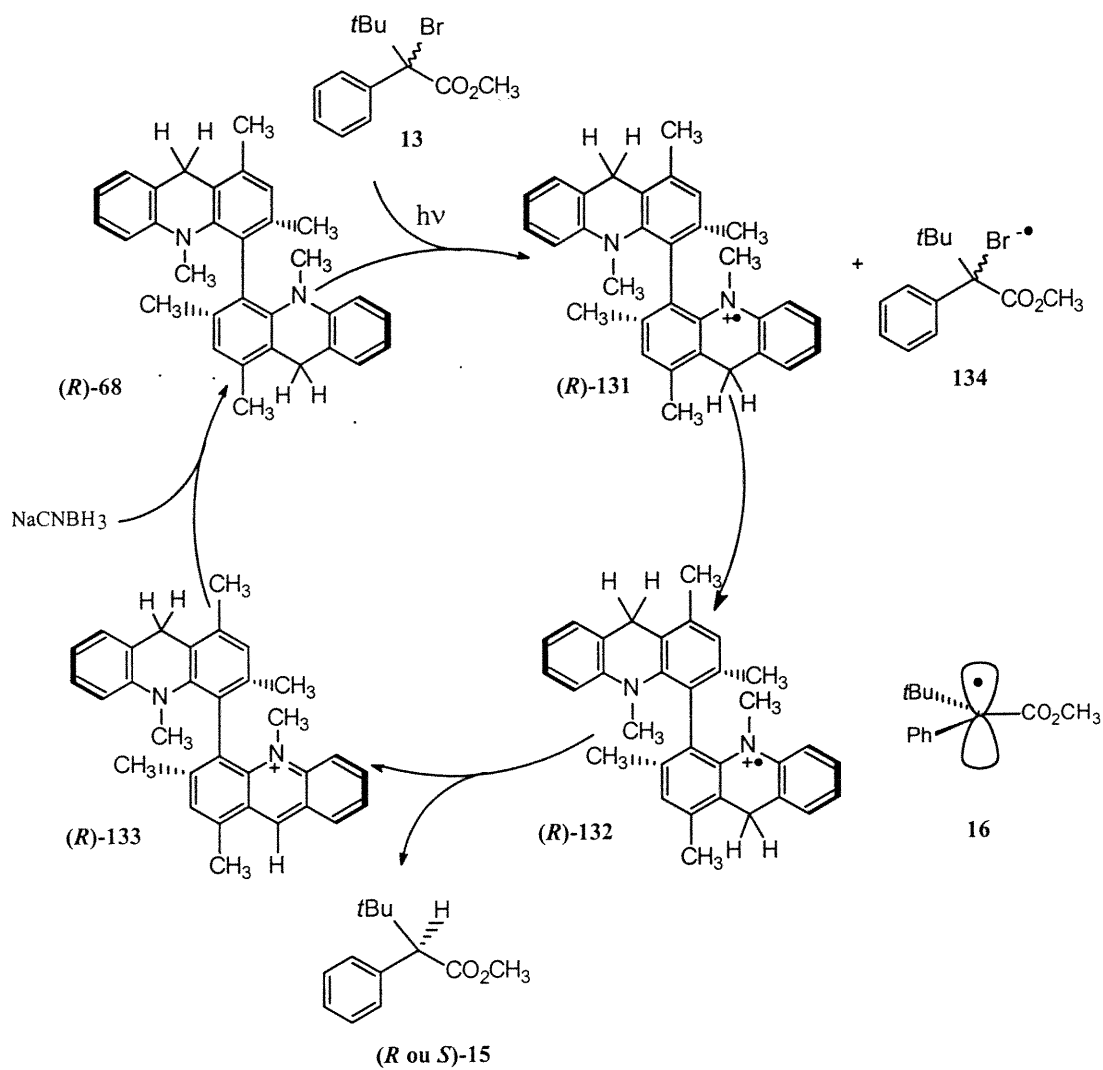


Figure 5.6. Système photocatalytique de la réduction de l'halogénure 13 en présence du photocatalyseur (R)-68.

5.5. Hypothèses de la non-sélectivité du transfert d'hydrogène sur les radicaux prochiraux.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer nos insuccès. Nous avons d'abord éliminé expérimentalement la racémisation des produits de réduction ainsi que celle du photocatalyseur.

Nous avons pensé que puisque le radical était conjugué à un ester, l'hydrogène pouvait être transféré sur l'oxygène plutôt que sur le carbone tertiaire. Par contre, Fukuzumi et ses collaborateurs ont démontré, qu'en utilisant un photocatalyseur analogue deutéré (AcrD₂) dans l'eau non deutérée, que le transfert d'atome de deutérium se faisait sur le carbone et non sur l'oxygène.¹³⁴

Puisque nos photocatalyseurs possèdent deux unités acridans plutôt qu'une, il demeure possible que, dans notre cas, un deuxième électron puisse être rapidement transféré au radical initialement formé pour générer un énolate relativement stable qui sera protoné pour donner un produit racémique lors de l'isolation (figure 5.6). La validité de cette hypothèse pourrait être facilement confirmée en utilisant un substrat ne comportant pas de groupements pouvant stabiliser la formation d'un anion, tel un ester. Nous envisageons donc faire une telle expérience dans un avenir rapproché.

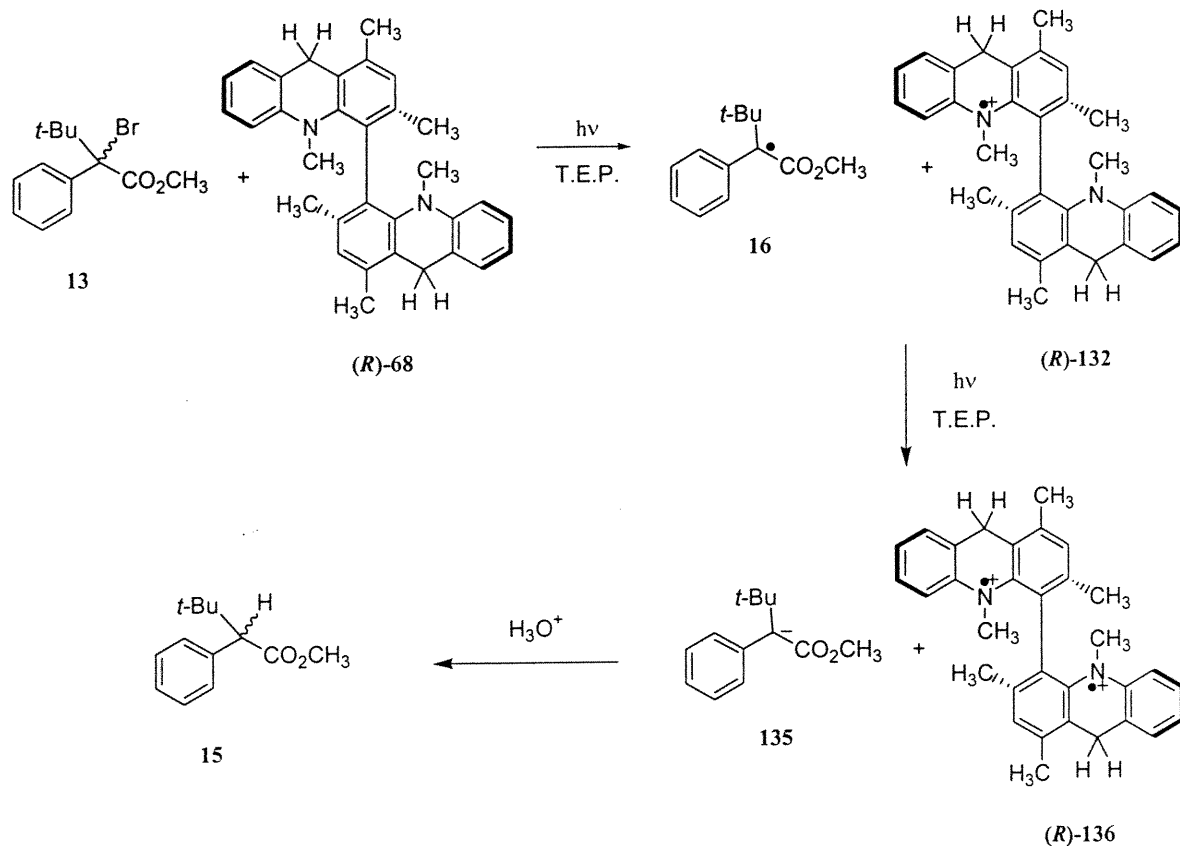


Figure 5.7. Formation d'anion par doubles transferts d'électrons photoinduits

Finalement, il reste la possibilité que le design de notre système ne soit pas adéquat pour permettre une discrimination des faces du radical prochiral. La position des hydrogènes en périphérie du système de chiralité ne doit certainement pas aider. Par conséquent, la solution réside peut être dans la synthèse de photocatalyseurs chiraux de types 1,1'-biacridans où les hydrogènes transférés se retrouvent à l'intérieur.

5.6 Conclusions

Dans cette section, nous avons clairement démontré que les photocatalyseurs **48** et **68** que nous avons synthétisés peuvent être utilisés efficacement dans la photoréduction d'halogénures tertiaires.

Nous avons tout d'abord choisi la α -bromo- α -méthyl- γ -butyrolactone **109** comme premier substrat halogéné car il était commercialement disponible. Par contre, nous avons démontré que la structure de ce composé n'est pas adéquate pour développer un système asymétrique. Nous avons donc synthétisé deux autres substrats halogénés.

En utilisant ces substrats halogénés, nous avons développé des conditions minimisant les réactions secondaires indésirables pouvant mener à un produit de réduction racémique. En diminuant le nombre d'équivalents de cyanoborohydrure de sodium et le temps d'irradiation, ces réactions secondaires ont été limitées à moins de 16 %. À partir de ces conditions, nous avons démontré que lorsque les photocatalyseurs sont utilisés, il est alors possible d'effectuer la réduction d'halogénures tertiaires de façon efficace et propre en seulement quelques heures d'irradiation.

Chapitre 6

Conclusions générales

6.1. Design de photocatalyseurs chiraux

Dans l'introduction de cet ouvrage, il a été démontré qu'il était possible d'effectuer un transfert d'hydrogène sur un radical prochiral avec une certaine sélectivité faciale. De plus, le concept de la catalyse photochimique asymétrique, bien que peu développé, a aussi été démontré. Nous avons donc décidé d'apporter une contribution à ce domaine de recherche en développant un nouveau photocatalyseur chiral dérivé du système photocatalytique 10-méthyl-9,10-dihydroacridine / borohydrure. Les premières versions de photocatalyseurs chiraux à base d'acridines qui ont été explorées dans nos laboratoires sont les composés 1,1'-biacridines. Cependant, comme aucune voie synthétique viable n'a pu être développée jusqu'à maintenant, nous avons aussi décidé de développer les nouveaux composés 4,4'-biacridines. La modélisation moléculaire nous a permis de visualiser ces nouveaux photocatalyseurs qui sont l'objectif de cette thèse.

6.1.1. Voie de synthèse du premier photocatalyseur chiral 3,3',10,10'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine (48).

Une voie de synthèse efficace a été développée pour la préparation du photocatalyseur 3,3',10,10'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine (48). Les deux atropisomères de ce photocatalyseur ont été isolés grâce à la résolution des atropisomères du précurseur 2,2'-diamino-6,6'-diméthylbiphényle (49).

Les étapes clés de cette synthèse comportent la préparation du précurseur du 2,2'-diamino-6,6'-diméthylbiphényle (**49**) via un couplage d'Ullmann, ainsi que la résolution des atropisomères par cristallisation des sels diastéréomériques formés de l'acide tartrique (**57**) énantio pur. Le couplage de Jourdan-Ullmann du diamine **49** avec l'acide 2-bromobenzoïque, suivi d'une cyclisation de Friedel-Crafts permet de bâtir les unités acridines sur le dérivé biphényle. La pureté énantiomérique a été maintenue tout au long des différentes étapes de synthèse puisque le photocatalyseur **48** énantioenrichi a été isolé avec 92 à 97 % ee.

6.1.2. Modification apportée au photocatalyseur 48.

Nous avons aussi modifié la structure du premier photocatalyseur afin d'obtenir une version améliorée qui, nous l'espérons, nous aurait donné une stéréosélectivité supérieure lors du transfert d'hydrogène au radical prochiral.

Nous avons ainsi ajouté des groupements méthyles aux positions 1 et 1' de l'acridine pour différentier d'avantage la région à proximité des hydrogènes en positions 9 et 9' de l'acridine. Nous avons démontré que la voie synthétique que nous avons développée était viable pour la préparation du nouveau photocatalyseur **68**. Nous avons obtenu le photocatalyseur **68** racémique à partir du composé biphényle 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (**69**).

Nous avons bien entendu tenté d'effectuer la résolution des atropisomères du diamine **69** en utilisant la méthodologie de cristallisation des sels diastéréomériques formés entre cette base racémique et des acides chiraux. Nous avons, par exemple, essayé de cristalliser le sel de tartrate formé avec le diamine **69**. Ces tentatives ont résulté en la cristallisation du diamine **69**, et non pas de son sel. Différents solvants de cristallisation ainsi que différents acides ont été tentés pour effectuer la résolution des atropisomères (*R*)-**69** et (*S*)-**69**, mais aucune résolution n'a été obtenue. Dans la plupart des cas, la cristallisation de l'amine se produisait. Nous avons donc essayé de faire ce type de résolution avec un intermédiaire de synthèse plus avancé, le 1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine (**80**). Nous avons tenté de former des sels diastéréomériques et de les faire cristalliser sélectivement dans différents solvants, mais encore une fois aucune résolution n'a été obtenue.

La méthode d'analyse développée par Valade⁶³ pour la détermination des excès énantiomériques par RMN¹H s'est avérée utile pour l'analyse du diamine **69** ainsi que du biacridine **80**. Cette méthode consiste à former en solution les sels diastéréomériques entre les différentes bases et l'acide (*R*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogène phosphate. Par conséquent, cet acide pourrait permettre l'analyse de plusieurs bases chirales aromatiques de type biphényles par le dédoublement de signaux dû à la formation de sels diastéréomériques en solution.

6.1.3. Développement d'une voie de synthèse asymétrique pour la préparation des atropisomères du photocatalyseur **68**.

Puisque nous étions dans l'impossibilité d'effectuer la résolution des atropisomères des intermédiaires de synthèse du photocatalyseur **68** par la méthode des sels diastéréomériques, nous avons tenté de former des diastéréoisomères en accrochant des auxiliaires chiraux au précurseur diamine **69** pour en effectuer la séparation physique. Aucune résolution n'a été obtenue car les propriétés physiques des diastéréoisomères, telle la rétention en chromatographie, n'étaient pas assez différenciées. Nous avons tenté de synthétiser divers diastéréoisomères, mais sans aucun résultat.

Une toute nouvelle approche a donc été développée en utilisant les oxazolines de Meyers comme auxiliaires chiraux. Nous avons réussi à synthétiser une paire de diastéréoisomères séparables par un couplage asymétrique d'Ullmann. Mais comme les sélectivités de la réaction de couplage sont très peu élevées, nous parlerons donc d'une résolution des diastéréoisomères par chromatographie plutôt que d'une approche de synthèse asymétrique. En ayant préparé les deux atropisomères du diamine **69** suite à un réarrangement de Hofmann, nous avons pu synthétiser le photocatalyseur **68** énanti enrichi avec des puretés allant de 80 à 93 % ee.

6.2. Développement de la méthodologie de photoréduction d'halogénures tertiaires.

Avec un premier photocatalyseur énanti enrichi en main, nous avons développé les conditions de réduction photocatalytique de l' α -bromo- α -méthyl- γ -butyrolactone (109) qui est commercialement disponible. Nous avons minimisé les réactions de réduction non-photocatalytiques en utilisant le cyanoborohydrure de sodium comme source d'hydrure, évitant ainsi que le transfert d'hydrogène ne provienne de cette espèce achirale. Le photocatalyseur s'est avéré très performant comme photoréducteur. Les réductions photocatalytiques sont des réactions très propres et complètes après seulement quelques heures.

Nous avons tenté en utilisant le photocatalyseur 48 énanti enrichi, d'effectuer la réduction photocatalytique asymétrique de l' α -bromo- α -méthyl- γ -butyrolactone (109). Le produit de réduction isolé était racémique. Nous avons donc choisi un substrat plus approprié où les substituants adjacents au radical prochiral sont tous de grosseurs différentes. Nous avons choisi le 2-bromo-2-phénylpropanoate de méthyle (115). La réduction photocatalytique fut compliquée par la tendance de ce substrat à se décomposer. De plus, le produit de réduction isolé n'était aucunement énanti enrichi.

Avec le photocatalyseur modifié 68, nous avons tenté d'effectuer la réduction photocatalytique avec un troisième substrat, le 2-bromo-3,3-diméthyl-2-phénylbutanoate de méthyle (13). Ce photocatalyseur s'est avéré tout aussi efficace

que le précédent dans la réaction de photoréduction. Cependant, encore une fois, aucune sélectivité de réduction n'a été obtenue. Nous avons émis plusieurs hypothèses nous permettant d'expliquer pourquoi le transfert d'hydrogène ne s'effectuait avec aucune sélectivité faciale. Des expériences nous ont permis d'éliminer certaines hypothèses telles la racémisation des produits de réduction et des photocatalyseurs. Par contre, une hypothèse demeure : celle d'un double transfert d'électrons photoinduits menant à la formation d'un énolate. La validité de cette hypothèse sera validée ou éliminée dans un avenir rapproché.

Il se peut également que les photocatalyseurs que nous avons développés ne se prêtent pas à ce transfert d'hydrogène asymétrique. La chiralité des composés 4,4'-biacridines est peut être trop loin des sites réactifs et la solution réside peut être dans le développement de photocatalyseur de type 1,1'-biacridine dont le site réactif se retrouve à proximité de la chiralité de la molécule. Bien des approches de synthèse des composés 1,1'-biacridine ont été tentées, il est certain qu'il reste encore quelques possibilités qui pourraient être considérées pour le développement futur de ce projet de recherche.

Partie

Expérimentale

Chapitre 7

Notes générales sur la partie expérimentale

7.1. Introduction

7.1.1. Points de Fusion

Les points de fusion des composés solides ont été déterminés avec un appareil Büchi et ont été corrigés en utilisant l'acide benzoïque, p.f. : 122 °C, comme référence. Les intervalles de température indiqués représentent le début et la fin de la fusion du composé analysé.

7.1.2. Pouvoirs rotatoires

Les déviations optiques (α) ont été mesurées à 20 °C sur un polarimètre 341 Perkin Elmer en utilisant la raie D du sodium (589 nm). La cellule utilisée est de 1 dm. Les pouvoirs rotatoires $[\alpha]_D$ ont été calculés selon l'équation 1 :

$$[\alpha]_D = \frac{\alpha}{c \cdot l} \quad (\text{Éq.I.1})$$

C: concentration de l'échantillon en g/mL

l: longueur de la cellule en dm

7.1.3. Spectroscopie infrarouge

Les spectres infrarouges des composés analysés ont été enregistrés sur un spectrophotomètre FTIR Bomem. Les échantillons liquides ou huileux ont été analysés à partir d'une couche mince (film) déposée sur une pastille de chlorure de sodium. Les échantillons solides qui sont solubles dans le tétrachlorure de carbone ont été analysés en laissant évaporer une solution de l'échantillon contenu dans le tétrachlorure de carbone, formant ainsi un film mince sur une pastille de chlorure de sodium. Tous les autres échantillons solides ont été analysés en utilisant le bromure de potassium comme matrice solide. Les bandes rapportées sont celles significatives des groupes fonctionnels.

7.1.4. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (300 et 400 MHz) et du carbone (75 et 100 MHz) ont été enregistrés sur des appareils Bruker AMX-300, AV-300 ARX-400 et AV-400.

Les composés à analyser ont été dissous dans le solvant deutéré dans lequel ils étaient le plus soluble. Le solvant le plus commun qui a été utilisé est le chloroforme deutéré (CDCl_3) qui contenait ou non une trace de tétraméthylsilane comme référence interne. Les autres solvants utilisés sont : l'acétone deutéré (CD_3COCD_3), le méthanol deutéré (CD_3OD), le diméthylsulfoxyde deutéré (CD_3SOCD_3). Les

déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport à la référence interne (solvant non-deutééré ou le TMS) contenu dans le solvant utilisé. La multiplicité des signaux observés est décrite de la façon suivante : s, singulet, d, doublet, t, triplet, dd, doublet dédoublé, ddd, doublet dédoublé dédoublé, td, triplet dédoublé, q, quadruplet, o, octuplet, m, multiplet.

7.1.5. Spectrométrie de masse

Les spectres de masse à basse résolution (SMBR) sont enregistrés sur un spectromètre AutospecQ en technique FAB (fast atom bombardment), utilisant l'alcool *m*-nitrobenzylique ou le thioglycérol comme matrice. Les spectres de masse haute résolution (SMHR) ont été enregistrés en technique FAB sur un MS-50 de Kratos et également en technique MAB (metastable atom bombardment) ou d'impact électronique (EI) sur un AutospecTOF.

7.2. Chromatographie

7.2.1. Chromatographie sur couche mince

Les chromatographies sur couche mince (CCM) nous ont permis de suivre la progression des réactions et de déterminer la mobilité relative (R_f) selon les éluants utilisés. Les plaques commerciales utilisées, Merck Silica gel 60 F₂₅₄, contiennent

une mince couche de gel de silice apposée sur une feuille d'aluminium. Une lampe U.V. de longueurs d'onde de 254 nm et 365 nm a été utilisée pour révéler les produits ayant des chromophores. L'iode ainsi que des solutions aqueuses de molybdate d'ammonium ont également été utilisés comme révélateurs.

7.2.2. Chromatographie sur colonne

Nous avons utilisé la chromatographie sur colonne pour purifier la plupart des composés synthétisés selon la technique de chromatographie flash développée par Still et ses collaborateurs.¹³⁰ Le type de gel de silice utilisé provient de la compagnie Silicycle Inc avec des grains ayant 40-60 μm de grosseur.

7.2.3. Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

Les analyses HPLC ont été réalisés sur un appareil de la compagnie Waters comportant un contrôleur 600E, un détecteur U.V. 486, une pompe U6K et un intégrateur 746. Les différentes colonnes chirales utilisées proviennent de la compagnie Chiralcel Technologies. Les analyses effectuées sur une colonne OD en phase normale nécessite l'hexanes et le propan-2-ol comme solvants d'élution, tandis que les analyses en phase inverse sur une colonne OD-R nécessite l'acétonitrile et l'eau comme solvants d'élution.

7.3. Réactions sous atmosphère inerte.

Pour les réactions impliquant des réactifs réagissant violemment en présence d'eau ou d'oxygène, des précautions particulières ont été prises. La verrerie utilisée a été préalablement séchée à l'étuve pendant quelques heures puis refroidie sous courant de gaz inerte. Pour de meilleurs résultats, les montages réactionnels ont été chauffés à nouveau à la flamme et refroidis sous courant de gaz inerte. Les solvants anhydres et les réactifs ont également été manipulés avec soin sous des conditions inertes et transférés soit par canules ou seringues préalablement séchées.

7.3.1. Solvants anhydres

7.3.1.1. Solvants distillés sur sodium en présence de benzophénone ou sur hydrure de calcium

Les principaux solvants utilisés pour des transformations accomplies sous atmosphère inerte d'azote ou d'argon, et qui ont été distillés sur sodium en présence de benzophénone, sont l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, le benzène et le toluène. Les solvants chlorés qui ont été distillés sur hydrure de calcium sont le dichlorométhane et le chloroforme.

7.3.1.1.1. N,N-Diméthylformamide⁵⁷

La N,N-diméthylformamide est un cas particulier, puisque lorsqu'elle est asséchée par distillation sur hydrure de calcium, il y a de forts risques d'explosion. Par conséquent, la technique utilisée pour assécher la DMF est la distillation sous pression réduite en présence d'hydrure de calcium.

7.3.1.2. Solvant distillé par azéotrope

7.3.1.2.1. Butane-1,3-diol

Le butane-1,3-diol qui est utilisé comme solvant dans le couplage de Jourdan-Ullmann est asséché par distillation azéotropique de l'eau avec le benzène.

7.4. Purification des réactifs

7.4.1. Poudre de cuivre⁵⁸

La poudre de cuivre utilisée pour le coulage d'Ullmann est activée avant utilisation. L'activation se fait en plaçant une certaine quantité de cuivre dans l'acétone. Une petite quantité d'iode est ajoutée au mélange qui est agité 5 minutes. Le surnageant est éliminé et de l'acétone frais est ajouté. Une solution 1 :1 d'acétone

et d'acide chlorhydrique concentré est ajouté et le mélange est agité 5 minutes. Le surnageant est éliminé et le cuivre est lavé plusieurs fois avec de l'acétone frais. La poudre de cuivre est séchée au dessiccateur sous vide. Elle doit être utilisée immédiatement pour éviter l'oxydation de sa surface.

7.4.2. Chlorure de cuivre (I)⁷⁰

Le chlorure de cuivre utilisé pour le couplage de Jourdan-Ullmann est purifié par dissolution du sel dans l'acide chlorhydrique, puis précipitation dans l'eau distillée. Le solide est filtré et lavé avec de l'éthanol et ensuite de l'éther éthylique pour le sécher. Le solide blanc obtenu est maintenu au dessiccateur pour éviter son oxydation.

7.4.3. Sulfate de diméthyle

Le sulfate de diméthyle se dégrade en acide sulfurique en présence d'eau. Il a été purifié par distillation sous vide.

7.4.4 N-Éthylmorpholine⁷¹

Le 4-éthylmorpholine est asséchée par distillation en présence de KOH. Elle est distillée et utilisée immédiatement pour éviter qu'elle n'absorbe trop d'eau.

Chapitre 8

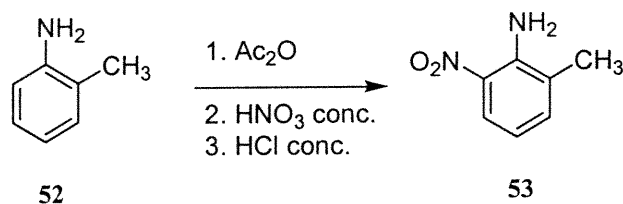
Préparation du photocatalyseur

3,3',10,10'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-

4,4'-biacridine

8.1. Synthèse des intermédiaires de type biphényle.

8.1.1. Préparation du 2-amino-3-nitrotoluène (53).



Une solution de *o*-toluidine (**52**) (53,5 g, 0,499 moles) dans 300 mL d'anhydride acétique est chauffée à 50 °C pendant 30 minutes, puis est ensuite refroidie à 10 °C. De l'acide nitrique (55 mL) est ajouté goutte à goutte avec une très grande agitation sur une période de 2 heures en maintenant la température entre 10 et 14 °C. Le mélange réactionnel est agité pour 30 minutes additionnelles. Le mélange est versé lentement dans de l'eau glacée (600 mL). Le précipité est filtré, puis dissout dans l'acide chlorhydrique (125 mL) et le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures. Le mélange est versé dans exactement 200 mL d'eau froide. Le précipité rouge foncé est récolté, sans lavage, pour donner le 2-amino-6-nitrotoluène pratiquement pur. (35,2 g, 47 % rendement).

Rf (hexanes/ acétate d'éthyle 60 :40) : 0.76

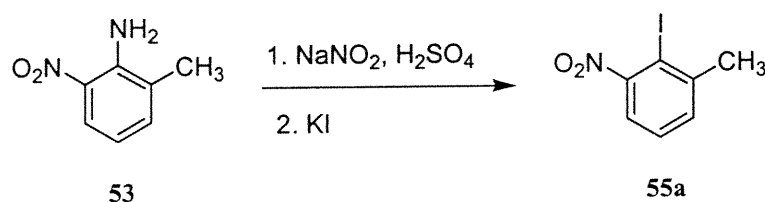
P.f.: 92-94°C. (lit. 95-96°C)⁴⁸

IR (couche mince) (cm⁻¹) 3479, 3377 (NH₂), 1628 (C=C), 1514 (NO₂).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.03 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.63 (t, 1H, $J = 8.6$ Hz), 2.25 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 143.36, 136.04, 132.04, 125.21, 124.03, 115.84, 17.37.

8.1.2. Préparation du 2-iodo-3-nitrotoluène (**55a**).



Une solution aqueuse saturée en nitrite de sodium (0,5325 g, 7,7 mmol) est ajoutée lentement, avec une très bonne agitation, à une solution refroidie à 10 °C de 2-amino-3-nitrotoluène (**53**) (1,0062 g, 6,6 mmol), d'acide sulfurique 98 % (2mL), d'eau distillée (2mL) et de glace (2g). Une solution aqueuse saturée en iodure de potassium (1,1351 g, 6,8 mmol) est ajoutée goutte à goutte au mélange à 10 °C. La solution est ensuite agitée toute la nuit à la température de la pièce. Le précipité formé est récolté et dissout dans du toluène. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse diluée de sulfite de sodium jusqu'à ce que la phase aqueuse demeure incolore. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée. Le 2-iodo-3-nitrotoluène (**55a**) est purifié par chromatographie flash sur silice pour donner un solide jaune (0,9908 g, 57 %).

R_f (hexanes / AcOEt 90 :10) : 0.45

P.f. : 65-67 °C (lit. 67-68°C)⁵⁰

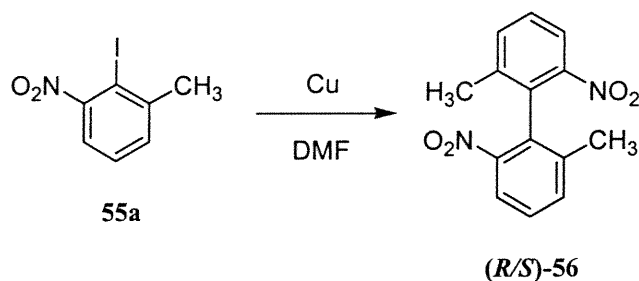
IR (couche mince) (cm^{-1}) : 1523 (NO_2), 670 (C-I)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.45-7.32 (m, 3H), 2.58 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 155.15, 145.05, 132.19, 128.52, 121.64, 92.27, 29.58.

SMBR (FAB) : m/z 264.0 (M+1).

8.1.3. Préparation du 2,2'-diméthyl-6,6'-dinitrobiphényle ((*R/S*)-56).



De la poudre de cuivre purifiée (0,60 g, 9.5 mmol) est ajoutée à une solution de 2-iodo-3-nitrotoluene (**55a**) (2,5 g, 9.5 mmol) dans 5 mL de DMF et le mélange est chauffé à reflux à 150 °C. Après 30 minutes, de la poudre de cuivre (0.60 g, 9.5 mmol) est ajoutée à nouveau au mélange pour compléter la réaction, sur environ 3 heures. Le mélange est ensuite refroidi et le résidu solide est éliminé par décantation. Le résidu solide est lavé plusieurs fois avec du toluène. Les phases organiques

réunies sont lavées avec de l'acide chlorhydrique dilué, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. Le mélange brut est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner un composé racémique jaune pâle (1,24 g, 96 %).

R_f (hexanes / AcOEt 90 :10) : 0.19.

P.f. : 106-107 °C (lit. 107-108°C)⁵⁴

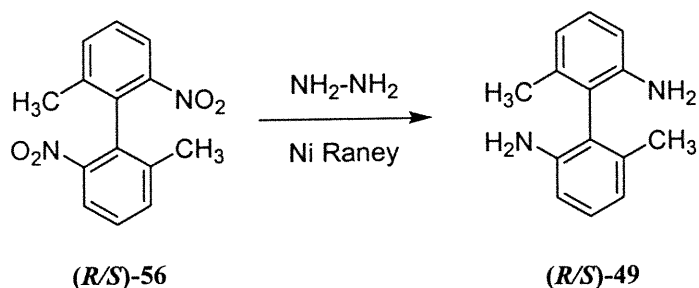
IR (couche mince) (cm^{-1}) : 1523, 1355 (NO_2)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.99 (dd, 2H, $J = 8.2$ Hz, 1.4 Hz), 7.59 (dd, 2H, $J = 8.2$ Hz, 1.4 Hz) 7.48 (t, 2H, $J = 8.2$ Hz), 1.99 (s, 6H).

RMN ^{13}C : (100MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 148.04, 138.25, 135.14, 131.35, 128.54, 122.27, 19.78.

SMBR (FAB) : m/z 273.1 (M+1).

8.1.4. Préparation du 2,2'-diamino-6,6'-diméthylbiphényle ((*R/S*)-49).



Le 2,2'-diméthyl-6,6'-dinitrobiphényle ((*R/S*)-56) (0,3375g, 1,240 mmol) est dissout dans 10 mL d'éthanol et de l'hydrazine hydratée (1,6 mL, 51,4 mmol) est ajoutée au mélange qui est ensuite mis à reflux. Une petite quantité de nickel de

Raney est ajouté jusqu'à ce qu'il y ait une bonne effervescence du mélange. Le reflux est maintenu pendant 18 h. Le mélange refroidit est ensuite filtré, puis le filtrat est évaporé sous vide pour donner un solide beige pâle pratiquement pur dans un rendement quantitatif (0,2628 g, 99%).

R_f (hexanes / AcOEt 70 : 30) : 0.38.

P.f.: 136-138 °C (lit. 136°C)⁶²

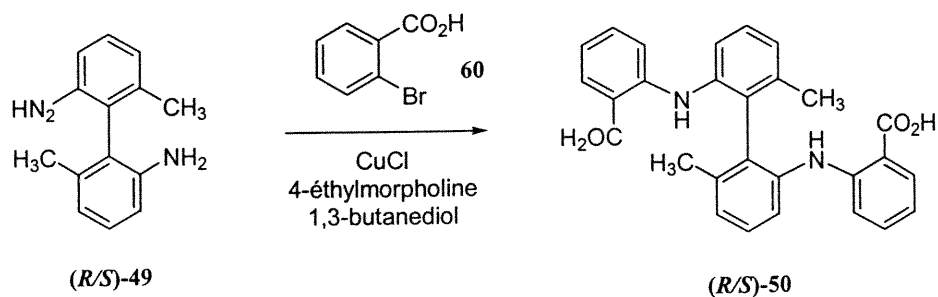
IR (couche mince) (cm^{-1}) : 3440, 3348 (NH_2), 1615 ($\text{C}=\text{C}$).

RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.11 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 6.75 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 6.66 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.00 (s, 6H).

RMN^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 144.22, 137.82, 128.33, 122.18, 120.07, 112.75, 19.47.

SMBR (FAB) : m/z 212.2.

8.1.5. Préparation du 2,2'-bis(2-carboxyphénylamino)-4,4'-diméthylbiphényle ((*R/S*)-50).



Le butane-1,3-diol (100mL) est préséché par distillation azéotropique de l'eau avec le benzène (100mL). Le 2,2'-diamino-6,6'-diméthylbiphényle ((*R/S*)-49) (10,13g, 47,72 mmol), l'acide 2-bromobenzoïque (60) (28,77 g, 0,14 moles), le chlorure de cuivre(II) (7,08g, 71,5 mmol) et la 4-éthylmorpholine (60 mL) anhydre sont ajoutés au mélange qui est chauffé à 120 °C pendant 2 heures. La solution chaude est ensuite versée dans 750 mL de solution aqueuse 1 M d'hydroxyde de sodium. Du charbon activé est ajouté jusqu'à ce que la mélange tourne au vert foncé. Le mélange est porté à ébullition pendant 5 minutes, puis filtré à chaud. Le filtrat refroidit est acidifié avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 10%. Le précipité beige pâle est recueilli par filtration, puis séché sous vide. Le solide obtenu contient en partie le produit désiré, mais aussi un intermédiaire réactionnel, l'acide monoanthranilique (*R/S*)-61 qui peut être convertit en diacide (*R/S*)-50 en reprenant le mélange obtenu dans les mêmes conditions réactionnelles jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'acide monoanthranilique (*R/S*)-61. (R_f intermédiaire:, (CHCl₃/ hexane/ MeOH 80 : 15 : 5) : 0.25). Cela prends environ 2 à 3 mises en réaction pour obtenir le diacide (*R/S*)-50 presque pur (9,95 g, 46 %).

R_f (CHCl₃/ hexane/ MeOH 80 : 15 : 5) : 0.15.

P.f. : 256 °C (déc.)

IR (KBr) (cm⁻¹) : 3420 (OH), 1650 (C=O), 1577 (C=C), 1246 (Ar-N-Ar).

RMN¹H (400 MHz, DMSO) δ (ppm) : 9.09 (s, 2H), 7.71 (dd, 2H, J = 7.9 Hz, 1.5 Hz), 7.35-7.22 (m, 8H), 7.02 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 6.66 (td, 2H, J = 8.1 Hz, 1,4 Hz), 1.92 (s, 6H).

RMN¹³C (100 MHz, DMSO) δ (ppm) : 169.72, 146.79, 138.78, 137.65, 133.96, 131.62, 129.51, 128.13, 124.63, 117.76, 117.23, 113.96, 112.57, 19.63.

