

N° d'ordre : 2433

THESE

PRESENTEE A

L'UNIVERSITE BORDEAUX I

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Par Céline PIERRE

Maître ès Sciences

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPECIALITE : CHIMIE ORGANIQUE

CATALYSE D'OXYDATION D'HYDROCARBURES PAR DES COMPLEXES DE FER ET DE MANGANESE A LIGANDS MACROCYCLIQUES AZOTES

Soutenue le : 29 Novembre 2001

Après avis de : M. S. MENAGE
M. E. ROSE

Rapporteurs

Devant la commission d'examen formée de :

MM. E. ROSE,	Directeur de Recherche, Université Paris 6	Rapporteurs
S. MENAGE,	Directeur de Recherche, Université Grenoble 1	
S. QUIDEAU,	Professeur, Université Bordeaux I	Examineurs
J.-B. VERLHAC,	Professeur, Université Bordeaux I	
J.-M. VINCENT,	Chargé de Recherche, Université Bordeaux I	

A mes parents et grands-parents,

A Sylvain,

A Jeanine,

A tous les gens que j'aime.

« Une civilisation sans la science est aussi absurde qu'un poisson sans bicyclette »

Pierre Desproges

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique et Organométallique (UMR 5802) de l'Université Bordeaux I.

Je remercie Monsieur **Jean-Pierre Desvergne**, Directeur de Recherche et Directeur du LCOO, pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire.

J'adresse également mes remerciements à Monsieur le Professeur **Stéphane Quideau** de l'Université Bordeaux I pour avoir accepté la présidence de ce jury de thèse.

J'exprime ma reconnaissance à Messieurs **Stéphane Ménage**, Directeur de Recherche à l'Université Grenoble 1, et **Eric Rose**, Directeur de Recherche à l'Université Paris 6, pour avoir accepté la charge de rapporteurs.

Je voudrais remercier particulièrement Monsieur **Jean-Baptiste Verlhac**, Professeur à l'Université Bordeaux I, pour m'avoir intégrée dans son équipe, et pour avoir dirigé mes recherches. J'ai beaucoup apprécié sa disponibilité et ses connaissances ainsi que son savoir-faire lors des synthèses et purifications les plus difficiles.

Mes remerciements les plus chaleureux iront à Monsieur **Jean-Marc Vincent**, Chargé de Recherche, qui a co-dirigé ce travail avec compétence, efficacité et disponibilité. Je lui suis très reconnaissante de son investissement constant pour ce travail et particulièrement lors de la rédaction. Un grand merci pour sa confiance, ses nombreux conseils, et sa patience tout au long de ces trois années, mais aussi pour son enthousiasme communicatif pour la recherche (et notamment à chaque bulle).

Je n'oublierai pas Madame **Françoise Chardac** pour son aide dans la recherche bibliographique et la correction de ce document.

Merci à **Sarah**, ma voisine de paillasse, pour les bons moments partagés au laboratoire et à l'extérieur. Merci pour tes délires, ta joie et tes rires, tes prouesses vocales (tu es le digne successeur de Floryan), ta présence dans les moments difficiles et pour la coccinelle.

Mes remerciements vont également à l'ensemble des stagiaires qui ont travaillé sur ce projet : **Stéphane Bearnais-Barbry** (DEA), **Marine Favaud** (BTS), **Sophie Noël** (Deug) et **Mounir El-Bakkari** (DEA).

Ce travail a bénéficié de collaborations. Je remercie vivement les chercheurs extérieurs au laboratoire qui se sont impliqués dans ce travail. Il s'agit d'**Alain**

Dautant et de **Christian Courseille** de l'UBS à Bordeaux I, pour la structure cristallographique, de **Corinne Mathonière** de l'ICMCB à Bordeaux I, pour les mesures de susceptibilité magnétique et de **Jean-Marc Bassat** de l'ICMCB à Bordeaux I pour les mesures de RPE.

Tous mes remerciements sont adressés à l'ensemble des personnes croisées au laboratoire au cours de ces trois années. Quelques remerciements particuliers pour les deux personnes qui m'ont accueillie chaleureusement au laboratoire : **Floryan**, dont les connaissances musicales et la puissance de son organe me laisseront toujours admirative et **Annie** dont les succulents gâteaux ont été d'une grande aide. Merci à mes deux filles (**Sarah** et **Stéphanie**) pour leur amitié, les fous-rires et les kinders partagés ; à **Paulette** pour sa gentillesse et les trésors de son tiroir ; à **Domi** pour son soutien féminin dans ce monde de brutes ; à **Marie-France** pour sa bonne humeur quotidienne et son rire incomparable ; à **Françoise** pour l'aide en biblio et les conversations non scientifiques ; à **Annie** pour les « La Vosgienne » ; à **Jim** pour sa gentillesse, sa patience et pour avoir surveillé ma ligne en mangeant tous mes bonbons au miel.

Merci à mes amis : **Emmanuelle** (mon amie d'enfance), **Agnès** (à l'Italie !), **Frédéric** (gare au doigt), **Sébastien** (le dieu des crêpes et des profiterolles), **Vincent** (notre nounours rugbyman), **Gilles** (joli la casquette !), **Pol** (qui nous fait pipi dans l'oreille), **Loc**, **Alain** et à mon **Petit Poucet** adoré pour les trois dernières semaines.

Enfin je ne remercierai jamais assez **Karine** pour son soutien de tous les instants depuis plus de six ans. Merci pour ton amitié, ta présence et ton écoute dans les mauvais moments, ta bonne humeur et ta complicité dans les autres. Que tous nos vœux soient un jour exaucés !

Tout au long de ces années d'études mes parents et **Sylvain** m'ont toujours soutenue, qu'ils trouvent ici mes plus profonds remerciements. Merci **Papa** pour les corrections (pardon pour les migraines) et **Maman** pour les pousse-seringue et le contenu de ton frigo. Un grand merci à mes **grands-parents Pierre** pour les six années vécues chez eux, je ne sais comment leur exprimer toute ma reconnaissance.

Et enfin merci à monsieur Kinder Surprise et à madame la Coccinelle !

SOMMAIRE

Sigles et Abréviations

INTRODUCTION

CHAPITRE 1 RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I - La Méthane Monooxygénase et ses modèles p13

- I.1 - La Méthane Monooxygénase (MMO) : Structure et Fonction p13
- I.2 - Oxydations d'hydrocarbures catalysées par des complexes de fer modèles de la Méthane Monooxygénase et leurs analogues à manganèse p16

II - Les cytochromes P-450 et leurs modèles..... p27

- II.1 - Les cytochromes P-450 : Structure et réactivité p27
- II.2 - Oxydations d'hydrocarbures catalysées par des métalloporphyrines de fer modèles des cytochromes P-450 et leurs analogues à manganèse p28
- II.3 - Porphyrines chirales et oxydation énantiosélective p37

III - Les analogues de porphyrines p45

- III.1 - Analogue de porphyrine : définition p45
- III.2 - Les Corroles p46
- III.3 - Les Tétraazaporphyrines p49
- III.4 - Les Phthalocyanines p50
- III.5 - Les Hémiporphyrazines p52

IV - Conclusion..... p54

CHAPITRE 2 ACTIVITE CATALYTIQUE D'UN COMPLEXE BINUCLEAIRE DE FER (II) MODELE DU SITE ACTIF DE LA METHANE MONOOXYGENASE

I - Présentation des travaux antérieurs réalisés au laboratoire p58

- I.1 - Synthèse de l'OPIC p58
- I.2 - Synthèse et activité catalytique de $[\text{Mn}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{ClO}_4)_3$ p58

II - Synthèse et caractérisation de $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$ p60

II.1 - Synthèse de $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$	p60
II.2 - Caractérisation de $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$	p60

III - Catalyse d'oxydation par TBHP..... p61

III.1 - Oxydation du cyclohexane	p61
III.2 - Etude mécanistique.....	p62
III.3 - Conclusion.....	p67

IV - Catalyse d'oxydation par H_2O_2 p67

IV.1 - Oxydation du cyclohexane	p67
IV.2 - Oxydation d'alcènes	p69

CHAPITRE 3

SYNTHESE D'UN COMPLEXE DE MANGANESE (III) A LIGAND MACROCYCLIQUE TETRADENTATE AZOTE BIS-PYRIDINE BIS-AMIDE

I - Rappels bibliographiques sur les ligands de Moberg et coll. p74

II - Synthèse de L^4H_2 et de l'analogue L^{11}H_2 p77

II.1 - Synthèse de L^4H_2 selon Moberg et coll.	p77
II.2 - Nouvelles voies de synthèse de L^4H_2	p78
II.3 - Synthèse d'un analogue de L^4H_2	p80

III - Propriétés complexantes de L^4H_2 p82

IV - Synthèse du complexe de manganèse $[\text{MnL}^{12}]\text{Cl}$ p83

IV.1 - Synthèse du ligand macrocyclique L^{12}H_2	p83
IV.2 - Synthèse de $[\text{MnL}^{12}]\text{Cl}$	p84

V - Conclusion et perspectives p85

CHAPITRE 4

SYNTHESE ET ACTIVITE CATALYTIQUE D'UN ANALOGUE DE METALLOPORPHYRINE

I - Présentation du ligand $\text{L}^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$ d'Ogawa et coll. p90

II - Synthèse du Ligand d'Ogawa $L^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$	p91
III - Propriétés complexantes de $L^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$	p92
III.1 - Complexation du fer	p92
III.2 - Complexation du manganèse	p93
IV - Activités catalytiques de $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2]\text{Cl}$, $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2](\text{PF}_6)$ et $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{OTf})$	p98
IV.1 - Hydroxylation du cyclohexane catalysée par $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2](\text{PF}_6)$	p99
IV.2 - Epoxydation du cyclohexène catalysée par $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2]\text{Cl}$, $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2](\text{PF}_6)$ et $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{OTf})$	p101
V - Conclusions	p104

CHAPITRE 5
VERS LA SYNTHÈSE DE NOUVEAUX
ANALOGUES DE PORPHYRINES

I - Couplage par l'intermédiaire d'aryles-acétamides (Voie 1)	p112
II - Alkylation du ligand d'Ogawa (Voie 2)	p113
II.1 - Voie A : Substitution puis élimination.....	p113
II.2 - Voie B : Elimination puis substitution	p117
III - Synthèse par cyclisation intramoléculaire (Voie 3)	p119
III.1 - Cyclisation intramoléculaire	p119
III.2 - Cyclisation intermoléculaire	p121
IV - Conclusion	p122

CONCLUSION
PARTIE EXPERIMENTALE
ANNEXE

SIGLES ET ABREVIATIONS

AcOH = acide acétique
AcOOH = acide peracétique
CyBr = bromocyclohexane
CyH = cyclohexane
CyO = cyclohexanone
CyOH = cyclohexanol
CyOO*t*Bu = tertibutylperoxyde de cyclohexyle
DCA = dichloroaniline
DME = éthylène glycol diméthyl éther ou 1,2-diméthoxyéthane, monoglyme
DMF = *N,N*-diméthylformamide
EI = impacts électroniques
éq. = équivalent
F = point de fusion
IR = infra rouge
kDa = kilo Dalton,
LSIMS = Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry
m-CPBA = acide *m*-perbenzoïque
MeCN = acétonitrile
min = minutes
MMO = méthane monooxygénase
MMOB = protéine B de la MMO
MMOH = composante hydroxylase de la MMO
MMOR = composante réductase de la MMO
MMOs = MMO soluble
MMPP = monoperoxyphthalate de magnésium
MPPH = hydroperoxyde de 2-méthyl-1-phényl-2-propyle
NADH = nicotinamide adénine dinucléotide réduite
OAc = anion acétate
OBz = anion benzoate
PAH = hydrocarbure polycyclique aromatique
PhIO = iodosylbenzène
Rdt. = rendement
Réf. = référence
RMN = résonance magnétique nucléaire
RPE : Résonance Paramagnétique Electronique
RX = rayons X
TBHP = hydroperoxyde de tertibutyle
TCP = tétrachlorophénol
Tf = triflate
THF = tétrahydrofurane
TMEDA = tétraméthyléthylènediamine
TN = turn over number = cycle catalytique
UV = ultraviolet

Abréviations des structures des ligands cités :

✦ Ligands non-hémiques

2-OHsalpn = 1,3-bis(salicylidèneamino)-2-propanol

bipy = 2,2'-bipyridine

BPA = bis(2-pyridylméthyl)amine

Bpmen = *N,N'*-diméthyl-*N,N'*-bis(2-pyridylméthyl)-éthane-1,2-diamine

Cyclam = 1,4,8,11-tétraazacyclotétradecane

H₂amp = *N*-(hydroxyphényl)salicyldimine

H₂app = *N*-(hydroxyphényl)pyridine-2-carboxaldimine

HBpz₃ = hydrotris(pyrazolyl)borate

Hhfacac = hexafluoroacétylacétone

Me₃TACN = *N,N',N''*-triméthyl-1,4,7-triazacyclononane

Mebisim = *N,N'*-diméthyl-*N,N'*-bis(1-méthylimidazol-2-yl)méthyl-1,2-éthanediamine

Mebispicen = *N,N'*-diméthyl-*N,N'*-bis(2-pyridylméthyl)-1,2-éthanediamine

N4Py = *N,N*-bis(2-pyridylméthyl)-*N*-bis(2-pyridyl)méthylamine

NTB = *N,N,N*-tris(2-benzimidazolylméthyl)amine

pb = (-)4,5-pinène-bipyridine

py = pyridine

Salen = *N,N'*-éthylènebis(salicylidèneamine)

TACN = triaza-1,4,7-cyclononane

tmima = tris[(1-méthylimidazol-2-yl)méthyl]amine

TPA = tris(2-pyridylméthyl)amine

TPTN = *N,N,N',N'*-tétrakis(2-pyridylméthyl)propane-1,3-diamine

✦ Ligands hémiques et analogues de porphyrines

AP = azaporphyrine

C = corrole

hP = hémiporphyrine

P = porphyrine

Pc = phthalocyanine

TDCPP = tétra(2,6-dichlorophényl)porphyrine

TMP = tétra(mésityl)porphyrine

TCMP = tétra(3-chloro-2,4,6-triméthylphényl)porphyrine

TPFPC = tri(pentafluorophényl)corrole

TPFPP = tétra(pentafluorophényl)porphyrine

TPP = tétra(phényl)porphyrine

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les réactions d'oxydation d'hydrocarbures sont parmi les transformations les plus importantes en chimie. Dans la plupart des cas, elles nécessitent l'emploi d'oxydants inorganiques en quantité stœchiométrique générant de grands volumes de déchets hautement polluants ainsi que des conditions réactionnelles assez «dures» (température et pression élevées).¹ Afin de satisfaire au mieux les nouvelles réglementations de plus en plus strictes sur la pollution industrielle, il devient urgent de développer des méthodes catalytiques alternatives utilisant, si possible, des oxydants non polluants comme O₂ ou H₂O₂.

Les oxydations enzymatiques sont des étapes clés dans de nombreux processus biologiques. Les réactions sont catalysées dans des conditions douces à pression et température ambiantes et sont souvent chimio-, régio- et énantiosélectives. Chimistes et biochimistes ont étudié ces réactions enzymatiques et développé la chimie biomimétique qui consiste à étudier la structure et la réactivité de complexes modélisant le site actif des enzymes. Cette approche permet d'une part de mieux comprendre la réactivité des systèmes mimés, et d'autre part de mettre au point de nouveaux catalyseurs. Parmi les métalloenzymes les plus étudiées, il y a la Méthane Monooxygénase (MMO), caractérisée par un site actif à deux fers non-hémique, et les cytochromes P-450, enzymes à fer hémiques.

L'étude de la réactivité des modèles des cytochromes P-450 a permis d'aider à la compréhension du mécanisme enzymatique et de développer des catalyseurs d'oxydation extrêmement performants capables de reproduire l'activité enzymatique. Cependant leur application dans des processus industriels n'est pas envisageable à ce jour, en raison du coût élevé des métalloporphyrines les plus performantes.

La Méthane Monooxygénase (MMO), qui présente des similitudes de fonctionnement avec les cytochromes P-450, est présente dans les organismes méthanotrophes où elle réalise l'oxydation du méthane en méthanol par l'oxygène moléculaire. A ce jour, les études conjointes menées sur l'enzyme et les modèles ont permis de connaître en quasi-totalité le mécanisme enzymatique, et de synthétiser de nouveaux complexes utilisés en catalyse d'oxydation. Cependant, ces derniers sont souvent peu stables et peu sélectifs.

¹ Sheldon, R.A., *Biomimetic Oxidations Catalysed by transition Metal Complexes*, Meunier (ed.), Imperial College Press, 2000, chap. 14, p613.

INTRODUCTION

Depuis plusieurs années, de nombreux complexes de fer et de manganèse modèles d'enzymes monooxygénases et catalases ont été synthétisés et étudiés au laboratoire. Ces études ont notamment porté sur la synthèse de catalyseurs d'oxydation à ligands non-hémiques ayant une stabilité accrue. Pour cela, des ligands macrocycliques binucléants ont été synthétisés afin de stabiliser la structure binucléaire au cours de la catalyse.