SMBR (FAB) : m/z 452.2

8.1.5.1. Préparation du (*R*)-(-)-2,2'-bis(2-carboxyphénylamino)-4,4'-diméthylbiphényle ((*R*)-50).

Le (*R*)-2,2'-bis(2-carboxyphénylamino)-4,4'-diméthylbiphényle ((*R*)-50) (1.27g, 46 %) est obtenu à partir (*R*)-2,2'-diamino-6,6'-diméthylbiphényle ((*R*)-49) (1,30 g, 6,12 mmol) (97 % ee) selon la procédure décrite ci-dessus. Les données spectrales obtenues sont identiques à celles décrites à la section 8.1.5

$[\alpha]_D = -143^\circ$, (THF) Pureté énantiomérique 97 % ee

8.1.5.2. Préparation du (*S*)-(+)-2,2'-bis(2-carboxyphénylamino)-4,4'-diméthylbiphényle ((*S*)-50).

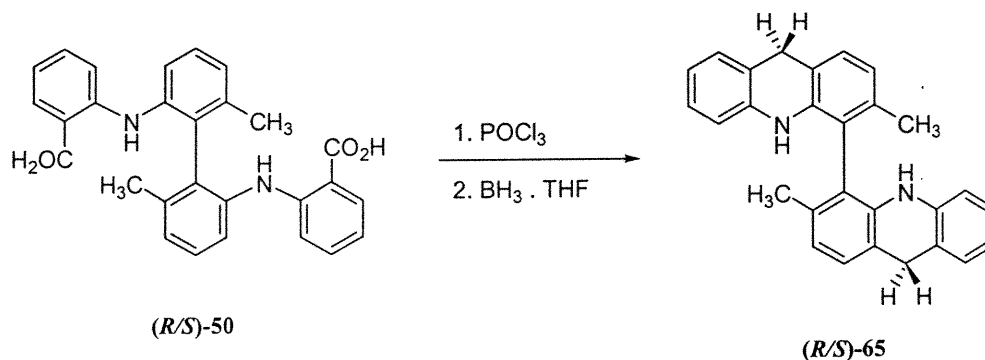
Le (*S*)-2,2'-bis(2-carboxyphénylamino)-4,4'-diméthylbiphényle ((*S*)-50) (0,81 g, 33 %) est obtenu à partir (*S*)-2,2'-diamino-6,6'-diméthylbiphényle ((*S*)-49) (1,16 g, 5,46 mmol) (92 % ee) selon la procédure décrite ci-dessus. Les données spectrales obtenues sont identiques à celles décrites à la section 8.1.5

$[\alpha]_D = 114^\circ$, (THF) Pureté énantiomérique 92 % ee

8.2. Synthèse des dérivés de type 4,4'-biacridine

8.2.1. Préparation de la 3,3'-diméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine

((*R/S*)-65)



Le diacide (*R/S*)-50 (0,3945 g, 0,87 mmol) est placé en présence d'oxychlorure de phosphore (20 mL) et le mélange est chauffé à 120 °C pendant 3 heures. L'excès d'oxychlorure de phosphore est distillé hors du mélange réactionnel et du chloroforme froid est ajouté pour dissoudre le résidu. La phase organique est lavée plusieurs fois avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'effervescence. La phase organique est séchée rapidement avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide. Le produit doit être utilisé rapidement pour éviter la décomposition. Le solide brun orangé est dissout dans le THF anhydre (20 mL) et la solution 1M du complexe borane-THF (7,0 mL, 7,0 mmol) est ajouté lentement à la seringue. Le mélange réactionnel est amené à reflux et agité pendant 18 heures. Le mélange est refroidi et le THF est évaporé sous vide. L'excès de borane est détruit en ajoutant une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'effervescence. La solution est

ensuite neutralisée avec une solution diluée d'acide chlorhydrique. La phase aqueuse est extraite trois fois avec une solution 1 :1 d'acétate d'éthyle et d'hexanes. La phase organique est rapidement séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide. Le produit désiré est rapidement purifié par chromatographie sur gel de silice et donne un solide blanc ivoire (0,2816 g, 83 %). Le produit isolé est très instable et doit être maintenu à très basse température et sous atmosphère inerte pour éviter toute oxydation.

R_f , (hexanes / THF 90:10) : 0.60

RMN^1H (300 MHz, CD_3COCD_3) : δ (ppm) 7.11-7.08 (m, 4H), 6.97-6.86 (m, 4H), 6.76 (td, 2H, $J = 8.5$ Hz, 1.1 Hz), 6.60 (dd, 2H, $J = 8.0$ Hz, 1.1 Hz), 6.47 (s, 2H), 4.08 (s, 4H), 1.90 (s, 6H).

$SMHR$ (EI) m/z calculé pour $C_{28}H_{24}N_2$: 388.5127, observé 388.1633.

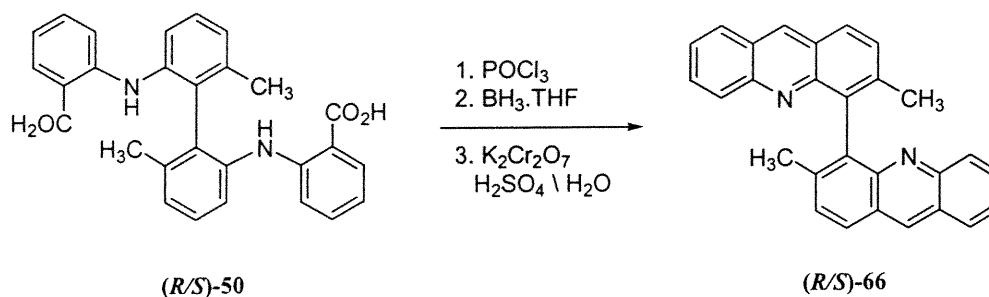
8.2.1.1. Préparation de la (*R*)-3,3'-diméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine ((*R*)-65).

Le diacide (*R*)-50, 97 % ee (1,16 g, 2,56 mmol) est transformé en (*R*)-3,3'-diméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine ((*R*)-65) (0,2800 g, 28 %) selon la même procédure décrite ci-dessus. Comme le produit est instable, la caractérisation complète n'a pu être déterminée. Les données spectrales obtenues sont identiques à celles rapportées ci-dessus.

8.2.1.2. Préparation de la (*S*)-3,3'-diméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine ((*S*)-65)

Le diacide (*S*)-50, 92 % ee (0,6132 g, 1,355 mmol) est transformé en (*S*)-3,3'-diméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine ((*S*)-65) (0,1660 g, 32 %) selon la même procédure décrite ci-dessus. Comme le produit est instable, la caractérisation complète n'a pu être déterminée. Les données spectrales obtenues sont identiques à celles rapportées ci-dessus.

8.2.2. Préparation de la 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine ((*R/S*)-66)



Le diacide (*R/S*)-50 (0,2173g, 0,4802 mmol) est cyclisé et réduit comme décrit à la section 8.2.1. Une solution aqueuse saturée de dichromate de potassium (20 mL) est ajoutée lentement au 3,3'-diméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine ((*R/S*)-65) obtenu précédemment. Le mélange réactionnel tourne orange une fois l'excès de dichromate de potassium ajouté. Le mélange est chauffé à reflux

pendant 5 à 10 minutes, puis refroidi. Le précipité est filtré et lavé avec de l'eau. Le solide est ajouté à une solution aqueuse hydroxyde d'ammonium 15 % (50 mL). Le solide jaune est filtré, puis séché à l'air pour donner le 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine ((*R/S*)-66) (0,1202g, 65 %) presque pur. Il peut être purifié complètement par chromatographie flash en utilisant un gradient d'hexanes /THF qui varie de 90 : 10 à 50 : 50.

R_f (hexanes / THF 90 : 10) : 0.25.

P.f. : 242 °C (déc.)

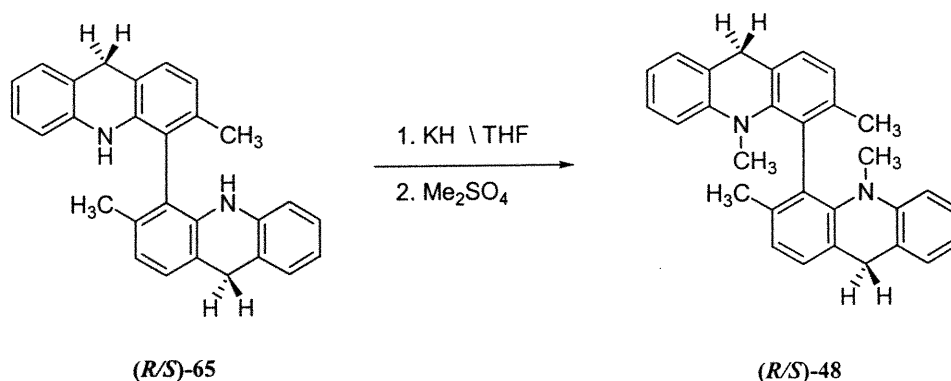
IR (KBr) (cm⁻¹) : 2912, 743 (C-H aromatique), 1603 (C=C)

RMN¹H (400 MHz, CD₃COCD₃) δ (ppm) : 8,98 (s, 2H), 8,16 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 8,06 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,66 (m, 4H), 7,54 (td, 2H, J = 6,5 Hz, 1,4 Hz), 7,44 (td, 2H, J = 8,2 Hz, 1,0 Hz), 2,16 (s, 6H).

RMN¹³C (100 MHz, acétone-d₆-THF-d₈) δ (ppm) : 149,26, 149,15, 139,56, 137,39, 136,30, 130,32, 129,88, 129,80, 128,64, 127,81, 126,71, 126,26, 125,59, 20,89.

SMHR (FAB) m/z calculé pour C₂₈H₂₁N₂ : 385,17047, trouvé : 385,17120.

8.2.3. Préparation de la 3,3',10,10'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine ((*R/S*)-48)



Le 3,3'-diméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine ((*R/S*)-65) (0,2000 g, 0,5147 mmol) est dissout dans le THF anhydre (10mL) et ajouté très lentement à une solution d'hydruure de potassium, KH, (0,8861 g, 7,72 mmol) en suspension dans le THF anhydre (10 mL) refroidi à -78°C. Le mélange est réchauffé à la température de la pièce et agité pendant 2 heures. Du sulfate de diméthyle distillé (1,5 mL, 15,44 mmol) est ajouté à la seringue au mélange et le tout est agité 30 minutes. Le mélange est refroidit à 0°C et l'excès de KH est détruit avec de l'acétone. Un mélange 1 : 1 acétate d'éthyle / hexanes (50 mL) est ajoutée et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide. Le produit désiré est purifié par chromatographie flash utilisant hexanes /THF 99 :1 comme éluant. Le composé 3,3',10,10'-tetramethyl-9,9',10,10'-tetrahydro-4,4'-biacridine (0,1873g, 87 %) pur est un solide blanc jaunâtre qui doit être maintenu à basse température pour éviter son oxydation.

R_f (hexane/ THF 95 : 5) : 0.63.

IR (couche mince) (cm^{-1}) : 2949 (C-H aromatique), 1436 (C=C)

RMN^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ (ppm) : 7.12 (d, 4H, $J = 7.4$ Hz), 6.99 (td, 2H, $J = 6.4$ Hz, 1.1 Hz), 6.93 (dd, 2H, $J = 7.5$ Hz, 0.5 Hz), 6.86 (td, 2H, $J = 8.4$ Hz, 1.1 Hz), 6.36 (dd, 2H, $J = 7.9$ Hz, 0.9 Hz), 3.77 (s, 4H), 2.66 (s, 6H), 1.87 (s, 6H).

RMN^{13}C (100 MHz, CD_3COCD_3) δ (ppm) : 147.21, 143.37, 137.17, 128.83, 128.03, 127.39, 127.31, 127.19, 126.95, 123.92, 121.51, 115.19, 38.15, 34.30, 20.62.

SMHR (EI) m/z calculé pour $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2$: 416.2252, trouvé : 416.2271.

8.2.3.1. Préparation de la (*R*)-3,3',10,10'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine ((*R*)-48)

Le photocatalyseur (*R*)-48 énantioenrichi (0,1404g, 48 %) est obtenu à partir de la biacridine (*R*)-65, 97% ee (0,2800 g, 0,7216 mmol) selon la même procédure décrite ci-dessus. Les données spectrales du composé (*R*)-48 obtenu sont identiques à celles du composé racémique.

La pureté énantiomérique a été déterminée par HPLC sur une colonne chirale OD-R (ChiralcelTM) avec comme éluant acétonitrile/ eau (95 :5) avec 1 mL/min comme vitesse d'élution. Le produit (*R*)-48 est détecté à 330 nm avec un temps de rétention de 9,90 min . La pureté énantiomérique calculée est de 97 % ee.

$[\alpha]_D = -173$ °(THF)

8.2.3.2 Préparation de la (*S*)-3,3',10,10'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine ((*S*)-48)

Le photocatalyseur (*S*)-48 énantiorenrichi (0,1109 g, 62 %) est obtenu à partir de la biacridine (*S*)-65, 92% ee (0,1660 g, 0,4272 mmol) selon la même procédure décrite ci-dessous. Les données spectrales du composé (*S*)-48 obtenu sont identiques à celles du composé racémique.

La pureté énantiomérique a été déterminée par HPLC sur une colonne chirale OD-R (ChiralcelTM) avec comme éluant acétonitrile/ eau (95 :5) avec 1 mL/min comme vitesse d'éluion. Le produit (*S*)-48 est détecté à 330 nm avec un temps de rétention de 7,50 min . La pureté énantiomérique calculée est de 92 % ee.

$[\alpha]_D = 155^\circ(\text{THF})$

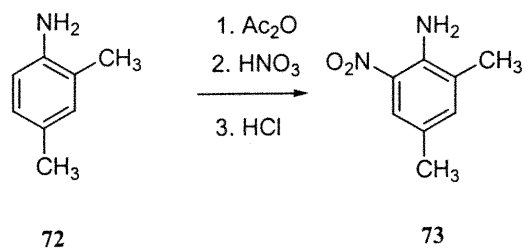
Chapitre 9

Préparation du photocatalyseur

**1,1',3,3',10,10'-hexaméthyl-9,9',10,10'-
tétrahydro-4,4'-biacridine**

9.1. Synthèse des intermédiaires de type biphenyle

9.1.1. Préparation de la 2,4-diméthyl-6-nitroaniline (73)



La 2,4-diméthyl-6-nitroaniline (**73**) (67,22 g, 81 %) est obtenue à partir de la 2,4-diméthylaniline (**72**) (60,22g, 0,4969 moles) en suivant le protocole décrit au chapitre 8 section 8.1.1.

R_f (hexane/ AcOEt 60:40) : 0.80.

P.f. : 58-60 °C. (lit. 58 °C)⁷⁸

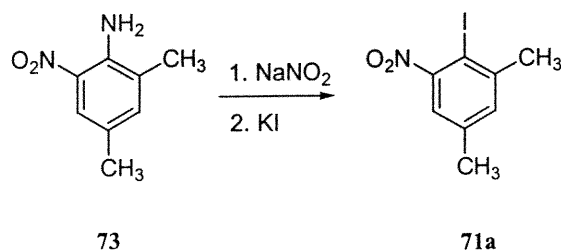
IR (film) (cm⁻¹) : 3479, 3367 (NH₂), 1518, 1329 (NO₂), 1586 (C=C).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.84 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 141,41, 137,69, 131,74, 125,33, 125,16, 123,10, 19,92, 17,32.

SMHR (EI) m/z calculé pour C₈H₁₀N₂O₂ : 166,0742 , observé 166,0743.

9.1.2. Préparation du 1,5-diméthyl-2-iodo-3-nitrobenzene (71a)



Le 1,5-diméthyl-2-iodo-3-nitrobenzene (**71a**) a été préparé (45,35 g, 45%) à partir de la 2,4-diméthyl-6-nitroaniline (**73**) (60,77g, 0,3657 moles) en suivant le protocole décrit au chapitre 8 section 8.1.2.

R_f (hexane/AcOEt 80:20) : 0.67.

P.f. : 102 °C (lit. 102°C)⁷⁸

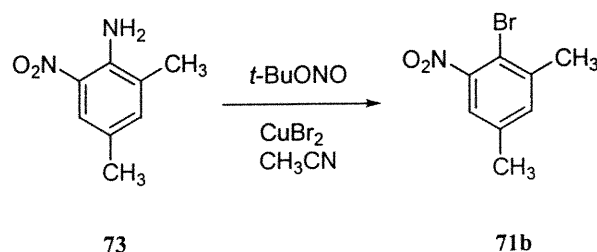
IR (film) (cm⁻¹) : 1518, 1368 (NO₂), 759 (C-I)

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.22 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 154.94, 144.55, 139.28, 133.37, 122.35, 88.177, 29.42, 20.58.

SMHR (EI) m/z calculé pour C₈H₈INO₂ : 276.9600, observé 276.9600

9.1.3. Préparation du 1-bromo-2,4-diméthyl-6-nitrobenzène (71b)



Une solution de 2,4-diméthyl-6-nitroaniline (**73**) (9,31 g, 56,0 mmoles) dans l'acétonitrile (400 mL) est ajoutée goutte à goutte à une solution de nitrite de *t*-butyle (10,0 mL, 84,1 mmoles) et de bromure de cuivre (II) (15,0 g, 67,2 mmoles) dans l'acétonitrile (400 mL) maintenue à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité à la température de la pièce pendant une heure jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement gazeux. Le mélange est versé dans un mélange d'éther diéthylique et d'une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique. La phase organique est lavée plusieurs fois avec une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, et par la suite avec de la saumure. La phase organique est asséchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide pour donner le 1-bromo-2,4-diméthyl-6-nitrobenzène (**71b**). Le solide orange est trituré avec un minimum de méthanol pour donner le composé **71b** pratiquement pur (10,15 g, 79 %).

R_f (hexane/ AcOEt 90 :10) : 0.62

P.f. : 58-59 °C (lit. 50°C)⁷⁸

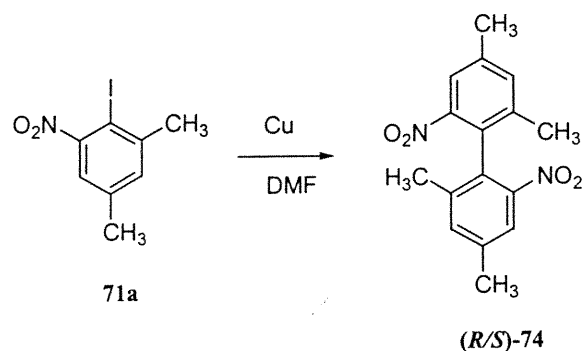
IR (film) (cm^{-1}) : 1521, 1357 (NO_2) 459 (C-Br)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.34 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 151.46, 141.16, 138.55, 134.83, 123.39, 112.81, 23.93, 21.03.

SMHR (EI) m/z calculé pour $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrNO}_2$: 228.9738, observé 228.9731.

9.1.4. Préparation du 2,2',4,4'-tétraméthyl-6,6'-dinitrobiphényle ((*R/S*)-74)



Le 2,2',4,4'-tétraméthyl-6,6'-dinitrobiphényle est obtenu ((*R/S*)-74) (15,3357 g, 63 %) par couplage du 1-iodo-2,4-diméthyl-6-nitrobenzene (71a) (45,35 g, 163,9 mmol) avec de la poudre de cuivre activée (83,20 g, 1,310 mol) en suivant le même protocole décrit au chapitre 8 section 8.1.3.

R_f (hexane/AcOEt 90 :10) : 0.41.

P.f. : 136-137 °C (lit. 136-137°C)⁸⁰

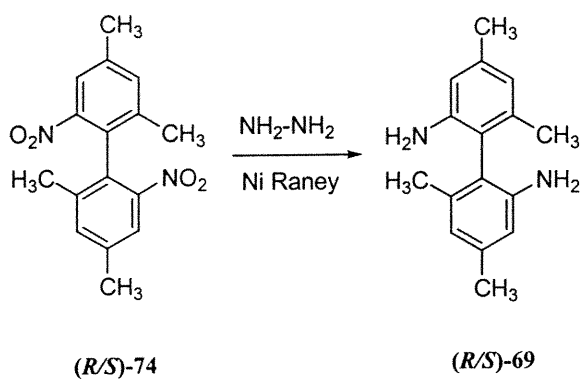
IR (film) (cm⁻¹) : 1528, 1348 (NO₂).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.77 (d, 2H, J = 1 Hz), 7.38 (d, 2H, J = 1 Hz), 2.47 (s, 6H), 1.95 (s, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 148.23, 138.85, 138.20, 135.87, 128.44, 122.61, 20.88, 19.77.

SMBR (FAB) : m/z 301 (M+1).

9.1.5. Préparation du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle ((*R/S*)-69)



Le composé racémique 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) (3,44 g, 100%) est obtenu par réduction du 2,2',4,4'-tétraméthyl-6,6'-dinitrobiphényle ((*R/S*)-74) (4,30 g, 14,3 mmol) en suivant le même protocole décrit au chapitre 8 section 8.1.4.

R_f (hexane/AcOEt 70 :30) : 0.63.

P.f. : 180-182 °C (lit. 184-185 °C)⁷⁷

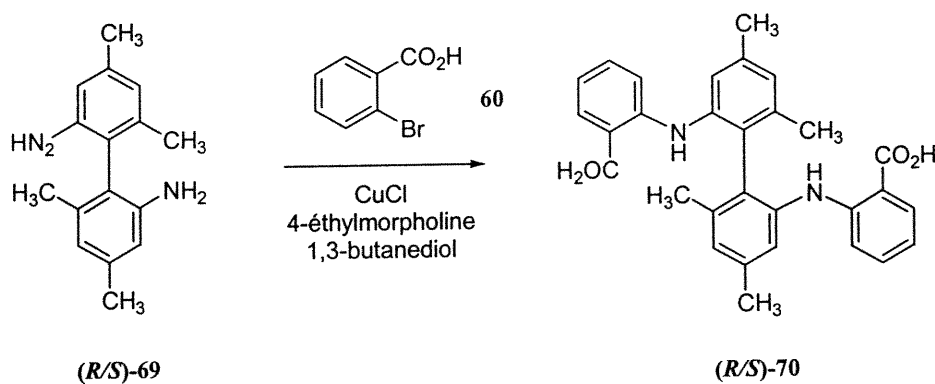
IR (film) (cm⁻¹) : 3455, 3348 (NH₂), 1606 (C=C), 1319 (Ar-NH₂)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 6.58 (d, 2H, J = 0.6 Hz), 6.49 (d, 2H, J = 0.6 Hz), 2.30 (s, 6H), 1.96 (s, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 144.22, 137.88, 137.82, 121.12, 119.41, 113.46, 21.24, 19.48.

SMBR (FAB) : m/z 240 .

9.1.6. Préparation du 2,2'-bis(2-carboxyphénylamino)-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle ((*R/S*)-70).



Le diacide (*R/S*)-70 est obtenu (3,7740 g, 68 %) par couplage du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle ((*R/S*)-69)(2,77 g, 11,5 mmoles) avec l'acide 2-bromobenzoïque (60) en suivant le même protocole décrit au chapitre 8 section 8.1.5.

R_f (CHCl₃/hexane/MeOH 80 :15 :5) : 0.26.

P.f. : 258 °C (déc.)

IR (film) (cm⁻¹) : 3330 (OH), 1640 (C=O), 1575 (C=C), 1245 (C=O)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 9.03 (s, 2H), 7.72 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.27 (m, 4H), 7.13 (s, 2H), 6.82 (s, 2H), 6.65 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.26 (s, 6H), 1.87 (s, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 170.52, 147.67, 139.61, 138.32, 137.74, 134.74, 132.36, 127.45, 126.30, 118.97, 117.822, 114.96, 113.31, 21.92, 20.40.

SMHR (FAB) m/z calculé pour C₃₀H₂₈N₂O₄ : 480.2049, observé 480.2064

9.1.6.1. Préparation du (*R*)-2,2'-bis(2-carboxyphénylamino)-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle ((*R*)-70).

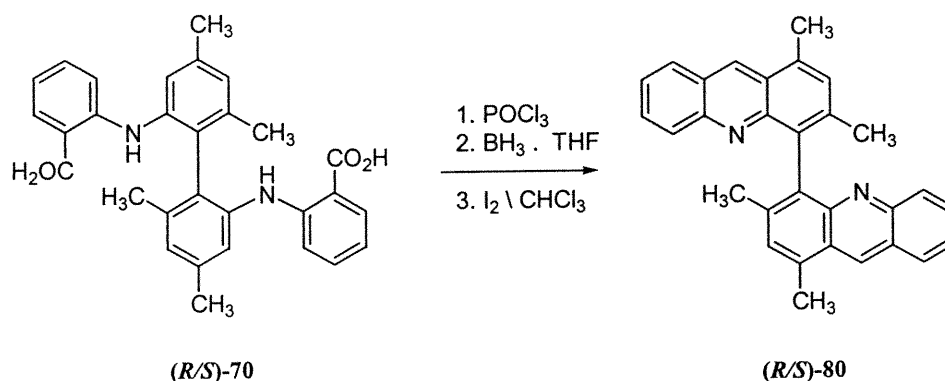
En suivant le même protocole décrit ci-dessus, le diacide (*R*)-70 (0,4041 g, 41 %) ([α]_D = -78° (THF)) est obtenu à partir du (*R*)-2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (**69**) (0,4973 g, 2,069 mmol, 80 % ee) dont la préparation est décrite à la section 11.2.6. Les données spectrales du produit obtenu sont identiques à celles décrites ci-dessus. La pureté énantiomérique de 79 % ee est attribuée par rapport à la pureté énantiomérique mesurée de l'atropisomère (*R*)-68.

9.1.6.2 Préparation du (*S*)-2,2'-bis(2-carboxyphénylamino)-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle ((*S*)-70).

En suivant le même protocole décrit ci-dessus, le diacide (*S*)-70 (0,6256 g, 56 %) ($[\alpha]_D = 235^\circ$ (THF)) est obtenu à partir du (*S*)-2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) (0,5568 g, 2,317 mmol, 93 % ee) dont la préparation est décrite à la section 11.2.6. Les données spectrales du produit obtenu sont identiques à celles décrites ci-dessus. La pureté énantiomérique de 93 % ee est attribuée par rapport à la pureté énantiomérique mesurée de l'atropisomère (*S*)-68.

9.2. Synthèse des dérivés de type 1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine.

9.2.1. Préparation de la 1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine ((*R/S*)-80).



Le diacide (*R/S*)-**70** (2,69 g, 5,60 mmol) est cyclisé en présence d'oxycloreure de phosphore (50 mL) en suivant le même protocole décrit à la section 8.2.2. La dichlorobiacridine obtenue est tout de suite réduite avec le complexe du borane/tétrahydrofurane 1M (54 mL). Le biacridan obtenu est réoxydé en biacridine en le dissolvant dans le chloroforme (250 mL). Un excès d'iode est ajouté et le mélange est amené à reflux jusqu'à ce que tout le biacridan se soit oxydé en biacridine. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse diluée de sulfite de sodium jusqu'à ce que les phases aqueuses ne soit plus jaunes. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Trituration du résidu avec de l'acétate d'éthyle et de l'hexanes donne un solide rouge étant le 1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine presque pur (1,1855 g, 51 %).

R_f (hexane/ THF 90:10) : 0.24.

P.f. : 187 °C (déc.)

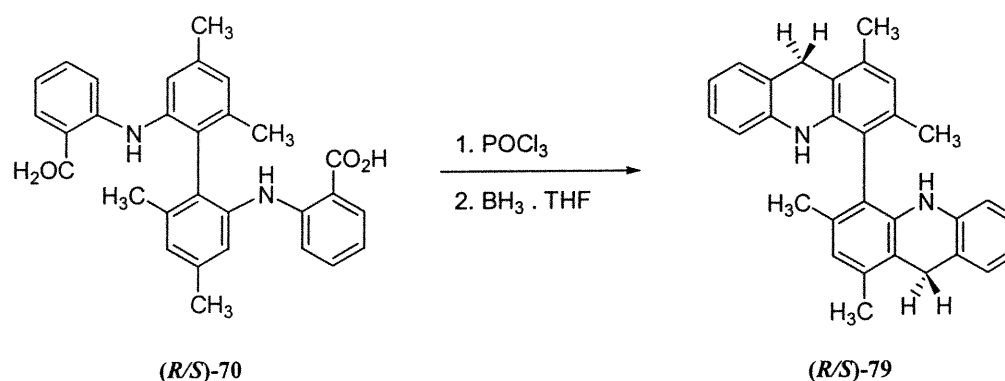
IR (KBr) (cm⁻¹) : 2913, 743 (C-H aromatique), 1603 (C=C).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 9.06 (s, 2H), 8.09 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.55 (m, 4H), 7.43 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 1.99 (s, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃COCD₃) δ (ppm) : 149.51, 148.57, 138.79, 135.69, 133.76, 132.68, 129.83, 129.66, 129.63, 128.85, 125.97, 125.64, 125.28, 20.64, 18.64.

SMHR (FAB) m/z calculé pour C₃₀H₂₅N₂ : 413.2018, observé : 413.2010.

9.2.2. Préparation du 1,1',3,3'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine ((*R/S*)-79)



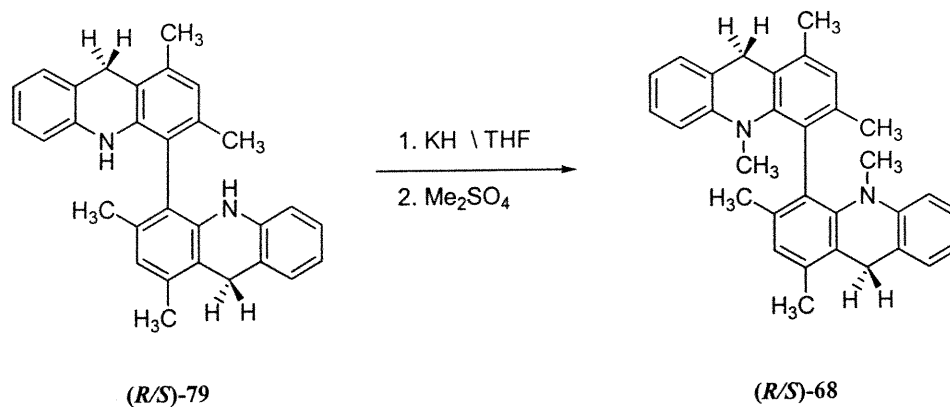
Le diacide (*R/S*)-70 (0,1846 g, 0,384 mmoles) est transformé en 1,1',3,3'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine ((*R/S*)-79) (68,7 mg, 43%) en suivant le même protocole décrit à la section 8.2.1. Comme le produit est instable, il ne peut être caractérisé entièrement.

Rf (hexanes/THF 90 :10) : 0.70

RMN ¹H (400 MHz, acétone-d₆) δ (ppm) : 7.08 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 6.88 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 6.72 (m, 4H), 6.49 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 6.26 (s, 2H), 4.05 (s, 4H), 2.32 (s, 6H), 1.86 (s, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, acétone-d₆) δ (ppm) : 140.66, 138.54, 136.07, 135.45, 128.89, 127.18, 124.03, 120.38, 119.83, 118.25, 116.61, 114.07, 28.96, 19.06, 19.05.

9.2.3. Préparation de la 1,1',3,3',10,10'-hexaméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine ((*R/S*)-68



La 3,3',10,10'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine est alkylée avec l'hydrure de potassium et le sulfate de diméthyle en suivant le même protocole décrit à la section 8.2.3 pour donner le photocatalyseur **68** racémique.

R_f (hexanes /THF 90 : 10) : 0.87

P.f. : 187-188°C

IR (film) (cm⁻¹) : 2959, 748 (C-H aromatique), 1599 (C=C)

RMN ¹H (400 MHz, acétone-d₆) δ (ppm) : 7.12 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 6.93 (td, 2H, J = 7.4 Hz, 0.4 Hz), 6.82 (m, 4H), 6.24 (dd, 2H, J = 7.9 Hz, 1.0 Hz), 3.74 (q, 4H, J = 16.8 Hz), 2.61 (s, 6H), 2.38 (s, 6H), 1.88 (s, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz, acétone- d_6) δ (ppm) : 147,11, 143,23, 136,07, 133,79, 127,34, 126,80, 126,76, 126,22, 125,51, 125,48, 120,81, 114,74, 38,15, 29,82, 20,16, 19,25.

SMHR (FAB) m/z calculé pour $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2$: 444.6204, observé : 444.6210.

9.2.3.1. Préparation de la (*R*)-1,1',3,3',10,10'-hexaméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine ((*R*)-68)

La (*R*)-3,3',10,10'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine (0,1123 g, 0,2721 mmol) obtenue à partir du diacide (*R*)-70 est alkylée avec l'hydrure de potassium (0,55 g, 40 mmol) et le sulfate de diméthyle (0,75 mL, 80 mmol) en suivant le même protocole décrit à la section 8.2.3 pour donner le photocatalyseur (*R*)-68 (0,0665 g, 55 %). Les données spectrales du produit obtenu sont identiques à celles du produit racémique.

La pureté énantiomérique a été mesurée à 79 % ee en faisant passer le matériel énantiorenrichi dans une colonne chiral Chiralcel® OD-R en phase inverse ayant comme éluant acétonitrile / eau (90:10). Le débit d'élution est fixé à 0.5 mL/min et le photocatalyseur (*R*)-68 aura un temps de rétention de 29 min.

$[\alpha]_{\text{D}}$ = -134° (acétone).

9.2.3.2. Préparation de la (*S*)-1,1',3,3',10,10'-hexaméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine ((*S*)-68)

La (*S*)-3,3',10,10'-tétraméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine (0,2000 g, 4,848 mmol) obtenue à partir du diacide (*S*)-70 (93 % ee) est alkylée avec l'hydrure de potassium (0,8333 g, 72,7 mmol) et le sulfate de diméthyle (1,50 mL, 97,0 mmol) en suivant le même protocole décrit à la section 8.2.3 pour donner le photocatalyseur (*S*)-68 (0,1436 g, 67 %). Les données spectrales du produit obtenu sont identiques à celles du produit racémique.

La pureté énantiomérique a été mesurée à 93 % ee en faisant passer le matériel énantiométrique dans une colonne chirale Chiralcel® OD-R en phase inverse ayant comme éluant acétonitrile / eau (90:10). Le débit d'élution est fixé à 0.5 mL/min et le photocatalyseur (*S*)-68 aura un temps de rétention de 26 min.

$[\alpha]_D = 143^\circ$ (acétone).

Chapitre 10

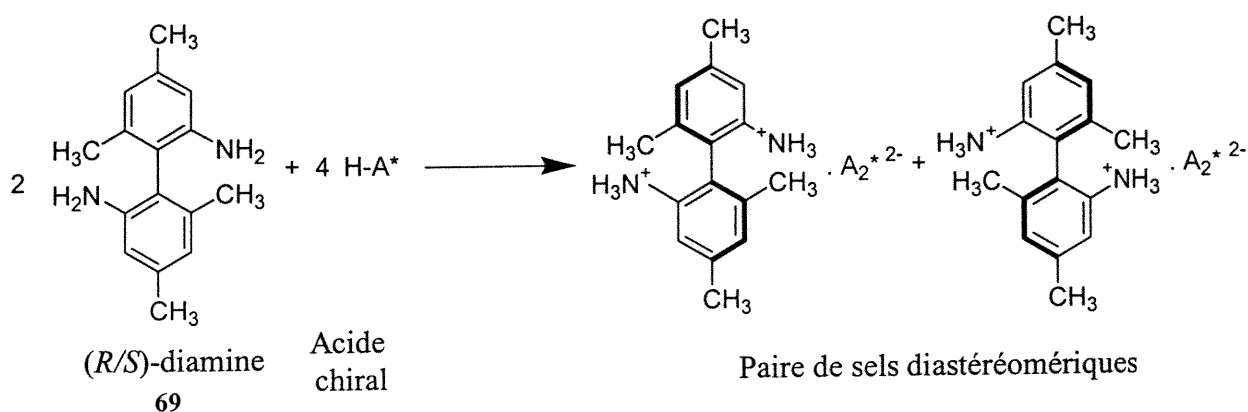
Résolution des intermédiaires de synthèse de la

1,1',3,3',10,10'-hexaméthyl-9,9',10,10'-

tétrahydro-4,4'-biacridine

10.1. Résolution des intermédiaires de synthèse par formation de sels diastéréomériques.

10.1.1. Formation de sels diastéréomériques avec le (*R/S*)-2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) et des acides chiraux.



Les sels diastéréomériques sont formés de la façon suivante. Le diamine (*R/S*)-**69** (1,00 g, 4,16 mmol) est dissout dans un solvant approprié (40 mL) et cette solution bouillante est ajoutée à une solution bouillante (10 mL) contenant un ou deux équivalents d'un acide chiral. Le mélange est laissé revenir à la température de la pièce pour cristallisation. Les cristaux obtenus sont analysés par RMN et HPLC pour déterminer si les cristaux recueillis sont enrichis en un ou l'autre des sels diastéréomériques. Les différents acides chiraux utilisés sont représentés à la figure 10.1.

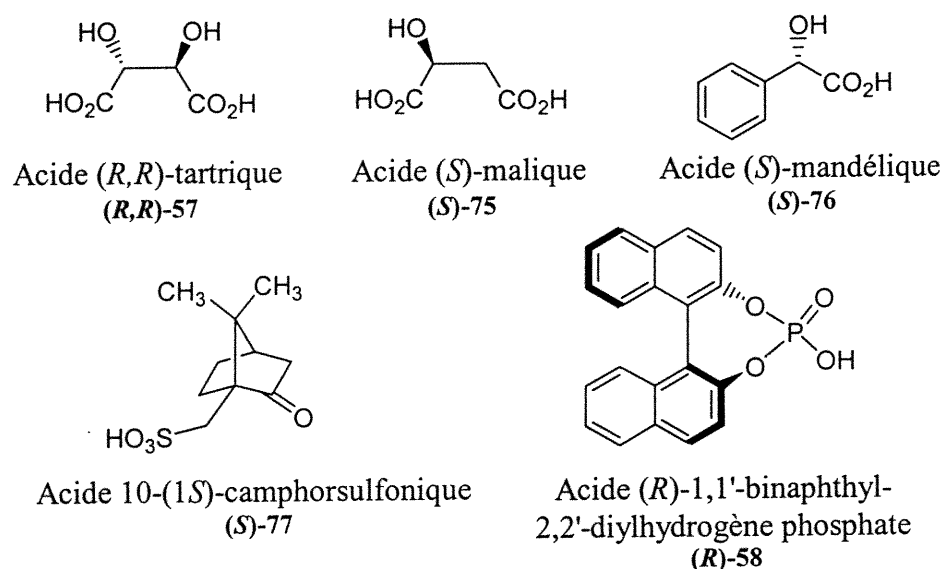


Figure 10.1. Acides chiraux utilisés pour la résolution du diamine 69

10.1.2. Développement d'une méthode d'analyse des énantiomères du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) par RMN¹H.

Le diamine 69 (5mg, 1 éq) est mélangé à l'acide chiral (1 ou 2 éq) et le tout est dissout dans du CD₃OD (0,5 mL). La solution est transférée dans un tube RMN et est analysée. L'analyse est effectuée en comparant l'intégration des signaux qui se dédoublent comparativement à lorsque les spectres sont enregistrés dans le méthanol deutéré en absence d'acide chiral.

Spectre RMN¹H du (*R/S*)-2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) en absence d'acide chiral :

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 6,5 (s, 4H), 2,25 (s, 6H), 1,88 (s, 6H)

10.1.2.1. Développement d'une méthode d'analyse des énantiomères du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) avec l'acide (*R,R*)-tartrique (57).

Un équivalent d'acide (*R,R*)-tartrique (57) est utilisé par rapport au diamine 69. Le spectre RMN est enregistré et les signaux obtenus sont comparés aux données spectrales décrites à la section 10.1.2. Aucun déplacement ou dédoublement des signaux n'a été observé.

Spectre RMN¹H du (*R/S*)-2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) en présence d'acide (*R,R*)-tartrique (57). :

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 6,58 (s, 4H), 4,51 (s, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,87 (s, 6H).

10.1.2.2. Développement d'une méthode d'analyse des énantiomères du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) avec l'acide (*S*)-malique (75).

Un équivalent d'acide (*S*)-malique (75) est utilisé par rapport au diamine 69. Le spectre RMN est enregistré et les signaux obtenus sont comparés aux données spectrales décrites à la section 10.1.2. Aucun déplacement ou dédoublement des signaux n'est observé.

Spectre RMN¹H du (*R/S*)-2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) en présence d'acide (*S*)-malique (75). :

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 6,57 (s, 4H), 4,45 (dd, 1H, J = 4,5 Hz, 7,7 Hz), 2,78 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,87 (s, 6H).

10.1.2.3. Développement d'une méthode d'analyse des énantiomères du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) avec l'acide (*S*)-mandélique (76).

Deux équivalents d'acide (*S*)-mandélique (76) par rapport au diamine 69 sont utilisés. Le spectre RMN est enregistré et les signaux sont comparés aux données spectrales décrites à la section 10.1.2. Aucun déplacement ou dédoublement des signaux n'est observé.

Spectre RMN¹H du (*R/S*)-2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) en présence de l'acide (*S*)-mandélique (76).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 7,47-7,44 (m, 4H), 7,36-7,28 (m, 6H), 6,57 (s, 4H), 5,11 (s, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,87 (s, 6H).

10.1.2.4. Développement d'une méthode d'analyse des énantiomères du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) avec l'acide 10-(1*S*)-camphorsulfonique (77).

Deux équivalents d'acide 10-(1*S*)-camphorsulfonique (77) sont utilisés par rapport au diamine 69. Le spectre RMN est enregistré cette fois-ci dans le chloroforme deutéré et les données spectrales sont comparées avec celles décrites à la section 9.1.5. Les signaux dédoublés sont représentés entre crochets, mais la multiplicité représentée est celle du signal non-dédoublé.

Spectre RMN¹H du (*R/S*)-2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) en présence l'acide 10-(1*S*)-camphorsulfonique (77) :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : {7,42, 7,40} (s, 2H), {7,15, 7,13} (s, 2H), 3,05 (d, 2H, J = 14,8 Hz), 2,64 (d, 2H, J = 14,8 Hz), 2,36-2,12 (m, 12H), 2,02-1,81 (m, 12H), {1,56-1,49, 1,36-1,30} (m, 4H), 1,00 (s, 6H), 0,78 (s, 6H).

10.1.2.5. Développement d'une méthode d'analyse des énantiomères du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) avec l'acide (*R*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogène phosphate (58).

Le diamine **69** (5 mg, 1 éq) est mélangé à l'acide (*R*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogène phosphate (**58**) (18 mg, 2,5 éq). Le tout est solubilisé dans 1 mL d'un mélange CDCl_3 : CD_3OD (1 : 1) fraîchement préparé. Les signaux dédoublés sont représentés entre crochets. Les signaux des groupements méthyles du diamine **69** ont un déplacement chimique différent {1,85 et 1,82 ppm} et permettent donc de déterminer facilement les excès énantiomériques par leur intégration. La proportion de chaque énantiomère est obtenue par le rapport de l'intégration du signal sur la somme des intégrations des deux signaux des méthyles.

Spectre RMN^1H du (*R/S*)-2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) en présence l'acide (*R*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogène phosphate (58) :

RMN^1H (600 MHz, CD_3OD , CDCl_3 , 1 : 1) δ (ppm) : 7,97 (d, 5H, $J = 8,9$ Hz), 7,91 (d, 5H, $J = 8,2$ Hz), 7,49 (d, 5H, $J = 8,5$ Hz), 7,43 (t, 5H, $J = 7,0$ Hz), 7,33 (d, 5H, $J = 8,5$ Hz), 7,25 (t, 5H, $J = 7,0$ Hz), 7,07 (s, 2H), 7,02 (s, 2H), {2,30, 2,29} (s, 6H), {1,85, 1,82} (s, 6H)

Analyse d'un échantillon fortement enrichi en (*S*)-2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) (obtenu à la section 11.2.6) en présence de l'acide (*R*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogène phosphate (58) :

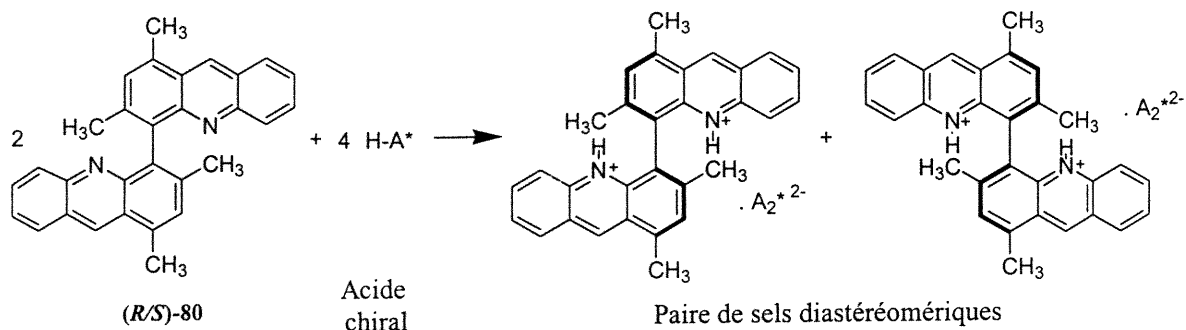
Les déplacements chimiques en caractères gras correspondent aux signaux de l'énantiomère majoritaire :

RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD, CDCl₃, 1 : 1) δ (ppm) : 7,97 (d, 5H, J = 8,9 Hz), 7,92 (d, 5H, J = 8,2 Hz), 7,50 (d, 5H, J = 8,8 Hz), 7,42 (t, 5H, J = 7,8 Hz), 7,32 (d, 5H, J = 8,5 Hz), 7,25 (t, 5H, J = 8,1 Hz), 7,14 (s, 2H), 7,07 (s, 2H), {2,30, 2,29} (s, 6H), {1,87 (s, 3,00H) et 1,82 (s, 0,034H)}. 98 % ee par RMN, 97 % ee trouvé par HPLC.

Analyse d'un échantillon fortement enrichi en (*R*)-2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) (obtenu à la section 11.2.6) en présence de l'acide (*R*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogène phosphate (58) :

RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD, CDCl₃, 1 : 1) δ (ppm) : 7,97 (d, 5H, J = 8,9 Hz), 7,90 (d, 5H, J = 8,1 Hz), 7,48 (d, 5H, J = 8,8 Hz), 7,42 (t, 5H, J = 7,0 Hz), 7,34 (d, 5H, J = 8,5 Hz), 7,25 (t, 5H, J = 7,0 Hz), 7,02 (s, 2H), 7,00 (s, 2H), {2,28, 2,26} (s, 6H), {1,84 (s, 0,2285) et 1,82 (s, 3,00H)}. 93 % ee par RMN, 92 % ee trouvé par HPLC.

10.1.3. Formation de sels diastéréomériques avec la (*R/S*)-1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine (**80**) et des acides chiraux.



La (*R/S*)-1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine (**80**) (0,4992 g) et l'acide chiral (1 ou 2 éq) sont chacun dissous dans 20 mL de solvant bouillant. Les deux solutions sont réunies et la solution résultante est amenée à ébullition, puis laissée reposer à la température ambiante pour cristallisation. Les cristaux obtenus sont analysés par RMN. Les acides utilisés sont l'acide (*R,R*)-tartrique (**57**), l'acide (*S*)-mandélique (**75**), l'acide 10-(*1S*)-camphorsulfonique (**77**) et l'acide (*R*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogène phosphate (**58**).

10.1.4. Développement d'une méthode d'analyse des énantiomères de la 1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine (**80**) et des acides chiraux

Le (*R/S*)-4,4'-biacridine (**80**) (5mg, 1éq) et l'acide chiral (1 ou 2 éq) sont dissous dans un mélange (1mL) de CDCl_3 et de CD_3OD 1 : 1. La solution résultante est analysée par RMN^1H . Les signaux des groupements méthyles ainsi que celui de

l'hydrogène à la position 9 de l'acridine sont repérés pour être comparés aux données spectrales de la (*R/S*)-1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine (**80**) en absence d'acide chiral décrite à la section 9.2.1.

10.1.4.1. Développement d'une méthode d'analyse des énantiomères de la 1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine (**80**) avec l'acide (*R,R*)-tartrique (**57**).

Un équivalent d'acide (*R,R*)-tartrique (**57**) est utilisé par rapport à la (*R/S*)-4,4'-biacridine **80**. Le spectre RMN est enregistré et les données spectrales sont comparées avec celles décrites à la section 9.2.1. Aucun déplacement ou dédoublement des signaux n'a été observé.

Spectre RMN de la (*R/S*)-1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine (**80**) en présence l'acide (*R,R*)-tartrique (**57**) :

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD , CDCl_3 , 1 : 1) δ (ppm) : 9,20 (s, 2H), 8,00 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,68 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 7,53 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz), 7,39 (m, 4H), 4,29 (s, 4H), 2,80 (s, 6H), 1,91 (s, 6H).

10.1.4.2. Développement d'une méthode d'analyse des énantiomères de la 1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine (80) avec l'acide (*S*)-mandélique (76).

Un équivalent d'acide (*S*)-mandélique (76) est utilisé par rapport à la (*R/S*)-4,4'-biacridine 80. Le spectre RMN est enregistré et les données spectrales sont comparées avec celles décrites à la section 9.2.1. Aucun déplacement ou dédoublement des signaux n'a été observé.

Spectre RMN de la (*R/S*)-1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine (80) en présence l'acide (*S*)-mandélique (76) :

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD , CDCl_3 , 1 : 1) δ (ppm) : 9,13 (s, 2H), 7,95 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,63 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,47 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 7,35 (m, 4H), 7,18 (m, 4H), 7,11-7,00 (m, 6H), 4,85 (s, 2H), 2,76 (s, 6H), 1,88 (s, 6H).

10.1.4.3. Développement d'une méthode d'analyse des énantiomères de la 1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine (80) avec l'acide 10-(1*S*)-camphorsulfonique (77).

Deux équivalents d'acide 10-(1*S*)-camphorsulfonique (77) sont utilisés par rapport à la (*R/S*)-4,4'-biacridine 80. Le spectre RMN est enregistré et les données spectrales sont comparées avec celles décrites à la section 9.2.1. Les signaux

dédoublés sont représentés entre crochets, mais la multiplicité représentée est celle du signal non-dédoublé. Le dédoublement des signaux n'est pas assez important pour être utile dans la détermination des excès énantiomériques.

Spectre RMN de la (*R/S*)-1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine (80) en présence l'acide 10-(1*S*)-camphorsulfonique (77):

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, CDCl₃, 1 : 1) δ (ppm) : {9,84-9,82} (s, 2H), 8,26 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 8,20 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 7,90 (m, 2H), 7,64 (m, 4H), 2,95 (s, 6H), 2,72 (d, 2H, J = 14,8 Hz), 2,24 (m, 4H), 1,99 (m, 4H), 1,78-1,68 (m, 4H), 1,14-1,02 (m, 6H), 0,77 (s, 6H), 0,51 (s, 6H).

10.1.4.4. Développement d'une méthode d'analyse des énantiomères de la 1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine (80) avec l'acide (*R*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogène phosphate (58).

Un tube RMN est rempli d'une solution de (*R/S*)-1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine (80) (5 mg, 1 éq) et de l'acide (*R*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogène phosphate (58) (10,5 mg, 2,5 éq.) dans 1 mL d'un mélange 1 : 1 de CDCl₃ et de CD₃OD. Le mélange est analysé par RMN et les signaux obtenus sont comparés aux signaux du spectre de la 1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine (80) (section 9.2.1). Il y

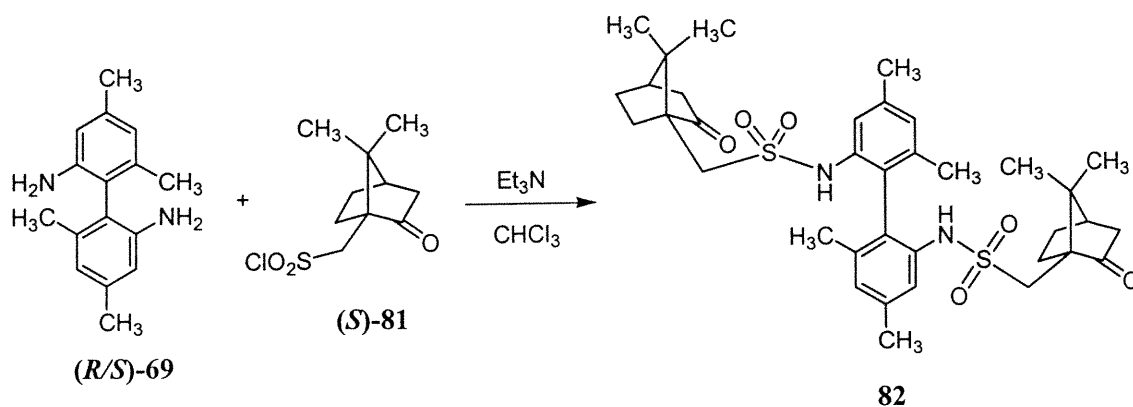
a un important dédoublement des signaux des groupements méthyles aux positions 1,1' et 3,3' du biacridine **80** ainsi que des signaux des hydrogènes aromatiques en position 9,9'.

Spectre RMN de la (R/S)-1,1',3,3'-tétraméthyl-4,4'-biacridine (80) en présence l'acide (R)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogène phosphate (58) :

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, CDCl₃, 1 : 1) δ (ppm) : {9,52, 9,43} (s, 2H), {8,05, 7,90} (m, 3H), 7,75 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 7,61-7,54 (m, 9H), 7,37 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 7,27-7,20 (m, 3H), 7,01 (m, 2H), {2,81, 2,53} (s, 6H), {1,96, 1,78} (s, 6H).

10.2. Formation de diastéréoisomères avec le (R/S)-2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69).

10.2.1. Préparation du N,N'-bis(10-(1S)-camphorsulfonyl)-2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (82).



Le (*R/S*)-2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (**69**) (1,00 g, 4,16 mmol) est dissout dans du chloroforme sous argon. Une solution de chlorure de 10-(1*S*)-camphorsulfonyle (**81**) (4,46 g, 17,8 mmol) dans le chloroforme est ajoutée à celle du diamine **69**. De la triéthylamine (2,5 mL, 17,9 mmol) est ajoutée goutte à goutte au mélange. Le mélange est agité une heure à reflux. Le mélange refroidi est lavé trois fois avec une solution d'acide chlorhydrique diluée. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée *in vacuo*. Le mélange brut est chromatographié sur gel de silice pour donner un mélange 1 : 1 des diastéréoisomères **82** (1,60 g, 57 %) qui ne peuvent être séparés par chromatographie. Le mélange diastéréomérique peut être cristallisé dans l'hexane, l'heptane ou l'isooctane. Par contre, aucune séparation physique des diastéréoisomères n'a été obtenue.

R_f (hexanes/ acétate d'éthyle 70 :30) : 0,32.

P.f. : 200 °C.

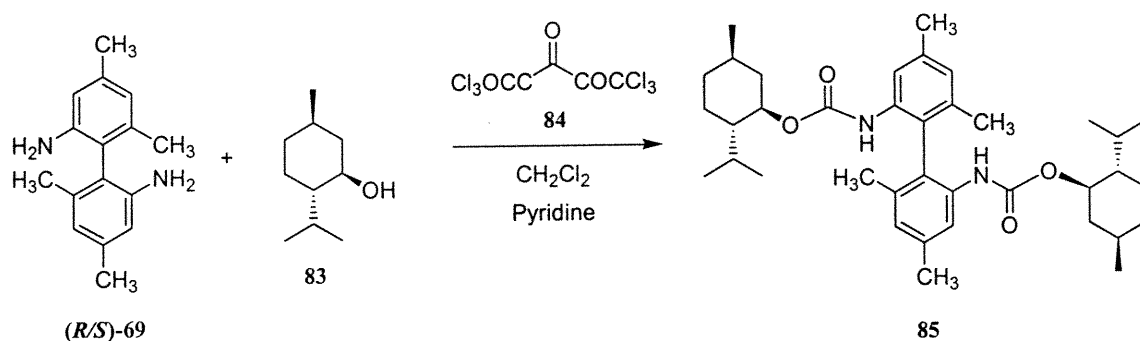
IR (KBr) (cm⁻¹) : 3351 (N-H), 2959, 857 (C-H aromatique), 1744 (C=O), 1320, 1135 (SO₂), 1037 (C-O).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : {7,49, 7,44} (s, 2H), 6,93 (s, 2H), {6,45, 6,37} (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,35 (m, 10H), 2,05 (m, 6H), 1,90 (m, 8H), 1,78 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), {1,07, 1,05} (s, 6H), {0,87, 0,85} (s, 6H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : {215,78, 215,46}, {140,29, 140,19}, {138,78, 138,63}, {136,30, 136,06}, {127,68, 127,59}, {122,09, 121,96}, {117,44, 117,37}, {59,17, 58,96}, {50,58, 50,38}, {48,79, 48,70}, {43,30, 43,16}, {27,40, 27,32}, {26,15, 25,96}, 22,08, {20,31, 20,26}, {20,15, 20,08}.

SMHR (FAB) : m/z calculé pour C₃₆H₄₉N₂O₆S₂ : 669.3032; observé 669,3013.

10.2.2. Préparation du *N,N'*-bis ((1*R*,2*S*,5*R*)-menthoxy-carbonyl)-2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (85).



Le triphosgène (**84**) (0,2501 g, 0,8428 mmol) est ajouté rapidement à un ballon contenant le L-menthol (**83**) (0,1317 g, 0,8428 mmol). Du dichlorométhane (10 mL) est ajouté au mélange qui est ensuite refroidi. La pyridine anhydre (0,1 mL, 1,264 mmol) est ajoutée goutte à goutte à ce mélange. Le mélange est agité une heure à la température ambiante. Le solvant est évaporé *in vacuo*, et un excès de pyridine (5mL) est ajouté. Le diamine **(R/S)-69** (0,1002 g, 0,4214 mmol) est ajouté au mélange qui est ensuite agité 30 minutes. De l'éther diéthylique est ajouté et la phase organique est lavée une fois avec de l'eau, puis ensuite avec une solution diluée d'hydroxyde de sodium 1M suivie d'une solution d'acide chlorhydrique diluée. La

phase organique récupérée est séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide. Le mélange brut contient exclusivement le produit désiré pur (0,4812 g, 95 %) formant une huile. Aucune résolution n'a été obtenue par chromatographie sur gel de silice. Le produit brut n'a pu être cristallisé dans aucun solvant.

Rf (hexanes/ acétate d'éthyle 80 :20) : 0,85

IR (film) (cm^{-1}) : 3407 (N-H), 2938, 769 (C-H aromatique), 2866 (C-H aliphatique), 1727 (C=O), 1202 (C-O).

RMN¹H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : {7,92, 7,91} (s, 2H), 6,89 (s, 2H), {6,09, 6,08} (s, 2H), 4,57 (m, 2H), 2,41 (s, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,88 (s, 6H), 1,78 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,29 (s, 2H), 1,10-0,73 (m, 28 H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : {154,02, 153,98}, {139,46, 139,40}, {137,67, 137,61}, {136,78, 136,74}, {126,62, 126,56}, 121,77, {118,33, 118,21}, 75,61, {47,33, 47,27}, {41,57, 41,51}, 34,62, 31,83, {26,96, 26,61}, {24,29, 24,05}, {22,44, 22,10}, {21,02, 20,94}, {20,06, 20,02}, {17,22, 16,88}.

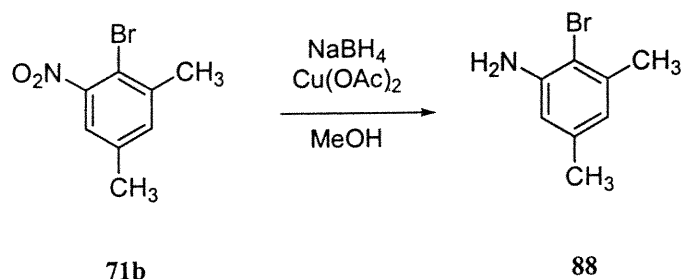
SMBR (FAB) : m/z calculé pour $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_4$: 604.9, trouvé 604.4.

Chapitre 11

Approches asymétriques pour la préparation du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle

11.1. Approche du succinimide.

11.1.1. Préparation de la 2-bromo-3,5-diméthylaniline (88)



Le 1-bromo-2,4-diméthyl-6-nitrobenzène (**71b**) (9,01 g, 39,2 mmol) est dissout dans 300 mL de méthanol. La solution est refroidit à 0 °C dans un bain de glace. Une solution aqueuse saturée d'acétate de cuivre (II) est ajoutée en excès. Le borohydrure de sodium est ajouté par petites quantités en contrôlant l'effervescence. Le mélange réactionnel est ensuite agité à la température de la pièce pendant environ 1 heure. De l'éther diéthylique et de l'eau sont ajoutés et le résidu solide est séparé du mélange par filtration. Ce résidu solide est ensuite lavé avec de l'éther diéthylique et les phases organiques sont combinées. La phase organique est lavée avec de l'eau, puis séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée, puis évaporée sous vide. Le mélange de deux produits est purifié par chromatographie flash sur silice ayant comme éluant hexanes / AcOEt 95 : 5, pour isoler une huile rosée qui cristallise avec le temps (5,28 g, 68 %).

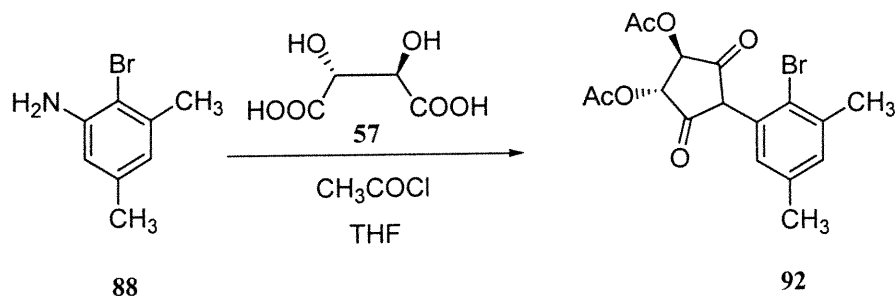
R_f (hexanes /AcOEt 90 : 10) : : 0,24.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 6,51 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz), 6,47 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz), 4,09 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 143,91, 138,26, 137,29, 121,42, 113,83, 108,97, 23,39, 20,88.

SMHR (MAB) : m/z calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrN}$: 198,9997; trouvé : 198,9995

11.1.2. Préparation de 1-(3*R*,4*R*-diacétoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-2-bromo-3,5-diméthylbenzène (92)



Dans un ballon de 25 mL sous atmosphère inerte, l'acide L-tartrique (57) (0,3789 g, 2,524 mmol) est dissout dans le chlorure d'acétyle (2,00 mL, 28,1 mmol) et le mélange est agité 1,5 heures à reflux. Le chlorure d'acétyle résiduel est évaporé sous vide et du THF anhydre (10 mL) est ajouté. La 2-bromo-3,5-diméthylaniline (88) (0,50 g, 2,51 mmol) dissoute dans 10 mL de THF sec est ajoutée goutte à goutte au mélange réactionnel. Le mélange est agité 2 heures, puis est concentré sous vide. Du chlorure d'acétyle (10,0 mL, 140 mmol) est ajouté à nouveau au mélange et le tout est amené à reflux pour 18 heures. Le mélange est refroidi et de la silice est

ajoutée. Le tout est concentré *in vacuo*. La poudre obtenue est chromatographiée en utilisant hexanes / AcOEt 70 : 30 comme éluant pour donner un solide rosé (0,1001 g, 10 %).

R_f (hexanes / AcOEt 70 : 30) : 0.34.

P.f. : 115 °C

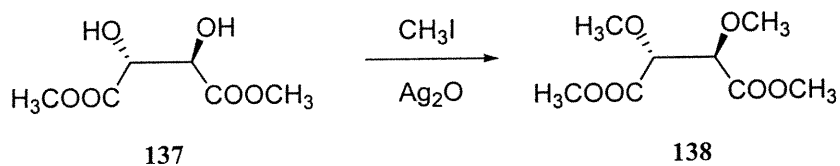
IR (film) (cm^{-1}) : 2936, 788 (C-H aromatique), 1739 (C=O), 1221 (C-O).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7,18 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,88 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 5,63 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 2,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 170,09, 169,65, 167,96, 167,67, 139,90, 138,28, 133,35, 130,08, 127,36, 120,72, 73,29, 72,23, 23,31, 20,64, 20,40, 20,36.

SMBR (FAB) m/z calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrNO}_6$: 398.2 ; trouvé 397.9

11.1.3. Préparation du *O,O*-diméthyltartrate de diméthyle (138).



Dans un ballon de 25 mL, le L-tartrate de diméthyle (**137**) (2,00 g, 11,2 mmol) est mélangé à l'iodométhane (10,0 mL, 65,7 mmol). L'oxyde d'argent (7,78 g, 33,6 mmol) est ajouté au mélange qui est amené à reflux pendant 1 heure. Le mélange refroidi est filtré et le solide est rincé avec de l'éther diéthylique (100 mL). Le filtrat est évaporé et l'huile translucide est chromatographiée sur silice avec un gradient d'hexanes et d'acétate d'éthyles variant de 80 : 20 à 60 : 40, pour isoler le O,O,-diméthyltartrate de diméthyle (1,67 g, 72 %).

R_f (hexanes / acétate d'éthyle 60 : 40) : 0.44.

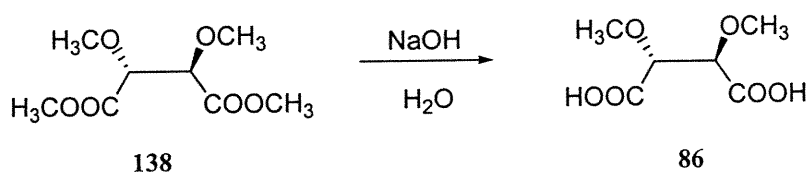
IR (film) (cm^{-1}) : 2825 (C-H), 1750 (C=O), 1263 (C-O).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4,22 (s, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,45 (s, 6H).

RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 169,44, 80,91, 59,50, 52,09.

SMHR (FAB) m/z calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_6$: 207.0869 ; trouvé 207.0859.

11.1.4. Préparation de l'acide L-O,O-diméthyltartrique (**86**)



Le O,O,-diméthyltartrate de diméthyle (**138**) (1,26 g, 6,11 mmol) est mélangé à 100 mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1M. Le mélange est amené à reflux pendant 18 heures. Le mélange refroidi est acidifié à pH 3 avec de l'acide chlorhydrique concentré. L'eau est évaporée sous vide, le solide blanc obtenu est mis

en poudre et placé dans un Soxhlet pour une extraction solide-liquide avec de l'éther diéthylique. Le solvant du ballon collecteur est évaporé pour donner l'acide **86** pur sous forme d'un solide blanc (1,0638 g, 98 %).

P.f. : 152 °C (lit. 151 °C)⁹⁰

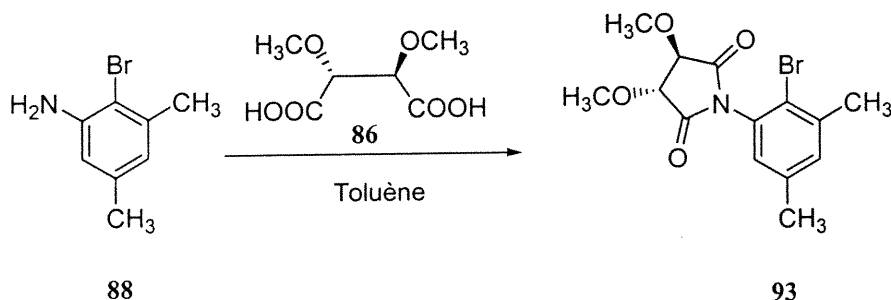
IR (film) (cm⁻¹) 3500-3100 (OH), 1717 (C=O), 1202 (C-O).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4,74 (s, 2H), 4,20 (s, 6H), 3,42 (s, 6H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 171,56, 81,04, 58,88.

SMBR (FAB) m/z 179.1 (M+1).

11.1.5. Préparation de 2-bromo-1-(3*R*,4*R*-diméthoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-3,5-diméthylbenzène (**93**)



La 2-bromo-3,5-diméthylaniline (**88**) (0,5846 g, 2,922 mmol), l'acide L-*O,O*-diméthyltartrique (**86**) (0,5258 g, 2,922 mmol) sont dissout dans le toluène (75 mL) et le mélange est chauffé à reflux pendant 4 jours avec une trappe Dean-Stark pour capter l'eau. Le mélange est refroidi, de la silice est ajoutée et le solvant est évaporé

sous vide. La poudre obtenue est déposée au sommet d'une colonne et éluée avec hexanes / acétate d'éthyle 90 : 10 pour donner le composé désiré comme un solide "off-white" (0,2780 g, 30 %).

R_f (hexanes / acétate d'éthyle 80 : 20) : 0.18.

P.f. : 102 °C.

IR (film) (cm⁻¹) : 2928, 815 (C-H aromatique), 1733 (C=O), 1123 (C-O).

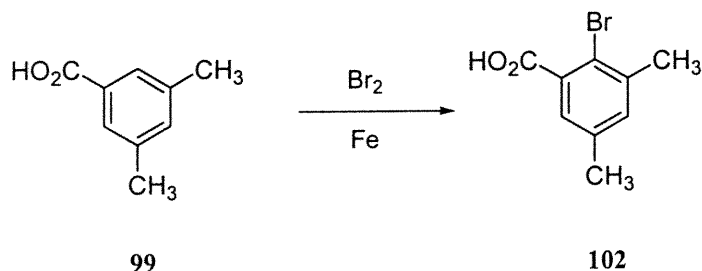
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7,17 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 4,42 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 4,36 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 3,78 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 171,50, 171,21, 140,32, 138,63, 133,60, 130,64, 127,89, 121,31, 81,90, 81,76, 60,36, 60,09, 23,80, 21,14.

SMHR (FAB) m/z calculé pour C₁₄H₁₇BrNO₄ : 342.0341 : trouvé 342.0333.

11.2. Approche oxazoline

11.2.1. Préparation de l'acide 2-bromo-3,5-diméthylbenzoïque (102).



L'acide 3,5-diméthylbenzoïque (**99**) (10,00g, 66,59 mmoles) est mélangé avec les granules de fer (0,93g, 17 mmoles), puis le mélange est refroidit à 0°C. Le brome est ajouté lentement à l'aide d'une seringue. Le mélange très visqueux est ensuite agité à la température de la pièce pour 24 heures. De l'eau et puis de l'éther diéthylique sont ajoutés au mélange. La phase organique est lavée plusieurs fois avec une solution aqueuse diluée de NaHSO₃. La phase organique récupérée est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée, puis évaporée sous vide. Le solide blanc obtenu (11,92g) contient 75,4 % du produit bromé à la position ortho, 16,5 % du produit bromé à la position para et 8,1 % de produit de départ. Le produit peut être purifié par cristallisation dans l'hexanes.

P.f. : 144 °C

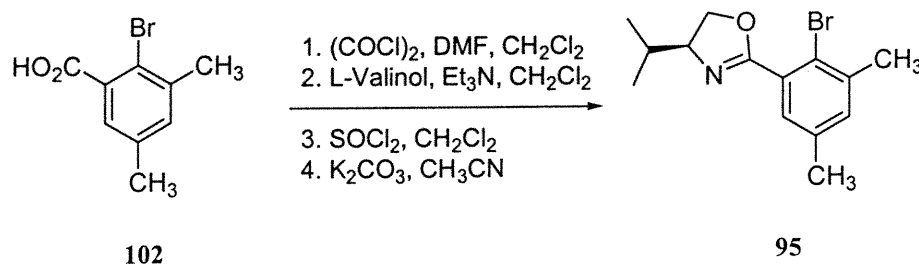
IR (film) (cm⁻¹) : 3500-3000 (OH), 1690 (C=O), 1215 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7,54 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 2,45 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 172,96, 140,25, 137,24, 135,59, 132,06, 130,25, 120,98, 24,26, 21,05.

SMHR (EI) m/z calculé pour $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_2$: 227,9786 : trouvé 227,9786 g/mol

11.2.2. Préparation de 2-(2-Bromo-3,5-diméthylphényl)-4*S*-isopropyl-4,5-dihydro-oxazole.



L'acide 2-bromo-3,5-diméthylbenzoïque (**102**) (3,71 g, 16,2 mmol) est dissout dans le dichlorométhane anhydre (50 mL) et le chlorure d'oxalyle (2,15 mL, 26,4 mmol) y est ajouté à la seringue. Quelques gouttes de N,N-diméthylformamide en quantité catalytique sont ajoutées pour initier la réaction qui est agité une heure à la température de la pièce. Le solvant est évaporé et le mélange est redissout ensuite dans 50 mL de dichlorométhane anhydre. La triéthylamine (2,8 mL, 20,2 mmol) et le L-valinol (2,00g, 19,4 mmol) sont ajoutés au mélange qui est agité pour 6 heures. De l'acétate d'éthyle est ajouté au mélange et la phase organique est extraite plusieurs fois avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est asséchée sur du sulfate de magnésium, filtrée, puis évaporée. L'huile brune obtenue est dissoute dans du dichlorométhane anhydre (50 mL) et le chlorure de thionyle (2,4 mL, 32,4 mmol) y est ajouté à la seringue. Le mélange est agité deux heures puis le solvant est évaporé sous vide. De l'acétonitrile (75 mL) est ajouté au produit obtenu et une

solution aqueuse 20 % de carbonate de potassium (100 mL) est ajouté très lentement en contrôlant l'effervescence. Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures. De l'acétate d'éthyle est ajouté au mélange refroidit et la phase organique est lavée plusieurs fois avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée, puis évaporée sous vide. L'huile obtenue de couleur brun-orangée est chromatographiée (gradient d'hexanes/ AcOEt variant de 95 : 5 à 90 :10) pour donner la bromo-oxazoline sous forme d'huile jaune (2,49 g, 52 %).

R_f (hexanes/ AcOEt 90 :10) : 0.12

IR (film) (cm^{-1}) : 2963 (C-H aromatique), 1659 (C=N), 1027 (C-O).

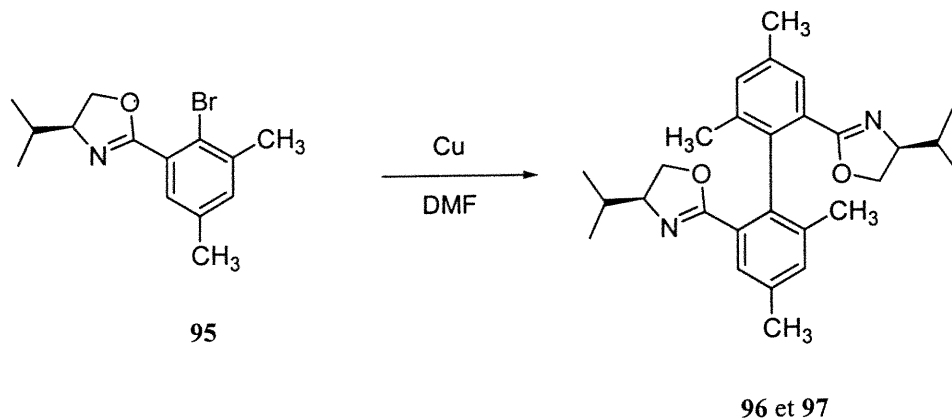
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7,23 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,90 (o, 1H), 1,05 (d, 3H), 0,99 (d, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 164,31, 139,32, 137,19, 133,69, 131,29, 129,63, 121,00, 73,22, 70,86, 33,07, 24,00, 21,00, 19,24, 18,73.

SMHR (EI) m/z calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}$ 295.0572; trouvé 295.0559.

$[\alpha]_D = -44^\circ$ (CHCl_3).

11.2.3. Couplage asymétrique d'Ullmann. Préparation des diastéréoisomères 2,2'-bis-(4*S*-isopropyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)]-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (96 et 97).



La bromo-oxazoline (95) (0,9647 g, 3,257 mmol) est dissoute dans la N,N-diméthylformamide anhydre (5mL). Le mélange est amené à reflux et le cuivre activé (1,25g) est ajouté. Après 2 heures, la réaction est complète et le ratio des diastéréoisomères générés est de 2 :1. Après 24 heures, le ratio étant toujours de 2 :1, le mélange refroidit est dilué avec de l'acétate d'éthyle et puis filtré. La phase organique est lavée plusieurs fois avec une solution aqueuse diluée d'hydroxyde d'ammonium, jusqu'à ce que la phase aqueuse ne soit plus bleue. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée, puis évaporée sous vide. Le mélange est purifié par chromatographie flash sur silice (gradient d'hexanes/ AcOEt variant de 95 : 5 à 70 :30) pour isoler les deux diastéréoisomères (44%). Diastéréoisomère (*S*)-96 (0,2183 g, 31%) et diastéréoisomère (*R*)-97 (0,0884g, 13%)

Diastéréoisomère (S)-96 :

La configuration absolue attribuée au centre biphényle est *S* par référence à celle attribuée au diamine (*S*)-69 (voir section 11.2.6) obtenu à partir du composé 96. La pureté diastéréomérique de 93 % d.e. a été déterminée par RMN¹H.

R_f (hexanes/AcOEt 80 :20) : 0.25.