L'objectif de notre travail a été de poursuivre cette approche en développant de nouveaux complexes non-hémiques mono- et dinucléaires de fer et de manganèse pour la catalyse d'oxydation d'hydrocarbures. Comme nous le verrons par la suite, nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux ligands macrocycliques azotés.

Après avoir brièvement rappelé les caractéristiques structurales de la Méthane Monooxygénase et des cytochromes P-450, nous présenterons dans le premier chapitre les principaux catalyseurs hémiques et non-hémiques de fer et de manganèse actifs en oxydation d'hydrocarbures.

Le deuxième chapitre sera consacré à l'étude de l'activité catalytique d'un complexe macrocyclique binucléaire de fer (II) modèle du site actif de la Méthane Monooxygénase.

Dans le but de développer une nouvelle famille de ligands capables de générer des hauts degrés d'oxydation du fer et du manganèse, nous présenterons dans le troisième chapitre la synthèse et la caractérisation d'un complexe de manganèse macrocyclique mononucléaire tétradentate bis-pyridine bis-amide.

Les travaux portant sur la synthèse, la caractérisation et l'activité catalytique d'un complexe de manganèse (III) analogue de métalloporphyrines seront développés dans le troisième chapitre.

Enfin, les différentes voies réactionnelles explorées afin de modifier la structure du ligand d'Ogawa et *coll.* seront présentées dans le cinquième chapitre.

CHAPITRE 1

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

- I - La Méthane Monooxygénase et ses modèles p13**
- II - Les cytochromes P-450 et leurs modèles..... p27**
- III - Les analogues de porphyrines p45**

Les oxydations catalytiques et sélectives de molécules organiques sont parmi les réactions les plus importantes en chimie. C'est pourquoi la mise au point de nouveaux systèmes métalliques capables de catalyser de telles réactions a connu un développement considérable depuis plus de trente ans. Dans les milieux biologiques, on retrouve de façon récurrente deux classes de métalloprotéines impliquées dans les réactions d'oxydation de substrats organiques : les métalloenzymes hémiques comme les cytochromes P-450, et les métalloenzymes non-hémiques à site actif bimétallique représentées par la Méthane Monooxygénase.

Les réactions d'hydroxylation d'alcane et d'époxydation d'alcènes ont donné lieu à de nombreuses recherches afin de concevoir des catalyseurs, modèles de ces enzymes, utilisables dans les processus industriels ou en chimie fine. Au cours de cette thèse, nous avons développé des systèmes non-hémiques originaux, catalyseurs potentiels d'oxydation d'hydrocarbures en présence d'un donneur d'oxygène. Nos travaux se sont donc inspirés des différents systèmes hémiques et non-hémiques métalliques connus à ce jour.

Nous allons présenter les résultats les plus significatifs rapportés pour l'oxydation d'alcane et d'alcènes catalysée par des complexes de fer et de manganèse non-hémiques modèles de la Méthane Monooxygénase. Puis nous montrerons l'influence de la structure du système porphyrinique sur l'activité catalytique en oxydation d'hydrocarbures des modèles des cytochromes P-450. Enfin les complexes analogues de porphyrines ayant une activité en catalyse d'oxydation seront présentés.

I - La Méthane Monooxygénase et ses modèles

I.1 - La Méthane Monooxygénase (MMO) : Structure et Fonction

Une grande quantité de méthane est dégagée dans l'environnement lors du métabolisme anaérobie des bactéries méthanogènes. Cette «pollution atmosphérique» est limitée grâce à l'action d'organismes dits méthanotrophes qui utilisent le méthane comme seule source de carbone et d'énergie. L'étape clé de cette métabolisation, l'oxydation à deux électrons du méthane en méthanol, est catalysée par une enzyme non-hémique, la Méthane Monooxygénase (MMO).^{2,3}

² a) Feig, A. ; Lippard, S.J., *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 759 ; b) Wallar, B.J. ; Lipscomb, J.D., *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 2625 ; c) Shu, L. ; Nesheim, J.C. ; Kauffmann, K. ; Münck, E. ; Lipscomb, J.D. ; Que, L.Jr., *Science*, **1996**, 275, 515.

³ Merkx, M. ; Kopp, D.A. ; Sazinsky, M.H. ; Blazyk, J.L. ; Müller, J. ; Lippard, S.J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2782.

Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : La Méthane Monoxygénase et ses modèles

Les MMO solubles (MMOs) sont composées de trois protéines, chacune étant indispensable pour une hydroxylation efficace. La protéine hydroxylase (MMOH) est un dimère de 251 kDa, chaque moitié contenant trois types de sous-unités (α , β , γ) et un centre binucléaire de fer à pont carboxylate, siège de l'oxydation du méthane par O_2 .⁴ La réductase (MMOR) de 40 kDa est constituée d'un cluster $[Fe_2S_2]$ et d'un cofacteur FAD, qui facilitent ensemble le transfert d'électrons du NADH vers la MMOH.⁵ La protéine de 15 kDa appelée composante B (MMOB) ne contient ni métal ni cofacteur. Elle joue un rôle de régulateur de l'activité catalytique.⁶

L'intérêt biomimétique de la MMO réside en l'étude de la MMOH puisque cette protéine est capable d'activer O_2 et d'hydroxyler divers hydrocarbures grâce au centre binucléaire de fer. Nordlund et coll. ont publié⁷, en 1993, la première structure cristallographique à 2,2 Å de résolution de la MMOH à l'état oxydé de la *M. capsulatus* à l'état diferrique (Figure 1). De nombreuses structures ont été rapportées depuis, avec différentes conditions de cristallisation.^{3,8}

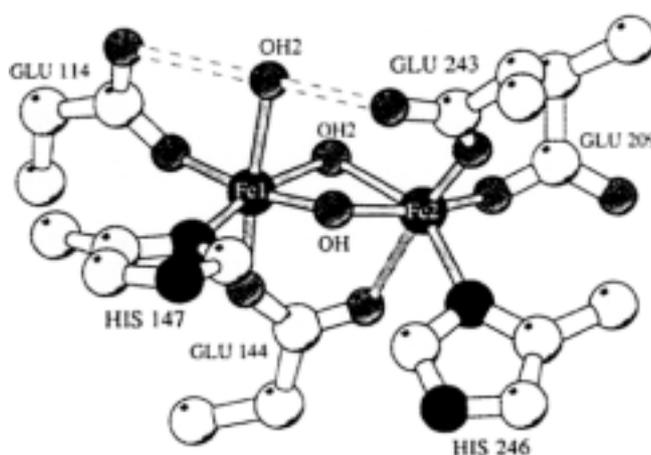


Figure 1 : Représentation du site actif de la MMOH_{ox} (*M. capsulatus*) à 1,7Å de résolution^{8a}.

Le centre actif de la MMOH_{ox} est constitué de deux atomes de fer (III) distants de 3,1 Å pontés par un hydroxyde, une molécule d'eau et un carboxylate provenant d'un glutamate. Les autres ligands sont deux imidazoles issus d'histidines, trois carboxylates issus de glutamates et une molécule d'eau labile. Les principales caractéristiques de ce site actif sont : la présence de sites de coordination échangeables sur le fer pour permettre la fixation du dioxygène et un environnement majoritairement oxygéné, fortement donneur, permettant la stabilisation d'espèces à haut degré

⁴ Woodland, M.P. ; Dalton, H.J., *J. Biol. Chem.*, **1984**, 259, 53.

⁵ Fox, B.G. ; Froland, W.A. ; Dege, J. ; Lipscomb, J.D., *J. Biol. Chem.*, **1989**, 264, 10023.

⁶ Froland, W.A. ; Andersson, K.K. ; Lee, S.K. ; Liu, Y. ; Lipscomb, J.D., *J. Biol. Chem.*, **1992**, 267, 25, 17588.

⁷ Rosenweig, A.C. ; Frederick, C.A. ; Lippard, S.J. ; Nordlund, P., *Nature*, **1993**, 366, 537.

⁸ a) Rosenweig, A.C. ; Nordlund, P. ; Takahara, P.M. ; Frederick, C.A. ; Lippard, S.J., *Chem. Biol.*, **1995**, 2, 409 ;

b) Whittington, D.A. ; Lippard, S.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 827.

Chapitre 1

d'oxydation au cours de la réaction.

De nombreux groupes de recherche ont étudié le cycle catalytique de cette enzyme en raison de l'intérêt fondamental que présente la compréhension du mécanisme d'oxydation de liaisons aussi peu réactives que celles des alcanes. Le mécanisme suivant peut aujourd'hui être proposé : ^{2a,3,9}

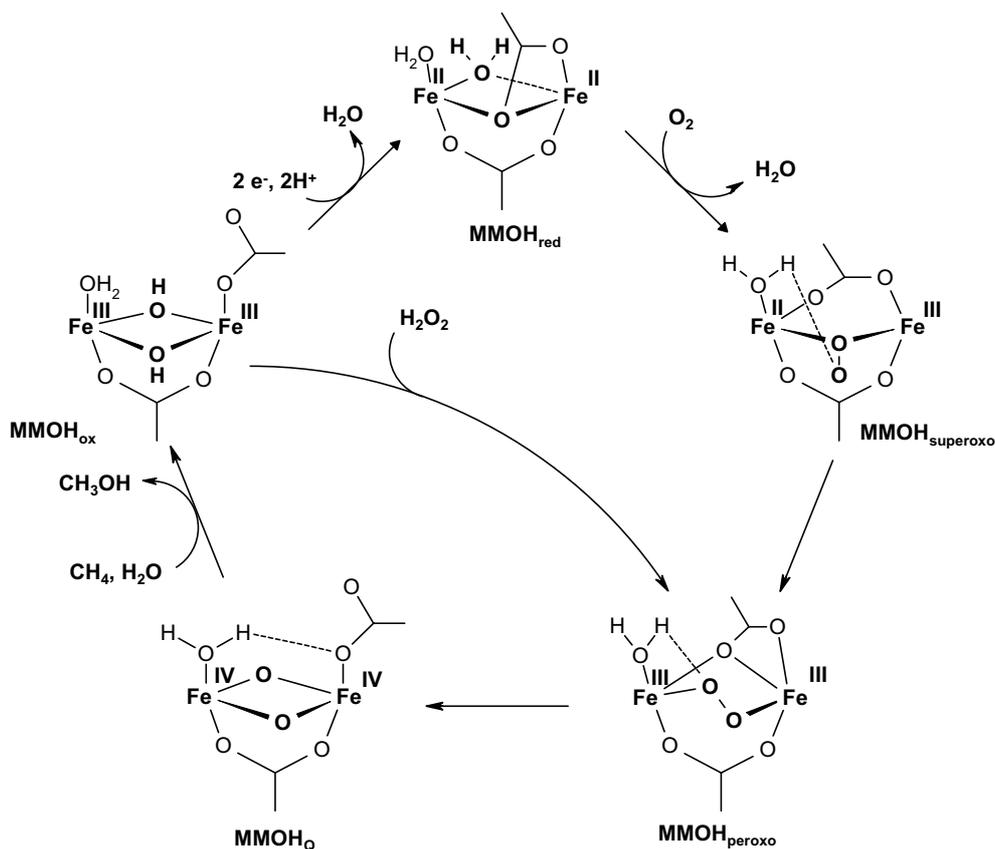


Figure 2 : Mécanisme réactionnel proposé pour la MMOH (*M. capsulatus*)^{3,9}

L'espèce diferrique ($\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$) de la MMOH_{ox} subit une réduction à deux électrons pour conduire à une espèce diferreuse (MMOH_{red}). Ces deux espèces ont été parfaitement caractérisées par diffraction de rayons X.^{8b,10} La MMOH_{red} active le dioxygène par réduction à deux électrons pour conduire à une espèce $\mu\text{-}\eta^1, \eta^1$ peroxy ($\text{MMOH}_{\text{peroxy}}$) en passant par l'intermédiaire d'un complexe superoxyo, $\text{MMOH}_{\text{superoxy}}$. Ce composé peroxy évolue en MMOH_{Q} , espèce fer-oxo à haut degré d'oxydation ($\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$) responsable de l'oxydation du méthane.^{10,11}

⁹ Dunitz, B.D. ; Beachy, M.D. ; Cao, Y. ; Whittington, D.A. ; Lippard, S.J. ; Friesner, R.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 2828.

¹⁰ Valentine, A.M. ; Wilkinson, B. ; Liu, K.E. ; Komar-Panicucci, S. ; Priestley, N.G. ; Williams, P.G. ; Morimoto, H. ; Floss, H.G. ; Lippard, S.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 1818.

¹¹ Gerez, C. ; Fontecave, M., *Biochemistry*, **1992**, 31, 780.

Depuis le début des années 80, de nombreux complexes binucléaires de fer à ponts μ -oxo ou μ -hydroxo modélisant les intermédiaires du cycle catalytique de la MMOH ont été synthétisés et parfaitement caractérisés.¹²

Tout comme les cytochromes P-450 que nous présenterons dans le chapitre suivant, la MMOH est capable d'oxyder de nombreux substrats organiques directement à partir de l'état $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ et de peroxydes tels que H_2O_2 : c'est la voie du «détournement peroxydique» (peroxide shunt).^{11,13} Nous verrons par la suite que cette voie est la principale utilisée pour les modèles fonctionnels de la MMOH. Bien que le substrat naturel de cette enzyme soit le méthane, elle est aussi capable d'oxyder des hydrocarbures saturés linéaires, ramifiés et cycliques, des noyaux aromatiques et des hétérocycles.^{13,14}

I.2 - Oxydations d'hydrocarbures catalysées par des complexes de fer modèles de la Méthane Monooxygénase et leurs analogues à manganèse

De nombreux systèmes synthétiques non porphyriniques ont été développés afin de mimer la réactivité de la MMO.^{12,15,16} Nous allons présenter les travaux les plus représentatifs apparus ces dernières années.

Les études sur la catalyse d'oxydation par des complexes non-hémiques ont été principalement réalisées selon la voie du détournement peroxydique qui consiste à utiliser un hydroperoxyde ou un peroxyde à la place du système O_2 + réducteur utilisé par la MMO *in vivo*. Cette voie est privilégiée car la présence simultanée dans le milieu réactionnel de O_2 , d'un réducteur et d'un complexe est parfois difficilement réalisable. En effet, le réducteur peut réduire le dioxygène (pour conduire à des ions superoxydes) et non le catalyseur, ce qui conduit à des rendements d'oxydation très faibles. De plus, il peut également réagir avec les éventuels produits d'oxydation, compliquant ainsi l'analyse. L'utilisation de peroxydes permet donc de mieux contrôler les conditions réactionnelles. Les principaux oxydants utilisés sont donc l'hydroperoxyde de tertio-butyle (TBHP) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Il existe quelques résultats d'hydroxylation par l'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA)¹⁷ et en époxydation par l'iodosylbenzène (PhIO)¹⁸ catalysées par des complexes

¹² Fontecave, M. ; Ménage, S. ; Duboc-Toia, C., *Coord. Chem. Rev.*, **1998**, 178-180, 1555.

¹³ Andersson, K.K. ; Froland, W.A. ; Lee, S.K. ; Lipscomb, J.D., *New J. Chem.*, **1991**, 15, 411.

¹⁴ Green, J. ; Dalton, H., *J. Biol. Chem.*, **1989**, 264, 17698.

¹⁵ Hu, Z. ; Gorun, S., *Biomimetic Oxidations Catalysed by transition Metal Complexes*, Meunier (ed.), Imperial College Press, **2000**, chap. 6, p269.

¹⁶ Costas, M. ; Chen, K. ; Que, L.Jr., *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, 200-202, 517.

¹⁷ Par exemple : Kodera, M. ; Shimakoshi, H. ; Kano, K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 1737.

Chapitre 1

non-hémiques de fer que nous ne développerons pas ici.

Les substrats les plus couramment utilisés pour tester l'efficacité d'un complexe en catalyse d'oxydation sont le cyclohexane et le cyclohexène. D'autres substrats comme l'adamantane, le toluène ou l'éthylbenzène sont aussi employés car ils servent respectivement à déterminer les réactivités relatives carbone tertiaire/carbone secondaire ou carbone benzylique/carbone aromatique et l'énantiosélectivité éventuelle d'un catalyseur.

Nous allons dans un premier temps présenter l'activité catalytique des principaux complexes mono- et dinucléaires de fer dans des réactions d'oxydation. Puis nous nous intéresserons aux propriétés catalytiques des complexes non-hémiques de manganèse.

Les structures des ligands cités sont présentées sur la double page 25.