IR (film) (cm⁻¹) : 2963 (C-H aromatique), 1652 (C=N), 1195 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7,53 (s, 2H), 7,11 (s, 2H), 3,95 (t, 2H, J = 9,4 Hz), 3,78 (q, 2H, J = 7,7 Hz, 1,2 Hz), 3,68 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 2,36 (s, 6H), 1,89 (s, 6H), 1,59 (o, 2H, J = 6,7 Hz), 0,82 (d, 6H, J = 6,7 Hz), 0,76 (d, 6H, J = 6,7 Hz)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 164,89, 137,38, 137,11, 136,38, 132,86, 128,17, 127,83, 72,63, 70,33, 33,12, 21,30, 20,56, 19,13, 18,54.

SMHR (FAB) m/z calculé pour C₂₈H₃₇N₂O₂ : 433.2855; trouvé 433.2864.

[α]_D = 18°(CHCl₃).

Diastéréoisomère (R)-97 :

La configuration absolue attribuée au centre biphényle est *R* par référence à celle attribuée au diamine (*R*)-69 (voir section 11.2.6) obtenu à partir du composé 97. La pureté diastéréomérique de 80 % d.e. a été déterminée par RMN¹H.

R_f (hexanes/AcOEt 80 :20) : 0.15.

IR (film) (cm⁻¹) 2964 (C-H aromatique), 1659 (C=N), 1185 (C-O).

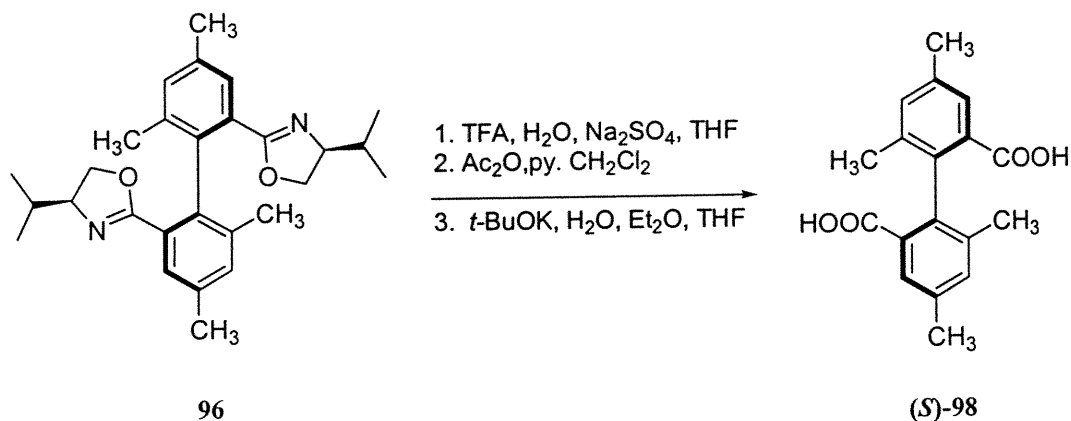
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7,45 (s, 2H), 7,12 (s, 2H), 4,01 (t, 2H, $J = 8,2$ Hz), 3,82 (q, 2H), 3,64 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz), 2,36 (s, 6H), 1,94 (s, 6H), 1,53 (o, 2H, $J = 6,6$ Hz), 0,73 (m, 12H)

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 164,98, 137,60, 137,06, 136,58, 132,73, 128,27, 127,58, 72,64, 70,34, 33,95, 21,31, 20,61, 18,99, 18,41.

SMHR (FAB) m/z calculé pour $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$: 433.2855; trouvé 433.2864

$[\alpha]_{\text{D}} = -82^\circ$ (CHCl_3) :

11.2.4. Préparation de l'acide 4,4',6,6'-tétraméthylbiphényl-2,2'-dicarboxylique (98) énantiomériquement enrichi.



Le diastéréoisomère **96** (4,01 g, 9,27 mmol, 93 % d.e.) est dissout dans le THF (200 mL). L'acide trifluoroacétique (14,3 mL, 0,185 mol) et l'eau distillée (8,5 mL, 0,463 moles) sont ajoutés, suivis du sulfate de sodium (83 g, 0,695 mol). Le mélange hétérogène est agité à la température de la pièce pendant 18 heures. Du sulfate de

sodium est ajouté (83 g, 0,463 mol) et le mélange est agité quelques minutes. Le mélange est filtré et le filtrat est évaporé sous vide. L'huile obtenue est dissoute dans le dichlorométhane (200 mL). L'anhydride acétique (17,5 mL, 0,185 mol) et la pyridine (15 mL, 0,185 moles) sont ajoutés au mélange qui est ensuite agité 2 jours à la température de la pièce. Le mélange est extrait avec une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, suivi d'une solution aqueuse diluée d'hydroxyde de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide. Le produit obtenu est dissout dans le THF (150 mL) et ajouté lentement à une solution de *t*-butoxyde de potassium (15,65 g, 0,139 mmol) et d'eau distillée (1,67 mL, 92,7 mmol) dans l'éther diéthylique refroidie à 0°C. Le mélange est agité pendant 24 heures à la température de la pièce. De l'eau est ajoutée au mélange et la phase organique est lavée plusieurs fois avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1M. Les phases aqueuses sont acidifiées avec de l'acide chlorhydrique concentré et sont ensuite extraites plusieurs fois avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques récupérées sont séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées, puis évaporées sous vide pour donner le composé diacide (*S*)-**98** pur énantiométrique (2,55 g, 92 %, 93 % ee).

R_f (hexanes/ AcOEt 50 :50) : 0.10

P.f. : 222 °C

IR (film) (cm⁻¹) : 3660-3080 (OH), 1701 (C=O), 1191 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 7,60 (s, 2H), 7,26 (s, 2H), 2,39 (s, 6H), 1,85 (s, 6H)

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 170,34, 138,47, 136,89, 136,55, 134,24, 130,58, 128,17, 20,07, 19,23.

SMHR (MAB) m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 298.1205 ; trouvé 298.1219.

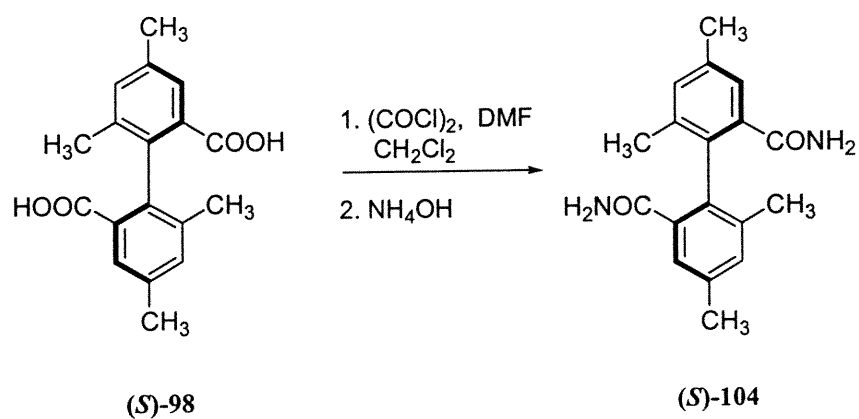
$[\alpha]_{\text{D}} = +10^\circ$ (MeOH).

Le diacide (*R*)-**98** (1,75 g, 91 %, 80 % ee) est préparé de la même façon à partir du diastéréoisomère **97** (2.80 g, 6,47 mmol, 80 % d.e.). Les données spectrales du produit obtenu sont identiques à celles décrites ci-dessus.

P.f. : 220 °C

$[\alpha]_{\text{D}} = -5^\circ$ (MeOH).

11.2.5. Préparation du 4,4',6,6'-tétraméthylbiphényl-2,2'-dicarbamide (**104**) énantiomériquement enrichi.



Le diacide (**S**)-**98** (0,7031 g, 2,357 mmol, 93 % ee) est dissout dans du dichlorométhane anhydre (150 mL). Le chlorure d'oxalyle (1,03 mL, 11,8 mmol) est ajouté suivi de quelques gouttes de DMF. Le mélange est agité 2 heures à la température de la pièce. Le mélange est refroidi à 0 °C et de l'hydroxyde d'ammonium (2 mL) est ajouté goutte à goutte puis en excès. Du méthanol (50 mL) est ajouté ainsi que de la silice. Les solvants sont évaporés sous vide et le résidu obtenu est déposé sur une colonne et chromatographié avec un gradient hexanes et d'acétate d'éthyle variant de 50 :50 à 0 :100. Le diamide est obtenu sous forme d'un solide blanc (0,5000 g, 72 %).

R_f (hexanes /AcOEt 20 :80) : 0.21

P.f. : 248 °C

IR (KBr) (cm⁻¹) : 3381, 3165 (NH₂), 1655 (C=O), 1413 (C-N)

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 7,20 (s, 4H), 2,37 (s, 6H), 1,88 (s, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 174,94, 137,62, 136,87, 136,71, 134,02, 132,78, 125,54, 20,05, 19,19.

SMHR (MAB) m/z calculé pour C₁₈H₂₀N₂O₂ : 296.1525; trouvé 296.1522.

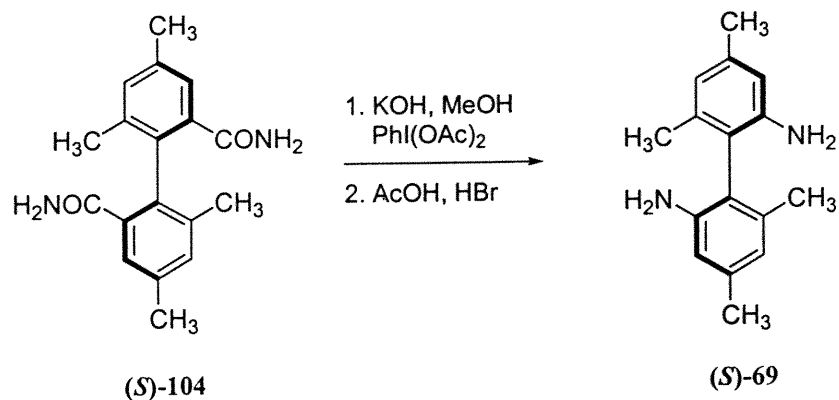
[α]_D = + 11° (MeOH).

Le diamide (**R**)-**104** (0,62 g, 64 %, 80 % ee) est préparé de la même façon à partir du diacide (**R**)-**98** (0,97 g, 3,3 mmol, 80 % ee). Les données spectrales du produit obtenu sont identiques à celles décrites ci-dessus.

P.f. 247 °C

[α]_D = -14° (MeOH).

11.2.6. Préparation du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle (69) énantiomériquement enrichi.



Le diamide **(S)-104** (1,38 g, 4,66 mmoles) est dissout dans le méthanol (150 mL) et la solution est refroidie à 0°C. L'hydroxyde de potassium (1,31 g, 23,3 mmoles) est ajouté au mélange qui est agité 15 minutes à 0°C. Le diacétate de d'iodobenzène (3,75 g, 11,6 mmoles) est ajouté au mélange qui est agité 2 heures à la température de la pièce. La réaction est suivie par CCM. Du chloroforme est ajouté ainsi que de l'eau et la phase organique est lavée plusieurs fois avec de l'eau. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée, puis évaporée sous vide. L'huile obtenue est chromatographiée sur silice en utilisant hexanes / AcOEt 70 : 30 comme éluant pour isoler le dicarbamate **(S)-105**. (R_f , (hexanes/AcOEt 70 : 30) : 0,55). Le dicarbamate est dissout dans l'acide acétique contenant 30 % d'acide bromidrique. Le mélange est chauffé à 60 °C pendant 3 heures. Le mélange refroidi est versé dans 100 mL d'eau froide. Le mélange est basifié avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1M. Du chloroforme est ajouté et la phase

organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis évaporée pour donner le diamine (**S**)-69 presque pur (0,36 g, 32 %). Le composé (**S**)-69 possède les mêmes propriétés physiques et spectrales que celui préparé de façon racémique (voir chapitre 9, section 9.1.5)

$[\alpha_D] = -39^\circ$ (CHCl₃).

Le diamine (**R**)-69 (0,4473 g, 70 %) est obtenu en suivant le même protocole à partir du diamide (**R**)-104 (0,79 g, 2,7 mmol. %). Le composé (**R**)-69 possède les mêmes propriétés physiques et spectrales que celui préparé de façon racémique (voir chapitre 9, section 9.1.5)

$[\alpha_D] = +33^\circ$ (CHCl₃).

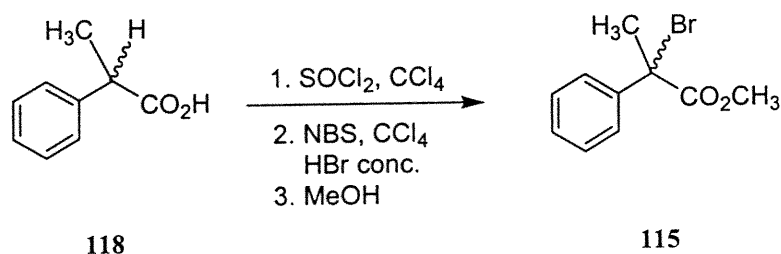
La pureté énantiomérique des composés (**R**)-69 et (**S**)-69 isolés a été déterminée par HPLC sur colonne chirale Chiralcel® OD en phase normale en utilisant hexanes / 2-propanol 90 : 10 comme éluant. Le débit d'éluion est fixe à 1mL/min et la détection des composés est faite à 254 nm. Le composé (**S**)-69 (93 % ee) a un temps de rétention de 9,34 min, et que l'atropisomère (**R**)-69 (80 % ee) a un temps de rétention de 10,80 min.

Chapitre 12

Synthèse d'halogénures tertiaires et leurs réductions photocatalytiques

12.1. Synthèse de composés halogénés tertiaires.

12.1.1. Préparation du 2-bromo-2- phénylpropanoate de méthyle (115).¹²²



L'acide 2-phénylpropionique (118) (0,5010 g, 3,336 mmol) est dissout dans 1 mL de tétrachlorure de carbone anhydre. Le chlorure de thionyle (0,96 mL, 13,2 mmol) est ajouté à la seringue et le mélange est chauffé à reflux pendant 30 minutes. Le mélange est refroidi à la température ambiante et une solution de N-bromosuccinimide (0,8811 g, 5,004 mmol) dans 1,5 mL de tétrachlorure de carbone est ajoutée. Deux gouttes d'acide hydrobromique concentré sont ajoutées et le mélange est chauffé à reflux pour une heure. Du N-bromosuccinimide additionnel (0,2961 g, 1,668 mmol) est ajouté pour compléter la réaction qui est agitée à reflux pour un autre 30 minutes. Le mélange refroidi est ajouté à du chloroforme et de l'eau. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Du méthanol est ajouté et le mélange est agité pendant 15 minutes. Du chloroforme ainsi qu'une solution saturée de bicarbonate de sodium sont ajoutés à la solution

méthanolique. La phase organique récupérée est séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le produit brut est distillé sous vide pour donner une huile incolore. (0,3774 g, 47 %).

Rf (hexanes /acétate d'éthyle 95 : 5) : 0,50

P.éb. : 122°C à 0,5 mm de Hg (lit. 74-79°C à 0.02 mm de Hg)¹³⁶

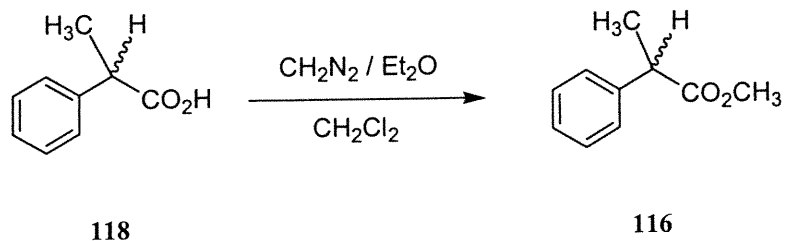
IR (film) (cm⁻¹) 2955, 701 (C-H aromatique), 1731 (C=O), 1261 (C-O), 465 (C-Br).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.57 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 2,33(s, 6H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 171.43, 141.02, 128.38, 126.72, 61.71, 53.56, 31.31.

SMBR (FAB) m/z : 242,9 (M+1).

12.1.2. Préparation de l'ester 2- phénylpropanoate de méthyle (116).¹³⁷



L'acide 2-phénylpropionique (**118**) (50,0 mg, 0,333 mmol) est dissout dans 2mL de dichlorométhane. Le mélange est refroidi à 0°C, 2mL d'une solution de diazométhane (en excès) dans de l'éther diéthylique sont ajoutés à 0°C et le mélange est agité 15 minutes. L'excès de diazométhane est laissé évaporer jusqu'à ce que la solution devienne incolore. Le solvant est évaporé sous vide pour donner l'ester pur sous forme d'huile incolore (54 mg, 99%).

Rf (hexanes /acétate d'éthyle 95 : 5) : 0,50

P.éb. : 100°C à 1 mm de Hg (littérature : 100°C à 12 Torr)¹³⁸

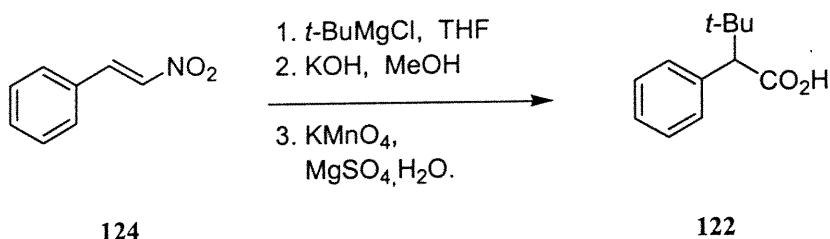
IR (film) (cm⁻¹) : 2964, 700 (C-H aromatique), 2871 (C-H aliphatique), 1727 (C=O), 1160 (C-O).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7,37-7,26 (m, 5H), 3,74 (q, 1H, J = 7,2 Hz), 3,66 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 174,89, 140,55, 128,61, 127,43, 127,10, 51,89, 45,36, 18,56.

12.1.3. Synthèse du 2-bromo-2-phényl-3,3-diméthylbutanoate de méthyle.

12.1.3.1. Préparation de l'acide 2-phényl-3,3-diméthylbutyrique (122).



Le *trans*- β -nitrostyrène (124) (0,3000 g, 2,011 mmol) est dissout dans 25 mL de THF anhydre. Le mélange est refroidi à -78 °C et le chlorure de *t*-butylmagnésium (5,00 mL, 10,1 mmol) est ajouté à la seringue. Le mélange est agité 15 minutes à cette température, puis ensuite, 15 minutes à 0°C. Cette solution est ajoutée goutte à goutte à une solution méthanolique (25 mL) d'hydroxyde de potassium (0,22 g, 4,0 mmol) refroidie à 0 °C. Le mélange est agité 30 minutes à 0°C, puis une solution aqueuse (50 mL) de permanganate de potassium (0,6321 g, 4,022 mmol) et de sulfate de magnésium (0,4814 g, 4,022 mmol) est ajoutés goutte à goutte pour maintenir la température de la réaction à 0°C. À la fin de l'ajout de la solution aqueuse, le mélange visqueux est agité une heure à la température de la pièce. Un mélange d'acétate d'éthyle et d'hydroxyde de sodium 1M aqueux est ajouté et le tout est filtré. Le solide est rincé avec de l'acétate d'éthyle et avec la solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1M. Du filtrat obtenu, les phases sont séparées et la phase organique est extraite plusieurs fois avec la solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium. Les phases

aqueuses réunies sont acidifiées avec de l'acide chlorhydrique concentré puis extraites avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide. L'acide est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant = chloroforme/ méthanol 98 : 2) pour donner une huile qui cristallise en solide blanc (0,1112 g, 29 %) après environ une heure.

Rf (chloroforme / méthanol 98 : 2) : 0,39.

Pf. : 102 °C (litt. 105 °C)¹³⁹

IR (KBr) (cm⁻¹) : 3443-3005 (O-H), 2959, 692 (C-H aromatique), 2861 (CH aliphatique), 1702 (C=O), 1243 (C-O).

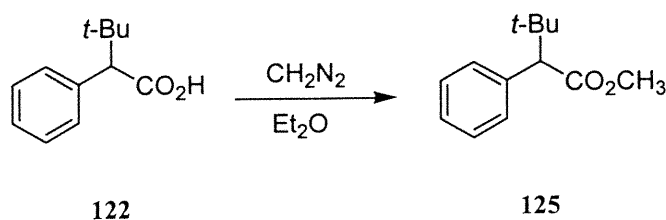
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7,42 (m, 2H), 7,31 (m, 3H), 3,47 (s, 1H), 1,04 (s, 6H)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 179,54, 136,20, 130,42, 128,28, 127,69, 62,11, 34,71, 28,20.

SMHR (MAB) m/z calculé pour C₁₂H₁₆O₂ : 192,2583, trouvé 192,1148.

12.1.3.2. Préparation de l'ester 2-phényl-3,3-diméthylbutanoate de méthyle

(15).¹³⁵



L'acide **122** (0,68 g, 3,5 mmol) est dissout dans 150 mL d'éther diéthylique. Un excès de diazométhane est ajouté et le mélange est agité une heure à la température ambiante ou jusqu'à ce que la solution redevienne incolore. Du gel de silice est ajouté au mélange et le solvant est évaporé sous vide. L'ester est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner une huile translucide (0,5515 g, 76 %).

Rf (hexanes / acétate d'éthyle 90 : 10) : 0,75

P. éb. : 120 °C à 0,5 mm de Hg (120°C à 3 torr)¹²⁷

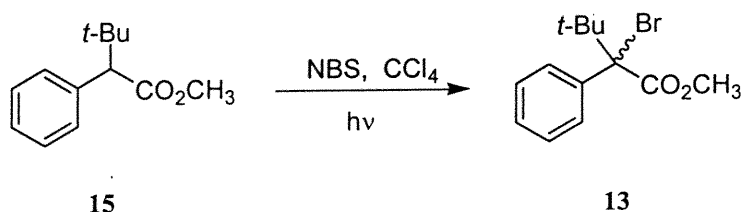
IR (film) (cm⁻¹) : 2959, 744 (C-H aromatique), 1733 (C=O), 1151 (C-O).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7,42 (m, 2H), 7,31 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,46 (s, 1H), 1,01 (s, 9H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 174,05, 136,60, 130,37, 128,23, 127,53, 61,84, 51,78, 34,89, 28,18.

12.1.3.3. Préparation du 2-bromo-2-phényl-3,3-diméthylbutanoate

de méthyle (13).¹²⁷



Le 2-phényl-3,3-diméthylbutanoate de méthyle (**15**) (0,5125 g, 2,48 mmol) est dissout dans le tétrachlorure de carbone (25 mL) dégazé avec de l'argon. Le N-bromosuccinimide (1,33 g, 7,45 mmol) est ajouté au mélange qui est irradié avec une lampe solaire Hanovia de 450 W pendant 18 heures. Le mélange est ensuite refroidi à 0 °C, puis filtré sous vide. Le solide est lavé avec du tétrachlorure de carbone froid. Les filtrats réunis sont évaporés pour donner une huile jaunâtre qui sera purifiée par chromatographie flash (éluant hexanes /AcOEt 90 : 10). Le produit de départ est éliminé par distillation. Le produit désiré est obtenu par distillation sous vide sous forme d'huile incolore (0,3656 g, 52 %).

Rf (hexanes / acétate d'éthyle 90 : 10) : 0,75

P.éb. : 145 °C à 0,5 mm de Hg). (litt. 145-147 °C à 3 torr)¹²⁷

IR (film) (cm⁻¹) 2979,702 (C-H aromatiques) : 1743 (C=O), 1222 (C-O),
486 (C-Br)

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,21 (s, 9H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 170,76, 137,53, 128,35, 127,79, 126,92, 57,98, 52,62, 40,59, 27,53.

SMBR (MAB) m/z calculé pour C₁₃H₁₇BrO₂ : 285,2; trouvé 285,0.

12.2. Développement de la méthodologie de photoréduction.

Sur la base des résultats obtenus par Guy Boisvert,²⁶ nous avons fixé tout d'abord les conditions réactionnelles comme suit. La concentration du substrat halogéné a été fixée à 10⁻¹M et la concentration du catalyseur 10⁻² M soit un ratio de 10 moles % par rapport au substrat.

12.2.1. Description du montage utilisé pour les irradiations.

Dans des tubes de pyrex de 4 mL, les mélanges réactionnels ont été dégazés avant d'être irradiés dans le montage reproduit à la figure 12.1. Le réacteur photochimique de type Rayonet contient 16 tubes fluorescents de 8 watts chacun dont l'irradiation est centrée à 300 ou 350 nm. Les tubes fluorescents sont de type Rayonet RPR-3000 (centrées à 300 nm) ou RPR-3500 (centrées à 350 nm) et sont commercialisés par la compagnie Southern New England Ultraviolet Compagny.

Les tubes de pyrex contenant les échantillons à irradier sont déposés sur un carrousel pour que chaque échantillon soit à la même distance des tubes fluorescents et qu'ils aient en moyenne la même irradiation. La fréquence de révolution du carrousel est de 5 tour par minutes.

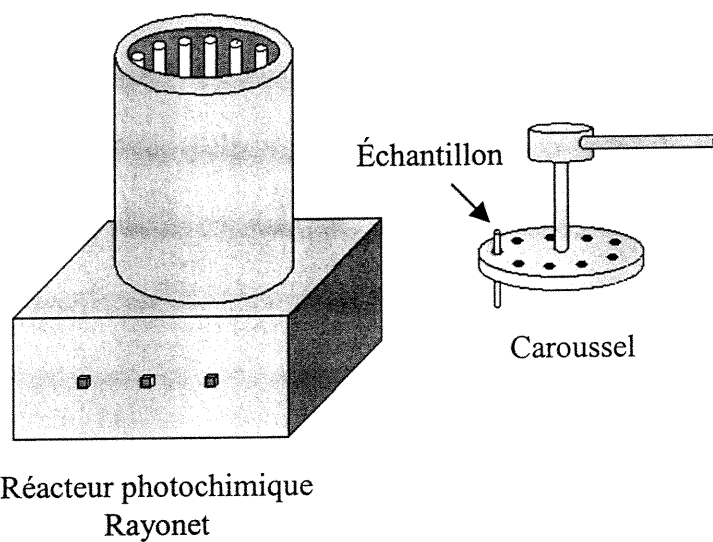
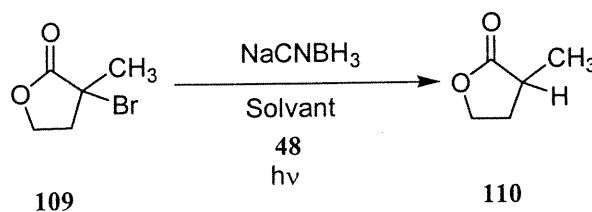


Figure 12.1. Montage pour les réactions de photoréduction

12.2.2. Photoréduction de composés halogénés tertiaires.

12.2.2.1. Photoréduction de la 2-bromo-2-méthylbutyrolactone (109)



Avant d'effectuer les photoréductions, nous avons effectué des réactions de contrôle. Une première consiste à mettre tous les réactifs ensemble sans irradiation. Donc, dans 15 mL de DMF dégazée, le 2-bromo-2-méthylbutyrolatone (0,15 mL, 1,3 mmol) est dissout, ainsi que le cyanoborohydrure de sodium (0,39 g, 6,4 mmol) et le photocatalyseur **48** (0,052 g, 0,13 mmol). Le mélange est laissé dans le noir pendant 18 heures. Le mélange est versé dans de l'éther diéthylique et de la saumure. La phase organique est lavée plusieurs fois avec de la saumure puis est ensuite séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le mélange est analysé par RMN¹H pour déterminer si le produit de réduction a été généré.

Spectre RMN¹H du produit de départ, la 2-bromo-2-méthylbutyrolatone (109):

RMN¹H (300 MHz, CD₃COCD₃) δ (ppm) : 4,50 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,93 (s, 3H).

Spectre RMN¹H du produit de réduction : la 2-méthylbutyrolatone (110).

RMN¹H (300 MHz, CD₃COCD₃) δ (ppm) : 4,27 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,17 (d, 3H, J = 7,8 Hz).

Une autre réaction de contrôle nous a permis de minimiser la réaction compétitive de réduction photochimique de l'halogénure par le cyanoborohydrure de sodium en absence de photocatalyseur. Une quantité variable de cyanoborohydrure de sodium (1 à 5 éq) est ajoutée à une solution de DMF (3 mL) dégazée contenant l'halogénure (0,018 mL, 0,16 mmol) dans un tube de pyrex de 4 mL. Le tout est irradié pendant 2 heures en utilisant le montage décrit à la section 12.2.1. Le mélange est versé dans un mélange de saumure et d'éther diéthylique distillé. La phase organique est lavée plusieurs fois avec la solution de saumure, puis séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Le mélange est analysé par RMN¹H pour déterminer la quantité de produit de photoréduction. La présence de ce dernier est déterminé par le signal à 4,1 ppm.

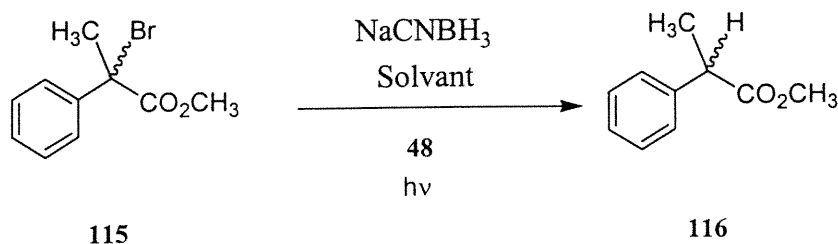
La réaction de photoréduction, mais cette fois en présence du catalyseur racémique, a été effectuée de la même façon que décrit précédemment avec deux équivalents de cyanoborohydrure de sodium (20,1 mg, 0,16 mmol). Le catalyseur (6,6 mg, 0,016 mmol) est ajouté au mélange juste avant l'irradiation du mélange. Les échantillons ont été isolés comme décrit précédemment et le pourcentage de conversion de la réaction a été déterminé à chaque heure. Après 2 heures la réaction était complète à 87 % et après 4 heures, elle était entièrement complète. Pour éviter une contamination du mélange et pouvoir obtenir un bon résultat d'analyse par HPLC, le mélange réactionnel est filtré directement sur silice sans extraction pour éliminer les sels inorganiques. La solution obtenue est directement injectée sur la colonne chirale en phase normale du HPLC pour déterminer les temps de rétention de chaque

énantiomères. Temps de rétention : 13,78 min et 14,74 min, 1,5 mL/min, éluant : hexanes/ isopropanol, 99 :1, sur une colonne chirale OD Chiralcel® en phase normale.

Un mélange réactionnel contenant les mêmes quantités de réactifs que décrit plus haut, mais ne contenant que l'énantiomère (*R*) du photocatalyseur **48** a été irradié pendant 4 heures et isolé par filtration sur silice. La solution résultante est analysée par HPLC pour déterminer que le produit de réduction est obtenu dans un ratio énantiomérique de 1 : 1. D'autres solvants tels que le CH₃CN et la N-méthylpyrrolidone ont également été essayés, mais les ratios énantiomériques obtenus sont toujours de 1 : 1.

Une réaction de contrôle a été effectuée pour déterminer si le photocatalyseur (*R*)-**48** se racémisait pendant la réaction de photoréduction. Le photocatalyseur **48** pur a été isolé du mélange réactionnel précédent par extraction et chromatographie flash. L'analyse par HPLC sur colonne chirale en phase inverse démontre que le photocatalyseur a maintenu sa pureté énantiomérique. Les données chromatographiques sont comparées à celles décrites à la section 8.2.3.

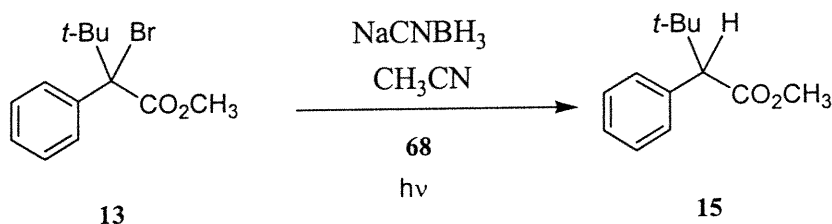
12.2.2.2. Photoréduction du 2-bromo-2- phénylpropanoate de méthyle (115)



Le bromo ester **115** (35 mg, 1,4 mmol) est dissout dans l'acétonitrile ou la DMF dégazée (3 mL). Le cyanoborohydrure de sodium (18 mg, 2,9 mmol) ainsi que le photocatalyseur **48** racémique (6 mg, 0,014 mmol) sont ajoutés et le mélange est irradié pendant 5 heures. Le mélange est filtré sur silice pour être analysé par HPLC sur une colonne chirale en phase normale. Ce même mélange est incorporé à une solution d'éther diéthylique et de saumure, puis la phase organique est lavée plusieurs fois avec de la saumure. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le mélange brut est analysé par RMN¹H pour confirmer que la réaction est bien complète. Le mélange peut être purifié par chromatographie sur silice en utilisant un mélange hexanes/acétate d'éthyle 95 :5 pour donner une huile incolore (10,8 mg, 46 %), dont les données physiques et spectrales sont identiques à celles décrites à la section 12.1.2.

Un échantillon contenant les mêmes réactifs, mais seulement l'énantiomère (*S*) du photocatalyseur **48** est irradié pendant 5 heures et les produits sont isolés comme décrit ci-dessus. Le produit isolé est analysé par HPLC sur une colonne chirale en phase normale pour déterminer que le ratio énantiomérique est de 1 :1. Les temps de rétention sur la colonne chirale OD Chiralcel® en phase normale sont : 30,94 min et 35,76 min, 0,5 mL/min, éluant : hexanes.

12.2.2.3. Photoréduction de l'ester 2-bromo-2-phényl-3,3-diméthylbutanoate de méthyle (13).



La réaction de contrôle qui suit nous a permis de déterminer le rendement de photoréduction non-catalytique après deux heures d'irradiation. Une solution d'acétonitrile dégazée (3mL) contenant le bromo ester (29 mg, 0,10 mmol) et le cyanoborohydrure de sodium (13 mg, 0,20 mmol) est irradiée dans le réacteur photochimique pendant deux heures. De l'éther diéthylique est ajouté au mélange réactionnel. La phase organique est lavée plusieurs fois avec une solution de saumure. Elle est ensuite séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le pourcentage de conversion est déterminé par RMN¹H par le ratio de l'intégration du signal à 3,66 ppm sur la somme des intégrales des signaux à 3,66 et 3,75 ppm. Après deux heures d'irradiation, la réaction est complète à 16 %.

Un autre échantillon contenant les mêmes réactifs mais cette fois avec le photocatalyseur 1,1',3,3',10,10'-hexaméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine (68) est irradié en même temps que l'échantillon précédent pendant deux heures. Le même type d'isolement permet de déterminer que la réaction en présence du photocatalyseur est complète après deux heures. Le produit est purifié par

chromatographie sur gel de silice 13 mg (63 %), et est ensuite analysé par HPLC sur colonne chirale en phase normale pour déterminer les temps de rétention des deux énantiomères qui sont : 5,02 min et 6,60 min, 0,75 mL/min, éluant : hexanes / isopropanol 99 : 1.

Le même type d'échantillon contenant cette fois le photocatalyseur (*R*)-68 est irradié pendant 4 heures, pour être certain que la réaction soit complète. L'isolation et la purification par chromatographie flash donne une huile incolore (15,5 mg, 75 %) qui est analysée par HPLC sur colonne chirale. Le produit obtenu se retrouve dans un ratio de 1 : 1 des énantiomères.

Références

- 1- Greene F.D.; Stein H.P.; Chu C.-C.; Vane F.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2080-2081.
- 2- Engel P.S. *Chem. Rev.*, **1980**, *80*, 99..
- 3- Kuivila H.G.; Menapace L.W.; Warner C.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3584-3586.
- 4- Curran D.P. *Synlett* **1991**, 63-72.
- 5- Turro N.J.; Ramamurthy V.; Cherry W.; Farneth W. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 125-145.
- 6- Freed K.F. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 74-80.
- 7- Sonnet P.E. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 557-604.
- 8- Eaton P.E. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 50-57.
- 9- Albini A. *Synthesis* **1981**, 249-264.
- 10- Mattay J. *Synthesis* **1989**, 233-252.
- 11- Weller A.Z. *Phys. Chem. Neue Folge.* **1982**, *113*, 93.
- 12- Armstrong R.W.; Beau J.-M.; Cheon S.H.; Christ W.J.; Fujioka H.; Ham W.H.; Hawkins L.D.; Jin H.; Kang S.H.; Kishi Y.; Martinelli M.J.; McWhorter W.W.;

- Mizuno M.; Nakata M.; Stutz A.E.; Talamas F.X.; Taniguchi M.; Tino J.A.; Ueda K.; Uenishi J.; White J.B.; Yonaga M. *J.Am.Chem.Soc.* **1989**, *111*, 7525-7530.
- 13- Bulliard M.; Zeitz H.-G.; Giese B. *Synlett* **1991**, 423-425.
- 14- Giese B.; Bulliard M.; Zeitz H.-G. *Synlett* **1991**, 427.
- 15- Blumenstein M.; Schwarzkopf K.; Metzger J.O. *Ang. Chem. Int. Ed. Eng.* **1997**, *36*, 235-236.
- 16- Guindon Y.; Yoakim C.; Lemieux R.; Boisvert L.; Delorme D.; Lavallée J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2845-2848.
- 17- Murakata M.; Tsutsui H.; Hoshino O. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1995**, 481-482.
- 18- Nanni D.; Curran D.P. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 2417-2422.
- 19- Schwarzkopf K.; Blumenstein M.; Hayen A.; Metzger J.O. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 177-181.
- 20- Griller D.; Ingold K.U. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 13-19.
- 21- Chinchilla R.; Najera C.; Yus M.; Heumann A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *1*, 851-854.
- 22- Guindon Y.; Rancourt J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6554-6565.
- 23- Corey E.J.; Suggs J.W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2554-2555.