I.2.a Catalyse d'oxydation par des complexes de fer

I.2.a.i Oxydation par O_2 + réducteur

Peu de résultats ont été rapportés sur l'activité catalytique de systèmes non-hémiques utilisant l'oxygène comme oxydant. Citons le système de Gif de Barton et *coll.*¹⁹, que nous ne développerons pas ici, les systèmes $O_2/Zn/AcOH$ de Christou et *coll.*²⁰ et Kitajima et *coll.*²¹ et les travaux de Martell et *coll.*²² (Tableau 1).

$[Fe^{III}_2O(HBpz_3)_2(OAc)_2]$, qui est inactif lorsque le donneur d'oxygène est TBHP, catalyse l'oxydation d'hydrocarbures en présence d' O_2 . Les donneurs d'électrons (Zn) et de protons (AcOH ou Hhfacac) sont indispensables à la réaction. Le système $[Fe^{III}_2O(HBpz_3)_2(OAc)_2]/Zn/AcOH$ oxyde le cyclohexane en alcool et en cétone sans sélectivité (Tableau 1, entrée 2).²¹ Si l'acétate du complexe est remplacé par l'anion hfacac, la réaction est alors plus efficace et le rapport alcool/cétone est de 22,5 (Tableau 1, entrée 3).²¹ $[Fe_2O(bipy)_2(OAc)_2Cl_2]$ catalyse, quant à lui, l'oxydation du cyclohexane en cyclohexanone uniquement.²⁰

¹⁸ Par exemple : Yang, Y. ; Diederich, F. ; Valentine, J.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 7195.

¹⁹ Ingold, K.U. ; MacFaul, P.A., *Biomimetic Oxidations Catalysed by transition Metal Complexes*, Meunier (ed.), Imperial College Press, **2000**, chap. 2, p59.

²⁰ Vincent, J.B. ; Huffman, J.C. ; Christou, G. ; Li, Q. ; Nanny, M.A. ; Hendrickson, D.N. ; Fong, R.H. ; Fish, R.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 6898.

²¹ a) Kitajima, N. ; Fukui, H. ; Moro-Oka, Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 485 ; b) Kitajima, N. ; Ito, M. ; Fukui, H. ; Moro-Oka, Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 102.

²² a) Wang, Z. ; Martell, A.E. ; Motekaitis, R.J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1998**, 1523 ; b) Wang, Z. ; Martell, A.E. ; Motekaitis, R.J. ; Reibenspies, J.H., *Inorg. Chim. Acta*, **2000**, 300-302, 378.

Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : La Méthane Monooxygénase et ses modèles

Tableau 1 : Oxydation du cyclohexane catalysée par des complexes binucléaires de fer en présence de O₂ à température ambiante.

Entrées	Complexes	Système	Produits d'oxydation ^a			TN _{tot.}	temps de réaction	Réf.
			CyOH	CyO	CyOH/CyO			
1	[Fe ₂ O(bipy) ₂ (OAc) ₂ Cl ₂] ^b	Zn/AcOH	-	2,5	-	2,5	72 h	20
2	[Fe ₂ O(HBpz ₃) ₂ (OAc) ₂] ^c	Zn/AcOH	1	1	1	2	30 h	21
3	[Fe ₂ O(HBpz ₃) ₂ (hfacac) ₂] ^d	Zn/Hhfacac	4,5	0,2	22,5	5	30 h	21
4	FeCl ₂ + L ₂₄ H ₂ ^e	H ₂ S/py	23,3	12,6	2	36	12 h	22

^a moles de produit/moles de catalyseur, CyOH = cyclohexanol, CyO = cyclohexanone,

^b catalyseur/Zn/AcOH/cyclohexane = 1/200/200/400 dans CH₃CN, sous 1 atm. O₂,

^c catalyseur/cyclohexane = 1/123, 0,5 g de Zn et 50 µL d'AcOH dans CH₂Cl₂, sous 1 atm. O₂,

^d catalyseur/cyclohexane = 1/1106, 0,5 g de Zn et 50 µL d'Hhfacac dans CH₂Cl₂, sous 1 atm. O₂,

^e catalyseur/cyclohexane = 1/100, 1 mL de pyridine (py) dans CH₃CN, sous O₂ (20 mL.min⁻¹) et H₂S (2 mL.min⁻¹).

Récemment, Martell et *coll.*²² ont rapporté l'activité de deux complexes macrocycliques binucléaires de fer en catalyse d'oxydation du cyclohexane par O₂, en présence de H₂S, qui sert à la fois de donneur d'électrons et de donneur de protons, et de pyridine (Tableau 1, entrées 4). A notre connaissance, ces systèmes sont les modèles de la MMO les plus efficaces utilisant O₂ comme oxydant.

1.2.a.ii Oxydation par TBHP

Depuis la fin des années 80, de nombreux systèmes mono ou binucléaires de fer ont été étudiés en oxydation d'hydrocarbures par TBHP. Les ligands utilisés sont principalement des dérivés pyridiniques di, tri ou tétracoordinants comme par exemple la bipyridine, le TPA ou le bpmen. Les systèmes les plus étudiés sont présentés dans le tableau 2.

Malgré les variations dans la structure des ligands utilisés, les résultats d'oxydation sont proches. Les rendements par rapport à l'oxydant sont assez élevés mais aucune sélectivité alcool/cétone n'est observée et, dans la plupart des cas, ces complexes produisent une quantité non négligeable de produits de couplage, ce qui est caractéristique d'un mécanisme radicalaire d'autoxydation. En fait, ces complexes sont d'excellents catalyseurs de décomposition homolytique du TBHP générant des radicaux *t*BuO[•] comme espèce oxydante comme nous le verrons plus en détail dans le chapitre 2. Les différences de cinétiques observées sont principalement dues à la présence de ligands plus ou moins échangeables favorisant la fixation du TBHP.

A notre connaissance, les époxydations par TBHP catalysées par ces complexes de fer sont peu efficaces.²³

²³ Nguyen, C. ; Guajardo, R.J. ; Mascharak, P.K., *Inorg. Chem.*, **1996**, 6273.

Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : La Méthane Monooxygénase et ses modèles

Tableau 2 : Oxydation du cyclohexane par TBHP catalysée par des complexes mono et binucléaires de fer (III).

Entrées	Complexes	Produits d'oxydation ^a			temps de réaction	Rdt. ^b	Réf.
		CyOH	CyO	CyOO <i>t</i> Bu			
1	[Fe(TPA) ₂ Cl ₂](ClO ₄) ^c	15	12	8	2 h	37 %	24
2	[Fe(NTB)Br ₂](ClO ₄) ^c	10	13	4	36 h	37 %	24
3	[Fe(PMA)](ClO ₄) ₂ ^d	17,5	17	5,3	30 min	57 %	23
4	[Fe ₂ O(bipy) ₂ (OAc) ₂ Cl ₂] ^c	43	29	-	72 h	54 %	20
5	[Fe ₂ O(bipy) ₄ (H ₂ O) ₂](ClO ₄) ₄ ^e	17	19	7	7 min	44 %	25
6	[Fe ₂ O(bipy) ₄ (OAc)](ClO ₄) ₃ ^e	18	15	6	2 h	38 %	25
7	[Fe ₂ O(bipy) ₂ (OAc) ₂ (H ₂ O) ₂](ClO ₄) ₂ ^e	19	16	<1	10 h	37 %	25
8	[Fe ₂ O(tmima) ₂ (H ₂ O) ₂](ClO ₄) ₄ ^f	3,7/h	3,8/h	-		5 %/h	26
9	[Fe ₂ O(bpmen) ₂ (OAc)](ClO ₄) ₃ ^g	17	19	-	30 min	33 %	27
10	[Fe ₂ O(BPA) ₂ (OBz) ₂](ClO ₄) ₂ ^h	15	13	10	16 h	34 %	28
11	[Fe ₂ O(TPA) ₂ (OAc)](ClO ₄) ₃ ^h	9	11	16	15 min	31 %	28
12	[Fe ₂ O(TPA) ₂ (OBz)](ClO ₄) ₃ ^h	11	12	14	15 min	33 %	28

^a moles de produit/moles de catalyseur, CyOH = cyclohexanol, CyO = cyclohexanone, CyOO*t*Bu = tertibutylperoxyde de cyclohexyle,

^b rendement par rapport à l'oxydant = 100 x ((mol CyOH + (mol CyO x 2) + mmol CyOO*t*Bu) / mol oxydant),

^c catalyseur/TBHP/cyclohexane = 1/150/1100, rendement par rapport à l'oxydant consommé,

^d catalyseur/TBHP/cyclohexane = 1/100/350,

^e catalyseur/TBHP/cyclohexane = 1/140/1100,

^f catalyseur/TBHP/cyclohexane = 1/150/900,

^g catalyseur/TBHP/cyclohexane = 1/175/1000, sous air,

^h catalyseur/TBHP/cyclohexane = 1/150/1100.

I.2.a.iii Oxydation par H₂O₂

➤ Oxydation d'alcanes

Jusqu'aux travaux de Que et *coll.* en 1997²⁹, la plupart des complexes mono ou dinucléaires de fer publiés présentait une activité très faible en oxydation du cyclohexane par H₂O₂. Les rendements par rapport à l'oxydant sont de l'ordre de 10% et la sélectivité en cyclohexanol est quasi nulle.¹⁵ L'activité «catalase-like» de dismutation de H₂O₂ en H₂O et O₂ est en général très importante avec ces complexes.

²⁴ a) Leising, R.A. ; Norman, R.E. ; Que, L.Jr., *Inorg. Chem.*, **1990**, 29, 2555 ; b) Kojima, T. ; Leising, R.A. ; Yan, S. ; Que, L.Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 11328.

²⁵ a) Ménage, S. ; Vincent, J.-M. ; Lambeaux, C. ; Chottard, G. ; Grand, A. ; Fontecave, M., *Inorg. Chem.*, **1993**, 32, 4766 ; b) Ménage, S. ; Vincent, J.-M. ; Lambeaux, C. ; Fontecave, M., *J. Mol. Catal. A : Chem.*, **1996**, 113, 61.

²⁶ Buchanan, R.M. ; Chen, S. ; Richardson, J.F. ; Bressan, M. ; Forti, L. ; Morvillo, A. ; Fish, R.H., *Inorg. Chem.*, **1994**, 33, 3208.

²⁷ Tétard, D. ; Verlhac, J.-B., *J. Mol. Catal. A : Chem.*, **1996**, 113, 223.

²⁸ Leising, R.A. ; Kim, J. ; Pérez, M.A. ; Que, L.Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 9524.

²⁹ Kim, C. ; Chen, K. ; Kim, J. ; Que, L.Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 5964.

Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : La Méthane Monooxygénase et ses modèles

Que et *coll.* ont rapporté l'hydroxylation sélective du cyclohexane (CyOH / CyO = 4,3) par H₂O₂ avec un rendement par rapport à l'oxydant de 40% (Tableau 3, entrée 1).²⁹ L'addition lente de l'oxydant au cours de la réaction permet de favoriser la réaction d'oxydation par rapport à la dismutation de H₂O₂ et d'augmenter la sélectivité en produit d'hydroxylation. Suite à ces travaux, trois systèmes catalytiques utilisant le même principe d'addition au pousse-seringue ont été publiés (Tableau 3, entrées 2 à 5). A ce jour, la meilleure sélectivité en oxydation du cyclohexane par H₂O₂ a été obtenue avec le complexe [Fe(bpmen)(CH₃CN)](ClO₄)₂ avec un rapport alcool/cétone de 8 et un rendement par rapport à l'oxydant de 70%.

Dernièrement, Feringa et *coll.* ont présenté l'oxydation du cyclohexane par H₂O₂ catalysée par un complexe mononucléaire de fer dont le ligand, N4Py, est tétracoordinant (Tableau 3, entrée 4 et 5).³² Dans les conditions de Que et *coll.*, le rendement obtenu avec ce complexe est de 36% et la sélectivité est faible. Mais lorsque le solvant CH₃CN est remplacé par l'acétone, l'oxydation devient sélective (CyOH/CyO = 5). Malheureusement, le rendement chute à 17%.

Tableau 3 : Oxydation du cyclohexane par H₂O₂ catalysée par des complexes mono et binucléaires de fer dans CH₃CN à température ambiante.^a

Entrées	Complexes	Produits d'oxydation ^b			temps de réaction	Rdt. ^c	Réf.
		CyOH	CyO	CyOH/CyO			
1 ^d	[Fe(TPA)(CH ₃ CN)](ClO ₄) ₂	3	0,7	4,3	30 min	40 %	29
2 ^e	[Fe ₂ O(pb) ₄ (H ₂ O) ₂](ClO ₄) ₄	5	2,5	2	10 min	40 %	30
3 ^d	[Fe(bpmen)(CH ₃ CN)](ClO ₄) ₂	5,6	0,7	8	30 min	70 %	31
4 ^f	[Fe(N4Py)(CH ₃ CN)](ClO ₄) ₂	17,5	9,1	1,9	30 min	36 %	32
5 ^g	[Fe(N4Py)(CH ₃ CN)](ClO ₄) ₂	12,4	2,4	5	30 min	17 %	32

^a addition de l'oxydant au pousse-seringue,

^b moles de produit/moles de catalyseur, CyOH = cyclohexanol, CyO = cyclohexanone,

^c rendement par rapport à l'oxydant = 100 x ((mol CyOH + (mol CyO x 2)) / mol oxydant),

^d catalyseur/H₂O₂/cyclohexane = 1/10/1000,

^e catalyseur/H₂O₂/cyclohexane = 1/25/1100,

^f catalyseur/H₂O₂/cyclohexane = 1/100/1000, sous Ar,

^g catalyseur/H₂O₂/cyclohexane = 1/100/1000, sous Ar dans l'acétone.

➤ Epoxydation d'alcènes

Comme avec TBHP, les époxydations du cyclohexène par H₂O₂ réalisées avec la plupart des complexes mono- ou dinucléaires de fer non-hémiques sont en général inefficaces.^{23,32,33}

³⁰ Duboc-Toia, C. ; Ménage, S. ; Lambeaux, C. ; Fontecave, M., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 21, 3727.

³¹ Chen, K. ; Que, L.Jr., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1999**, 1375.

³² Roelfes, G. ; Lubben, M. ; Hage, R. ; Que, L.Jr., Feringa, B.L., *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, 12, 2152.

³³ Guajardo, R.J. ; Hudson, S.E. ; Brown, S.J. ; Mascharak, P.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 7971.

Chapitre 1

Valentine et *coll.* ont été les premiers à présenter l'oxydation efficace et sélective du cyclohexène par H_2O_2 catalysée par un complexe macrocyclique de fer (II), $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{Cyclam})](\text{OTf})_2$.^{34,35} En effet ce catalyseur permet d'oxyder le cyclohexène par H_2O_2 (additionné sur 1 minute) avec un taux de conversion de l'époxyde de 40%, soit 20 cycles catalytiques, et un rapport époxyde/(alcool + cétone) de 40/1.

Depuis les travaux de Toftlund et *coll.* portant sur la synthèse du bpmn³⁶, de nombreuses équipes ont étudié l'activité catalytique des complexes de métaux de transition obtenus avec ce ligand. Verlhac et *coll.* ont obtenu des complexes binucléaires de fer et de manganèse²⁷ actifs en catalyse d'oxydation par TBHP et Que et *coll.* ont développé le meilleur catalyseur d'hydroxylation du cyclohexane par H_2O_2 , le complexe $[\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{CH}_3\text{CN})](\text{ClO}_4)_2$. En optimisant les conditions réactionnelles développées par Bein et De Vos³⁷ et en utilisant avantageusement SbF_6^- comme contre-ion à la place de ClO_4^- , Jacobsen et *coll.* ont rapporté très récemment l'activité d'un système biomimétique d'intérêt synthétique (Figure 3).³⁸ A 4°C, le système $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{bpmen})(\text{CH}_3\text{CN})_2](\text{SbF}_6)_2/\text{AcOH}$ catalyse l'époxydation du 1-décène par H_2O_2 avec une conversion totale et un rendement de 85%. Grâce aux 10 équivalents d'acide acétique ajoutés au milieu réactionnel, un complexe binucléaire de fer (III) μ -oxo à pont carboxylate, actif en catalyse, est fabriqué in-situ par autoassemblage.

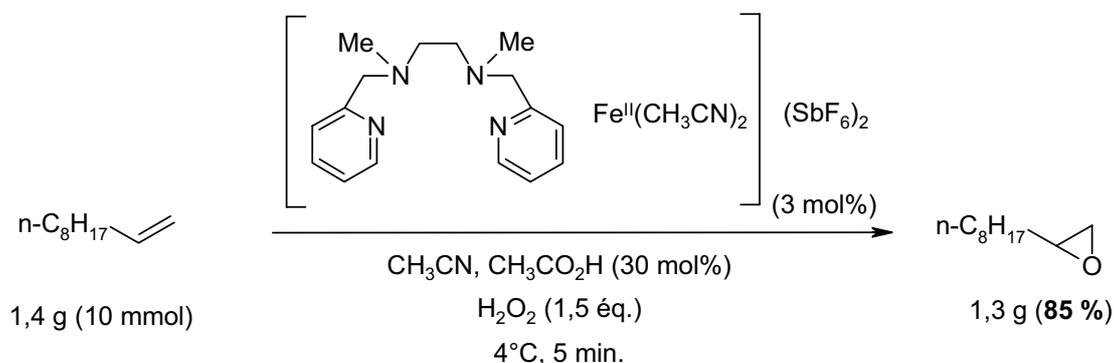


Figure 3 : Epoxydation du 1-décène par H_2O_2 catalysée par $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{bpmen})(\text{CH}_3\text{CN})_2](\text{SbF}_6)_2/\text{AcOH}$ ³⁸

³⁴ Valentine, J.S. ; Nam, W. ; Ho, R.Y.N., *The Activation of Dioxygen and Homogeneous Catalytic Oxidation*, Barton-Martell-Sawyer (ed.), Plenum Press, N.-Y., **1993**, p183.

³⁵ a) Nam, W. ; Ho, R. ; Valentine, J.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 7052 ; b) Kist, L.T. ; Trujillo, J.F. ; Szpoganicz, B. ; Máñez, M.A. ; Basallote, M.G., *Polyhedron*, **1997**, 16, 21, 3827.

³⁶ Toftlund, H. ; Pedersen, E. ; Yde-Adersen, S., *Acta Chem. Scand., Ser. A*, **1984**, 38, 693.

³⁷ a) De Vos, D.E. ; Bein, T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 917 ; b) De Vos, D.E. ; Bein, T., *J. Organomet. Chem.*, **1996**, 520, 195.

³⁸ White, M.C. ; Doyle, A.G. ; Jacobsen, E.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 7194.

Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : La Méthane Monooxygénase et ses modèles

I.2.b Catalyse d'oxydation par des complexes de manganèse

Il existe de nombreuses similitudes entre la chimie de coordination du fer et celle du manganèse. De nombreux systèmes non-hémiques mono- ou dinucléaires de manganèse pouvant être considérés comme des modèles de la MMO ont été étudiés comme catalyseurs d'oxydation d'hydrocarbures.

I.2.b.i Oxydation par TBHP

L'oxydation du cyclohexane par TBHP catalysée par ces complexes de manganèse est généralement non sélective pour l'hydroxylation, comme c'est le cas avec les complexes de fer. Néanmoins, les complexes de manganèse sont généralement plus stables (Tableau 4).

Tableau 4 : Oxydation du cyclohexane par TBHP en présence de complexes mono ou dinucléaires de manganèse dans l'acétonitrile à température ambiante.

Entrées	Complexes	Produits d'oxydation ^a			temps de réaction	Rdt. ^b	Réf.
		CyOH	CyO	CyOH/CyO			
1 ^c	[Mn(bipy) ₃](BF ₄) ₂	14	16	0,87	90 min	37 %	39
2 ^d	[Mn(amp)(bipy)](Cl)	6	2	1	4 h	10 %	40
3 ^d	[Mn(app)(bipy)](Cl)	8	10	0,8	4 h	28 %	40
4 ^e	[Mn ₂ O ₂ (bipy) ₄](ClO ₄) ₃	33	20	1,65	90 min	43 %	39
5 ^f	[Mn ₂ O ₂ (bpmen) ₂](ClO ₄) ₃ ^g	16	16	1	12 h	28 %	27
6 ^f	[Mn ₂ O ₂ (Mebisim) ₂](ClO ₄) ₃ ^h	14	18	0,77	12 h	29 %	27
7 ^e	[Mn ₂ O ₂ (TPA) ₂](ClO ₄) ₃	2	2	1	12 h	3 %	27
8 ⁱ	[Mn ₂ O(tmima) ₂ (OAc)](ClO ₄) ₃	22,5	27,75	0,81	1-3 h	52 %	41
9 ^j	[Mn ^{III} (OAc)(2-OHsalpn)] _n	28	23,5	1,2	6 h	84 %	43
10 ^j	[Mn ^{III} ₂ (2-OHsalpn) ₂ (MeOH)](MeOH)	23	23,5	1	6 h	70 %	43
11 ^j	[Mn ^{IV} ₂ O ₂ (2-Hsalpn) ₂]	1	1	1	3 h	3 %	43

^a moles de produit/moles de catalyseur, CyOH = cyclohexanol, CyO = cyclohexanone,

^b rendement par rapport à l'oxydant = 100 x ((mol CyOH + (mol CyO x 2)) / mol oxydant),

^c catalyseur/TBHP/cyclohexane = 1/140/1100, [catalyseur] = 0,7 mM,

^d catalyseur/TBHP/cyclohexane = 1/100/100 dans CH₂Cl₂, 0,1 mmol d'agent de transfert de phase,

^e catalyseur/TBHP/cyclohexane = 1/140/1100, [catalyseur] = 0,35 mM,

^f catalyseur/TBHP/cyclohexane = 1/175/1000,

^g CyOOtBu = 2,

^h CyOOtBu = 1,

ⁱ catalyseur/TBHP/cyclohexane = 1/100/1000,

^j catalyseur/TBHP/cyclohexane = 1/150/1000.

³⁹ Ménage, S. ; Collomb-Dunand-Sauthier, M.-N. ; Lambeaux, C. ; Fontecave, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1885.

⁴⁰ Chatterjee, D. ; Mukherjee, S. ; Roy, B.C., *J. Mol. Catal. A : Chem.*, **2001**, 169, 41.

⁴¹ Fish, R.H. ; Fong, R.H. ; Oberhausen, K.J. ; Konings, M.S. ; Vega, M.C. ; Christou, G. ; Vincent, J.B. ; Buchanan, R.M., *New J. Chem.*, **1992**, 16, 727.

Chapitre 1

C'est le cas de $[\text{Mn}_2\text{O}_2(\text{bipy})_2(\text{OAc})_2](\text{ClO}_4)_2$ qui s'est avéré plus efficace et plus stable que son analogue à fer lors de l'oxydation du cyclohexane par TBHP (2 cycles catalytiques/minute contre 0,15).⁴² $[\text{Mn}_2\text{O}_2(\text{bpmen})_2](\text{ClO}_4)_3$ a, quant à lui, une réactivité similaire à son analogue à fer, bien que les temps de réaction soient beaucoup plus longs. Les rendements par rapport à l'oxydant sont d'environ 30% avec les complexes du bpmen alors que le complexe de manganèse du TPA de structure proche présente une réactivité très faible, le rendement n'étant que de 3%.

Dans les complexes binucléaires du 2-OHsalpn, les atomes de manganèse ont un environnement fortement oxygéné comme dans le site actif de la MMO. Ces catalyseurs réalisent l'oxydation du cyclohexane par TBHP avec des rendements élevés (>70%) mais toujours sans sélectivité, quelle que soit la structure du complexe.⁴³ Lorsque l'oxydant est le peroxyde d'hydrogène, les rendements chutent considérablement (<10%) en raison de l'importante activité catalase.^{43,44}

1.2.b.ii Oxydation par H_2O_2

Les complexes de manganèse de Me_3TACN sont de bons catalyseurs d'époxydation du styrène par H_2O_2 en solution tamponnée dans le méthanol (tampon carbonate pH = 8-9).⁴⁵ Mais, en présence d'oléfines peu réactives, c'est la décomposition de l'oxydant qui est privilégiée. Avec les conditions réactionnelles utilisées par De Vos et Bein³⁷, l'époxydation est favorisée par rapport à la dismutation. En réalisant la réaction dans l'acétone à 0°C et en additionnant H_2O_2 en solution diluée au pousse-seringue, le système $[\text{Mn}(\text{Me}_3\text{TACN})]/\text{H}_2\text{O}_2$ catalyse l'époxydation du cyclohexène avec un rendement et une sélectivité de 89%. La réactivité peut être encore accrue si la réaction a lieu en milieu tamponné à 4°C.⁴⁶ Par exemple, le système $\text{Mn}^{2+}(0,1\%)/\text{oxalate}/\text{Me}_3\text{TACN}$ catalyse l'époxydation de l'hexène avec un rendement supérieur à 95%.

Feringa et *coll.* ont également utilisé l'acétone comme solvant pour l'époxydation d'alcènes catalysée par $[\text{Mn}_2\text{O}(\text{TPTN})(\text{OAc})_2]$ et H_2O_2 .⁴⁷ Après 4 heures de réaction à 0°C, le cyclohexène est époxydé avec un rendement de 87%. Ces deux systèmes semblent encore plus performants que celui décrit récemment par Jacobsen et *coll.*

⁴² Vincent, J.M. ; Ménage, S. ; Lambeaux, C. ; Fontecave, M., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 34, 6287.

⁴³ Ganeshpure, P.A. ; Tembe, G.L. ; Satish, S., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 48, 8861.

⁴⁴ Gelasco, A. ; Pecoraro, V.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 7928.

⁴⁵ Hage, R. ; Iburg, J.E. ; Kerschner, J. ; Koek, J.H. ; Lempers, E.L.M. ; Martens, R.J. ; Racherla, U.S. ; Russell, S.W. ; Swarthoff, T. ; Van Vliet, M.R.P. ; Warnaar, J.B. ; Van Der Wolf, L. ; Krijnen, B., *Nature*, **1994**, 369, 637.

⁴⁶ a) De Vos, D.E. ; Sels, B.F. ; Reynaers, M. ; Rao, Y.V.S. ; Jacobs, P.A., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 3221 ;

b) Berkessel, A. ; Sklorz, C.A., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 7965.

⁴⁷ Brinksmas, J. ; Hage, R. ; Kerschner, J. ; Feringa, B.L., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **2000**, 537.

Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : La Méthane Monooxygénase et ses modèles

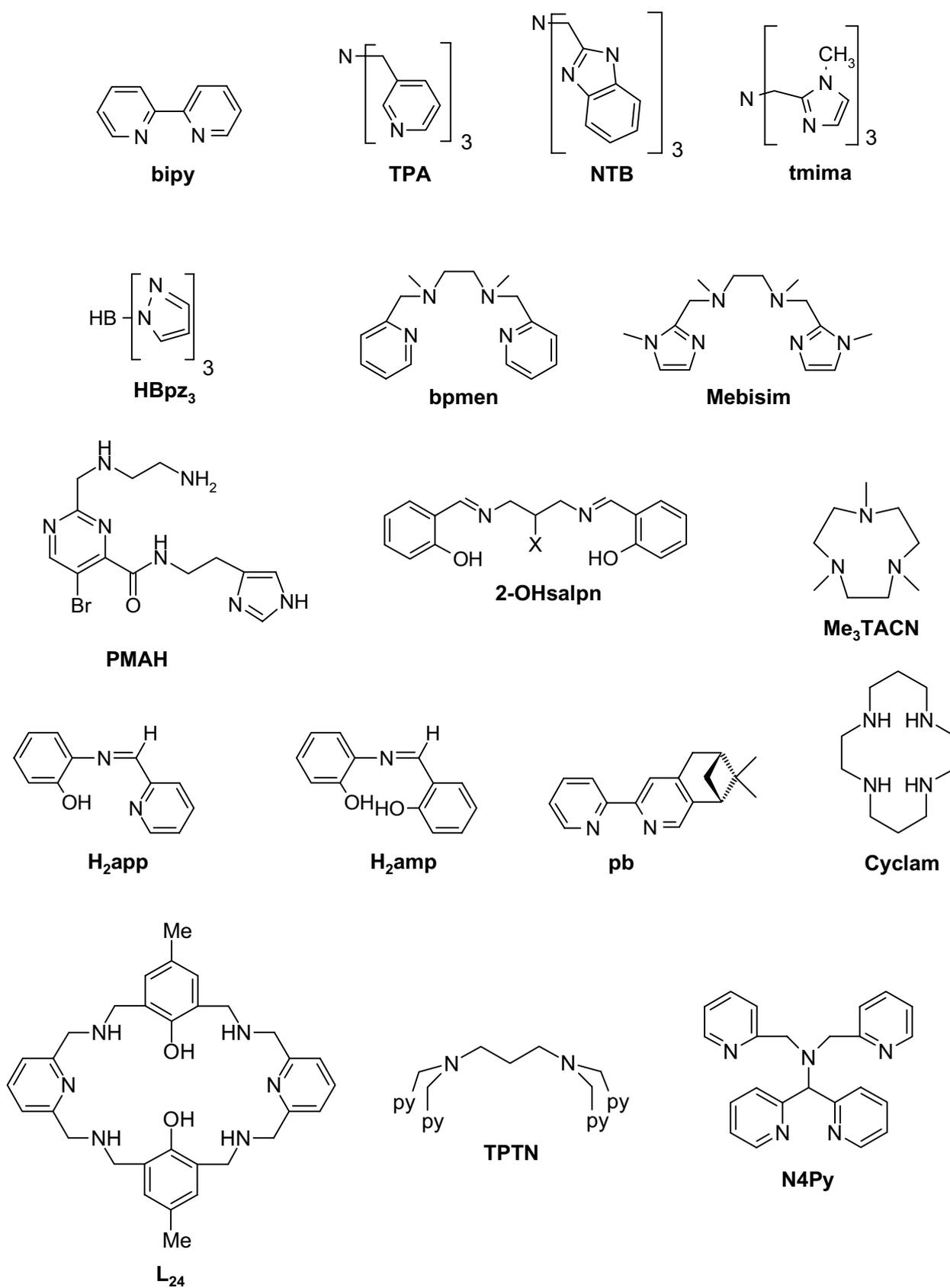


Figure 4 : Ligands cités dans ce chapitre

II - Les cytochromes P-450 et leurs modèles

II.1 - Les cytochromes P-450 : Structure et réactivité

Les cytochromes P-450, une importante famille de métalloenzymes à fer hémique, sont des monooxygénases capables d'activer l'oxygène moléculaire (O_2) pour incorporer un des atomes d'oxygène dans une grande variété de substrats, tout en réduisant simultanément à deux électrons le deuxième atome d'oxygène en H_2O .⁴⁸ Ces enzymes ont été isolées dans de nombreux tissus des mammifères (foie, reins, poumons, intestins) ainsi que chez les insectes, les plantes, les levures et les bactéries.⁴⁹ Les études portant sur la structure et l'activité biologique des cytochromes P-450 ainsi que sur la chimie des modèles synthétiques de ces enzymes ont donné lieu à de nombreuses publications et revues.^{48,50}

Le site actif de ces enzymes est constitué d'une protoporphyrine IX de fer avec comme ligand axial l'atome de soufre d'une cystéine, le dernier site de coordination est occupé par une molécule labile (H_2O par exemple) permettant l'activation de l'oxygène moléculaire (Figure 5). Le cycle catalytique des cytochromes P-450 est présenté sur la figure 6.⁴⁸

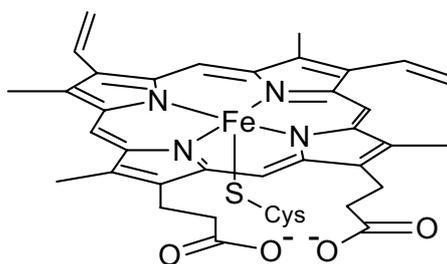


Figure 5 : Protoporphyrine IX de fer

Comme dans la MMO, un cycle court appelé « court circuit peroxydique » est possible lorsque le donneur d'oxygène XO est l'iodosylbenzène ou un peracide, un hypochlorite, un periodate, une

⁴⁸ Ortiz de Montellano, *Cytochrome P450. Structure, Mechanism and Biochemistry*, P.R. (ed.), Plenum Press, N-Y, **1995**.

⁴⁹ Dawson, J.T. ; Eble, K.S., *Adv. Inorg. Bioinorg. Mech.*, **1986**, 4, 1.