- 24- Ishikawa M.; Fukuzumi S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8864-8870.
- 25- Boisvert G.; Giasson R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6587-6590.
- 26- Boisvert G. *Mémoire de Maitrise, Département de Chimie, Université de Montréal.*; **1994**.
- 27- Barltrop J.A.; Bradbury D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5085-5086.
- 28- Peacocke A.R. *Heterocyclic compounds : The Acridines*; Interscience, New York, **1973**.
- 29- Acheson R.M. *The Chemistry of heterocyclic compounds, The Acridines*; Interscience, New York, **1956**.
- 30- Salez H.; Wardani A.; Demeunynck M.; Tatibouet A.; Lhomme J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1271-1274.
- 31- Tatibouet A.; Demeunynck M.; Andraud C.; Collet A.; Lhomme J. *Chem. Comm.* **1999**, 161-162.
- 32- Alarco P.-J. and Giasson R. résultats non-publiés.
- 33- Iyoda M.; Otsuka H.; Sato K.; Nisato N.; Oda M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 80-87.
- 34- Lauter U.; Meyer W.H.; Wedger G. *Macromolecules* **1997**, *30*, 2092-2101.
- 35- Parakka J.P.; Jeevarajan J.A.; Jeevarajan A.S.; Kispert L.D.; Cava M.P. *Adv. Materials* **1996**, *8*, 54-59.

- 36- Rioux E. and Giasson R. résultats non-publiés
- 37- Bols M. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1993**, 791-792.
- 38- Ding K.; Wang Y.; Zhang L.; Wu Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1005-1010.
- 39- Feringa B.; Wynberg H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2547-2557.
- 40- Noji M.; Nakajima M.; Koga K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7983-7984.
- 41- Hovorka M.; Zavada J. *OPPI Briefs* **1991**, *23*, 200-203.
- 42- Hoye T.R.; Chen M.; Mi L.; Priest O.P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8747-8750.
- 43- Dewar M.J.S.; Nakaya T. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7134-7135.
- 44- Wheeler L.; Liddle L.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1910**, *43*, 441-444.
- 45- Mugnier Y.; Laviron E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978**, *1*, 39-42.
- 46- Mugnier Y.; Laviron E. *J. Heterocyclic Chem.* **1977**, *14*, 351-352.
- 47- Meisenheimer J.; Horing M. *Ber.* **1927**, 1425-1431.
- 48- Howard J.C. *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, **1963**, 42-44.
- 49- Perrin D.D. dans "*Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution*"; Butterworth and Co, Toronto, **1965**.
- 50- Kanoh S.; Goka S.; Murose N.; Kubo H.; Kondo M.; Sugino T.; Motoi M.; Suda H. *Polymer J.* **1987**, *19*, 1047-1065.

- 51- Clive D.L.J.; Angoh A.G.; Bennett S.M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1339-1342.
- 52- Doyle M.P.; Siegfried B.; Dellaria J.F.jr *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2426-2430.
- 53- Genies E.M.; Boyle A.; Lapkowski M.; Tsintavis C. *Synth. Met.* **1990**, *36*, 139-182.
- 54- Ullmann F.; Frenzel L. *Ber.* **1905**, *38*, 725-729.
- 55- Rule H.G.; Smith F.R. *J. Chem. Soc.* **1937**, 1096-1103.
- 56- Forrest J. *J. Chem. Soc.* **1960**, 594-601.
- 57- Perrin D.D.; Armarego W.L.F. dans "Purification of Laboratory Chemicals"; 3^{ième} Édition, Pergamon Press, New York, **1988**; p 157.
- 58- Fuson R.C.; Cleveland E.A. *Org. Synth. Coll. Vol. III*, **1955**, 339-340.
- 59- Dethloff W.; Mix H. *Chem. Ber.* **1949**, *82*, 534.
- 60- Schmidt R.; Cereghetti M.; Heiser B.; Schonholzer P.; Hansen H.-J. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 897-929.
- 61- Uehara A.; Kubota T.; Tsuchiya R. *Chem. Lett.* **1983**, 441-444.
- 62- Moore R.E.; Furst A. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1504-1506.
- 63- Valade I. *Mémoire de Maitrise*, Département de Chimie, Université de Montréal, **2000**.
- 64- Wittig G.; Stichnoth O. *Chem. Ber.* **1935**, *68*, 928-935.

- 65- Fanta P.E. *Synthesis* **1974**, 9-21.
- 66- Singer R.A.; Sadighi J.P.; Buchwald S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 213-214.
- 67- Wolfe J.P.; Buchwald S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6054-6058.
- 68- Huang J.; Grasa G.; Nolan S.P. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1307-1309.
- 69- Rewcastle G.W.; Denny W.A. *Synthesis* **1985**, 217-222.
- 70- Perrin D.D.; Armarego W.L.F. dans "*Purification of Laboratory Chemicals*"; 3^{ième} Édition, Pergamon Press, New York, **1988**; p 322.
- 71- Perrin D.D.; Armarego W.L.F. dans "*Purification of Laboratory Chemicals*"; 3^{ième} Édition, Pergamon Press, New York, **1988**; p 181.
- 72- Albert A.; Gledhill W. *J. Soc. Chem. Ind.* **1945**, *64*, 169-172.
- 73- Allen C.F.; Mckee G.H.W. *Org. Synth. Coll. Vol. II*, **1943**, 15-17.
- 74- Surrey A.R. *Org. Synth. Coll. Vol. III*, **1955**, 753-756.
- 75- Singer A.W.; McElvain S.M. *Org. Synth. Coll. Vol. III*; **1955**, 740-741.
- 76- Djerassi C. *Chem. Rev.* **1948**, 271-317.
- 77- Behnam B.A.; Hall D.M. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1980**, 107-112.
- 78- Blanksma M.J.J. *Rec. Tr. Chim. Pays-Bas.* **1906**, *25*, 165-182.

- 79- Noyes W.A. *Org. Synth. Coll. Vol. II*; **1943**; pp 108-109.
- 80- Everitt P.M.; Loh S.M.; Turner E.E. *J. Chem. Soc.* **1960**, 4587-4590.
- 81- Jacques J.; Collet A.; Wilen S.H. dans *Enantiomers, Racemates, and Resolution*; Krieger Publishing Company: Malabar, Florida, **1994**; pp 259-261.
- 82- Jacques J.; Collet A.; Wilen S.H. dans *Enantiomers, Racemates, and Resolution*; Krieger Publishing Company: Malabar, Florida, **1994**; pp 312-317.
- 83- Walker D.; Hiebert J.D. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 153-195.
- 84- Evans D.A.; Takacs J.M.; McGee L.R.; Ennis M.D.; Mathre D.J.; Bartroli J. *P. Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109-1127.
- 85- Oppolzer W.; Mills R.J.; Pachinger W.; Stevenson T. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1542-1545.
- 86- Lee E.; Jeong J.; Yu Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7765-7768.
- 87- Dehmlow E.V.; Westerheide R. *Synthesis* **1992**, 947-949.
- 88- Carpino L.A. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1966**, *23*, 858-859.
- 89- Jacques J.; Collet A.; Wilen S.H. dans *Enantiomers, Racemates, and Resolution*; Krieger Publishing Company: Malabar, Florida, **1994**; p 342.
- 90- Purdie T.; Irvine J.C. *J. Chem. Soc.* **1902**, 957-971.

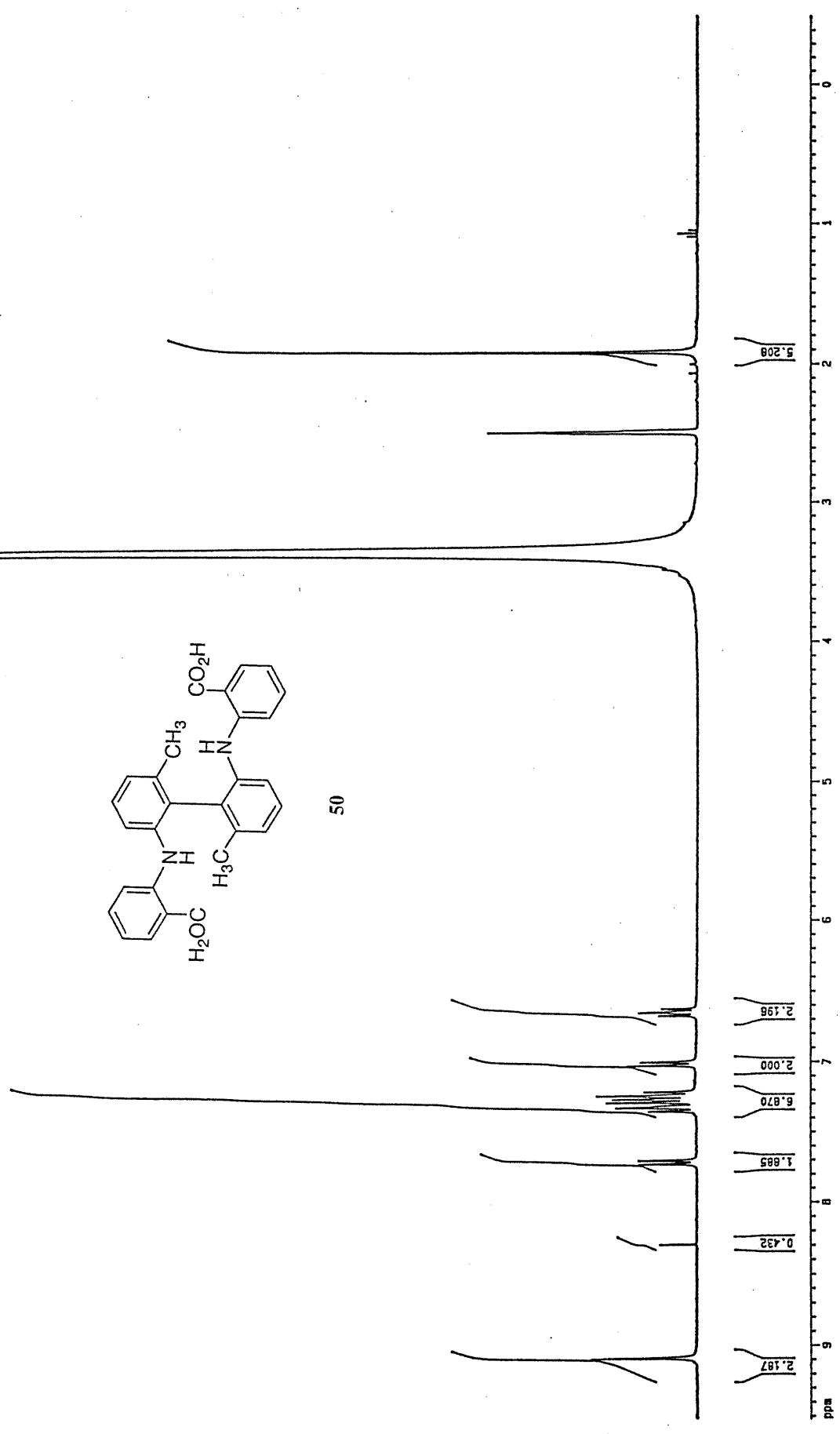
- 91- Klaver W.J.; Hiemstra H.; Speckamp W.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2588-2595.
- 92- Cowan J.A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1205-1208.
- 93- Hobbs P.D.; Upender V.; Liu J.; Pollart D.J.; Thomas D.W.; Dawson M.I. *Chem. Comm.* **1996**, 923-924.
- 94- Hoye T.R.; Chen M.; Hoang B.; Mi L.; Priest P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7184-7201.
- 95- Lipshutz B.H.; Keith J.M. *Ang. Chem. Int. Ed. Eng.* **1999**, *38*, 3530-3533.
- 96- Miyano S.; Handa S.; Shimizu K.; Tagami K.; Hashimoto H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1943-1947.
- 97- Hobbs P.D.; Upender V.; Dawson M.I. *Synlett* **1997**, 965-967.
- 98- Meyers A.I.; Oppenlaender T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1989-1996.
- 99- Rawson D.J.; Meyers A.I. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2292-2294.
- 100- Moorlag H.; Meyers A.I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6993-6996.
- 101- Meyers A.I.; Meier A.; Rawson D.J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 853-856.
- 102- Moorlag H.; Meyers A.I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6989-6992.
- 103- Hutchings R.H.; Meyers A.I. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1004-1013.
- 104- Meyers A.I.; McKennon M.J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5869-5872.

- 105- Nelson T.D.; Meyers A.I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3259-3262.
- 106- Gschwend H.W.; Hamdan A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2008-2009.
- 107- Meyers A.I.; Mihelich E.D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3158-3159.
- 108- Dickman D.A.; Meyers A.I.; Smith G.A.; Gawley R.E. *Org. Synth. Coll. Vol. IX*, **1990**, 530-533.
- 109- Crandall E.W.; Beasley R.; Lambing L.L.; Moriconi R. *J. Org. Chem.* **1967**, 134-136.
- 110- Nelson T.D.; Meyers A.I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3061-3062.
- 111- Meyers A.I.; Temple D.L.; Nolen R.L.; Mihelich E.D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2778-2793.
- 112- Nelson T.D.; Meyers A.I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2577-2580.
- 113- Gassman P.G.; Schenk W.N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 918-920.
- 114- Wallis E.S.; Lane J.F.. dans *Organic Reactions, Chapter 7*; Wiley and Sons, New York, **1946**, 267-286.
- 115- Huang X.; Seid M.; Keillor J.W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7495-7496.
- 116- Pausacker K.H. *J. Chem. Soc.* **1953**, 1989-1990.
- 117- Moriarty R.M.; Chany C.J.II; Vaid R.K.; Prakash O.; Tuladhar S.M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2478-2482.

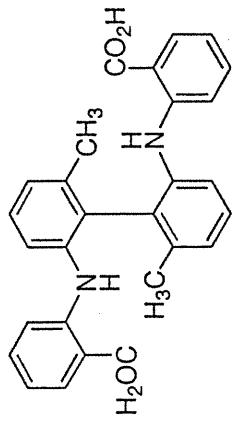
- 118- Loudon G.M.; Radhakrishna A.S.; Almond M.R.; Blodgett J.K.; Boutin R.H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4272-4276.
- 119- Lott R.S.; Chauhan V.S.; Stammer C.H. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1979**, 495-496.
- 120- Shono T.; Matsumura Y.; Uchida K.; Tsubata K.; Makino A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 300-304.
- 121- Wani M.C.; Campbell H.F.; Brine G.A.; Kepler J.A.; Wall M.E.; Levine S.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3631-3632.
- 122- De Luca C.; Inesi A.; Rampazzo L. *J. Chem. Soc. Perkin II* **1982**, 1403-1407.
- 123- Allen C.F.; Kalm M.J. *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, **1962**, 608-611.
- 124- Arnold R.T.; Kulenovic S.T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3687-3689.
- 125- Gleason J.G.; Harpp D.N. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *39*, 3431-3434.
- 126- Harpp D.N.; Bao L.Q.; Black C.J.; Gleason J.G.; Smith R.A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3420-3427.
- 127- Schwarzkopf K.; Blumenstein M.; Hayen A.; Metzger J.O. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 177-181.
- 128- Aaron C.; Dull D.; Schmiegel J.L.; Jaeger D.; Ohashi Y.; Mosher H.S. *J. Org. Chem.* **1967**, 2797-2803.
- 129- Yao C.-F.; Chen W.-C.; Lin Y.-M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6339-6342.

- 130- Pinnick H.W. dans *Organic Reactions, Volume 38*, Wiley and Sons, New York, **1990**, 655-792 .
- 131- Grundmann C.; Frommeld H.-D. *J. Org. Chem.* **1965**, 2077-2075.
- 132- Shechter H.; Williams F.T. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3699-3701.
- 133- Steliou K.; Poupart M.-A. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4971-4973.
- 134- Fukuzumi S.; Mochizuki S.; Tanaka T. *J. Chem. Soc. Perkin II* **1989**, 1583-1589.
- 135- Still W.C.; Kahn M.; Mitra A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923-2924.
- 136- Xi F.; Lillya P.; Basset W.jr.; Vogl O. *Monatsh. Chem.* **1985**, 116, 401-412.
- 137- Bonner W.A.; Zderic J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 3218-3220.
- 138- McElvain S.M.; Stevens C.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 1917-1920.
- 139- Winstein S.; Morse B.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1138.
- 140- Bright D.A.; Mathisen D.E.; Zieger H.E. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3521-3524.

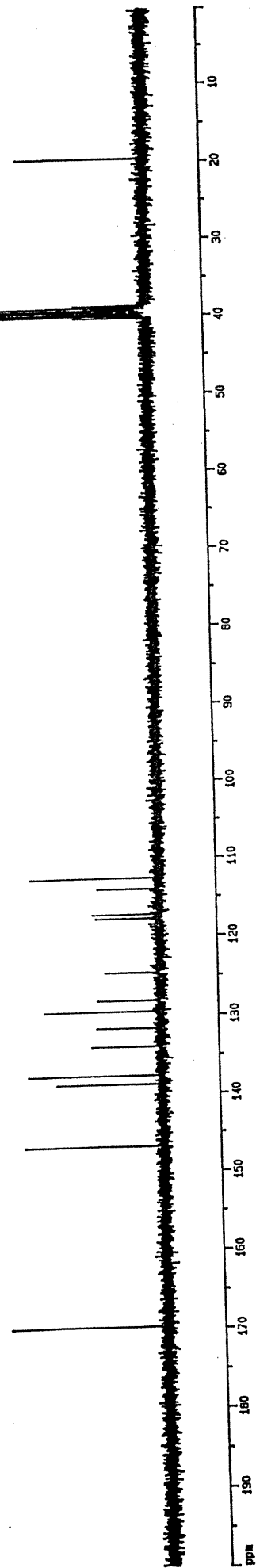
Annexes



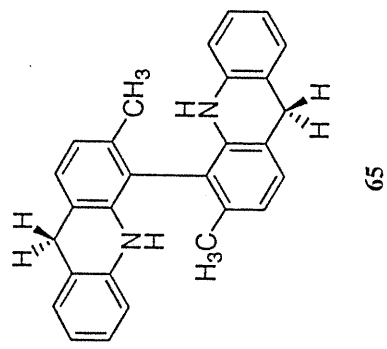
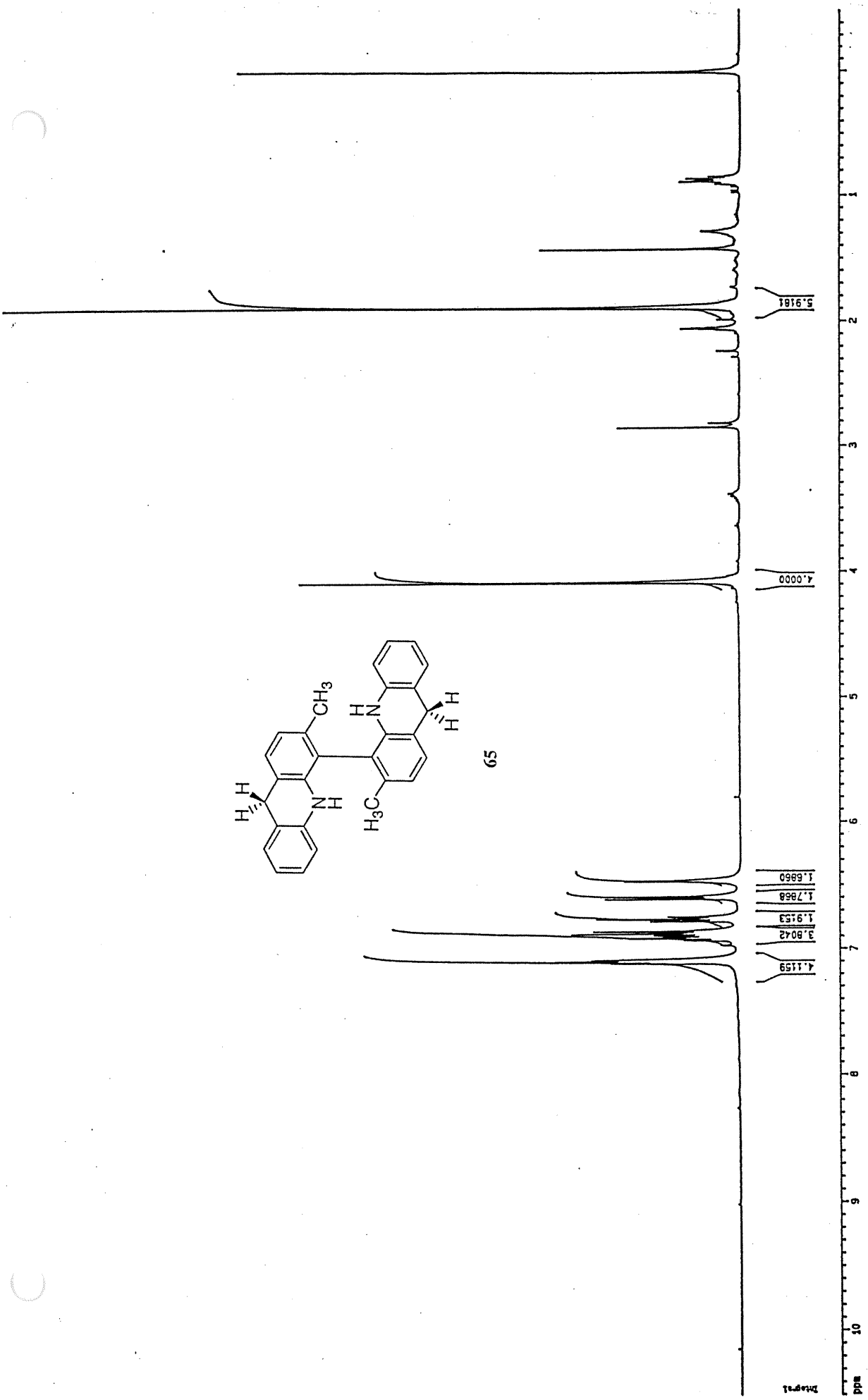
50



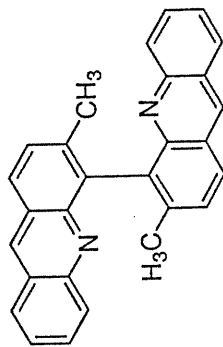
50



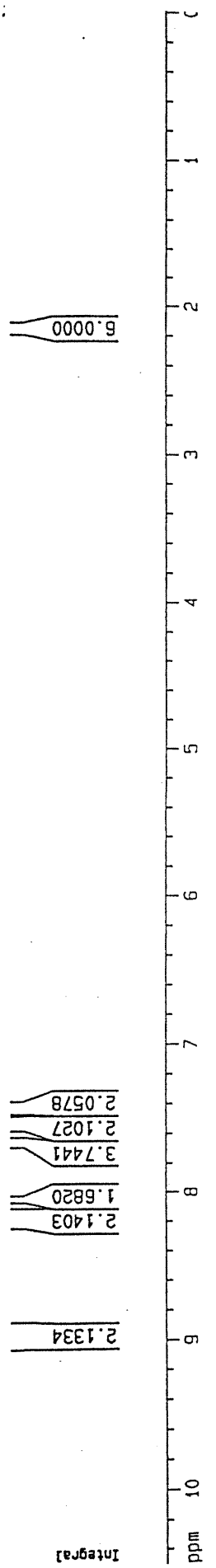
XXXV

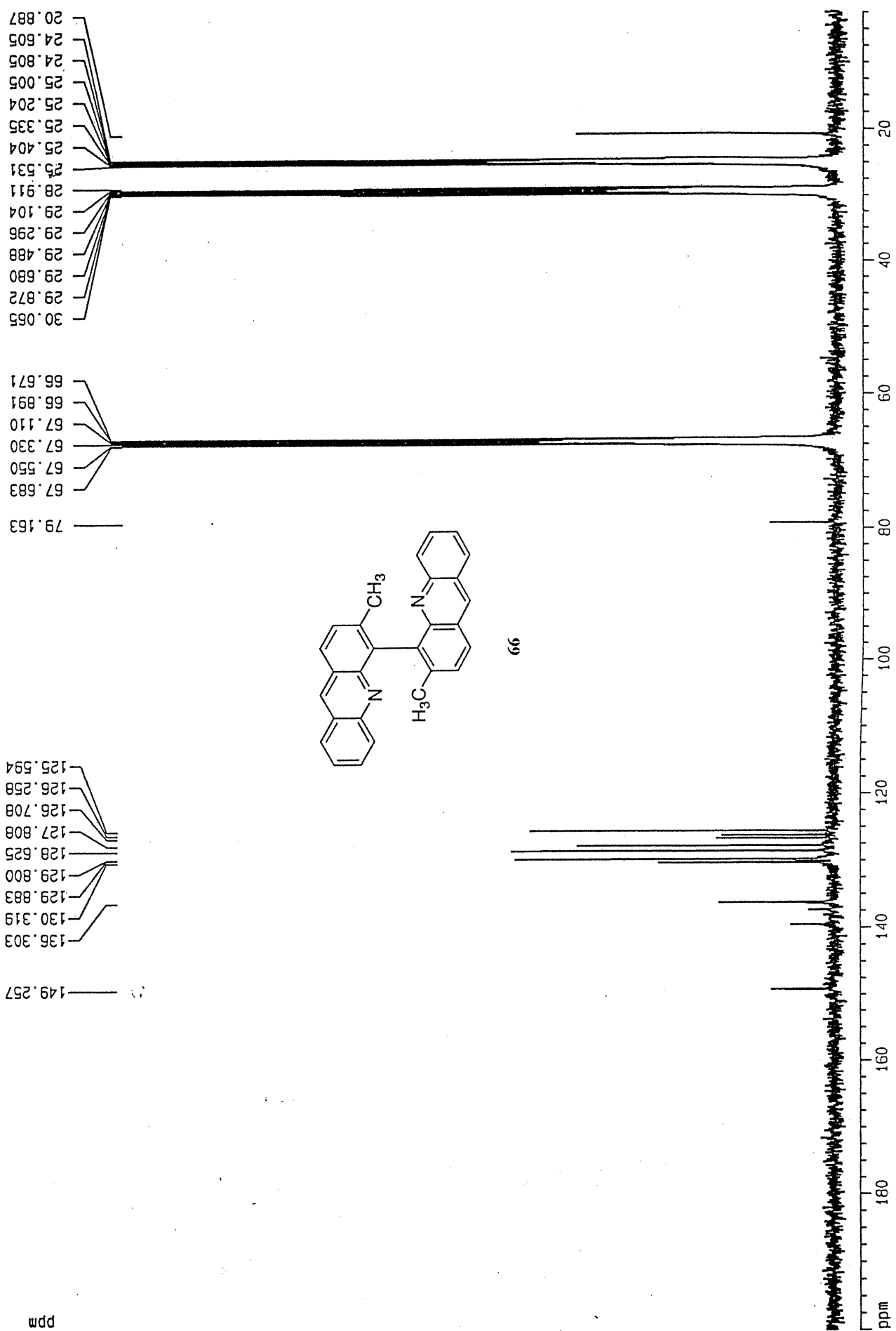


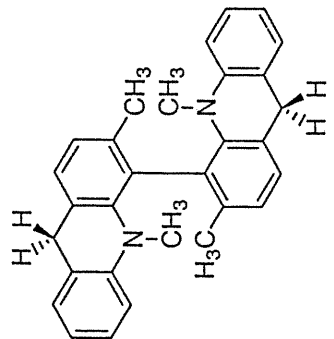
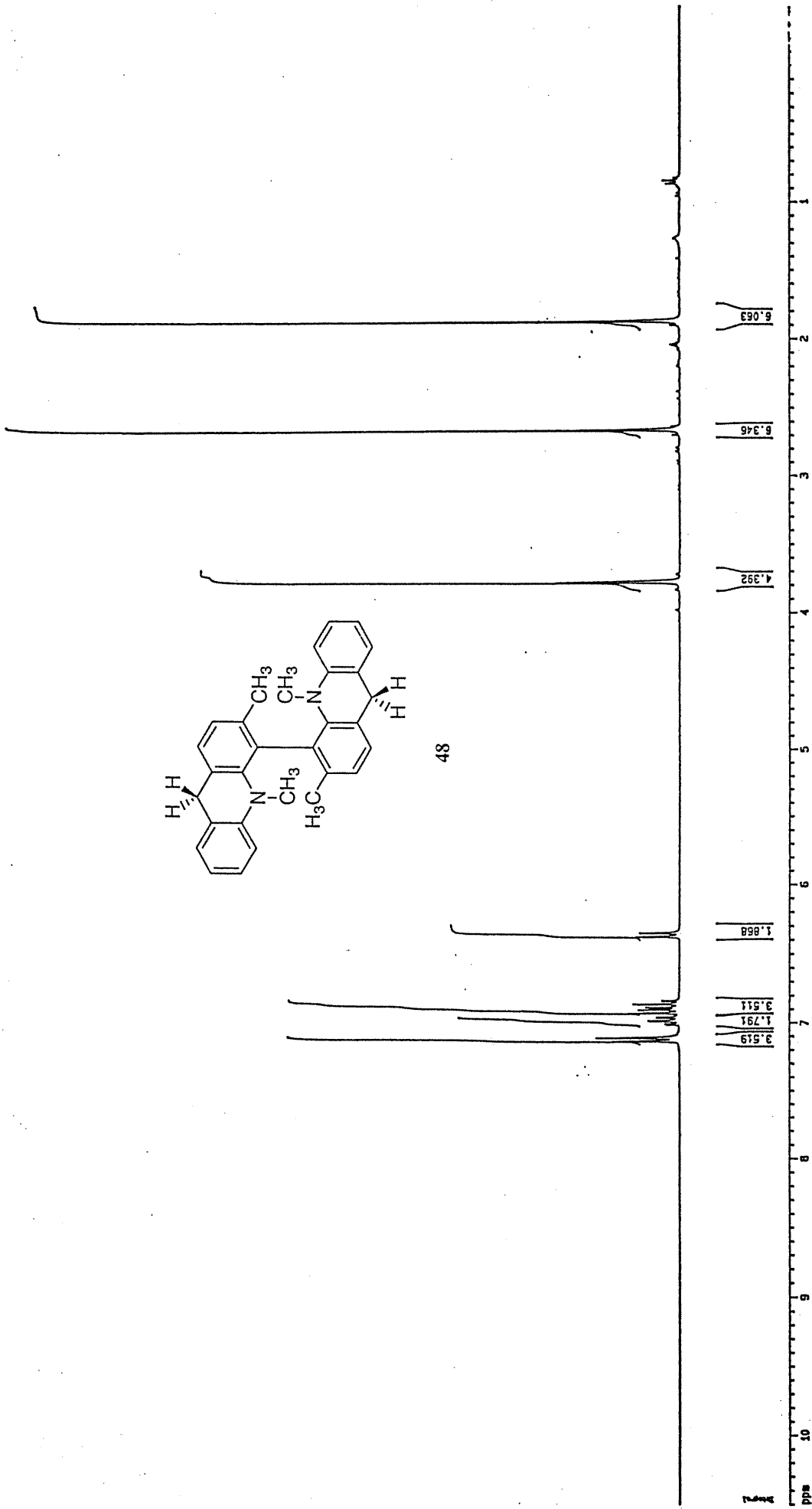
xxxvii



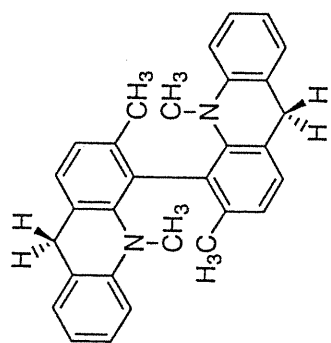
99



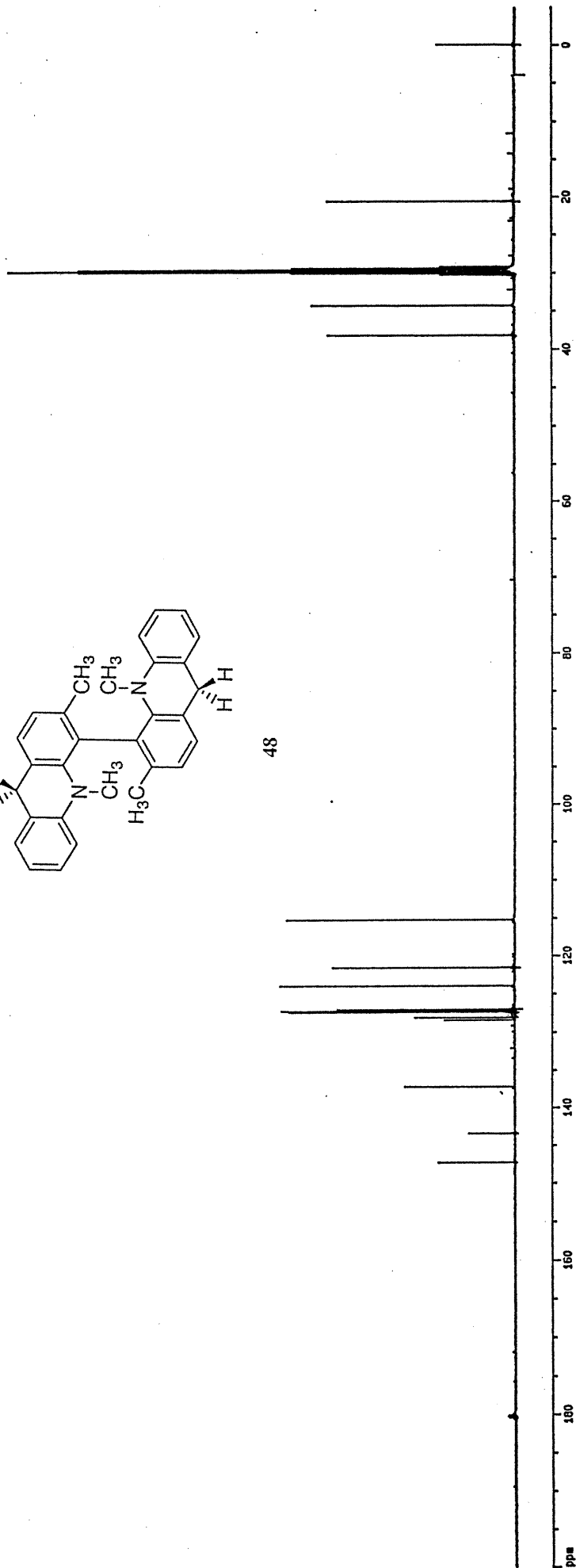


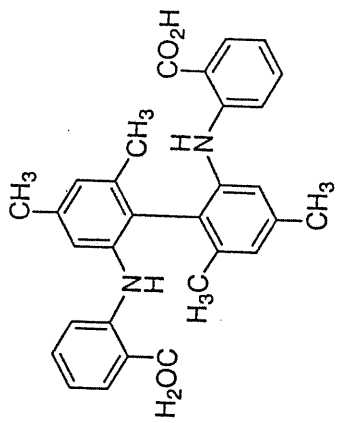


48

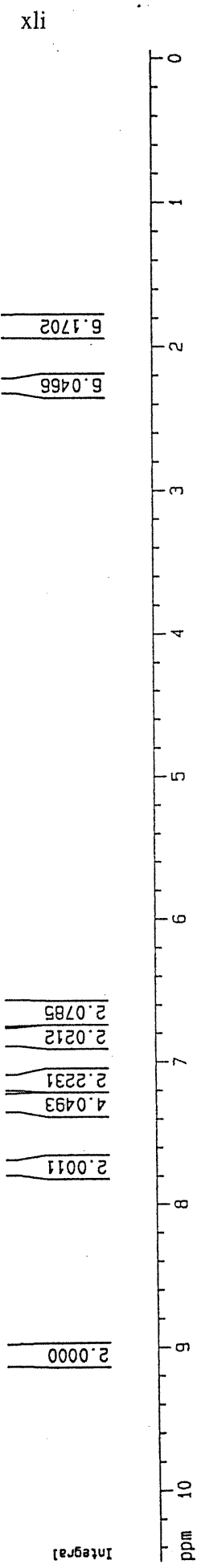


48





70



lix

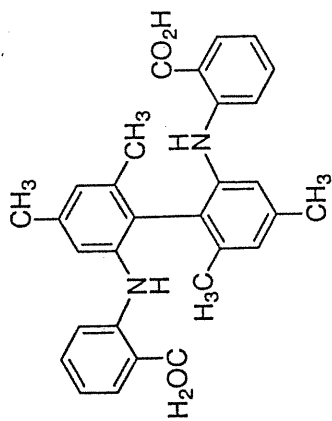
xlii

20.401
21.923
39.734
39.943
40.152
40.360
40.569
40.778
40.987

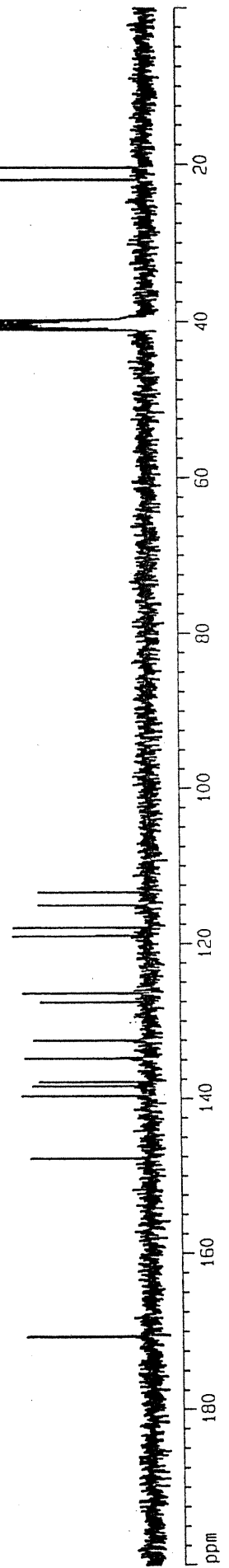
113.309
114.964
117.822
118.973
126.299
127.451
132.362
134.738
137.737
138.318
139.614
147.671