⁵⁰ a) Collman, J.P. ; Brauman, J.I. ; Meunier, B. ; Hayashi, T. ; Kodadek, T. ; Raybuck, S.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 2000 ; b) Kodadek, T. ; Raybuck, S.A. ; Collman, J.P. ; Brauman, J.I. ; Papazian, L.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 4343 ; c) Meunier, B., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1986**, 4, 578 ; d) Traylor, T.G., *Pure Appl. Chem.*, **1991**, 63, 265 ; e) Traylor, T.G. ; Hill, K.W. ; Fann, W.P. ; Tsuchiya, S. ; Dunlap, B.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 1308 ; f) Ostovic, D. ; Bruce, T.C., *Acc. Chem. Res.*, **1992**, 25, 314 ; g) Meunier, B., *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 1411 ; h) Mansuy, D., *Coord. Chem. Rev.*, **1993**, 125, 129 ; i) Momenteau, M. ; Reed, C.A., *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 659 ; j) El-Kasmi, D. ; Tetreau, C. ; Lavalette, D. ; Momenteau, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 6041 ; k) Collman, J.P. ; Chien, A.S., Eberspacher, T.A. ; Brauman, J.I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 425 et *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 11098 ; l) McLain, J.L. ; Lee, J. ; Groves, J.T., *Biomimetic Oxidations Catalysed by Transition Metal Complexes*, Meunier (ed.), Imperial College Press, **2000**, chap. 3, p91

amine N-oxyde ou encore un hydroperoxyde d'alkyle.⁵¹

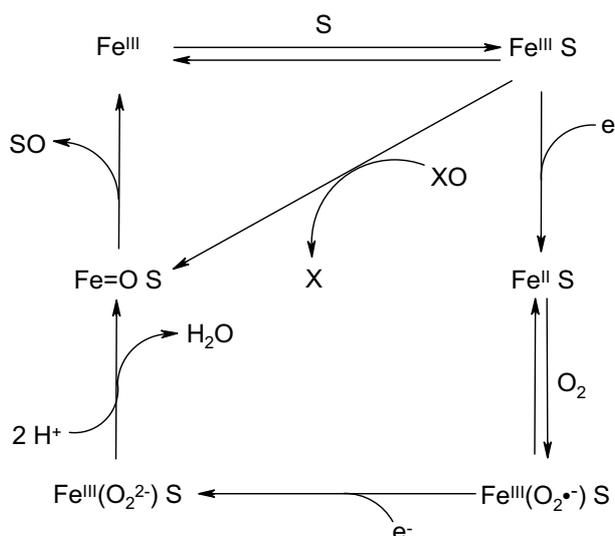


Figure 6 : Cycle catalytique d'activation et de transfert d'oxygène des cytochromes P-450^{48,52}

L'utilisation et l'étude de la réactivité de modèles synthétiques des cytochromes P-450, ont permis d'aider à la compréhension du mécanisme d'oxydation enzymatique et notamment de valider la proposition d'un intermédiaire $Fe=O$ qui, à notre connaissance, n'a jamais été mis en évidence dans l'enzyme.

II.2 - Oxydations d'hydrocarbures catalysées par des métalloporphyrines de fer modèles des cytochromes P-450 et leurs analogues à manganèse

Nous allons maintenant nous intéresser aux modèles fonctionnels des cytochromes P-450 capables de catalyser des réactions d'oxydation de substrats organiques. Notre objectif n'est pas, bien sûr, de faire une revue exhaustive des systèmes catalytiques d'oxydation d'hydrocarbures utilisant les métalloporphyrines comme catalyseurs, mais de rapporter les résultats qui nous paraissent les plus significatifs en termes d'efficacité en oxydation d'alcane et d'alcène.

Les études de catalyse d'oxydation ont principalement été réalisées par la voie de «shunt peroxydique» en associant des métalloporphyrines de fer ou de manganèse avec des donneurs d'oxygène comme $PhIO$, $NaOCl$, les amines N-oxydes, $ROOH$, H_2O_2 , m -CPBA, $KHSO_5$ ou encore les periodates. Il existe quelques exemples de systèmes synthétiques d'oxydation utilisant des métalloporphyrines avec O_2 pour oxydant⁵¹ en présence d'un réducteur comme $NaBH_4$, l'acide ascorbique, $Zn(Hg)$ ou $H_2 + Pt$ colloïdal, néanmoins ces travaux sont marginaux en raison des

⁵¹ Groves, J.T. ; Han, Y.-Z., *Cytochrome P450. Structure, Mechanism and Biochemistry*, Montellano (ed.), P.R.O. Plenum Press, N.-Y., 1995, p3.

⁵² Sono, M. ; Roach, M.P. ; Coulter, E.D. ; Dawson, J.H., *Chem. Rev.*, 1996, 2841.

Chapitre 1

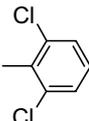
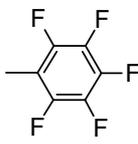
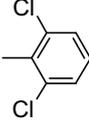
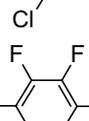
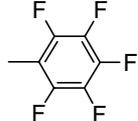
problèmes liés à la présence dans le même compartiment de l'oxydant et du réducteur.⁵³

Depuis le premier article en 1979 de Groves et coll.⁵⁴ rapportant l'activité catalytique de la tétraphénylporphyrine de Fe^{III} pour l'hydroxylation du cyclohexane (CyH) et l'époxydation d'alcènes en présence de l'iodosylbenzène (PhIO), la diversité structurale des métalloporphyrines développées a permis d'étendre leur champ d'application à divers secteurs de la catalyse d'oxydation comme, par exemple, aux oxydations énantiosélectives que nous présenterons dans la deuxième partie de ce chapitre.

Les métalloporphyrines peuvent être classées en trois générations (Tableau 5) :^{50g}

- Les complexes de la tétraphénylporphyrine, la TPP, constituent la première génération.
- La deuxième génération regroupe les métalloporphyrines portant en position *méso* des groupements phényles substitués en *ortho*, *méto* et/ou *para* par des alkyles, aryles ou des halogènes.
- Enfin, dans la dernière génération, les positions β sont substituées par des halogènes ou des groupes nitro.

Tableau 5 : Exemples de porphyrines utilisées en catalyse d'oxydation (x = 1 à 8)

Génération	Ar (position <i>méso</i>)	R (position β)	Abréviations
1 ^{er}		H	TPP
		H	TDCPP
2 ^{ème}		H	TPFPP
		X = Cl, Br, F	β -X ₈ TDCPP
3 ^{ème}		NO ₂	β -N _x TDCPP
		X = Cl, Br, F	β -X ₈ TPFPP
		NO ₂	β -N _x TPFPP

⁵³ Fontecave, M. ; Mansuy, D., *Tetrahedron*, **1984**, 40, 4297.

Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : Les cytochromes P-450 et leurs modèles

II.2.a Les métalloporphyrines de première génération

Les complexes de la TPP ont été les premiers à avoir été étudiés en catalyse d'oxydation d'hydrocarbures.^{54,55,56,57} Le tableau 6 regroupe les résultats obtenus par Groves et coll.^{54,56} et Mansuy et coll.⁵⁷ en époxydation du cyclohexène et du stilbène (*cis* et *trans*), ainsi qu'en hydroxylation du cyclohexane, par l'iodosylbenzène catalysées par Fe(TPP)Cl et Mn(TPP)Cl.

Tableau 6 : Oxydations d'hydrocarbures par PhIO catalysées par Fe(TPP)Cl⁵⁴ et Mn(TPP)Cl^{56,57}

Entrées	Substrats	Produits	Catalyseurs		
			Fe(TPP)Cl ^a	Mn(TPP)Cl ^b	
1	<i>cis</i> -stilbène	époxyde <i>cis</i>	82 %	35 %	56 % ^c
		époxyde <i>trans</i>	0 %	55 %	4 % ^c
2	<i>trans</i> -stilbène	époxyde <i>trans</i>	> 1%	53 %	
3	cyclohexène	époxyde	55 %	-	
		cyclohexénol	15 %	-	
4	cyclohexane	cyclohexanol	8 %	50 %	26 % ^d
		cyclohexanone	0 %	<1%	5 % ^d
		chlorocyclohexane	-	20 %	11 % ^d

^a catalyseur/PhIO/substrat = 1/6/200 dans CH₂Cl₂, addition lente de PhIO pendant une période de 30 min, les rendements sont calculés par rapport au PhIO consommé,

^b catalyseur/PhIO/substrat = 1/5/50 dans CH₂Cl₂, les rendements sont calculés par rapport à PhIO,

^c catalyseur/Imidazole = 1/10,

^d catalyseur/PhIO/substrat = 1/9/270 dans le benzène.

Fe(TPP)Cl catalyse l'oxydation du cyclohexène par PhIO avec un rendement de 55% pour l'époxyde et 15% pour le cyclohexénol (Tableau 6, entrée 3). L'oxydant est totalement consommé en 30 min Fe(TPP)Cl catalyse la conversion du *cis*-stilbène en époxyde *cis* (82%) alors que le *trans*-stilbène, lui, n'est pas oxydé (Tableau 6, entrées 1 et 2). Pour cette même réaction, la stéréosélectivité de Mn(TPP)Cl est différente. L'oxydation du *cis*-stilbène catalysée par ce complexe donne un mélange d'époxydes (Tableau 6, entrée 1) avec un rapport *cis* : *trans* de 1 : 1,6 et un rendement de 90%. L'addition d'imidazole, 10 équivalents par rapport au catalyseur, permet de favoriser la formation de l'époxyde *cis* (*cis* : *trans* = 14 : 1). Le *trans*-stilbène est époxydé uniquement en époxyde *trans* avec un rendement de 53% (Tableau 6, entrée 2).

Bien que l'hydroxylation du cyclohexane catalysée par Fe(TPP)Cl soit peu efficace (8%), cette réaction est intéressante car le seul produit obtenu, comme avec les cytochromes P-450, est le

⁵⁴ Groves, J.T. ; Nemo, T.E. ; Myers, R.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 1032.

⁵⁵ Hill, C.L. ; Schardt, B.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 6374.

⁵⁶ Groves, J.T. ; Kruper, W.J. ; Haushalter, R.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 6375.

⁵⁷ Mansuy, D. ; Battioni, P. ; Renaud, J.-P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1255.

Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : Les cytochromes P-450 et leurs modèles

cyclohexanol (Tableau 6, entrée 4). Par contre, lorsque cette réaction est catalysée par Mn(TPP)Cl, trois produits sont isolés : le cyclohexanol, la cyclohexanone et le chlorocyclohexane (Tableau 6, entrée 4), le produit majoritaire étant le cyclohexanol.

Ces catalyseurs, bien que modélisant la réactivité des cytochromes P-450, ne peuvent être utilisés en synthèse : le substrat est utilisé en très large excès afin de protéger les métalloporphyrines d'une dégradation rapide et les complexes sont rapidement détruits lors de l'oxydation de substrats peu réactifs tels les alcanes.^{58,59}

II.2.b Les métalloporphyrines de deuxième génération

L'insertion d'halogènes sur les phényles de la TPP permet d'augmenter la résistance face à la destruction oxydative.^{60,61,62,63,64} Quelques études ont comparé la stabilité de métalloporphyrines de fer et de manganèse en présence de différents oxydants (Tableau 7) par l'observation de la disparition de la bande d'absorption caractéristique des porphyrines, la bande de Soret.

Tableau 7 : Comparaison de la stabilité de métalloporphyrines de première et deuxième génération en présence de trois oxydants, H₂O₂, PhIO et *m*-CPBA.

Entrée	Oxydants	Catalyseurs	Perte d'intensité de la bande de Soret
1	<i>m</i> -CPBA ^a	Fe(TPP)Cl	100%
2	<i>m</i> -CPBA ^a	Fe(TDCPP)Cl	17%
3	PhIO ^b	Fe(TPP)Cl	100%
4	PhIO ^b	Fe(TDCPP)Cl	9%
5	H ₂ O ₂ ^b	Fe(TPP)Cl	100%
6	H ₂ O ₂ ^b	Fe(TDCPP)Cl	28%
7	H ₂ O ₂	Mn(TPP)Cl	50 % si H ₂ O ₂ <<Substrat ^c / 100% si H ₂ O ₂ >>Substrat ^d
8	H ₂ O ₂ ^{c,d}	Mn(TDCPP)Cl	<5%

^a catalyseur/*m*-CPBA = après 3h,

^b catalyseur/PhIO = 1/100 après 15min,

^c catalyseur/H₂O₂/Imidazole/styrène = 1/20/10/800 après 2h, sous atmosphère inerte,

^d catalyseur/H₂O₂/Imidazole/styrène = 1/200/24/40 après 2h, addition lente de H₂O₂ dilué 10 fois en 45 min.

Le tableau 7 montre clairement que les métalloporphyrines halogénées de deuxième génération

⁵⁸ Chang, C.K. ; Kuo, M.-S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 12, 3413.

⁵⁹ a) Mansuy, D. ; Battioni, P. ; Battioni, J.-P., *Eur. J. Biochem.*, **1989**, 184, 267 ; b) Tabushi, I., *Coord. Chem. Rev.*, **1988**, 86, 1.

⁶⁰ Traylor, T.G. ; Miksztal, A.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 7443.

⁶¹ Traylor, P.S. ; Dolphin, D. ; Traylor, T.G., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 279.

⁶² Battioni, P. ; Renaud, J.P. ; Bartoli, J.F. ; Reina-Artiles, M. ; Fort, M. ; Mansuy, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 8462.

⁶³ Porhiel, E. ; Bondon, A. ; Leroy, J., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4829.

⁶⁴ Porhiel, E. ; Bondon, A. ; Leroy, J., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2000**, 1097.

Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : Les cytochromes P-450 et leurs modèles

(entrées 2,4,6,7) sont beaucoup plus stables que les complexes de la TPP en présence d'oxydants tels que l'iodosylbenzène, le peroxyde d'hydrogène et l'acide *m*-chloroperbenzoïque.

La présence de groupements électroattracteurs permet également d'augmenter l'électrophilie de l'espèce métal-oxo, rendant ainsi ces métalloporphyrines plus actives en catalyse d'oxydation. Le tableau 8 présente les rendements en cyclohexanol obtenus après oxydation du cyclohexane (CyH) par PhIO catalysée par des porphyrines de Fe⁶³ et de Mn⁶⁴ des deux premières générations. Les complexes de fer donnent des rendements allant de 0%, lorsque le ligand est la TPP, à 35% pour la TPFPP. La Mn(TPP)Cl catalyse l'oxydation du cyclohexane avec un rendement de 4% seulement, alors que la Mn(TPFPP)Cl permet d'atteindre 26%. Notons que, dans les conditions utilisées, ces rendements correspondent à des taux de conversion du cyclohexane.

Tableau 8 : Oxydation du cyclohexane (CyH) par PhIO catalysée par des porphyrines de Fe^a et de Mn^b

Substrat	Produit	Catalyseurs					
		Fe(TPP)Cl	Fe(TDCPP)Cl	Fe(TPFPP)Cl	Mn(TPP)Cl	Mn(TDCPP)Cl	Mn(TPFPP)Cl
CyH	cyclohexanol	0 %	11 %	35 %	4 %	9 %	26 %

^a cyclohexane/PhIO/catalyseur = 100/100/1, dans CH₂Cl₂,

^b cyclohexane/PhIO/1-MeImidazole/catalyseur = 100/100/10/1, dans CH₂Cl₂.

L'activation due aux halogènes est également observée pour l'oxydation du cyclohexène (Tableau 9).^{60,65} Fe(TPFPP)Cl catalyse en présence de PhIO l'époxydation du cyclohexène avec un rendement de 95% par rapport à l'oxydant.⁶⁵ Ces catalyseurs permettent d'atteindre une meilleure sélectivité en produits d'époxydation puisque pour Fe(TPP)Cl, le rapport époxyde/(alcool + cétone) est de 3,66 alors qu'avec la TDCPP ou la TPFPP, ce rapport est de 19.

Tableau 9 : Oxydation du cyclohexène par PhIO^a ou C₆F₅IO^b catalysée par des porphyrines de Fe et de Mn

Substrat	Produits	Catalyseurs				
		Fe(TPP)Cl	Fe(TDCPP)Cl	Fe(TPFPP)Cl	Mn(TPP)Cl	Mn(TDCPP)Cl
		PhIO	C ₆ F ₅ IO	PhIO	PhIO	C ₆ F ₅ IO
cyclohexène	époxyde	55 %	76 %	95 %	40 %	69 %
	cyclohexénol	15 %	3 %	5 %	23 %	8 %
	cyclohexénone	0 %	1 %	0 %	6 %	6 %
Rapport époxyde/(alcool + cétone)		3,66	19	19	1,4	5
Réf.		65	60	65	60	60

^a catalyseur/PhIO = 1/10 dans CH₂Cl₂,

^b catalyseur/C₆F₅IO/cyclohexène = 1/64/1000 dans CH₂Cl₂.

⁶⁵ Chang, C.K. ; Ebina, F., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 778.

Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : Les cytochromes P-450 et leurs modèles

Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) est un oxydant particulièrement attractif puisqu'il est peu coûteux et non polluant, le sous-produit de sa décomposition étant l'eau. $Mn(TDCPP)Cl$ est un catalyseur d'oxydation efficace avec cet oxydant. Associée à un co-catalyseur, comme l'imidazole⁶¹ ou l'acétate d'ammonium⁶⁴, cette métalloporphyrine, par l'intermédiaire d'une espèce active $Mn^V=O$, permet d'oxyder le cyclohexène en époxyde en 2 heures avec un taux de conversion de 91% (catalyseur/ H_2O_2 /imidazole/cyclohexène : 1/200/24/40, 36 cycles catalytiques) et moins de 5% de perte en catalyseur.⁶¹ L'hydroxylation d'alkanes et de composés aromatiques se fait avec des rendements satisfaisants : l'oxydation du cyclohexane catalysée par $Mn(TDCPP)Cl$ produit 40% d'alcool et 6% de cétone, le rendement par rapport à l'oxydant est de 52%.⁶¹ Le peroxyde d'hydrogène qui n'a pas servi à l'oxydation est consommé par l'activité catalase du complexe. En effet, lorsque la concentration en alcane est faible et que l'oxydant est utilisé en large excès, un important dégagement d'oxygène est observé, dû à la dismutation de H_2O_2 .

Récemment, Nam et *coll.* ont étudié l'influence du ligand axial anionique X sur la réactivité de $Fe(TPFPP)X$ en catalyse d'oxydation du cyclohexène et du cyclohexane par H_2O_2 dans un solvant aprotique.⁶⁶ Six anions ont été étudiés : OH^- , OAc^- , Cl^- , OTf^- , ClO_4^- et NO_3^- . La présence d'un contre-anion X fortement donneur (OH^- , OAc^- , Cl^-) inhibe l'activité catalytique (Tableau 10). Inversement, les complexes portant des ligands axiaux moins électro-donneurs (OTf^- , ClO_4^- , NO_3^-) sont efficaces pour l'époxydation du cyclohexène. Le meilleur catalyseur est $Fe(TPFPP)NO_3$, ce complexe est le seul à catalyser efficacement à la fois l'époxydation du cyclohexène (78%) et l'hydroxylation du cyclohexane (30%) dans les conditions opératoires utilisées (Tableau 10).

Tableau 10 : Effet du ligand axial X sur l'oxydation du cyclohexane et du cyclohexène par H_2O_2 et $Fe(TPFPP)X$ ⁶⁶

Substrats	Produits	Rendement en produits d'oxydation (%) ^c					
		OH^-	OAc^-	Cl^-	OTf^-	ClO_4^-	NO_3^-
cyclohexène ^a	époxyde	<2	<2	<2	65	68	78
	cyclohexénol	0	3	0	3	4	6
	cyclohexénone	0	3	0	2	2	5
cyclohexane ^b	cyclohexanol	<1	<1	<1	6	6	30
	cyclohexanone	0	0	0	1	1	1

^a catalyseur/oxydant/substrat = 1/50/2000 dans CH_3CN ,

^b catalyseur/oxydant/substrat = 1/20/1000 dans CH_3CN ,

^c Les rendements sont calculés à partir de l'oxydant.

Nam et *coll.* ont également étudié par spectroscopie UV-Visible l'influence du ligand axial X sur

⁶⁶ Nam, W. ; Lim, M.H. ; Oh, S.Y. ; Lee, J.H. ; Lee, H.J. ; Woo, S.K. ; Kim, C. ; Shin, W., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 20, 3646.

Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : Les cytochromes P-450 et leurs modèles

la formation des espèces Fe-oxo par action de *m*-CPBA sur Fe(TPFPP)X en solution dans un mélange dichlorométhane/acétonitrile à -60°C. Lorsque X = OH⁻, OAc⁻ ou Cl⁻ (contre-anion fortement donneur), la rupture de la liaison O-O du peracide est homolytique, générant une espèce Fe^{IV}(TPFPP)(O). Lorsque X = OTf⁻, ClO₄⁻ ou NO₃⁻ (contre-anion faiblement donneur), la rupture est hétérolytique, conduisant à une espèce Fe^{IV}(TPFPP)⁺•(O), comme dans les cytochromes P-450.

II.2.c Les métalloporphyrines de troisième génération

La troisième génération regroupe les métalloporphyrines dont les positions β sont substituées par des halogènes^{67,68} ou des groupements nitro⁶⁹. Ces porphyrines à haut potentiel d'oxydoréduction résistent généralement mieux à la décomposition oxydative et sont souvent d'excellents catalyseurs d'oxydation car le caractère électrophile de l'espèce active métal-oxo à haute valence est accru.^{63,64,70}

Baciacchi et coll.⁷¹ ont étudié récemment l'influence du nombre de -Br en position β sur la réactivité des métalloporphyrines Mn(β-Br_xTPP)Cl et Mn(β-Br_xTDCPP)Cl en catalyse d'oxydation du *cis*-stilbène par PhIO (catalyseur/PhIO/*cis*-stilbène = 1/5/50). Pour la TPP, x varie de 0 à 8, pour la TDCPP, x est égal à 0 ou 4. Le rendement en époxyde par rapport à PhIO varie peu suivant le nombre de -Br : de 69 à 73% pour Mn(β-Br₀₋₇TPP)Cl, 79% pour Mn(β-Br_{0,4}TDCPP)Cl. Seule la réactivité de Mn(β-Br₈TPP)Cl chute, seulement 13% d'époxydes *cis*- et *trans*- sont obtenus. L'effet de la substitution en β est par contre très net sur la sélectivité de la réaction. Mn(β-Br₀TDCPP)Cl catalyse l'époxydation du *cis*-stilbène avec un rapport époxyde *cis* : *trans* de 23 : 1. Lorsque quatre positions β sont substituées par -Br, ce rapport passe à 61 : 1. L'effet est identique pour Mn(β-Br_xTPP)Cl, le rapport *cis* : *trans* varie de 0,6 à 8 pour x allant de 0 à 8.

Meunier et coll. ont étudié l'effet d'activation de l'insertion en position β d'halogènes (-Br, -Cl) sur la tétramésitylporphyrine (TMP) pour l'oxydation d'hydrocarbures en milieu biphasique, les

⁶⁷ β-Cl et β-Br : a) Traylor, T.G. ; Tsuchiya, S., *Inorg. Chem.*, **1987**, 26, 1338 ; b) Hoffman, P. ; Labat, G. ; Robert, A. ; Meunier, B., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 14, 1991 ; c) Wijesekera, T. ; Matsumoto, A. ; Dolphin, D. ; Lexa, D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1990**, 29, 1028 ; d) Gross, Z. ; Simkhovich, L., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 8171.

⁶⁸ β-F : références 63 et 64.

⁶⁹ β-NO₂ : a) Bartoli, J.F. ; Battioni, P. ; De Foor, W.R. ; Mansuy, D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 23 ; b) Ozette, K. ; Battioni, P. ; Leduc, P. ; Bartoli, J.F. ; Mansuy, D., *Inorg. Chim. Acta*, **1998**, 272, 4 ; c) Bartoli, J.-F. ; Mouries-Mansuy, V. ; Le Barch-Ozette, K. ; Palacio, M. ; Battioni, P. ; Mansuy, D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **2000**, 827 ; d) Haber, J. ; Iwanejko, R. ; Poltowicz ; Battioni, P. ; Mansuy, D., *J. Mol. Catal. A : Chem.*, **2000**, 152, 111 et 117.

⁷⁰ Woller, E.K. ; DiMagno, S.G., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1588.

⁷¹ Baciacchi, E. ; Boshi, T. ; Cassioli, L. ; Galli, C. ; Jaquinod, L. ; Lapi, A. ; Paolesse, R. ; Smith, K.M. ; Tagliatesta, P., *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 3281.

Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : Les cytochromes P-450 et leurs modèles

oxydants utilisés étant le monopersulfate de potassium (KHSO₅) et le monoperoxyphthalate de magnésium (MMPP).⁷² Les réactions ont été réalisées en présence de 4-*t*butylpyridine (125 équivalents) dans un mélange CH₂Cl₂/eau (2/10). Les résultats d'oxydation du cyclooctène et du cyclohexène sont reportés dans le tableau 11. Les oxydations du cyclooctène et du cyclohexène catalysées par Mn(β-Br₈TMP)Cl et Mn(β-Cl₈TMCP)Cl (tétra(3-chloro-2,4,6-triméthylphényl)-β-octachloroporphyrine de manganèse chlorure) en présence de KHSO₅ sont effectuées avec des taux de conversion respectifs de 100 et 80% et une sélectivité en époxyde variant de 75 à 90% (Tableau 11, entrées 2 et 3). Avec Mn(TMP)Cl, les conversions chutent à 15 et 35% (Tableau 11, entrée 1). Si MMPP est utilisé comme source d'oxygène, les trois métalloporphyrines présentent la même réactivité et les époxydations sont plus efficaces qu'avec KHSO₅ (Tableau 11, entrées 4 à 6). Les temps de réaction sont plus courts, moins de 15 minutes, le nombre de cycles catalytiques réalisés par minute variant de 300 à 550.

Tableau 11 : Epoxydation du cyclooctène et du cyclohexène par KHSO₅ et MMPP catalysée par Mn(TMP)Cl, Mn(β-Br₈TMP)Cl et Mn(β-Cl₈TMCP)Cl.

Entrées	Catalyseurs	Oxydants	Conversion ^a			
			cyclooctène		cyclohexène	
			% (min) ^b	TN _{/min} ^c	% (min) ^b	TN _{/min} ^c
1	Mn(TMP)Cl	KHSO ₅	15 (60)	10	35 (60)	25
2	Mn(β-Br ₈ TMP)Cl	KHSO ₅	100 (15)	150	100 (30)	125
3	Mn(β-Cl ₈ TMCP)Cl	KHSO ₅	100 (5)	250	80 (30)	150
4	Mn(TMP)Cl	MMPP	100 (5)	550	100 (15)	300
5	Mn(β-Br ₈ TMP)Cl	MMPP	100 (5)	550	100 (10)	450
6	Mn(β-Cl ₈ TMCP)Cl	MMPP	100 (5)	550	100 (10)	450

^a catalyseur/substrat/4-*t*Bupyrindine = 1/1250/125, KHSO₅ = 2500 équivalents, MMPP = 1250 équivalents,

^b la conversion est calculée par rapport au substrat introduit, la durée entre parenthèse correspond au temps nécessaire à la fin de la réaction,

^c nombre de cycles catalytiques observés pendant les 5 premières minutes de la réaction.

Des études récentes ont également montré que les porphyrines permittées de fer et de manganèse étaient de bons catalyseurs d'époxydation du cyclooctène et du cyclohexène par MMPP en milieu biphasique acétate d'éthyle/eau (catalyseur/MMPP/substrat : 1/280/138).^{69d} Le cyclooctène est époxydé sélectivement (94%) en époxyde en présence de Mn^{II}(β-N₅TCDPP), le taux de conversion étant de 94% (130 cycles catalytiques). L'oxydation du cyclohexène catalysée par Fe(β-N₄TDCPP)Cl produit 91% d'époxyde avec une sélectivité de 91% en 125 cycles catalytiques.

Le tableau 12 regroupe des résultats obtenus en oxydation du cyclohexane par PhIO catalysée par

⁷² Hoffmann, P. ; Robert, A. ; Meunier, B., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1992**, 129, 85.

Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : Les cytochromes P-450 et leurs modèles

des métalloporphyrines de fer et de manganèse des trois générations.^{63,64} En général, l'activité catalytique des complexes augmente lorsqu'on passe de la première à la deuxième puis de la deuxième à la troisième génération. Les complexes de Mn présentés dans le tableau 12 suivent cette évolution, les catalyseurs β -fluorés sont les plus efficaces (entrées 4 et 5). Néanmoins pour les porphyrines de fer, c'est Fe(TPFPP)Cl (2^{ème} génération) qui semble le plus performant. L'insertion d'atomes de fluor en β ne permet donc pas toujours d'accéder à des catalyseurs plus performants que les analogues β -hydrogénés.

Tableau 12 : Activité catalytique de métalloporphyrines de Mn^a et de Fe β -fluorées ou β -hydrogénées en catalyse d'hydroxylation du cyclohexane par PhIO^b.

Entrées	Catalyseurs	CyOH + CyO ^c	CyOH ^c	Réf.
1	Mn ^{III} (TPP)Cl	4 %		
2	Mn ^{III} (TPFPP)Cl	26 %		
3	Mn ^{III} (TDCPP)Cl	9 %		64
4	Mn ^{II} (β -F ₈ TPFPP)	33 %		
5	Mn(β -F ₈ TDCPP)Cl	20 %		
6	Fe ^{III} (TPP)Cl		0 %	
7	Fe ^{III} (TPFPP)Cl		35 %	
8	Fe ^{III} (TDCPP)Cl		11 %	63
9	Fe ^{III} (β -F ₈ TPFPP)Cl		14 %	
10	Fe ^{III} (β -F ₈ TDCPP)Cl		32 %	

^a 1-MeIm/catalyseur = 10/1,

^b cyclohexane/PhIO/catalyseur = 100/100/1 dans CH₂Cl₂ à température ambiante,

^c CyOH = cyclohexanol, CyO = cyclohexanone.

Les porphyrines de manganèse et de fer β -fluorées et leurs analogues de la deuxième génération catalysent l'époxydation du cyclooctène par PhIO avec une efficacité comparable (Tableau 13). Les rendements en époxyde sont bons, de 59% à 83% pour la deuxième génération (entrées 2,4,7,9) et de 63 à 81% pour les porphyrines β -fluorées de la troisième génération (entrées 3,5,8,12).

Les porphyrines β -fluorées, de fer ou de manganèse, ont une activité très faible en oxydation par H₂O₂, faiblesse due au manque de stabilité en présence de cet oxydant. La substitution par des fluors diminue donc l'activité catalytique par rapport aux métalloporphyrines β -hydrogénées correspondantes (Tableau 13, entrées 3,5,8,12). Le meilleur système d'époxydation du cyclooctène (rendement de 98%) par H₂O₂ est Mn(TDCPP)Cl associé à CH₃CO₂NH₄ comme cocatalyseur (Tableau 13, entrée 4).⁶⁴ Avec Mn(β -F₈TDCPP), l'activité chute entre 14 et 16% (Tableau 13, entrée 5). Fe(β -N₆TDCPP)Cl est par contre un catalyseur très intéressant puisque le rendement d'époxydation est de 97% et ne nécessite pas de co-catalyseur (Tableau 13, entrée 11).^{69a}

Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : Les cytochromes P-450 et leurs modèles

Tableau 13 : Activité catalytique de métalloporphyrines β -H, β -F ou β -NO₂ en catalyse d'époxydation du cyclooctène par PhIO ou H₂O₂ à température ambiante ^a

Entrées	Catalyseurs	Rendement en époxyde		Réf.
		Cyclooctène + PhIO ^b	Cyclooctène + H ₂ O ₂	
1	Mn ^{III} (TPP)Cl	42 % ^c	5 % ^e	64
2	Mn ^{III} (TPFPP)Cl	59 % ^c	44 % ^d /69 % ^e	64
3	Mn ^{II} (β -F ₈ TPFPP)	63 % ^c	32 % ^d /0 % ^e	64
4	Mn ^{III} (TDCPP)Cl	73 % ^c	> 98 % ^e	64
5	Mn(β -F ₈ TDCPP)Cl	73 % ^c	15 % ^e	64
6	Fe ^{III} (TPP)Cl	32 %	2,2 % ^f	63
7	Fe ^{III} (TPFPP)Cl	83 %	62 % ^f	63
8	Fe ^{III} (β -F ₈ TPFPP)Cl	71 %	4,1 % ^f	63
9	Fe ^{III} (TDCPP)Cl	72 %	11 % ^f	63
10	Fe ^{III} (β -Cl ₈ TDCPP)Cl	-	20 % ^f	69a
11	Fe ^{III} (β -N ₆ TDCPP)Cl	-	97 % ^f	69a
12	Fe ^{III} (β -F ₈ TDCPP)Cl	81 %	3 % ^f	63

^a les rendements sont calculés par rapport au substrat,

^b cyclooctène/PhIO/catalyseur = 100/100/1 dans CH₂Cl₂,

^c 1-MeIm/catalyseur = 10/1,

^d cyclooctène/H₂O₂/CH₃CO₂NH₄/catalyseur = 100/800/10/1 dans CH₂Cl₂/Acétone (80/20),

^e cyclooctène/H₂O₂/CH₃CO₂NH₄/catalyseur = 100/200/10/1 dans CH₂Cl₂/CH₃OH (1/1),

^f cyclooctène/H₂O₂/catalyseur = 100/300/1 dans CH₂Cl₂/CH₃CN (1/1).

II.3 - Porphyrines chirales et oxydation énantiosélective

Les cytochromes P-450 sont capables de réaliser des oxygénations asymétriques (époxydation⁷³ et hydroxylation⁷⁴) grâce à l'environnement chiral créé par les acides aminés du site actif. Du fait de l'activité intéressante des métalloporphyrines en oxydation d'hydrocarbures, de nombreuses porphyrines chirales ont été étudiées pour des oxydations régio- et stéréosélectives. Ces systèmes ont fait l'objet de revues récentes.^{501,51,75}

En 1983, Groves et Myers synthétisèrent une porphyrine chirale dite « piquet » en additionnant le chlorure d'acide (R)-2-phénylpropanoïque sur chaque amine de la 5 α ,10 β ,15 α ,20 β -tétra(*o*-aminophényl)porphyrine (α , β , α , β -H₂TAP).⁷⁶ Le complexe de fer de ce ligand catalyse l'époxydation asymétrique d'oléfines par PhIO. Le styrène et le 1-octène sont oxydés avec des

⁷³ May, S.W. ; Schwartz, R.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 4031.

⁷⁴ White, R.E. ; Miller, J.P. ; Favreau, L.V. ; Bhattacharyya, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 6024.