170.517

ppm

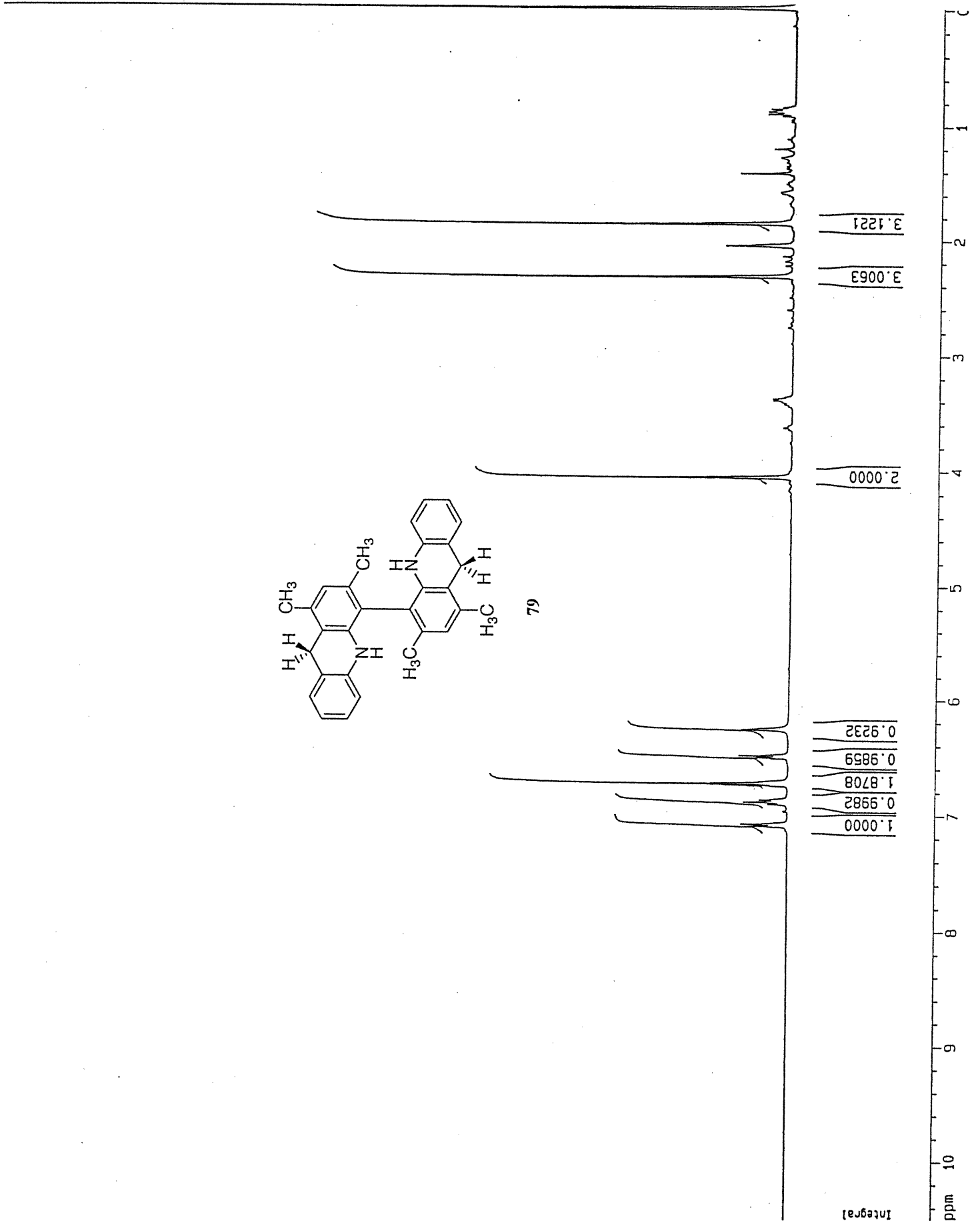
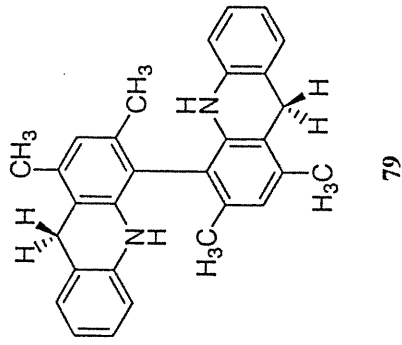


70



ppm

xliii



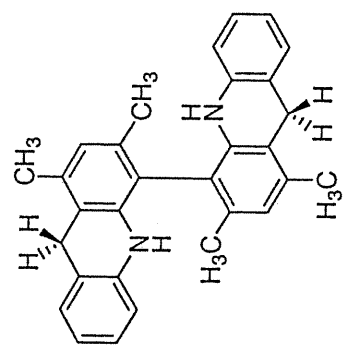
Integral

ppm

xliv

19.049
19.062
28.733
28.925
28.959
29.118
29.310
29.503
29.695
29.887

114.073
116.609
118.252
119.833
120.385
124.028
127.185
128.887
135.452
136.070
138.540
140.659



79

ppm

ppm

20

40

60

80

100

120

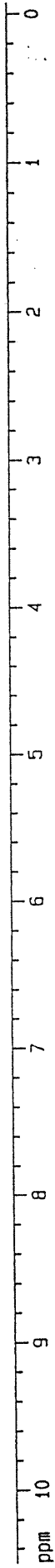
140

160

180



xliv



5.4838

7.0433

1.9103

3.9389

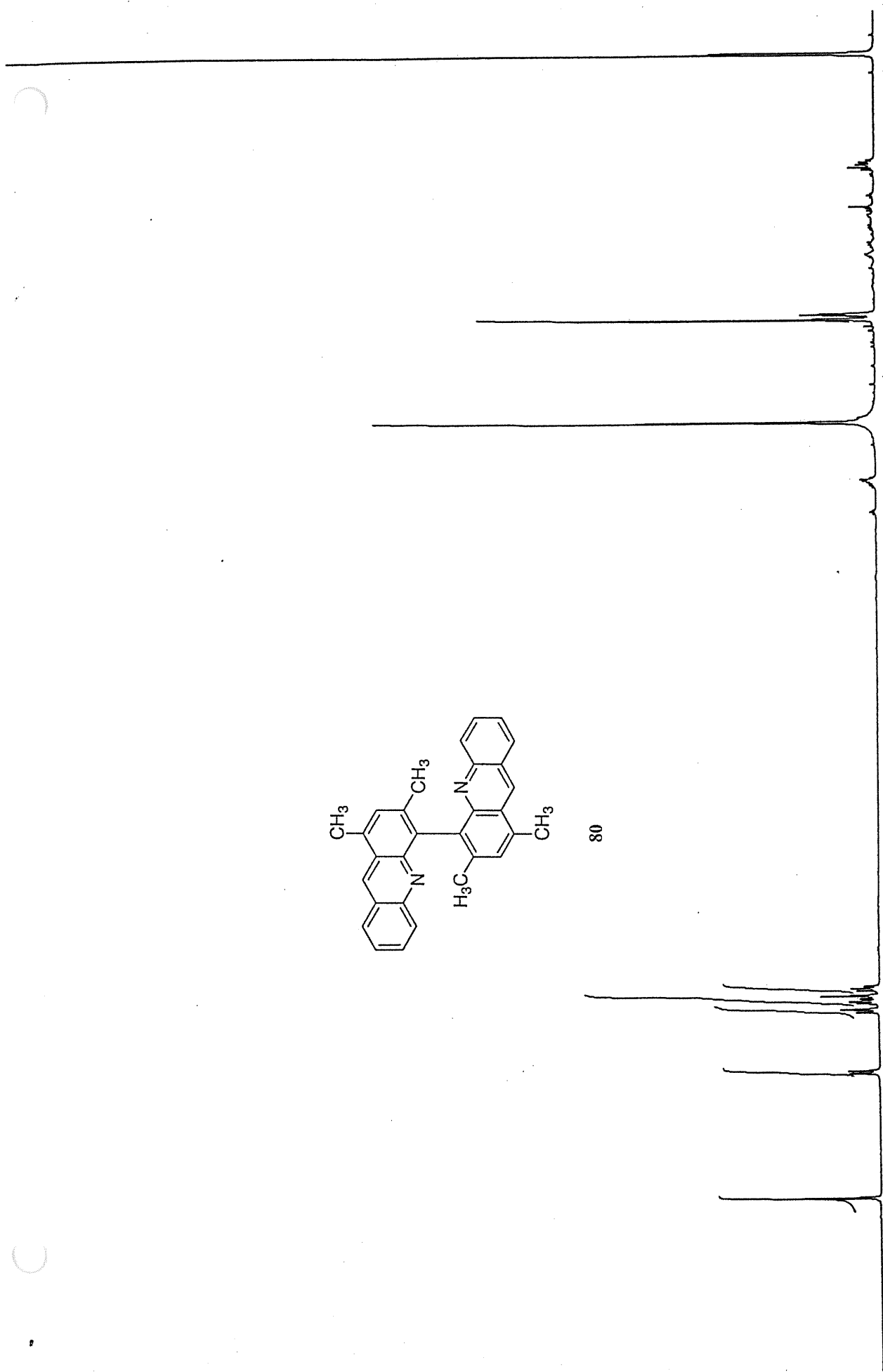
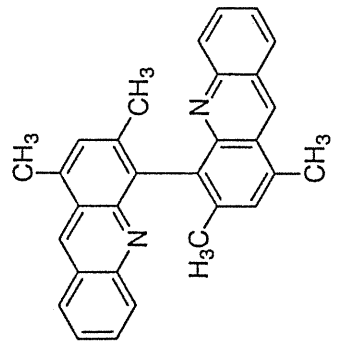
2.0346

1.9189

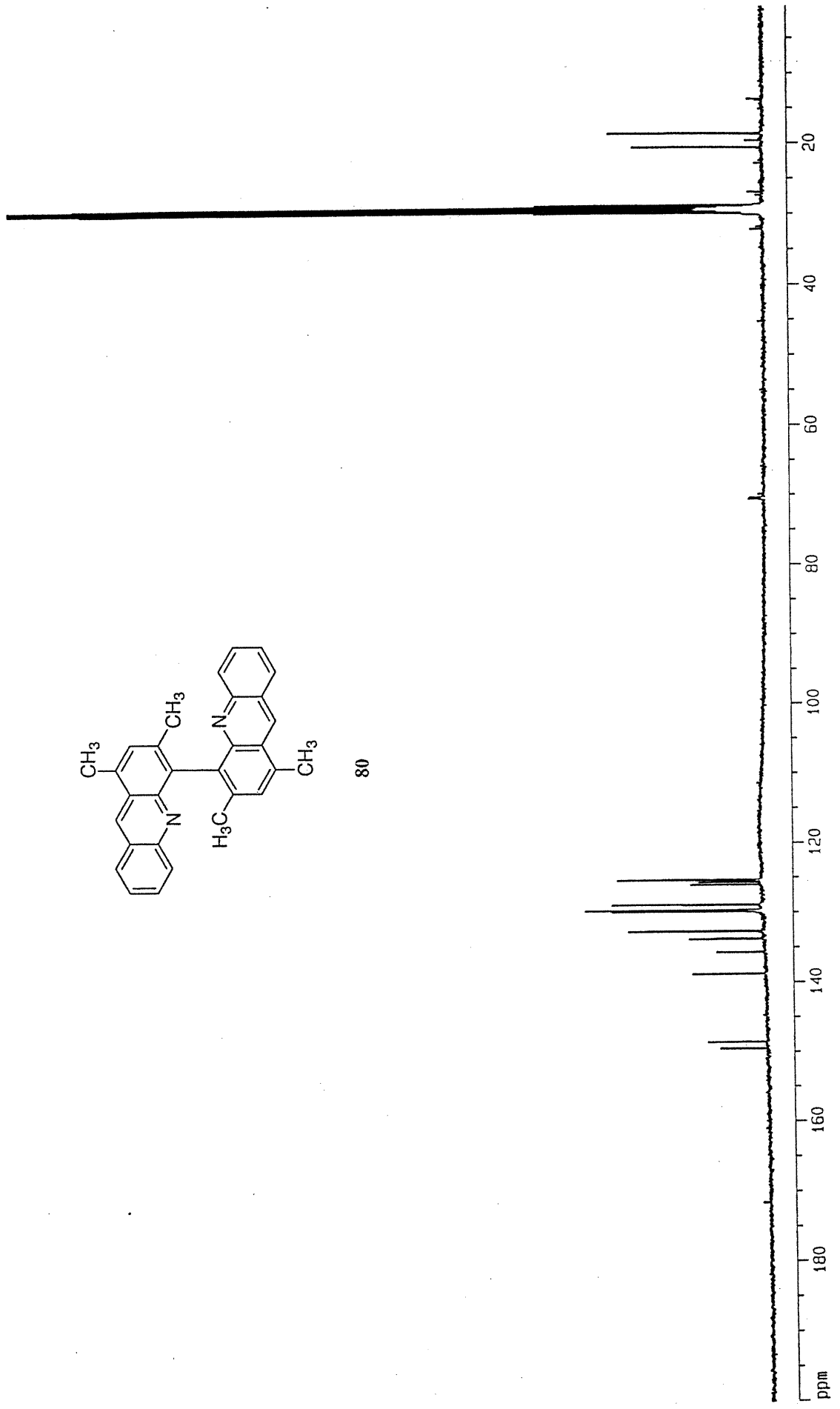
2.0000

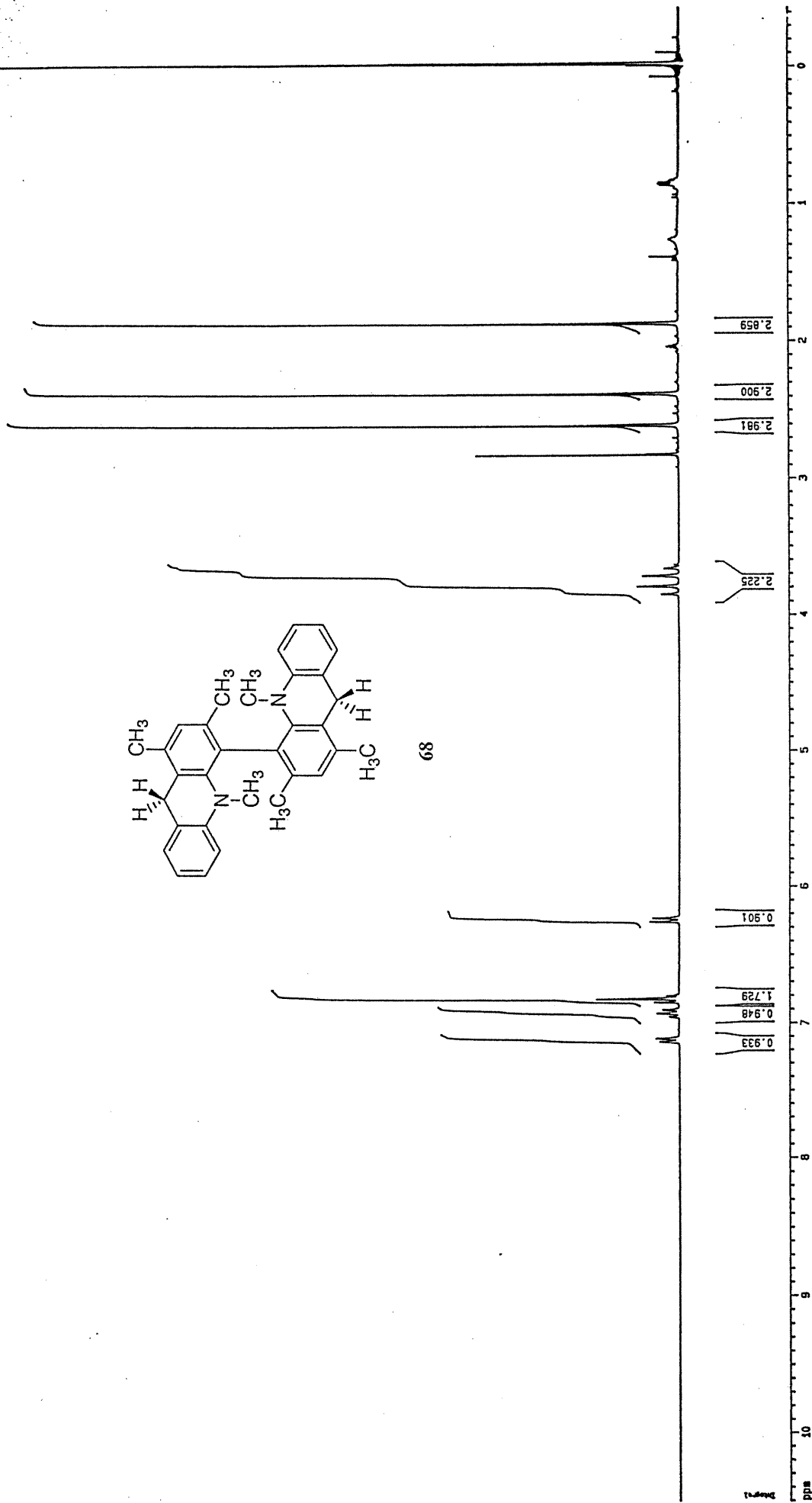
Integral

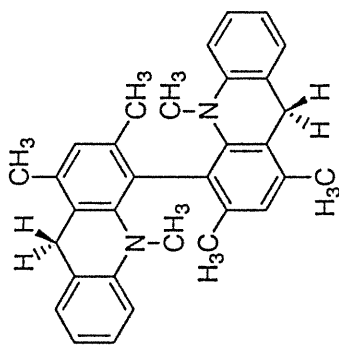
80



xlvi

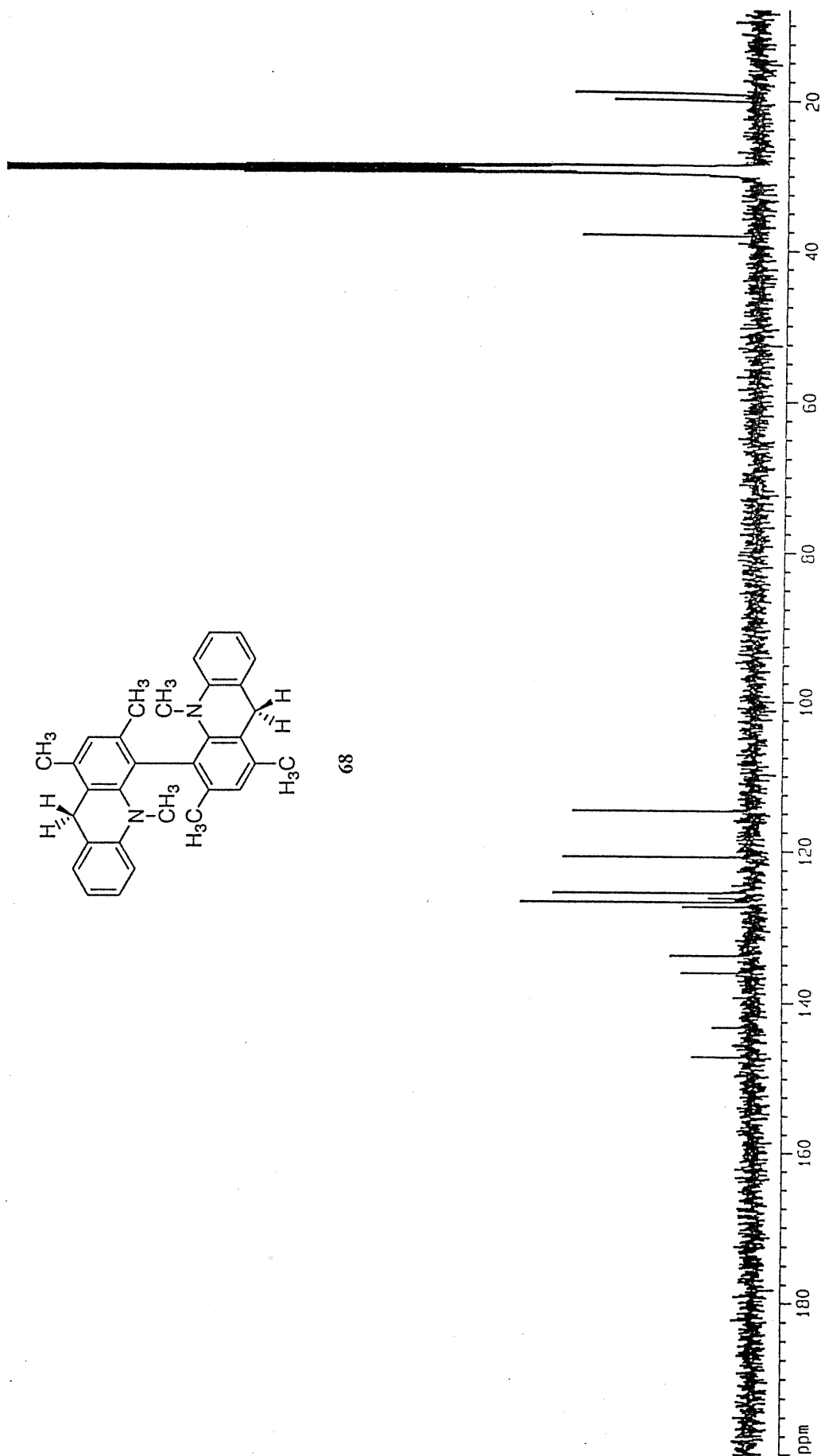


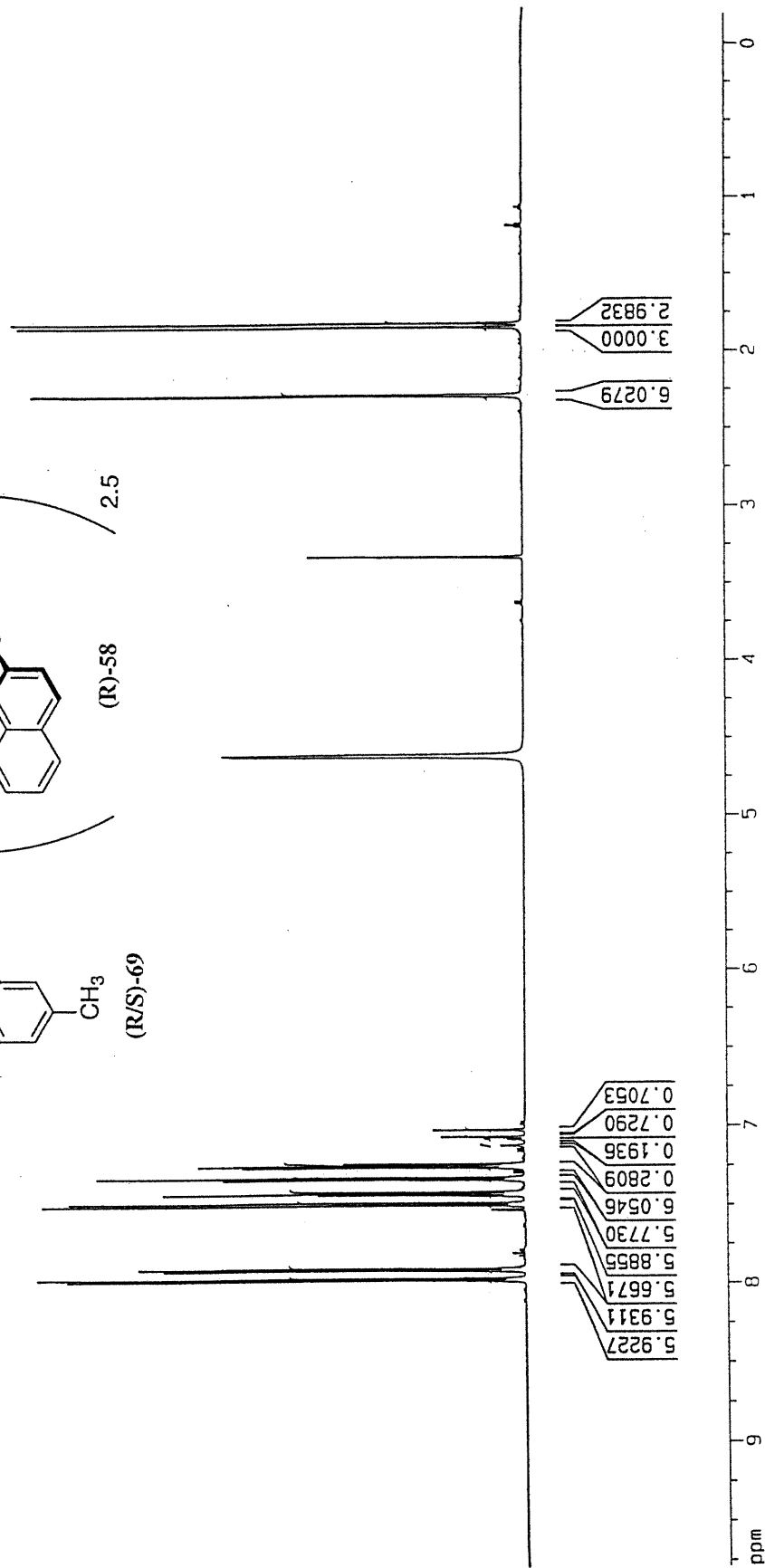
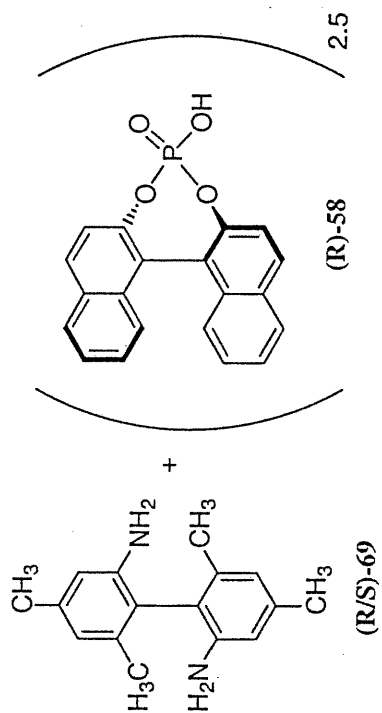




68

ppm





2.9832
3.0000
6.0279

0.7053
0.7290
0.1936
0.2809
6.0546
5.7730
5.8855
5.6671
5.9311
5.9227

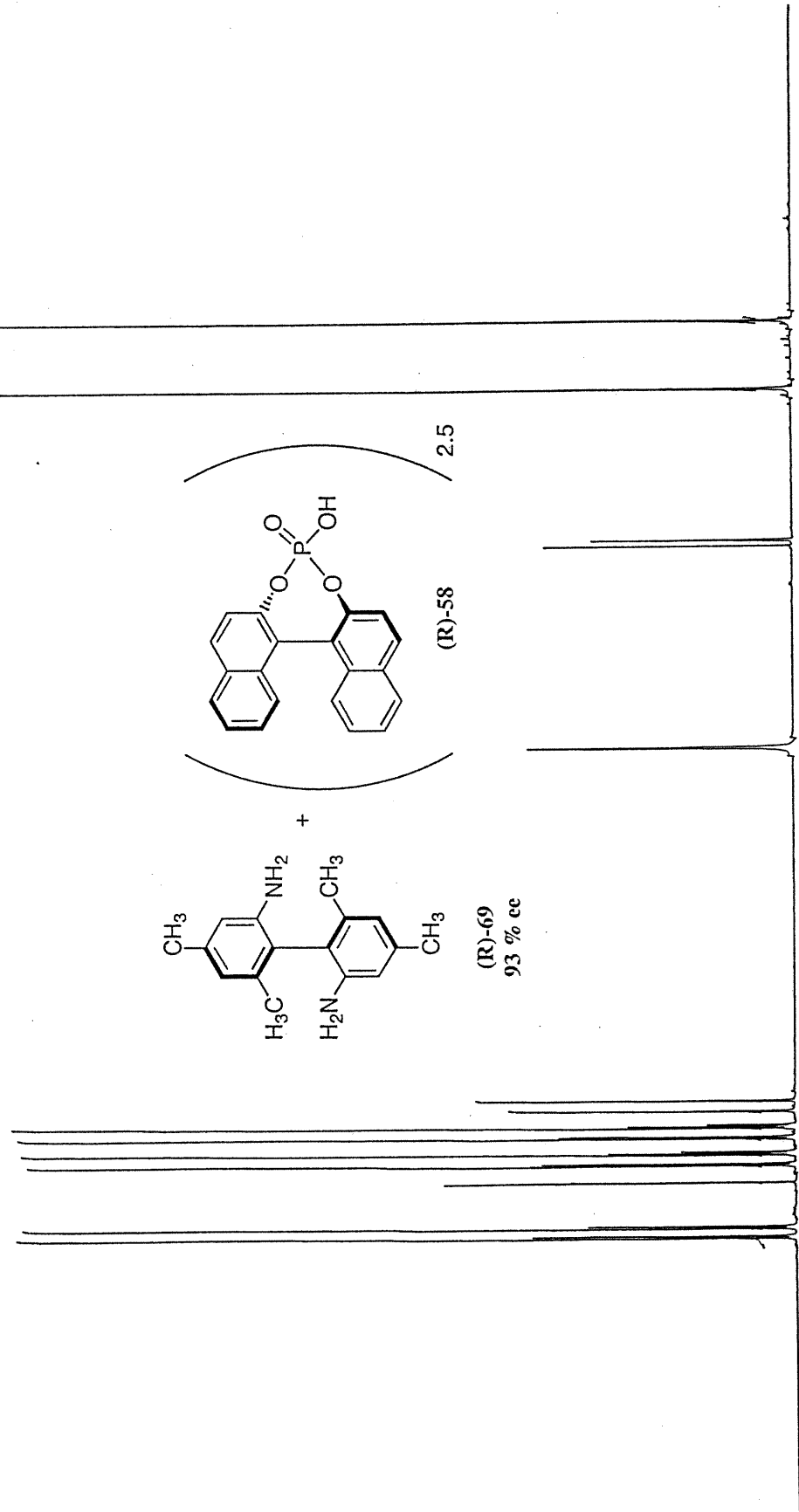
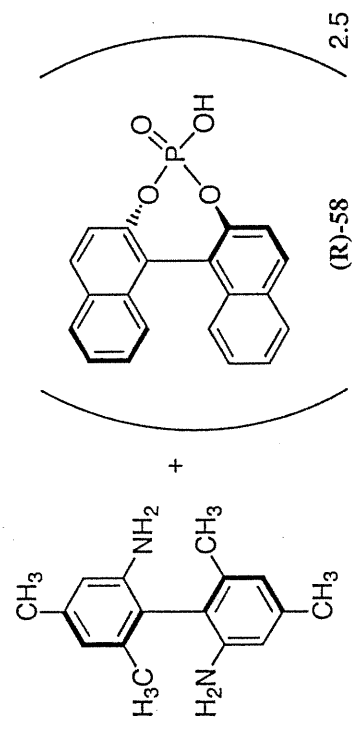
Integral

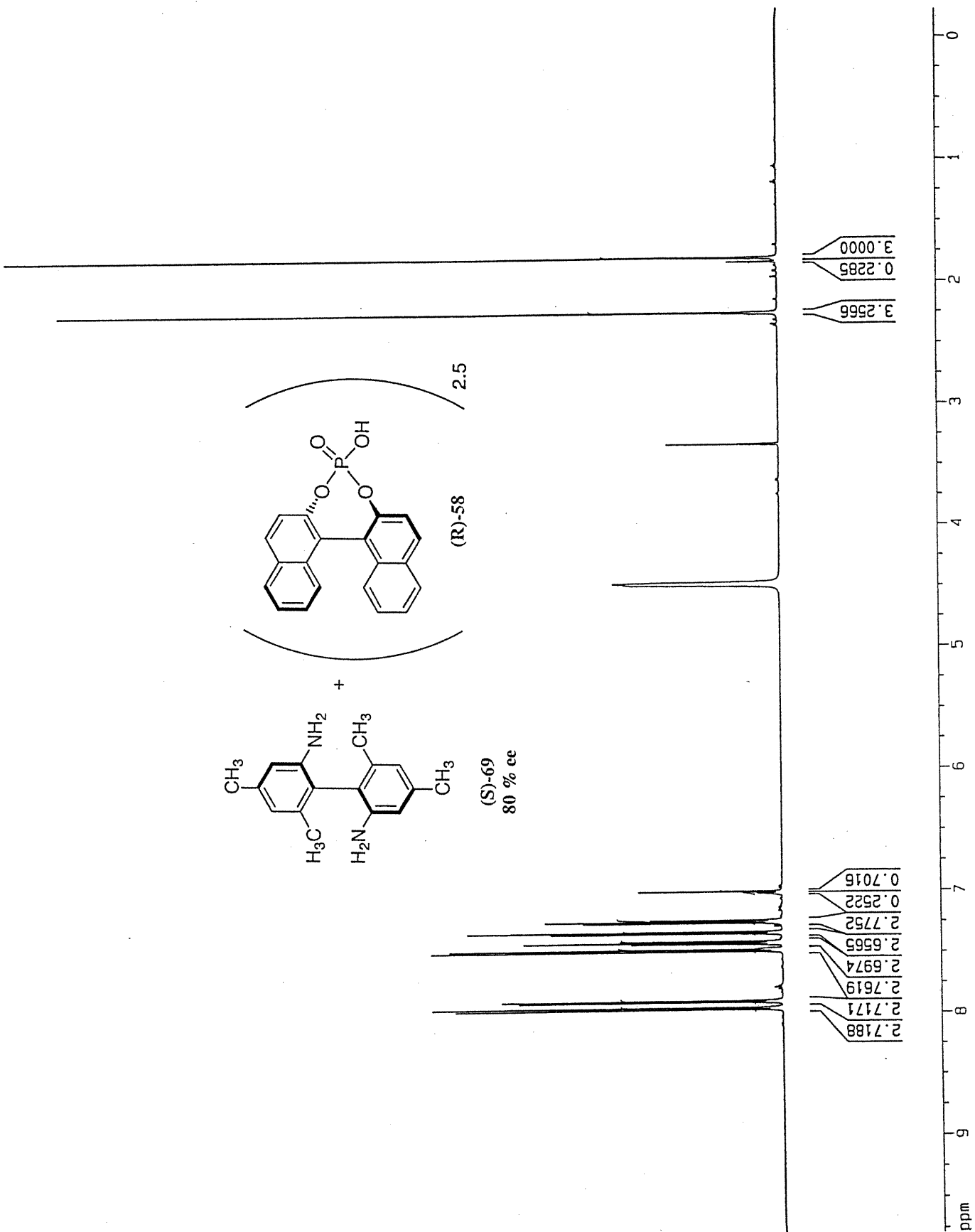
ppm

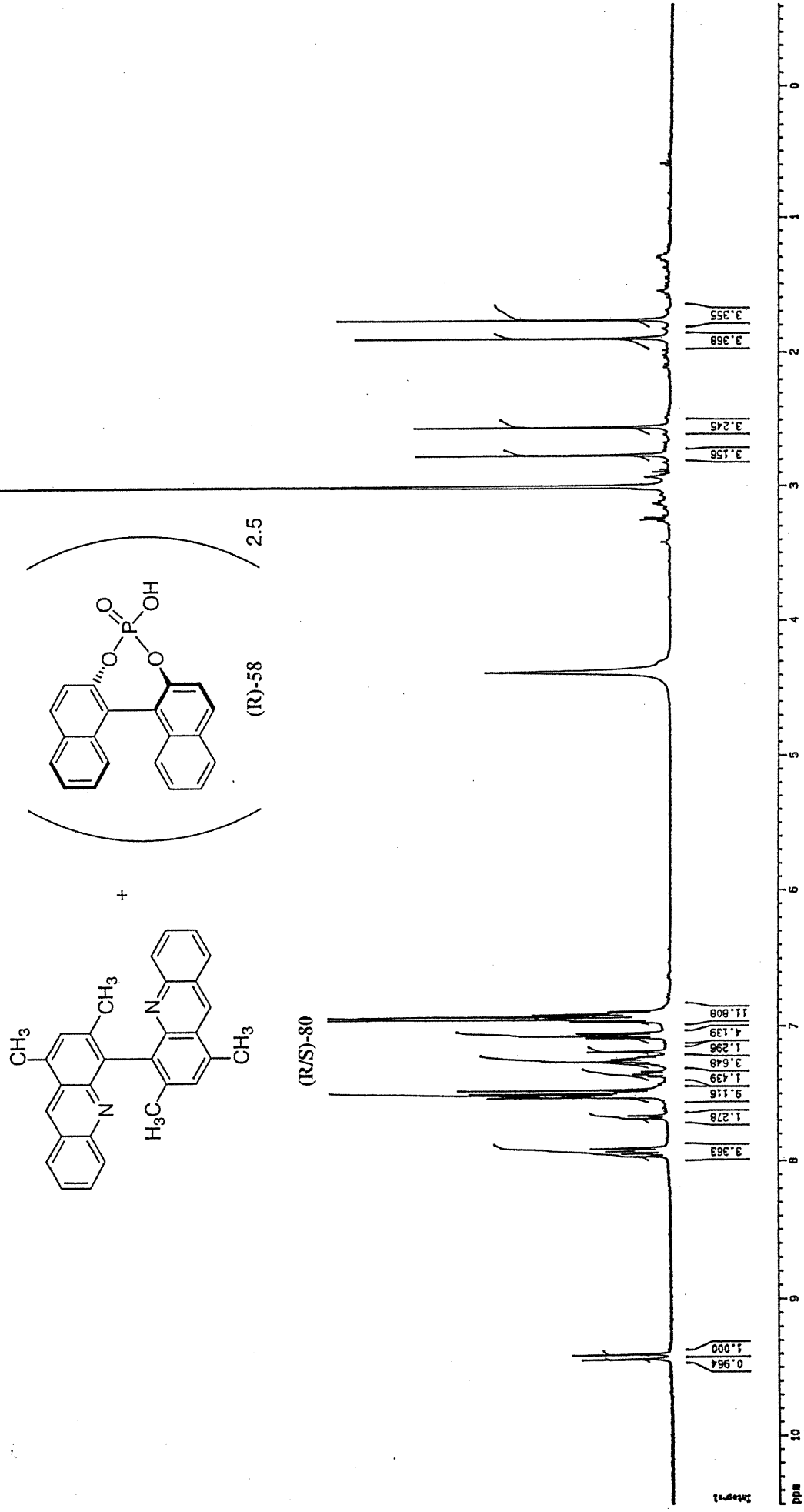
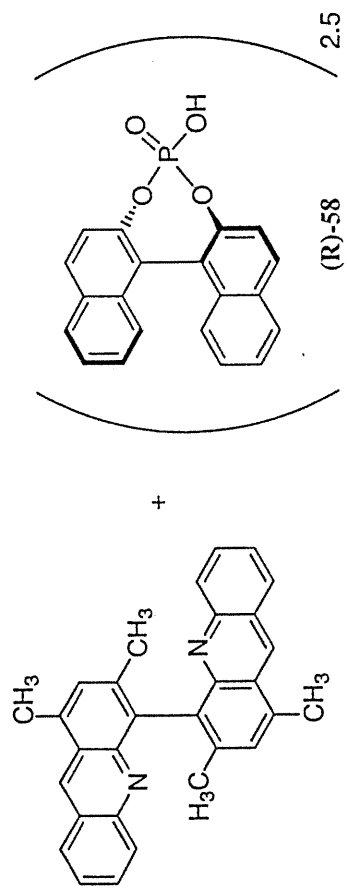


1.0289
1.0000
0.0114

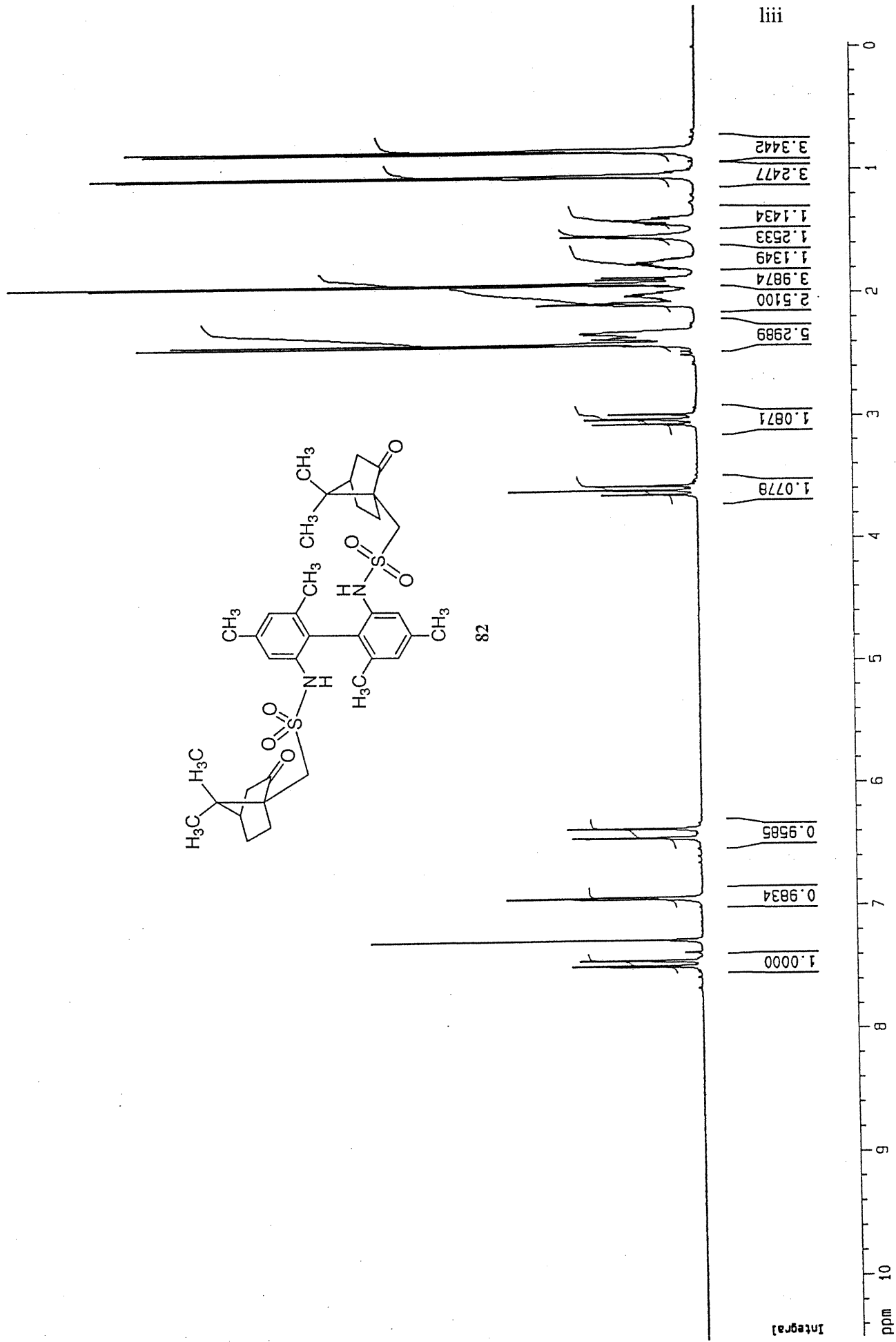
0.8319
0.8253
0.2113
0.8196
0.8266
0.8305
0.8370
0.2819
0.3191



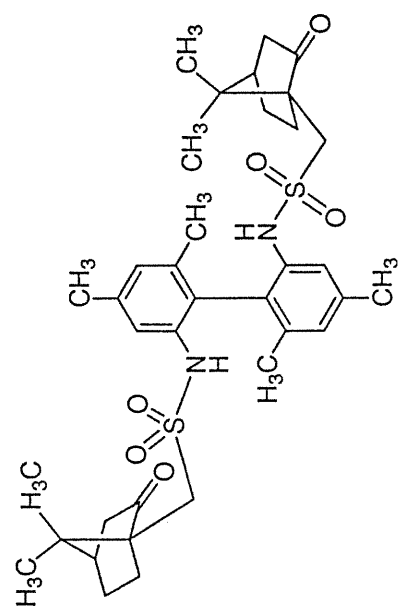


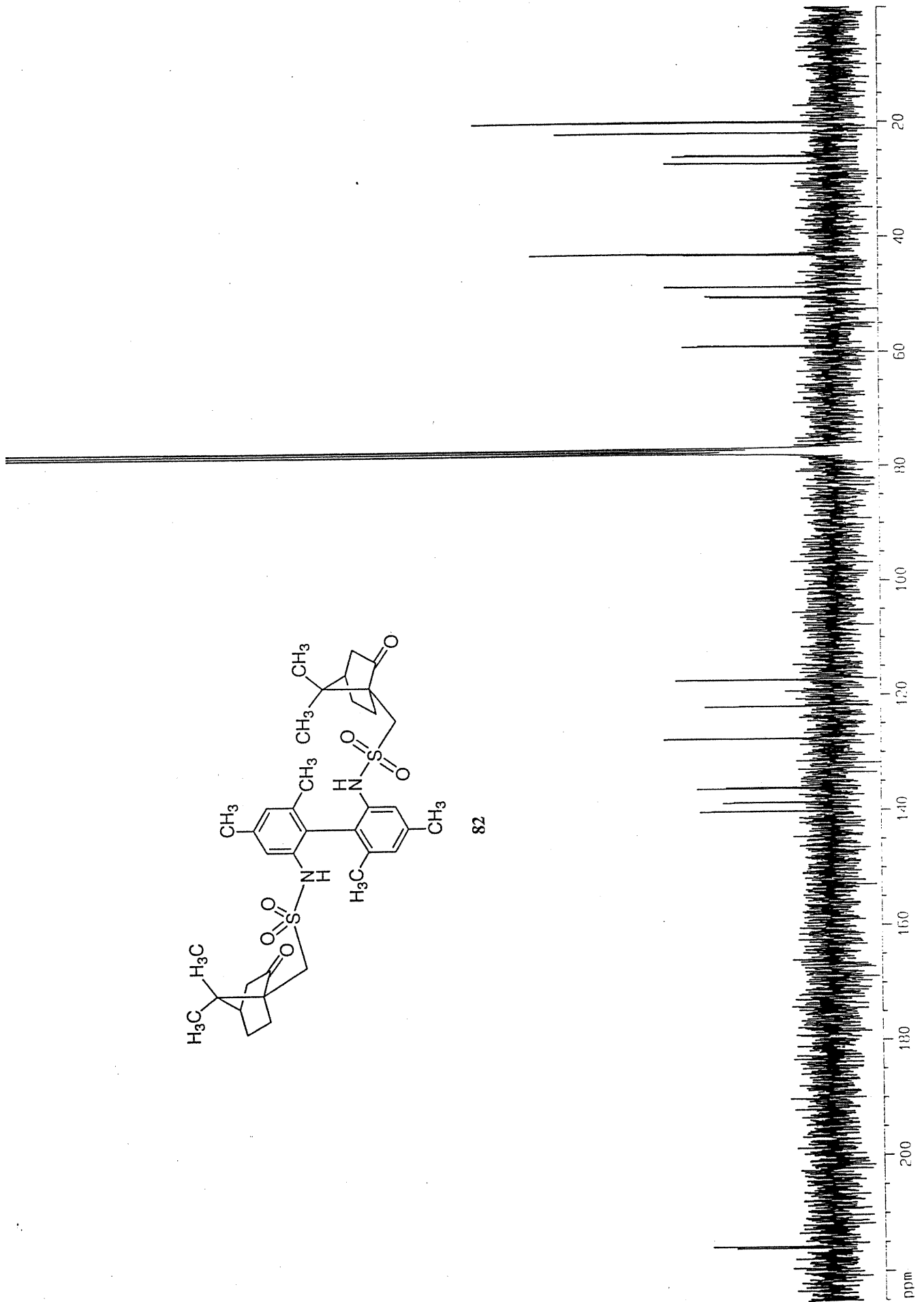


liii

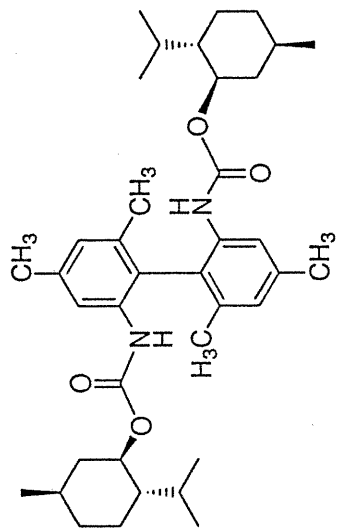


82

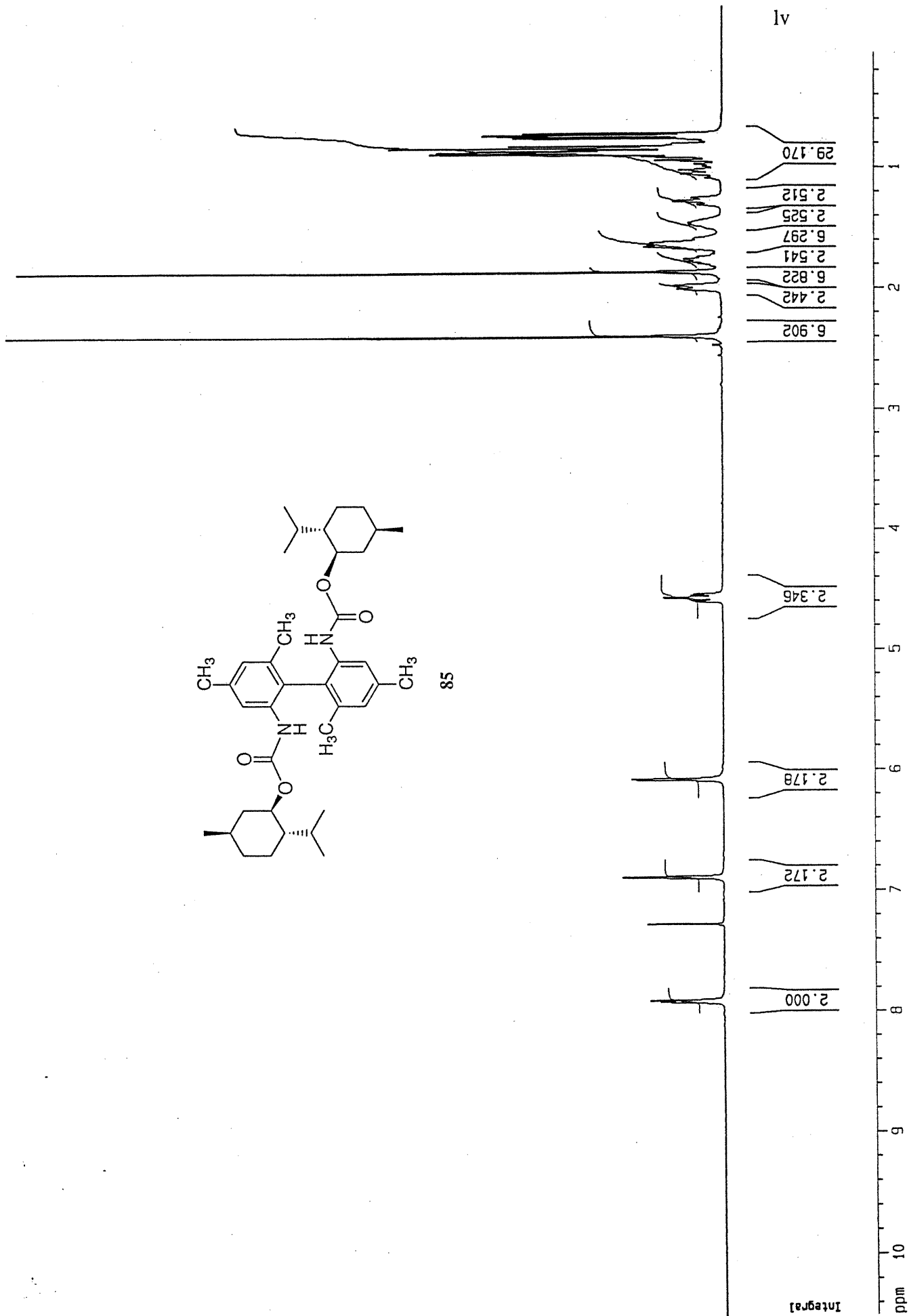




82



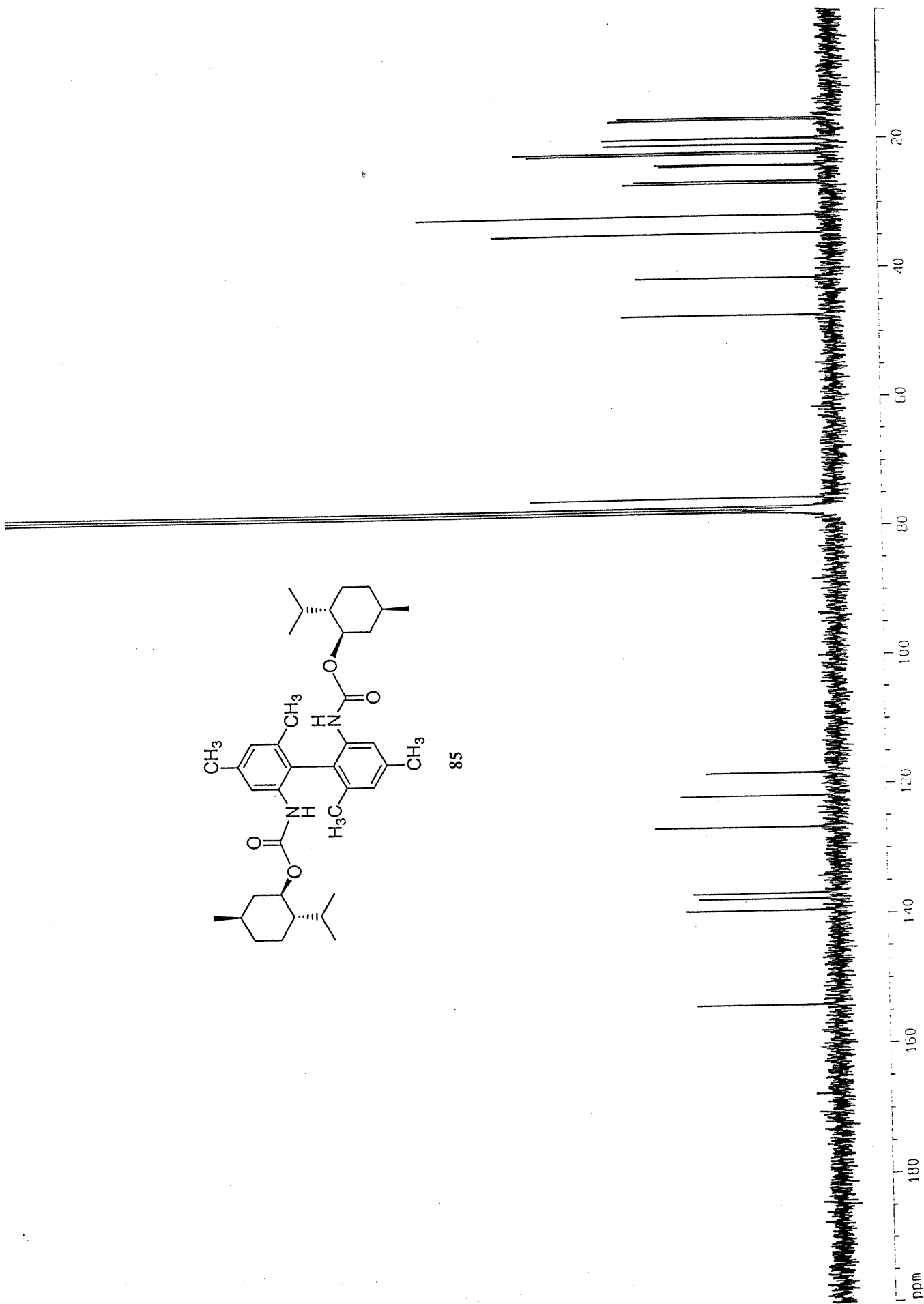
85



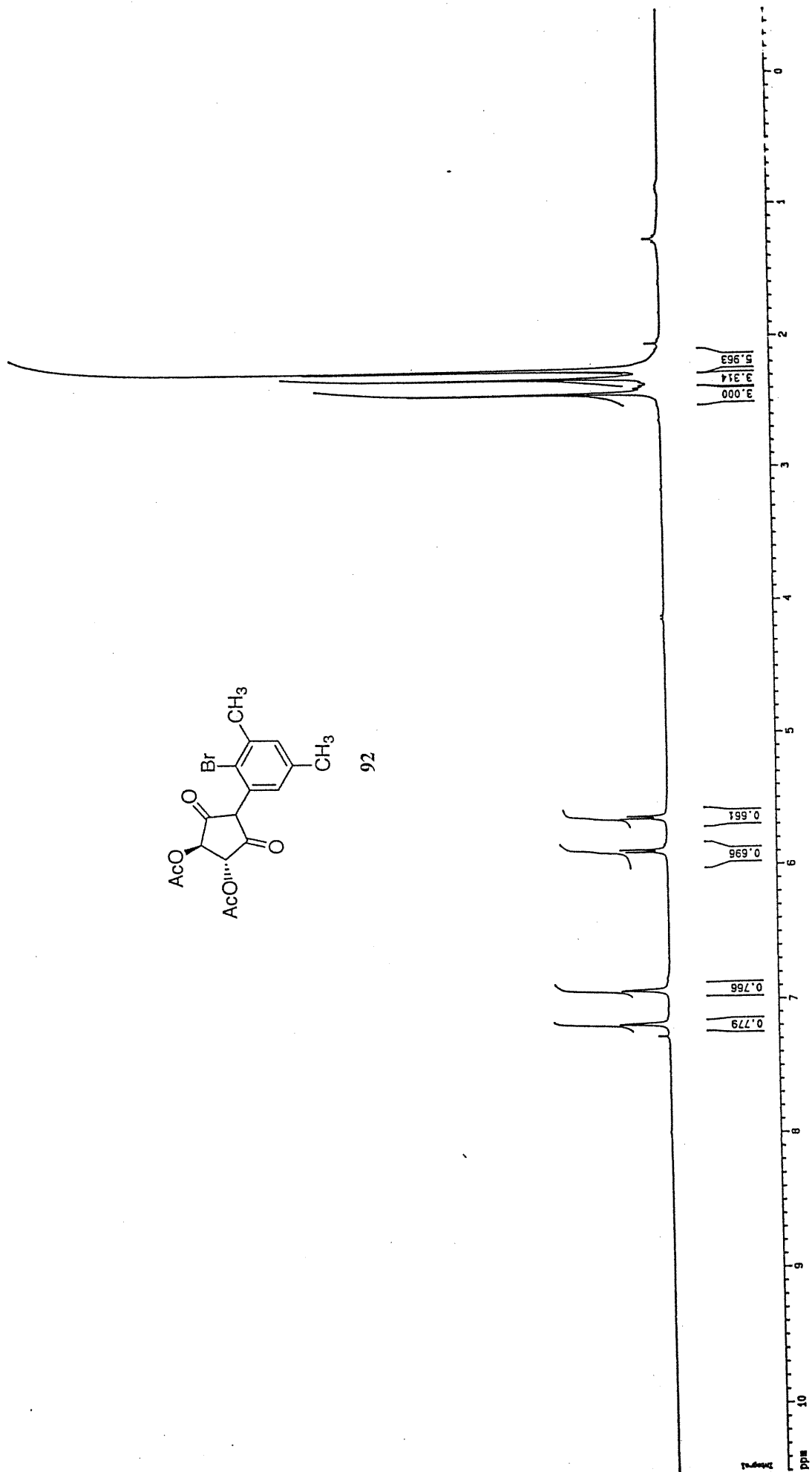
al

Integral

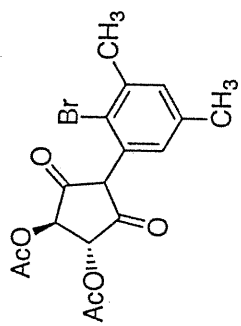
ppm 10



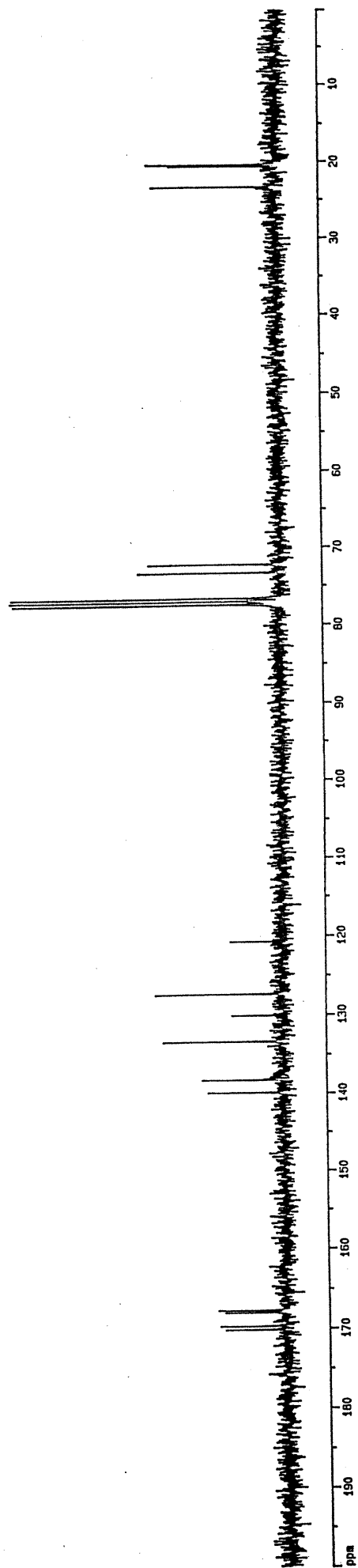
85

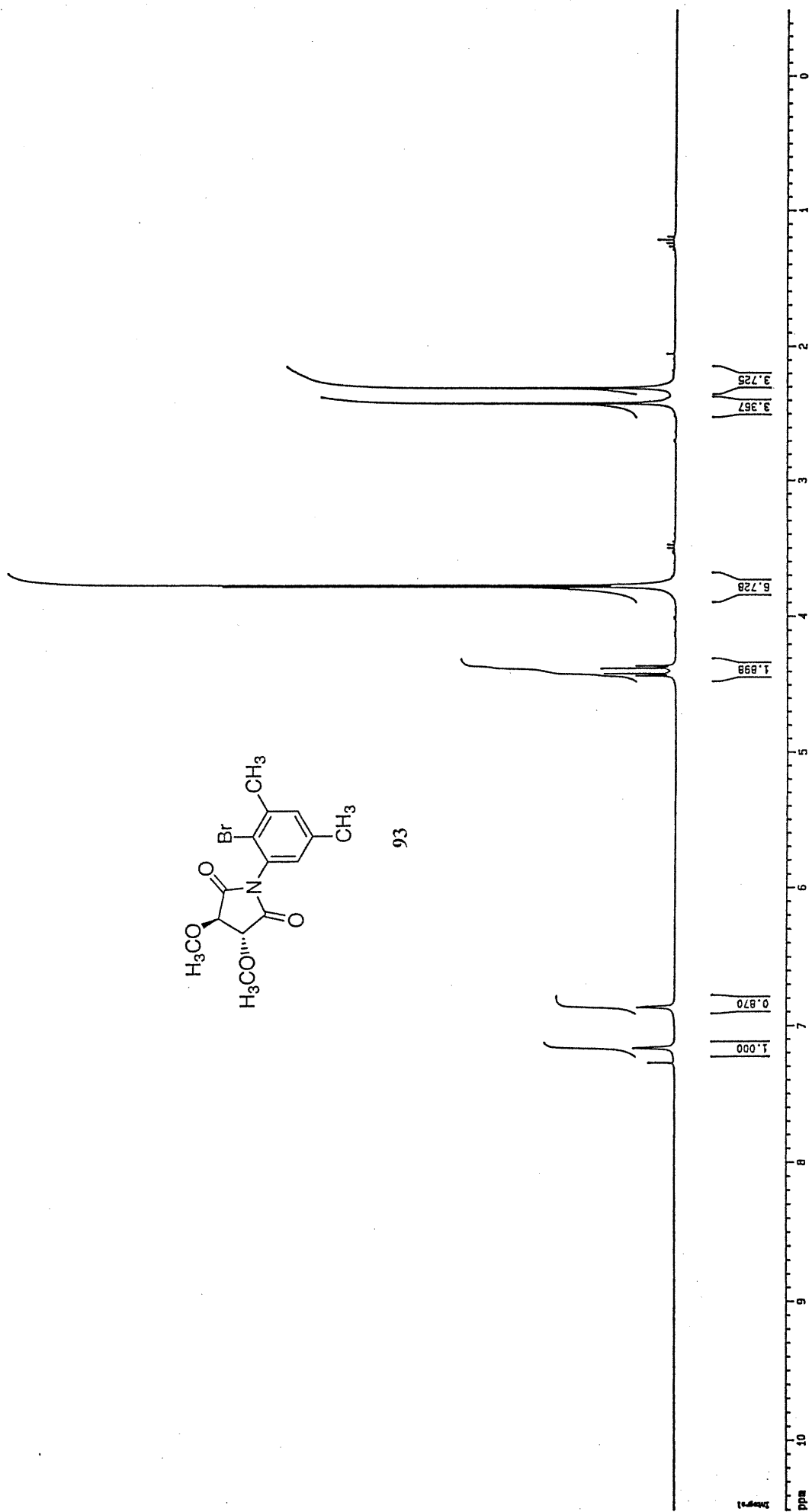


92



92





23.805
21.142

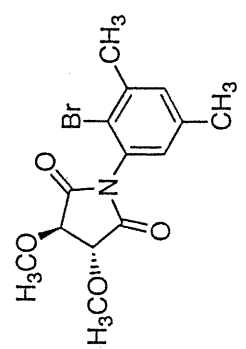
60.358
60.090

81.901
81.762
77.786
77.467
77.150

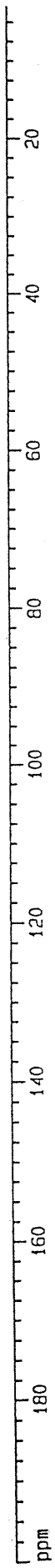
121.306
127.886
130.640
133.604
138.630
140.324

171.500
171.206

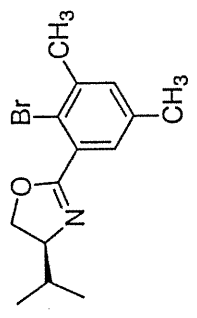
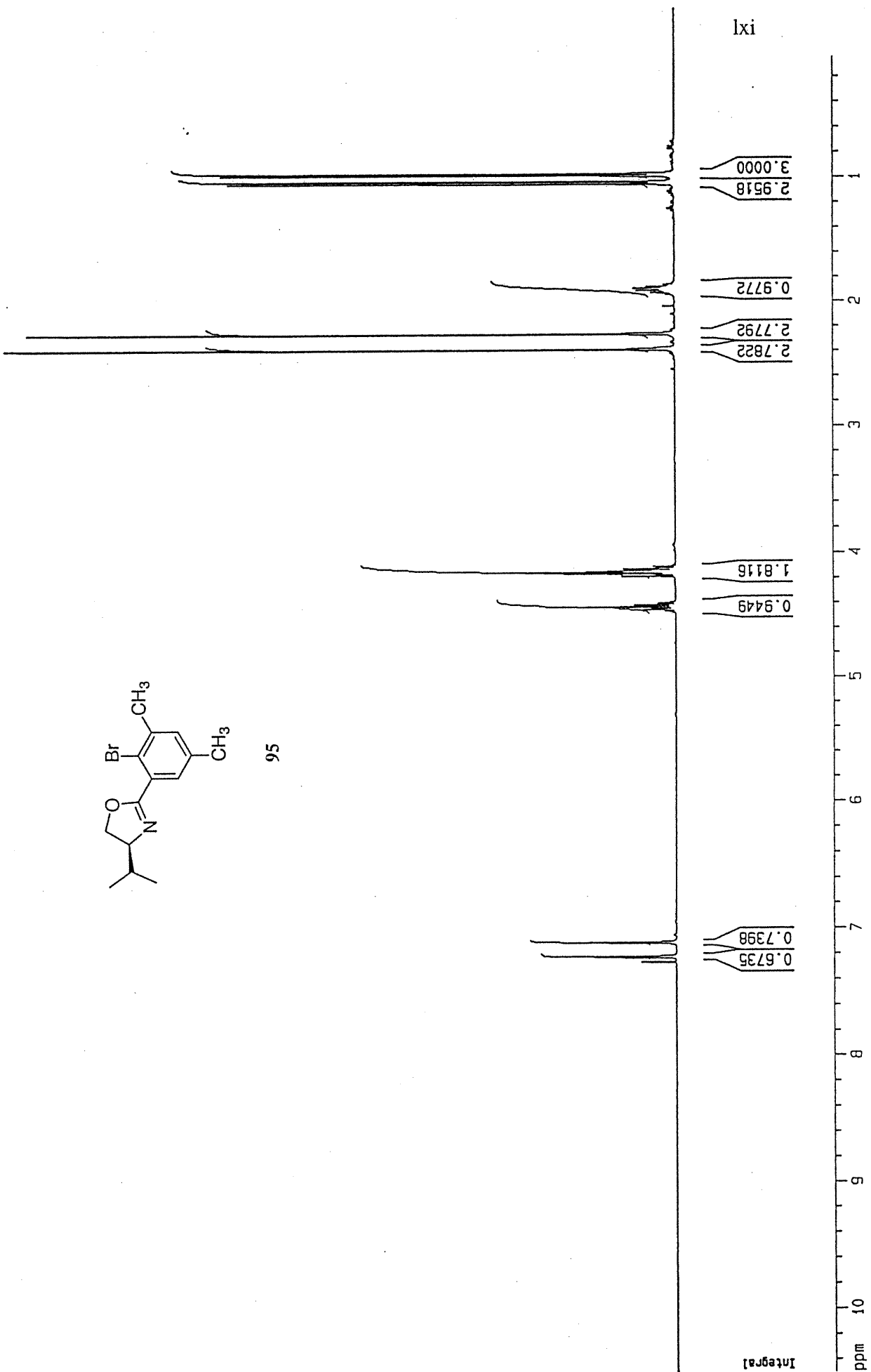
ppm



93



ixi



56

Current Data Parameters
 NAME r1ouse
 EXPNO 765
 PROCNO 1

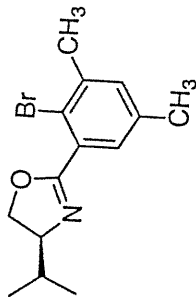
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20001108
 Time_ 14.57
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Multinucl
 PULPROG zgpg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 127
 DS 2
 SWH 23148.148 Hz
 FIDRES 0.363213 Hz
 AQ 1.4156276 sec
 RG 5792.6
 DM 21.600 usec
 DE 32.57 usec
 TE 303.0 K
 D1 1.50000000 sec
 d11 0.03000000 sec
 d12 0.00002000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 13C
 P1 5.00 usec
 PL1 2.00 dB
 SF01 100.6233139 MHz

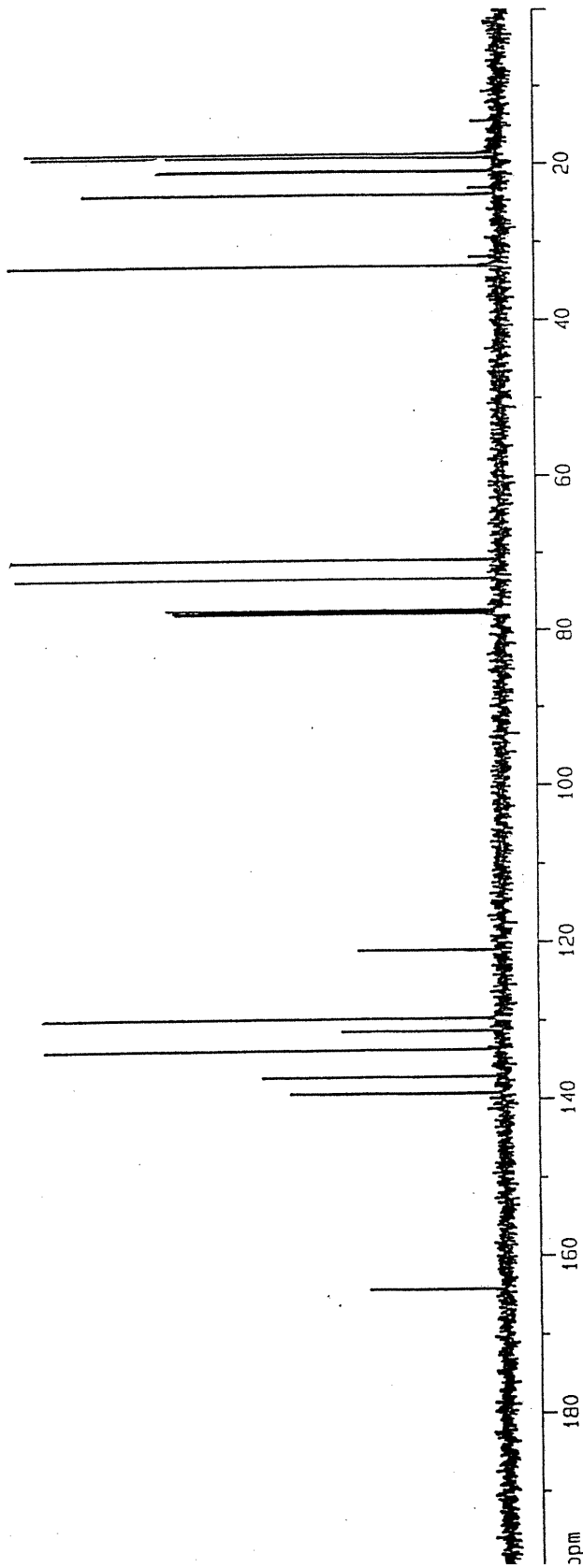
***** CHANNEL f2 *****
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 110.00 usec
 PL2 6.00 dB
 PL12 26.00 dB
 PL13 29.00 dB
 SF02 400.1320007 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 100.6127290 MHz
 NDM EN
 SSB 0
 LB 2.00
 GB 0
 PC 1.00

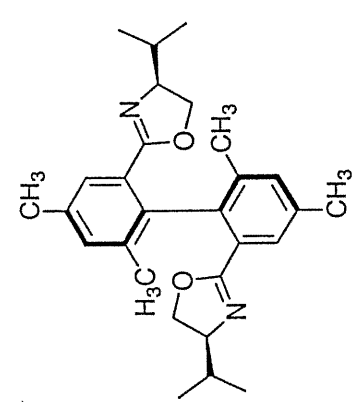
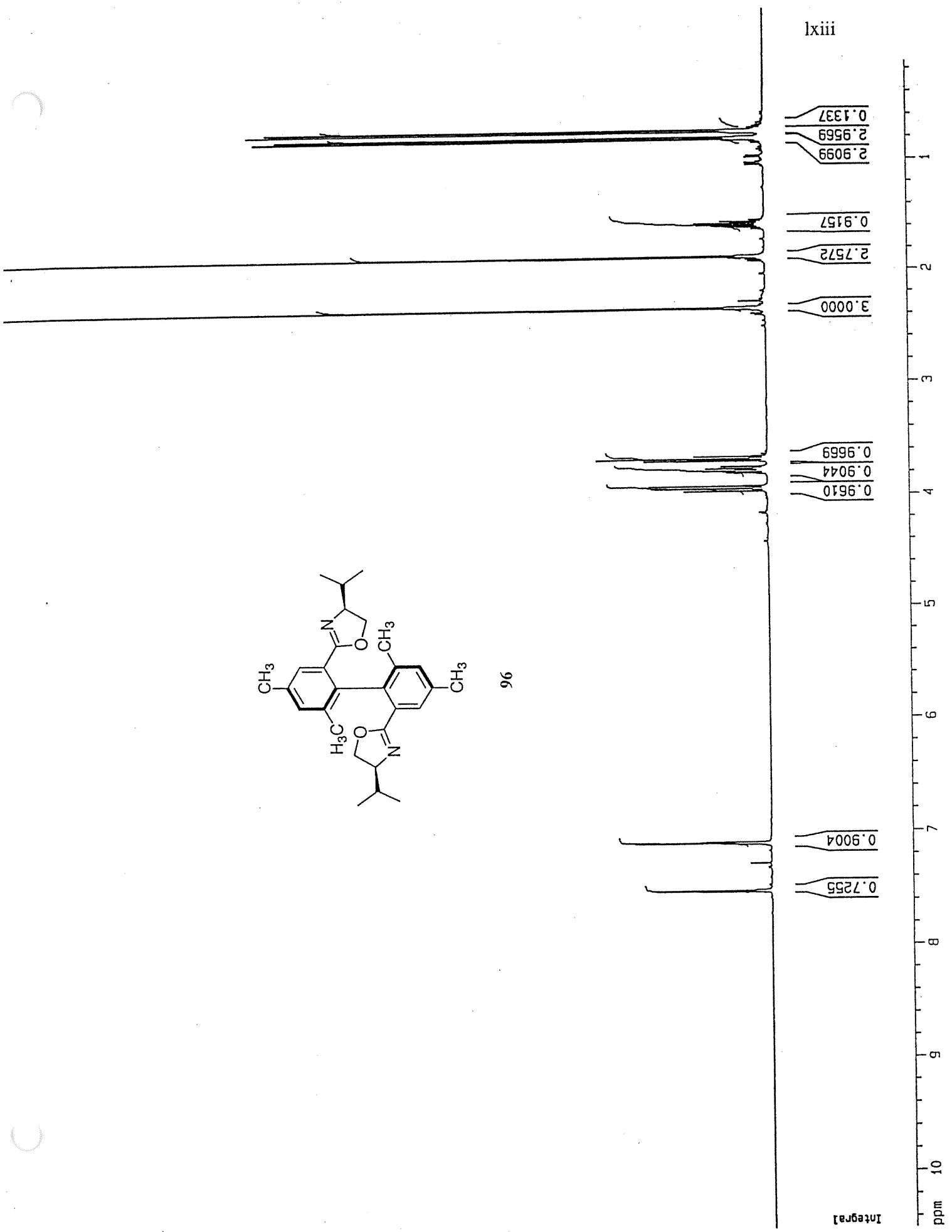
ixii
 ID NMR plot parameters
 CX 22.00
 CY 0.00
 FIP 200.000
 F1 20122.55
 F2 -0.000
 F2 9.09091
 PPKCH 914.66115



95



lxiii



96

Current Data Parameters
 NAME r'louxe
 EXPNO 784
 PROCNO 1

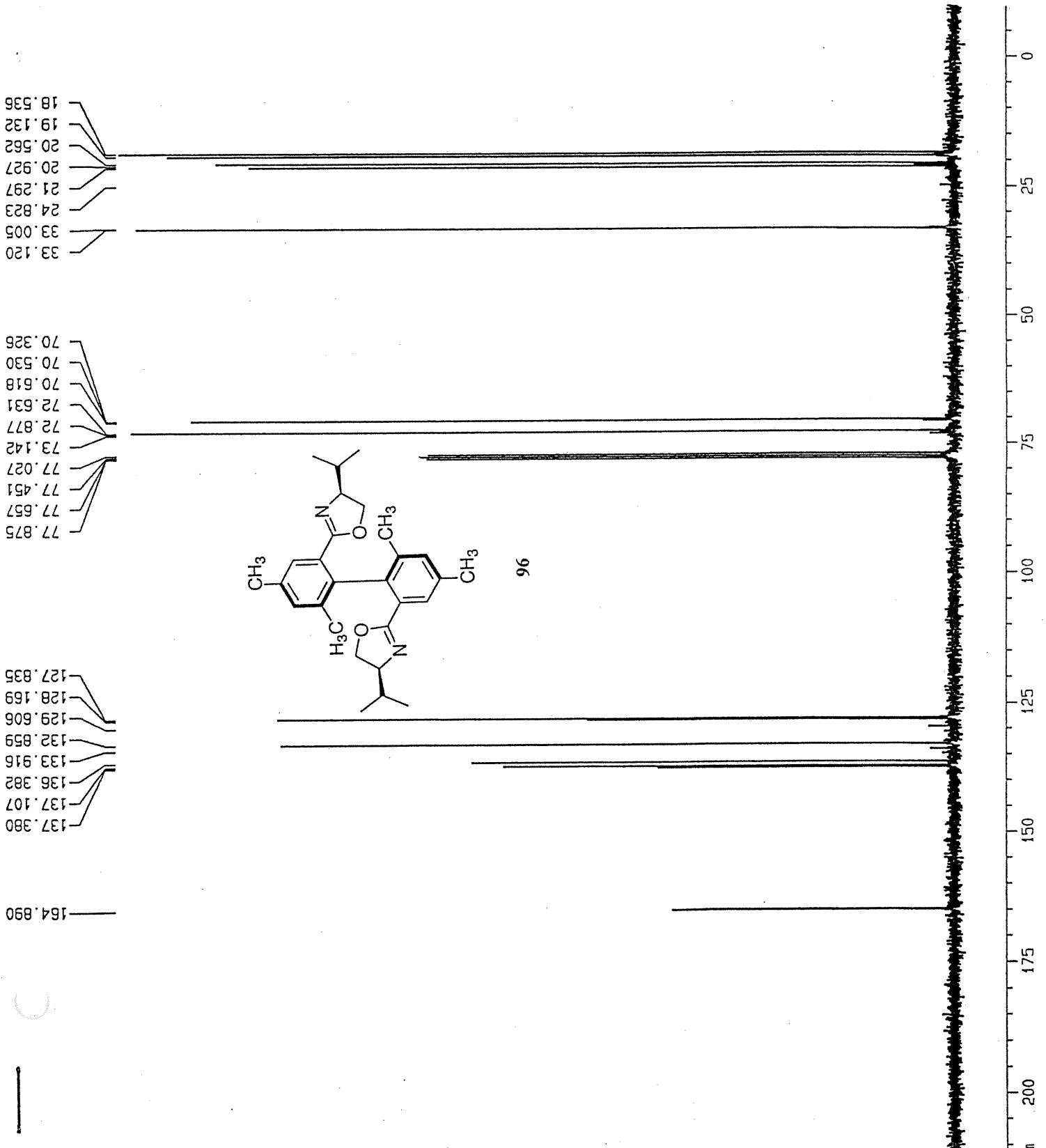
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20001122
 Time 16.28
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/1
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 512
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.287360 Hz
 AQ 1.7400308 sec
 RG 18390.4
 DM 26.550 usec
 DE 37.93 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 d11 0.0300000 sec
 d12 0.0002000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PL1 7.00 dB
 SF01 75.4760200 MHz

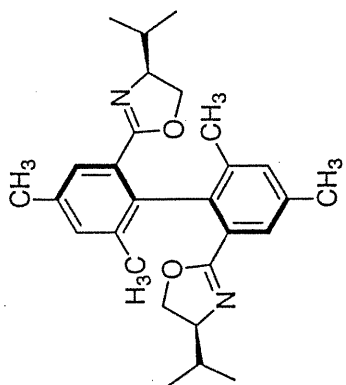
***** CHANNEL f2 *****
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 6.00 dB
 PL12 26.00 dB
 PL13 26.00 dB
 SF02 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 131072
 SF 75.4677190 MHz
 XDM EH
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

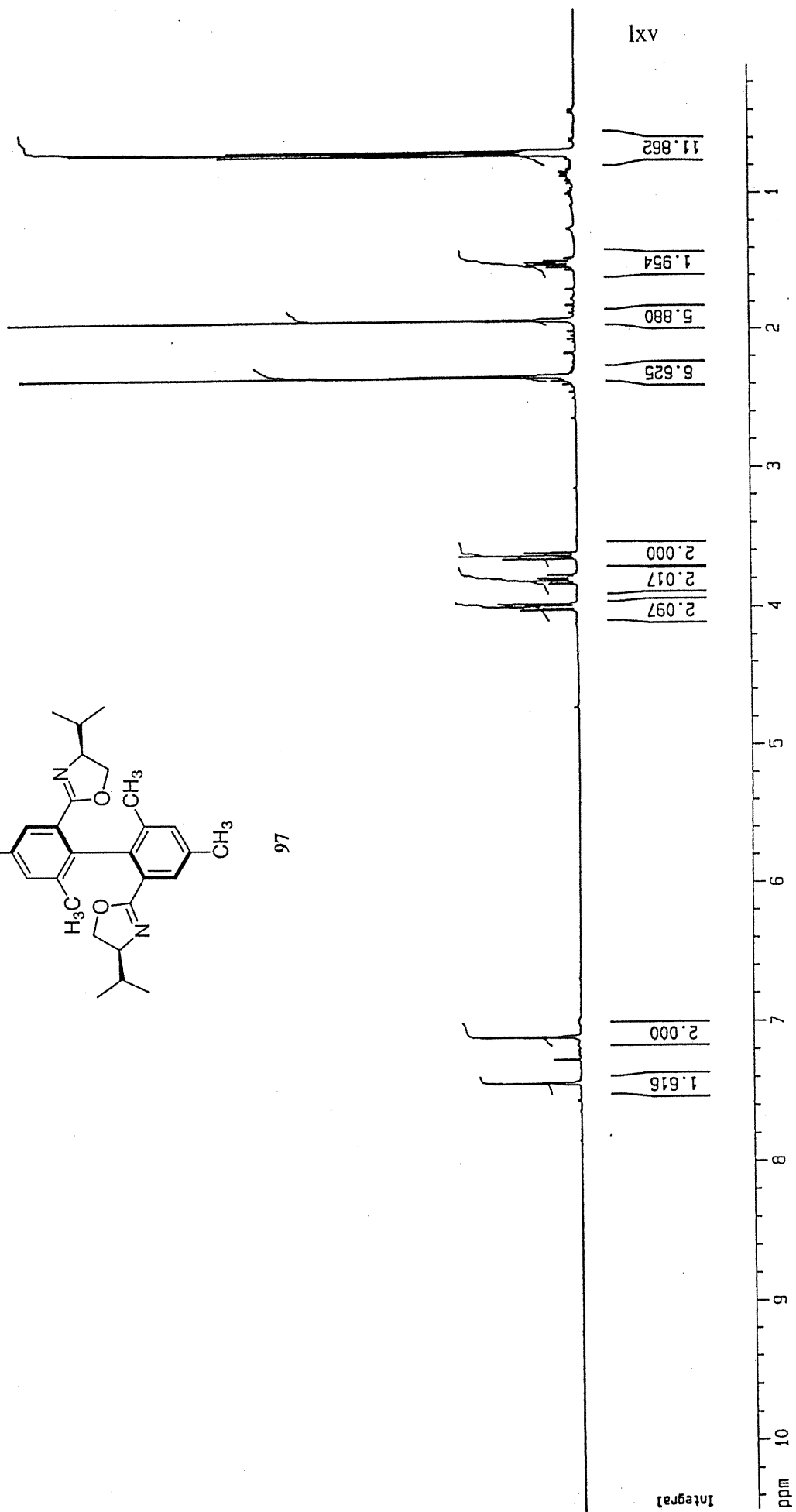
ID NMR plot parameters
 CX 22.00
 CY 16.00
 FIP 215.000
 F1 16225.56
 F2 -10.000
 F2 -754.66
 PPMCH 10.22727
 HZCH 771.82910



96



97



lxv

Integral

ppm

Current Data Parameters
 NAME rlouxe
 EXPNO 832
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20001219
 Time 17.05
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/1
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 512
 DS 2
 SMH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.287360 Hz
 AQ 1.7400308 sec
 RG 18390.4
 DK 26.550 usec
 DE 37.93 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 d11 0.03000000 sec
 d12 0.00002000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PL1 7.00 dB
 SF01 75.4760200 MHz

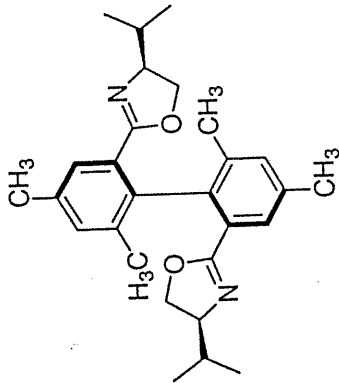
***** CHANNEL f2 *****
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 6.00 dB
 PL12 26.00 dB
 PL13 26.00 dB
 SF02 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 131072
 SF 75.4677190 MHz
 MDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

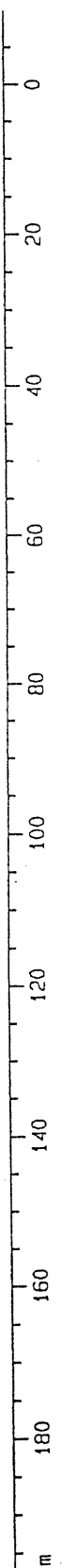
lxvi

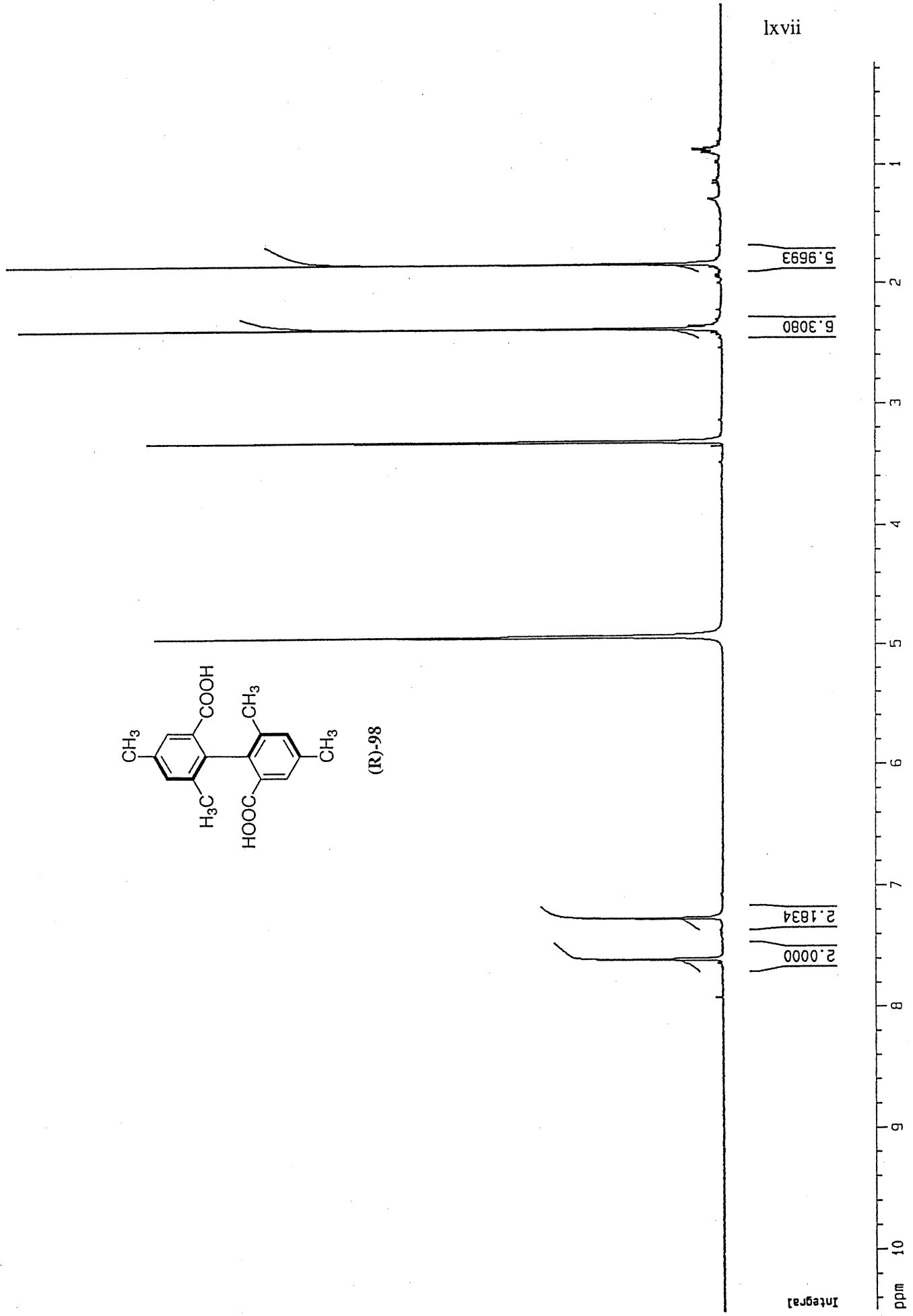
1D NMR plot parameters
 CX 22.00
 CY 16.00
 FIP 200.000
 F1 15093.54
 F2 -10.000
 F2 -754.68
 PPMCH 9.54545
 HZCH 720.37366

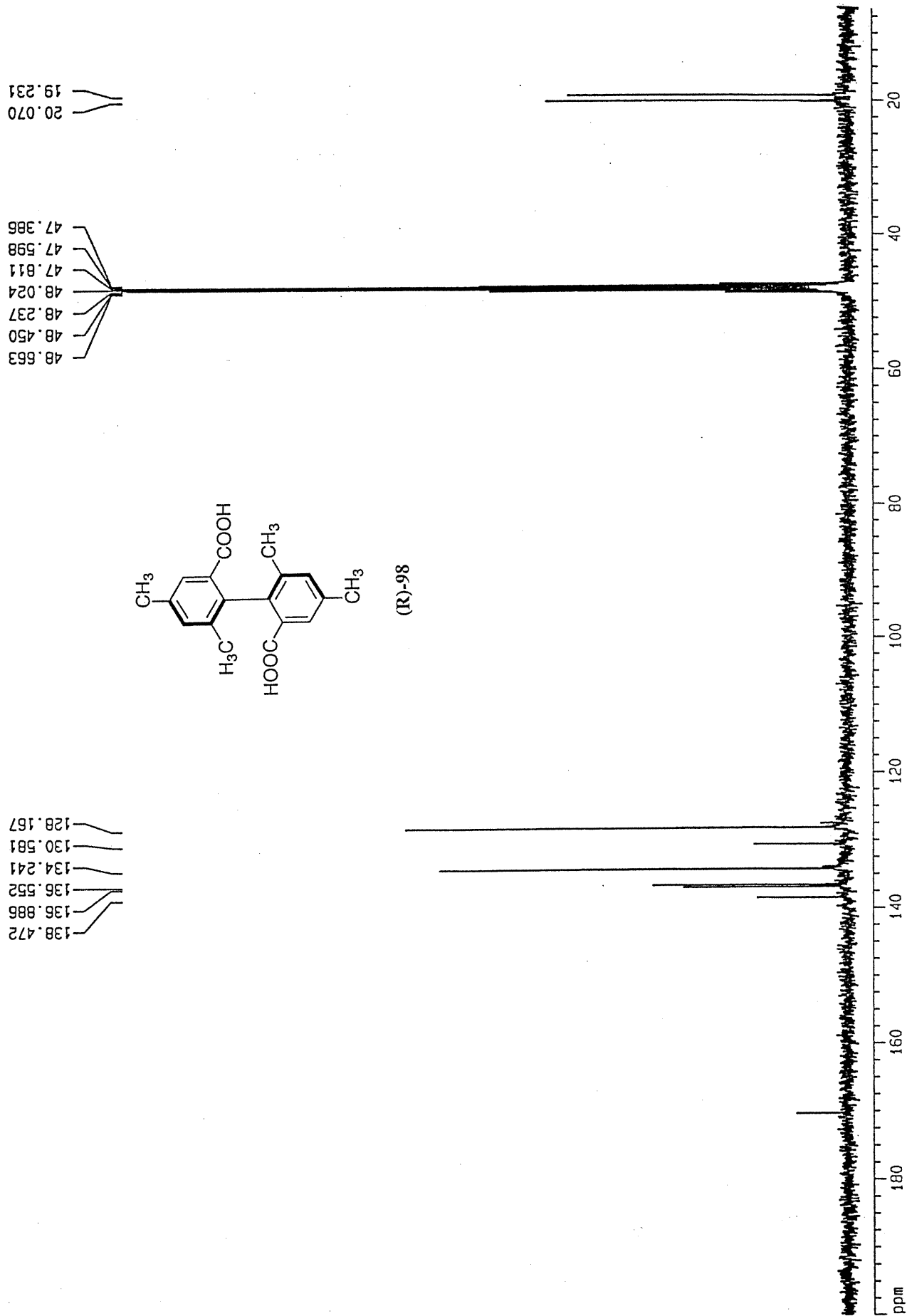
18.399
 18.963
 19.159
 20.585
 21.287
 32.931
 70.315
 72.641
 77.011
 77.434
 77.858
 127.553
 128.257
 132.701
 136.553
 137.048
 137.588
 164.944



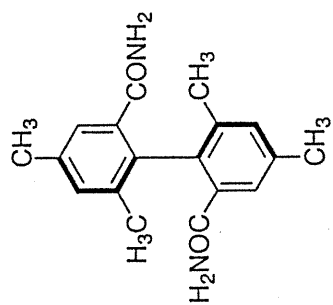
97



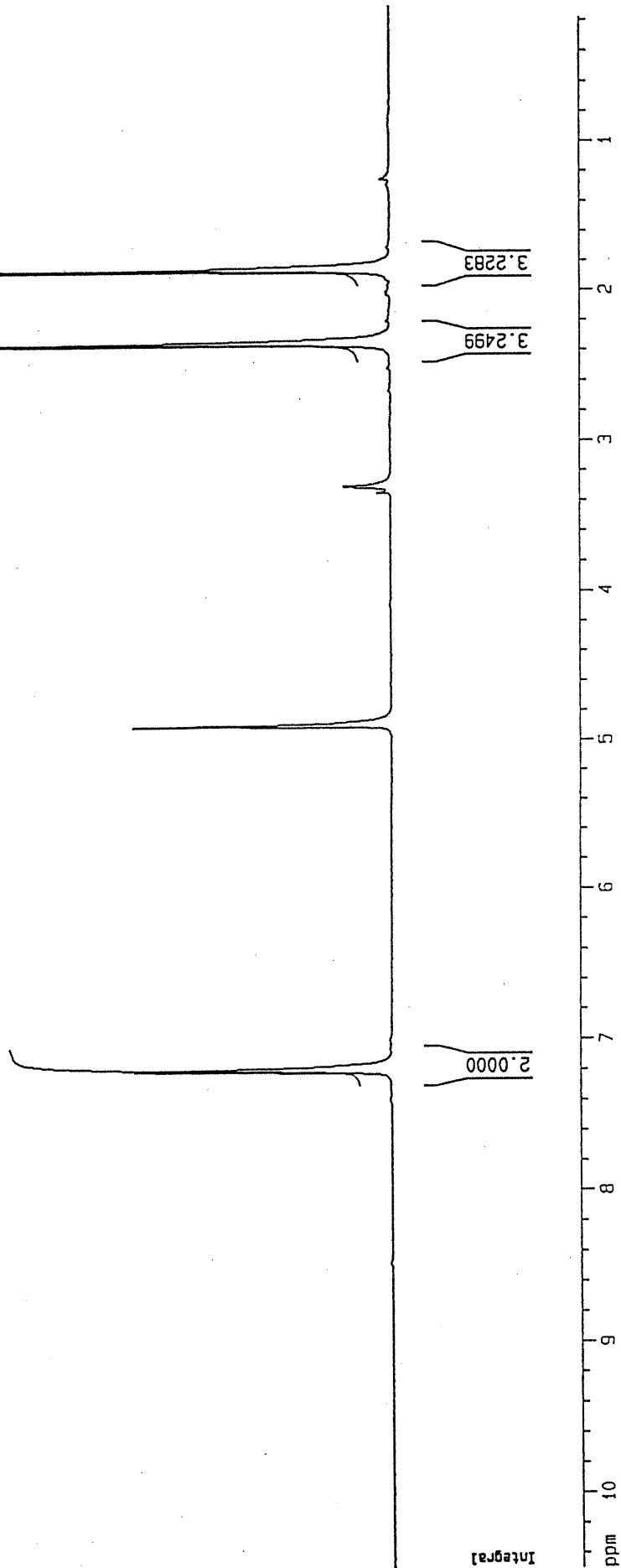




lxix



(R)-104



Integral

lxx

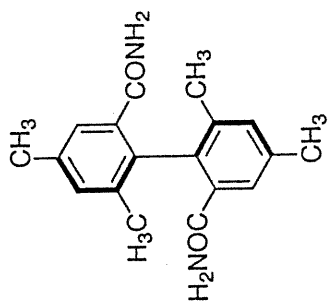
20.046
19.191

47.365
47.577
47.790
48.003
48.216
48.428
48.641

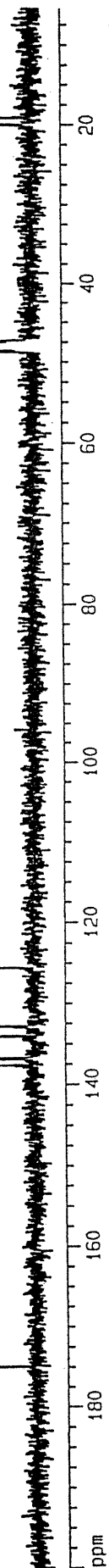
125.538
132.776
134.019
136.711
136.866
137.619

174.939

ppm



(R)-104



Acta Cryst. (1999). C55, 000–000

Giass2

RICHARD GIASSON, ELISE RIOUX AND FRANCINE BÉLANGER-GARIÉPY

Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7. E-mail: [REDACTED]

Abstract

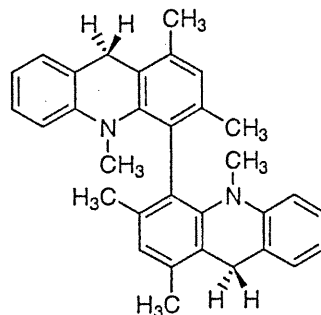
resume

Comment

comment

Experimental

Synthesis was carried out by reaction of ...



(R/S)-68

Crystal data

$C_{32}H_{32}N_2$

$M_r = 444.596$

Monoclinic

$P2_1/n$

$a = 7.431(1) \text{ \AA}$

$b = 22.578(14) \text{ \AA}$

$c = 14.513(9) \text{ \AA}$

$\beta = 92.03(3)^\circ$

$V = 2433(2) \text{ \AA}^3$

$Z = 4$

$D_x = 1.2135 \text{ Mg m}^{-3}$

D_m not measured

Cu $K\alpha$ radiation

$\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$

Cell parameters from 25 reflections

$\theta = 18.00\text{--}22.00^\circ$

$\mu = 0.533 \text{ mm}^{-1}$

$T = 293(2) \text{ K}$

Block

Colourless

$0.54 \times 0.12 \times 0.12 \text{ mm}$

Crystal source: synthesized by the authors,

see text

Data collection

Nonius CAD-4 diffractometer

 $\omega/2\theta$ scan

Absorption correction:

by integration ABSORP in *NRCVAX*(Gabe *et al.* 1989) $T_{\min} = 0.8666, T_{\max} = 0.9508$

4703 measured reflections

4544 independent reflections

2970 reflections with

 $>2\sigma(I)$ *Refinement*Refinement on F^2 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0559$ $wR(F^2) = 0.1357$ $S = 1.196$

4544 reflections

314 parameters

H-atom parameters constrained

 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0664P)^2 + 0.1165P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ $R_{\text{int}} = 0.0186$ $\theta_{\text{max}} = 69.80^\circ$ $h = 0 \rightarrow 9$ $k = 0 \rightarrow 27$ $l = -17 \rightarrow 17$

5 standard reflections

frequency: 60 min

intensity decay: no decay, variation 1.6%

 $(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.001$ $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.186 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.165 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ Extinction correction: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996)

Extinction coefficient: 0.0010(2)

Scattering factors from *International Tables for Crystallography* (Vol. C)

Table 1. *Selected geometric parameters (Å, °)*

C11—C12	1.383 (3)	C21—C29A	1.382 (3)
C11—C19A	1.393 (3)	C21—C22	1.383 (3)
C11—C110	1.519 (3)	C21—C210	1.511 (3)
C12—C13	1.384 (3)	C22—C23	1.390 (3)
C13—C14	1.400 (3)	C23—C24	1.403 (3)
C13—C130	1.512 (3)	C23—C230	1.510 (3)
C14—C14A	1.416 (3)	C24—C24A	1.403 (3)
C14—C24	1.503 (3)	C24A—N30	1.414 (3)
C14A—C19A	1.408 (3)	C24A—C29A	1.414 (3)
C14A—N20	1.414 (3)	C25—C26	1.384 (4)
C15—C16	1.377 (4)	C25—C30A	1.397 (3)
C15—C20A	1.397 (3)	C26—C27	1.371 (4)
C16—C17	1.380 (4)	C27—C28	1.386 (4)
C17—C18	1.376 (4)	C28—C28A	1.379 (4)
C18—C18A	1.380 (3)	C28A—C30A	1.392 (3)
C18A—C20A	1.393 (3)	C28A—C29	1.503 (4)
C18A—C19	1.502 (3)	C29—C29A	1.509 (3)
C19—C19A	1.504 (3)	N30—C30A	1.402 (3)
N20—C20A	1.403 (3)	N30—C300	1.457 (3)
N20—C200	1.459 (3)		

C12—C11—C19A	118.9 (2)	C29A—C21—C22	118.7 (2)
C12—C11—C110	120.0 (2)	C29A—C21—C210	122.0 (2)
C19A—C11—C110	121.1 (2)	C22—C21—C210	119.3 (2)
C11—C12—C13	122.1 (2)	C21—C22—C23	122.3 (2)
C12—C13—C14	119.9 (2)	C22—C23—C24	119.5 (2)
C12—C13—C130	119.1 (2)	C22—C23—C230	118.6 (2)
C14—C13—C130	121.0 (2)	C24—C23—C230	121.6 (2)
C13—C14—C14A	118.70 (19)	C23—C24—C24A	118.64 (19)
C13—C14—C24	119.92 (19)	C23—C24—C14	118.44 (19)
C14A—C14—C24	121.38 (19)	C24A—C24—C14	122.64 (19)
C19A—C14A—N20	117.5 (2)	C24—C24A—N30	122.41 (19)
C19A—C14A—C14	120.0 (2)	C24—C24A—C29A	120.3 (2)
N20—C14A—C14	122.49 (19)	N30—C24A—C29A	117.2 (2)
C16—C15—C20A	120.1 (2)	C26—C25—C30A	119.9 (3)
C15—C16—C17	120.9 (3)	C27—C26—C25	120.5 (3)
C18—C17—C16	118.8 (3)	C26—C27—C28	119.7 (3)
C17—C18—C18A	121.7 (2)	C28A—C28—C27	120.6 (3)
C18—C18A—C20A	119.3 (2)	C28—C28A—C30A	119.8 (3)
C18—C18A—C19	123.0 (2)	C28—C28A—C29	123.5 (2)
C20A—C18A—C19	117.6 (2)	C30A—C28A—C29	116.5 (2)
C18A—C19—C19A	112.02 (19)	C28A—C29—C29A	110.80 (19)
C11—C19A—C14A	120.2 (2)	C21—C29A—C24A	120.3 (2)
C11—C19A—C19	121.2 (2)	C21—C29A—C29	123.1 (2)
C14A—C19A—C19	118.5 (2)	C24A—C29A—C29	116.6 (2)
C20A—N20—C14A	118.77 (18)	C30A—N30—C24A	117.46 (19)
C20A—N20—C200	117.82 (19)	C30A—N30—C300	119.4 (2)
C14A—N20—C200	123.40 (19)	C24A—N30—C300	122.78 (19)
C18A—C20A—C15	119.1 (2)	C28A—C30A—C25	119.3 (2)
C18A—C20A—N20	119.2 (2)	C28A—C30A—N30	118.4 (2)
C15—C20A—N20	121.7 (2)	C25—C30A—N30	122.3 (2)
C19A—C11—C12—C13	1.2 (4)	C24—C14—C14A—C19A	178.3 (2)
C110—C11—C12—C13	-176.9 (2)	C13—C14—C14A—N20	-179.9 (2)
C11—C12—C13—C14	1.4 (4)	C24—C14—C14A—N20	0.3 (3)
C11—C12—C13—C130	-176.5 (2)	C20A—C15—C16—C17	-1.7 (4)
C12—C13—C14—C14A	-1.0 (3)	C15—C16—C17—C18	1.6 (5)
C130—C13—C14—C14A	176.8 (2)	C16—C17—C18—C18A	1.1 (4)
C12—C13—C14—C24	178.8 (2)	C17—C18—C18A—C20A	-3.6 (4)
C130—C13—C14—C24	-3.4 (3)	C17—C18—C18A—C19	173.7 (3)
C13—C14—C14A—C19A	-1.9 (3)	C18—C18A—C19—C19A	148.4 (2)

C20A—C18A—C19—C19A	-34.2 (3)	C14A—C14—C24—C24A	-69.3 (3)
C12—C11—C19A—C14A	-4.1 (3)	C23—C24—C24A—N30	179.5 (2)
C110—C11—C19A—C14A	174.0 (2)	C14—C24—C24A—N30	-6.8 (3)
C12—C11—C19A—C19	178.2 (2)	C23—C24—C24A—C29A	-5.3 (3)
C110—C11—C19A—C19	-3.7 (3)	C14—C24—C24A—C29A	168.4 (2)
N20—C14A—C19A—C11	-177.4 (2)	C30A—C25—C26—C27	-1.2 (4)
C14—C14A—C19A—C11	4.5 (3)	C25—C26—C27—C28	1.8 (5)
N20—C14A—C19A—C19	0.4 (3)	C26—C27—C28—C28A	0.5 (4)
C14—C14A—C19A—C19	-177.7 (2)	C27—C28—C28A—C30A	-3.4 (4)
C18A—C19—C19A—C11	-151.0 (2)	C27—C28—C28A—C29	171.1 (3)
C18A—C19—C19A—C14A	31.3 (3)	C28—C28A—C29—C29A	143.8 (2)
C19A—C14A—N20—C20A	-32.2 (3)	C30A—C28A—C29—C29A	-41.6 (3)
C14—C14A—N20—C20A	145.8 (2)	C22—C21—C29A—C24A	-0.2 (3)
C19A—C14A—N20—C200	146.1 (2)	C210—C21—C29A—C24A	179.2 (2)
C14—C14A—N20—C200	-35.8 (3)	C22—C21—C29A—C29	178.4 (2)
C18—C18A—C20A—C15	3.5 (4)	C210—C21—C29A—C29	-2.2 (4)
C19—C18A—C20A—C15	-174.0 (2)	C24—C24A—C29A—C21	4.6 (3)
C18—C18A—C20A—N20	-177.2 (2)	N30—C24A—C29A—C21	-180.0 (2)
C19—C18A—C20A—N20	5.3 (3)	C24—C24A—C29A—C29	-174.2 (2)
C16—C15—C20A—C18A	-0.9 (4)	N30—C24A—C29A—C29	1.3 (3)
C16—C15—C20A—N20	179.8 (2)	C28A—C29—C29A—C21	-142.2 (2)
C14A—N20—C20A—C18A	29.5 (3)	C28A—C29—C29A—C24A	36.5 (3)
C200—N20—C20A—C18A	-148.9 (2)	C24—C24A—N30—C30A	137.4 (2)
C14A—N20—C20A—C15	-151.2 (2)	C29A—C24A—N30—C30A	-37.9 (3)
C200—N20—C20A—C15	30.4 (3)	C24—C24A—N30—C300	-35.7 (3)
C29A—C21—C22—C23	-3.4 (4)	C29A—C24A—N30—C300	149.0 (2)
C210—C21—C22—C23	177.2 (2)	C28—C28A—C30A—C25	3.9 (4)
C21—C22—C23—C24	2.6 (4)	C29—C28A—C30A—C25	-170.9 (2)
C21—C22—C23—C230	-170.9 (2)	C28—C28A—C30A—N30	-177.0 (2)
C22—C23—C24—C24A	1.8 (3)	C29—C28A—C30A—N30	8.2 (3)
C230—C23—C24—C24A	175.1 (2)	C26—C25—C30A—C28A	-1.7 (4)
C22—C23—C24—C14	-172.2 (2)	C26—C25—C30A—N30	179.3 (2)
C230—C23—C24—C14	1.1 (3)	C24A—N30—C30A—C28A	33.1 (3)
C13—C14—C24—C23	-75.3 (3)	C300—N30—C30A—C28A	-153.6 (2)
C14A—C14—C24—C23	104.4 (2)	C24A—N30—C30A—C25	-147.9 (2)
C13—C14—C24—C24A	110.9 (2)	C300—N30—C30A—C25	25.5 (3)

Data collection: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Cell refinement: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Data reduction: NRC-2, NRC-2A (Ahmed *et al.* 1973). Program(s) used to solve structure: *SHELXS96* (Sheldrick, 1990). Program(s) used to refine structure: *NRCVAX* (Gabe *et al.* 1989) and *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). Molecular graphics: *ORTEPII* (Johnson (1976) in *NRCVAX* (Gabe *et al.*(1989)). Software used to prepare material for publication: *NRCVAX* (Gabe *et al.*(1989) and *SHELXL96* (Sheldrick (1996)).

The financial supports of the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the Fonds FCAR du Ministère de l'Éducation du Québec are gratefully acknowledged.

Supplementary data for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: PRINTCIF). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

References

- Ahmed, F. R., Hall, S. R., Pippy, M. E. & Huber, C. P. (1973). NRC Crystallographic Computer Programs for the IBM/360. Accession Nos. 133-147 in *J. Appl. Cryst.* **6**, 309-346.
- Enraf-Nonius (1989). CAD-4 Software. Version 5.0. Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands.
- Gabe, E. J., Le Page, Y., Charland, J.-P., Lee, F. L. & White, P. S. (1989). *J. Appl. Cryst.* **22**, 384-387.
- International Tables for Crystallography* (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1. 4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Johnson, C. K. (1976). *ORTEPII* - A Fortran Thermal Ellipsoid Plot Program, Technical Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA.
- Sheldrick, G. M. (1990). *SHELXS96*. Program for the Solution of *Crystal Structures*. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1996). *SHELXL96*. Program for the Refinement of *Crystal Structures*. University of Göttingen, Germany.
- Spek, A. L. (1995). *PLATON* Molecular Geometry Program, July 1995 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Fig. 1 *ORTEP* (Johnson, 1976) drawing of the molecule. Ellipsoids correspond to 40% probability.

Space group confirmed by *PLATON* program (Spek, 1995). Data reduction performed using a locally modified version of the NRC-2 program (Ahmed *et al.* 1973). The structure was solved by direct method using *SHELXS96* (Sheldrick, 1990) and difmap synthesis using *NRCVAX* (Gabe *et al.*(1989) and *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). All non-H atoms anisotropic, H atoms isotropic. H atoms constrained to the parent site using a riding model; *SHELXL96* defaults, C—H 0.93 to 0.97 Å. The isotropic factors, U_{iso} , were adjusted to 50% higher value of the parent site (methyl) and 20% higher (others). A final verification of possible voids was performed using the VOID routine of the *PLATON* program (Spek, 1995).

Data collection: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Cell refinement: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Data reduction: NRC-2, NRC-2A (Ahmed *et al.* 1973). Program(s) used to solve structure: *SHELXS96* (Sheldrick, 1990). Program(s) used to refine structure: *NRCVAX* (Gabe *et al.* 1989) and *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). Molecular graphics: *ORTEPII* (Johnson (1976) in *NRCVAX* (Gabe *et al.*(1989)). Software used to prepare material for publication: *NRCVAX* (Gabe *et al.*(1989) and *SHELXL96* (Sheldrick (1996)).