⁷⁵ a) Collman, J.P. ; Zhang, X. ; Lee, V.J. ; Uffelman, E.S. ; Brauman, J.I., *Science*, **1993**, 261, 1404 ; b) Rose, E. ; Lecas, A. ; Quelquejeu, M. ; Kossanyi, A. ; Boitrel, B., *Coord. Chem. Rev.*, **1998**, 178-180, 1407 ; c) Robert, A. ; Meunier, B., *Biomimetic Oxidations Catalysed by Transition Metal Complexes*, Meunier (ed.), Imperial College Press, **2000**, chap. 12, p543.

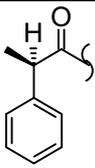
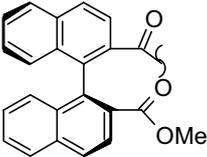
⁷⁶ Groves, J.T. ; Myers, R.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 5791.

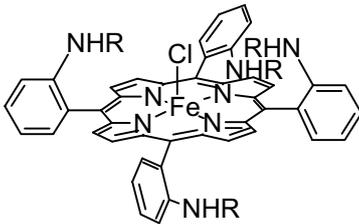
Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : Les cytochromes P-450 et leurs modèles

excès énantiomériques respectifs de 31% et 9% (Tableau 14, entrée 1). Afin de créer une cavité chirale rigide et d'apporter plus d'encombrement autour du centre métallique, des groupements binaphthyles chiraux furent introduits sur les fonctions amines (Tableau 14, entrée 2).⁷⁶ Les excès énantiomériques, obtenus avec ce catalyseur et l'iodosylmésitylène comme oxydant, sont plus élevés (48% pour le styrène et 20% pour le 1-octène) mais restent modestes.

Tableau 14 : Premières porphyrines chirales utilisées en catalyse d'époxydation par des iodosylarènes⁷⁶

Entrées ^a	1	2
R =		
Substrats	ee	ee
styrène	31%	48%
1-octène	9%	20%



^a catalyseur/ArIO/substrat = 1/25/83 ; ArIO = PhIO sauf pour le styrène entrée 2 ArIO = iodosylmésitylène.

A la suite de ces résultats prometteurs, de nombreuses porphyrines chirales ont été développées : quelques exemples significatifs sont présentés sur la figure 7 (**double page 43**).⁷⁷⁻⁸⁷ La chiralité peut être introduite de trois façons :^{75a}

- Suivant la méthode de Groves et Myers⁷⁶, les unités chirales sont rattachées à des dérivés de la TPP par l'intermédiaire d'amines ou d'alcools qui se trouvent sur les positions *ortho* des phényles (**A-F**).^{77,78,79,80,81,82}
- Les substituants chiraux peuvent être introduits lors de la formation de la porphyrine par condensation d'aldéhydes chiraux sur les pyrroles (**G-J**).^{83,84,85,86}
- Enfin, Inoué et *coll.* ont synthétisé des porphyrines chirales en reliant deux positions β de

⁷⁷ Mansuy, D. ; Battioni, P. ; Guerin, P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 155.

⁷⁸ Groves, J.T. ; Viski, P., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3628.

⁷⁹ Naruta, Y. ; Tani, F. ; Ishihara, N. ; Maruyama, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 6865.

⁸⁰ Collman, J.P. ; Lee, V.J. ; Kellen-Yuen, C.J. ; Zhang, X. ; Ibers, J.A. ; Brauman, J.I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 692.

⁸¹ Gross, Z. ; Ini, S., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 5514.

⁸² a) Collman, J.P. ; Wang, Z. ; Straumanis, A. ; Quelquejeu, M. ; Rose, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 460 ; b) Rose, E. ; Quelquejeu, M. ; Pandian, R.P. ; Lecas-Nawrocka, A. ; Vilar, A. ; Ricart, G. ; Collman, J.P. ; Wang, Z. ; Straumanis, A., *Polyhedron*, **2000**, 19, 581.

⁸³ O'Malley, S. ; Kodadek, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 9116.

⁸⁴ a) Halterman, R. ; Jan, S.-T., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5253 ; b) Halterman, R. ; Jan, S.-T. ; Nimmons, H.L. ; Standlee, D.J. ; Khan, M.A., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 53, 33, 11257.

⁸⁵ Barry, J.F. ; Campbell, L. ; Smith, D.W. ; Kodadek, T., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 23, 7753.

⁸⁶ Pérollier, C. ; Pécaut, J. ; Ramasseul, R. ; Marchon, J.-C., *Inorg. Chem.*, **1999**, 38, 3758.

pyrroles opposés par une bretelle, la porphyrine obtenue possédant deux faces diastéréotopiques (**K**).⁸⁷

Les principaux auxiliaires chiraux utilisés sont des acides aminés (**A**), des binaphthyles (**B-C**, **F-G**), des threitoles (**D-E**) ou encore des anthracènes chiraux (**H-I**). Comme pour tout catalyseur énantiosélectif, les groupements induisant la chiralité doivent être suffisamment éloignés du centre métallique pour permettre l'approche du substrat et prévenir la décomposition oxydative intramoléculaire, mais relativement proches afin d'obtenir une grande énantiosélectivité.

II.3.a Epoxydation asymétrique

Deux types d'oxydants ont été principalement utilisés pour les époxydations asymétriques : l'iodosylbenzène (PhIO) et les hypochlorites (NaOCl et LiOCl). Les substrats classiques sont de type styrénique. Les résultats les plus significatifs obtenus avec les métalloporphyrines de la figure 7 sont regroupés dans le tableau 15 (page 41).

Les métalloporphyrines de type « anse de panier » **A** et **B**, ainsi que les complexes **G** et **K** sont des catalyseurs énantiosélectifs modestes. Le complexe **A**, synthétisé par Mansuy et *coll.*⁷⁷, catalyse l'oxydation asymétrique du *p*-chlorostyrène par PhIO (catalyseur/PhIO/substrat : 1/5/1500) avec un excès énantiomérique de 50% (Tableau 15, entrée 7). L'oxydation du *cis*- β -méthylstyrène catalysée par **B** à -15°C, donne un excès de 72% (Tableau 15, entrée 17). Le catalyseur **B** est stable dans les conditions de réaction, il peut être recyclé jusqu'à cinq fois sans qu'aucune dégradation ne soit décelable par spectroscopie UV-Visible. Kodadek et *coll.* ont étudié l'activité de la métalloporphyrine **G** en époxydation par NaOCl en milieu biphasique.⁸³ Lors de l'oxydation d'oléfines de type styrénique, les excès énantiomériques obtenus sont faibles, 20% pour le styrène et 40% pour le *cis*- β -méthylstyrène. Néanmoins, ce catalyseur est relativement stable : après 2800 cycles catalytiques réalisés en 80 minutes, la dégradation du catalyseur n'est que de 14%. La métalloporphyrine « à bretelle » **K** de symétrie C₂ synthétisée par Inoue et *coll.*⁸⁷ catalyse, en présence d'imidazole, l'époxydation du styrène et du *p*-chlorostyrène avec des excès énantiomériques respectifs de 48 et 42 % (catalyseur/PhIO/substrat : 1/100/500).

Les métalloporphyrines « à couronnes jumelles » de symétrie C₂, **C_a** et **C_b**, sont des catalyseurs très efficaces d'époxydation énantiosélective par PhIO pour les dérivés électrodéficients du styrène (catalyseur/PhIO/substrat : 1/100/500).⁷⁹ Les excès énantiomériques sont supérieurs à 80% pour le 2-nitrostyrène et de 74% pour le pentafluorostyrène (Tableau 15, entrées 12, 13 et 15). Les

⁸⁷ a) Konishi, K. ; Oda, K.-I. ; Nishida, K. ; Aida, T. ; Inoue, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 1313 ; b) Chiang, L.-C. ; Konishi, K. ; Aida, T. ; Inoue, S., *J. Chem. Soc, Chem. Commun.*, **1992**, 254.

Chapitre 1

métalloporphyrines **C_a** et **C_b** sont relativement stables : après 3 heures de réaction, la dégradation des catalyseurs n'est que de 10%.

La métalloporphyrine **D** de symétrie C_2 décrite par Collman et coll.⁸⁰ est un des catalyseurs porphyriniques chiraux les plus polyvalents. Elle permet d'oxyder par PhIO (catalyseur/PhIO/substrat : 1/100/1000) en présence de 1,5-dicyclohexylimidazole (250 éq.) des oléfines aromatiques avec des excès énantiomériques supérieurs à 70% (entrées 1,8,9,10,14,18). Mais les résultats obtenus avec ce système catalytique **D**/1,5-dicyclohexylimidazole sont liés au nombre de cycles catalytiques réalisés. Les excès énantiomériques chutent légèrement lorsque le nombre de cycles augmente, 78% après 89 cycles contre 57% après 1000 cycles pour l'époxydation du *cis*- β -méthylstyrène. Le catalyseur **E** de Gross et coll.⁸¹ permet d'atteindre des excès énantiomériques proches de ceux obtenus avec **D** lors de l'oxydation du styrène et *p*-chlorostyrène (catalyseur/PhIO/substrat : 1/1000/10000) (Tableau 15, entrées 1,2,8,9). Comme avec **D**, les excès atteints grâce au catalyseur **E** varient peu au cours de l'oxydation. Pour le styrène, l'excès est de 68% après 800 cycles (-20°C) et 59% après 6000 cycles (23°C).

La métalloporphyrine **F** de symétrie C_2 , étudié par Rose et coll. à Paris et Collman et coll. à Stanford, est un des catalyseurs les plus performants en catalyse d'époxydation d'oléfines aromatiques par PhIO.⁸² Ce complexe est le plus efficace pour le styrène et le pentafluorostyrène (catalyseur/PhIO/substrat : 1/100/1000), les excès énantiomériques sont respectivement de 83% et 88% (entrées 3 et 16). **F** catalyse efficacement l'époxydation énantiosélective des oléfines aliphatiques terminales (Tableau 15, entrée 20). Mais la propriété la plus intéressante de ce complexe est son utilisation en chimie préparative. En présence d'un excès de PhIO (catalyseur/PhIO/substrat : 1/1200/1000), l'époxydation du styrène est réalisée avec un taux de conversion de 89%, l'excès énantiomérique restant élevé (75%).

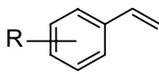
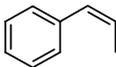
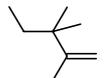
Les métalloporphyrines **H** et **I** de symétrie D_4 ont été étudiées par Haltermann et coll.⁸⁴ et Kodadek et coll.⁸⁵ respectivement. Ces deux catalyseurs, utilisés en milieu biphasique en présence de bases azotées, sont intéressants du fait de leur stabilité. Avec des excès énantiomériques variant de 52% pour le styrène (Tableau 15, entrée 4) à 76% pour le *cis*- β -méthylstyrène (Tableau 15, entrée 19), **H** est un catalyseur efficace en présence de 4-*t*butylpyridine puisque les taux de conversion en époxyde oscillent entre 90 et 98%. De plus, le catalyseur **H** est recyclable : après 1800 cycles catalytiques réalisés en 3 heures, aucune dégradation n'est observée. Le complexe **I** est le plus performant en catalyse d'oxydation énantiosélective en milieu biphasique. En présence de 1,5-dicyclohexylimidazole, l'époxydation du styrène par LiOCl est réalisée avec un taux de conversion de 70% (2520 cycles catalytiques) et un excès énantiomérique de 70% (Tableau 15, entrée 5). Pour

Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : Les cytochromes P-450 et leurs modèles

les oléfines aliphatiques 1,1-disubstituées, ce catalyseur est le plus efficace car il permet d'atteindre 15000 cycles catalytiques avec un excès énantiomérique de 85% (Tableau 15, entrée 22).

Tableau 15 : Meilleurs excès énantiomériques en époxydation asymétrique catalysée par les métalloporphyrines chirales de la figure 7.

Substrats	R	Catalyseurs	Oxydants	ee (%)	Réf.	Entrée
	H	D	PhIO	69	80	1
		E	PhIO	68	81	2
		F	PhIO	83	82	3
		H	NaOCl	52	84	4
		I	LiOCl	70	85	5
		K	PhIO	48	87	6
	4-Cl	A	PhIO	50	77	7
		D	PhIO	70	80	8
	2-Me	E	PhIO	70	81	9
		D	PhIO	79	80	10
	4-Me	D	PhIO	79	80	11
	2-NO ₂	C_a	PhIO	80	79	12
		C_b	PhIO	89	79	13
		D	PhIO	74	80	14
	2,3,4,5,6-F	C_a	PhIO	74	79	15
F		PhIO	88	82	16	
B		PhIO	72	78	17	
	D	PhIO	78	80	18	
	H	NaOCl	76	84	19	
	F	PhIO	>90	82	20	
	I	LiOCl	47	85	21	
		I	LiOCl	85	85	22

Les porphyrines chirales les plus récentes (**D**, **F** et **I**) sont de bons catalyseurs pour l'époxydation énantiosélective d'alcènes, les progrès réalisés permettant d'envisager leur utilisation en chimie préparative. Ces systèmes, bien que plus difficiles d'accès que les ligands de type Salen⁸⁸, sont beaucoup plus stables que ces derniers ($\approx 10\ 000$ cycles catalytiques contre 100 pour les Salen).

⁸⁸ Ito, Y.N. ; Katsuki, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1999**, 72, 603.

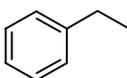
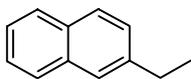
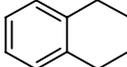
II.3.b Hydroxylation asymétrique

Alors que de nombreuses publications traitent d'époxydations énantiosélectives catalysées par des métalloporphyrines chirales, peu de résultats ont été rapportés sur l'hydroxylation asymétrique d'alcane catalysée par ces mêmes complexes. Ils sont regroupés dans le tableau 16.

Groves et Viski^{78,89} ont été les premiers à utiliser une métalloporphyrine chirale comme catalyseur d'hydroxylation benzylique avec PhIO comme donneur d'oxygène. Catalysés par le complexe **B**, l'éthylbenzène, le 2-éthyl-naphthalène ou encore le tétrahydronaphthalène sont hydroxylés en position benzylique avec des excès énantiomériques respectifs de 40, 68 et 72% (entrées 1, 4 et 6). Les rendements par rapport à l'oxydant sont moyens, ils ne dépassent pas 50%. Le complexe de Mn^{III} analogue de **B** (Mn-**B**) présente une réactivité différente. Les rendements sont plus élevés (70% pour l'oxydation de l'éthylbenzène contre 40% avec le complexe de fer), mais l'induction asymétrique est plus faible, l'excès obtenu pour l'éthylbenzène chute de 40% pour **B** à 26% pour le complexe de manganèse.

Le complexe **H** a également été testé comme catalyseur d'hydroxylation par PhIO en présence de 4-*t*-butylpyridine. Les excès énantiomériques obtenus sont nettement inférieurs à ceux obtenus avec le catalyseur **B**. Les rendements ne dépassent pas 40% et la sélectivité en produits d'oxydation est faible.

Tableau 16 : Hydroxylation benzylique énantiosélective par PhIO catalysée par **B**, Mn-**B** et **H**.

Substrats	Catalyseurs	ee (%)	Alcool/cétone	Rdt. (%)	Réf.	Entrée
	B	40	2,3	40	78, 89	1 ^a
	Mn ^{III} - B	26	1,3	70	89	2 ^a
	H	9	1	27	84	3 ^b
	B	68	10	28	89	4 ^a
	H	40	2	24	84	5
	B	72	20	47	89	6 ^a
	H	44	3	39	84	7

^a catalyseur/PhIO/substrat = 1/100/1000, dans CH₂Cl₂ à 0°C, sous azote,

^b catalyseur/4-*t*-butylpyridine/PhIO/substrat = 1/20/100/1000, dans CH₂Cl₂.

⁸⁹ Groves, J.T. ; Viski, P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111.

Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : Les cytochromes P-450 et leurs modèles

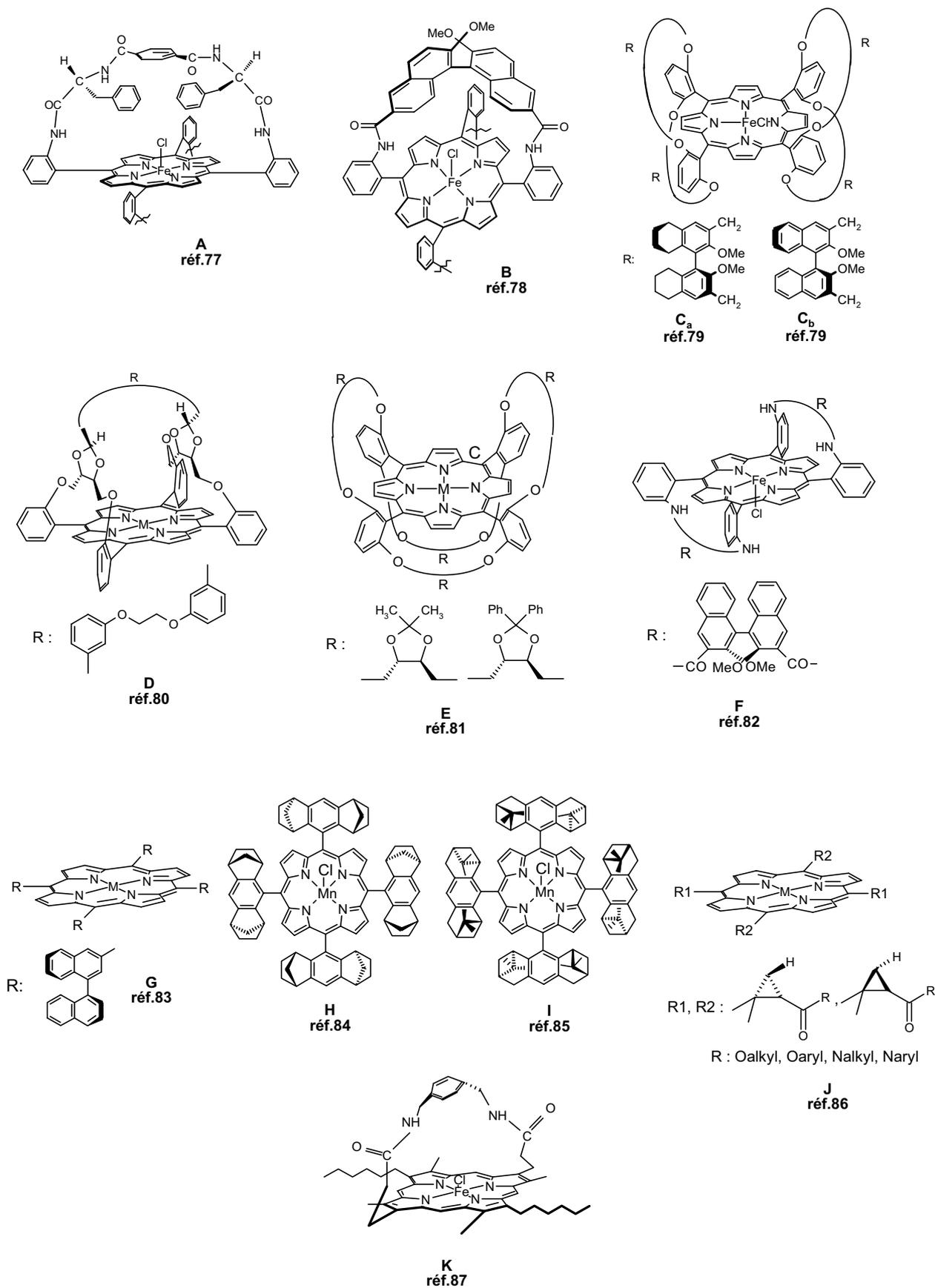


Figure 7 : Exemples de porphyrines chirales présentes dans la littérature

III - Les analogues de porphyrines

Nous venons de voir que les porphyrines de fer et de manganèse sont de bons modèles synthétiques des cytochromes P-450. Logiquement, les chimistes se sont demandés si des modifications structurales des porphyrines allaient permettre de modifier leurs réactivités pour éventuellement les améliorer. Les modifications structurales réalisées sont très nombreuses : suppression d'un des carbones *méso*, substitution d'un carbone *méso* au moins par un atome d'azote ou encore agrandissement de la taille du cycle en ajoutant des unités pyrroliques.

III.1 - Analogue de porphyrine : définition

D'après Sessler⁹⁰, un analogue de porphyrine est soit un macrocycle à quatre pyrroles peu ou pas conjugué, soit un macrocycle constitué de plus de quatre pyrroles et qui présente un fort degré de conjugaison. Les analogues «stricts» répondant à cette définition peuvent être classés en quatre catégories (Figure 8) :

- les **Corrinoïdes**, porphyrines contractées, où un carbone *méso* est supprimé,
- les **Porphyrines étendues**, porphyrines présentant plus de quatre pyrroles,
- les **Tétraazaporphyrines**, où les carbones *méso* sont remplacés par des atomes d'azote,
- les **Isomères** :
 - * Porphycène, Hémioporphycène, Corphycène et Isoporphycène,
 - * « *N-confused* » porphyrines,
 - * Calix[n]pyrrole et Porphodiméthène.

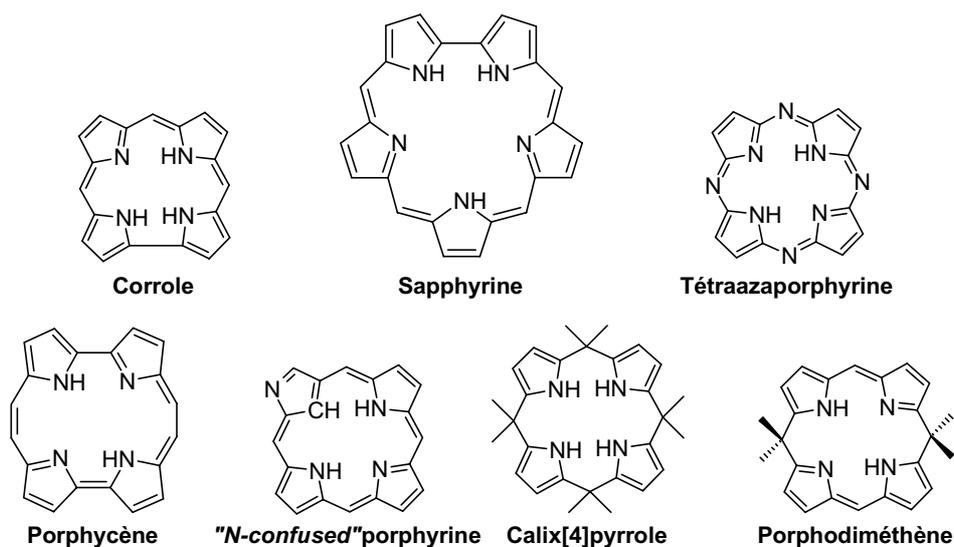


Figure 8 : Exemples d'analogues de porphyrines selon Sessler⁹⁰

⁹⁰ Sessler, J.L., *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 2000, 4, 331.

Chapitre 1

La littérature est également riche en macrocycles présentant des analogies structurales avec les porphyrines mais n'entrant pas dans la définition de Sessler (Figure 9). Par exemple, les hétéroporphyrines et les carboporphyrines, dont un NH ou plus est remplacé par O, S, Se, CH, etc,^{90,91} peuvent être considérées comme des analogues de porphyrines. Les phthalocyanines, macrocycles constitués de quatre unités isoindoles, reliées par des atomes d'azote, sont très souvent comparées aux porphyrines, le squelette de base d'une porphyrine étant bien présent.

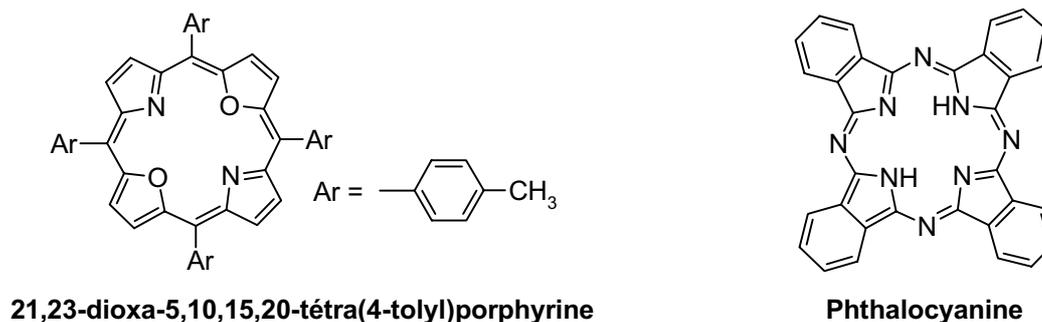


Figure 9 : Exemples de macrocycles exclus de la définition de Sessler

Nous allons nous intéresser aux analogues de porphyrines dont l'activité en catalyse d'oxydation a été rapportée (Figure 10) : il s'agit des corroles, des tétraazaporphyrines, des phthalocyanines et des hémiporphyrazines.

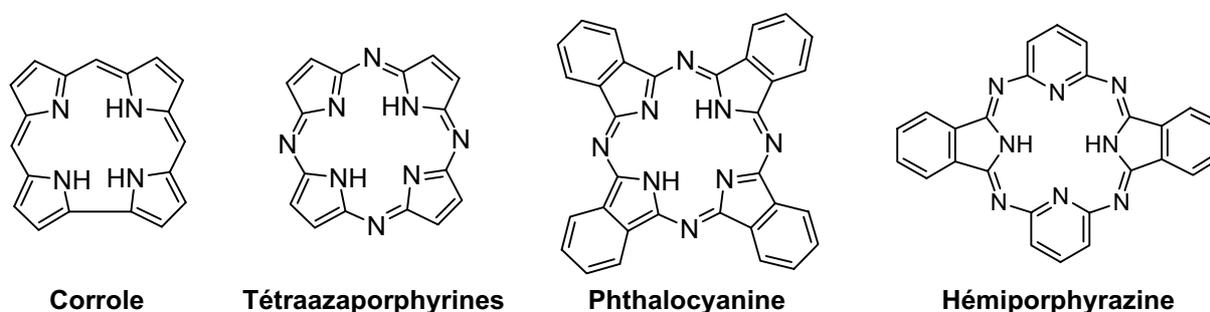


Figure 10 : Squelettes des analogues de porphyrines actifs en catalyse d'oxydation d'hydrocarbure

III.2 - Les Corroles

Les métallocorroles sont les seuls métallocorrinoïdes actifs en catalyse d'oxydation d'hydrocarbures. Ces tétrapyrroles trianioniques synthétiques, analogues stricts des porphyrines, ont une structure intermédiaire entre les porphyrines et les corrines (Figure 10) : deux pyrroles sont directement liés tout en conservant un système π aromatique à 18 électrons.

⁹¹ Gross, Z. ; Saltsman, I. ; Pandian, R.P. ; Barzilay, C.M., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 13, 2383.

Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : Les analogues de porphyrines

Les premières corroles ont été obtenues par Johnson et Kay lors de l'étude de la première synthèse de la vitamine B₁₂.⁹² Mais, face aux difficultés synthétiques rencontrées, ces macrocycles ont été peu étudiés par rapport aux porphyrines, plus facilement accessibles. La plupart des synthèses décrites avant 1999 (cyclisation de biladiènes⁹³, synthèse directe à partir de monopyrroles^{94,95}, expulsion du carbone *méso* ou de soufre de *méso*-thiaporphyrines⁹⁶) sont peu efficaces. Récemment la chimie des métallos-corroles a connu un nouvel élan à la suite de la découverte de nouvelles méthodologies de synthèse de ces macrocycles.^{97,98,99}

La propriété la plus intéressante des corroles, et notamment des 2,3,7,8,12,13,17,18-octaéthylcorroles (β -Et₈C) et 5,10,15-tri(pentafluorophényl)corroles (TPFC), est leur capacité, liée à leur caractère trianionique, à stabiliser des espèces métalliques à haute valence. Les métalloscorroles de Fe^{III} et Fe^{IV} ont été isolées et parfaitement caractérisées, notamment par diffraction des rayons X.^{100,100} Les corroles stabilisent aussi les manganèses à haut degré d'oxydation.¹⁰¹ Très récemment, deux complexes de Mn^{IV} ont été synthétisés par simple traitement de Mn^{III}(TPFC) par du brome ou du chlore.¹⁰¹ Si cette même métalloscorrole est irradiée en présence de NaN₃, le complexe de Mn^V≡N, caractérisé par spectroscopie, est formé.¹⁰¹ Des métalloscorroles de Cr^V¹⁰², Co^{IV} et Co^V¹⁰³ ont été également synthétisées et caractérisées.

Gross et *coll.* se sont intéressés aux propriétés des métalloscorroles comme catalyseurs d'oxydation d'hydrocarbures (Figure 11).^{101,104,105}

⁹² Johnson, A.W. ; Kay, I.T., *J. Chem. Soc.*, **1965**, 1620.

⁹³ Licoccia, S. ; DiVona, M.L. ; Paolesse, R., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 3190.

⁹⁴ Paolesse, R. ; Licoccia, S. ; Bandoli, G. ; Dolmella, A. ; Boschi, T., *Inorg. Chem.*, **1994**, 33, 1171.

⁹⁵ Paolesse, R. ; Licoccia, S. ; Fanciullo, M. ; Morgante, E. ; Boschi, T., *Inorg. Chim. Acta*, **1993**, 203, 107.

⁹⁶ Woodward, R.B. ; Hoffmann, R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1969**, 8, 781.

⁹⁷ Paolesse, R. ; Jaquinod, L. ; Nurco, D.J. ; Mini, S. ; Sagone, F. ; Boschi, T. ; Smith, K.M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1999**, 1307.

⁹⁸ Gross, Z. ; Galili, N. ; Saltsman, I., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 1427.

⁹⁹ Gross, Z. ; Galili, N. ; Simkhovich, L. ; Saltsman, I. ; Botoshansky, M. ; Blaser, D. ; Boese, R. ; Goldberg, I., *Org. Lett.*, **1999**, 1, 599.

¹⁰⁰ a) Simkhovich, L. ; Galili, N. ; Saltsman, I. ; Goldberg, I. ; Gross, Z., *Inorg. Chem.*, **2000**, 39, 2704 ; b) Vogel, E. ; Will, S. ; Schulze Tillig, A. ; Neumann, L. ; Lex, J. ; Bill, E. ; Trautwein, A.X. ; Wieghardt, K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1994**, 33, 731 ; c) Van Caemelbecke, E. ; Will, S. ; Autret, M. ; Adamian, V.A. ; Lex, J. ; Gisselbrecht, J.P. ; Gross, M. ; Vogel, E. ; Kadish, K.M., *Inorg. Chem.*, **1996**, 35, 184.

¹⁰¹ Golubkov, G. ; Bendix, J. ; Gray, H.B. ; Mahammed, A. ; Goldberg, I. ; Dilibio, A.J. ; Gross, Z., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 11, 2132.

¹⁰² a) Murakami, Y. ; Matsuda, Y. ; Yamada, S., *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, **1981**, 855 ; b) Matsuda, Y. ; Yamada, S. ; Murakami, K., *Inorg. Chem.*, **1992**, 31, 2305 ; c) Meier-Callahan, A.E. ; Gray, H.B. ; Gross, Z., *Inorg. Chem.*, **2000**, 39, 3605.

¹⁰³ Will, S. ; Lex, J. ; Vogel, E. ; Adamian, V. A. ; Van Caemelbecke, E. ; Kadish, K. M., *Inorg. Chem.*, **1996**, 35, 5577.

¹⁰⁴ Gross, Z. ; Simkhovich, L. ; Galili, N., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1999**, 599.

¹⁰⁵ Gross, Z. ; Golubkov, G. ; Simkhovich, L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 22, 4045.

Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : Les analogues de porphyrines

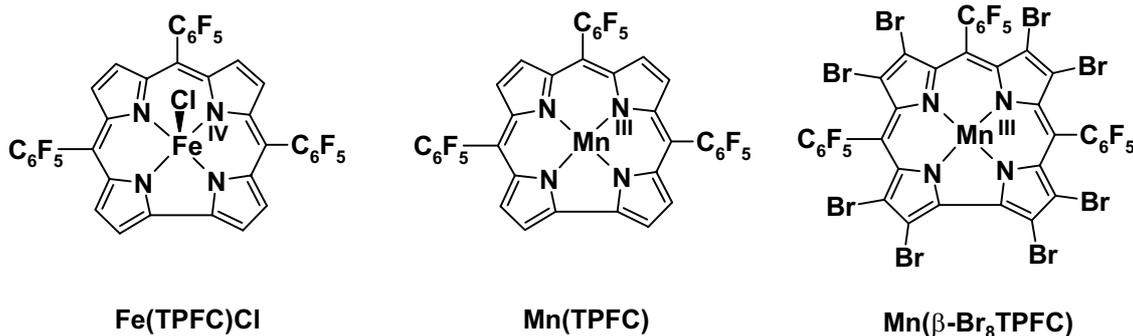


Figure 11 : Métallocorroles de fer et de manganèse synthétisées par Gross et coll.^{101,105}

L'activité catalytique de Fe(TPFC)Cl, la 5,10,15-tri(pentafluorophényl)corrole de Fe^{IV}, a été comparée à celle de Fe(TPFP)Cl, qui peut être considérée comme l'analogue porphyrinique le plus proche.¹⁰⁴ Les résultats d'époxydation et d'hydroxylation benzylique sont présentés dans le tableau 17.

Tableau 17 : Oxydation du styrène et de l'éthylbenzène par PhIO catalysée par Fe(TPFC)Cl et Fe(TPFP)Cl

Entrées	Substrats	Produits	Catalyseurs ^a	
			Fe(TPFC)Cl	Fe(TPFP)Cl
1	styrène	époxyde	66 %	90 %
		phénylacétaldéhyde	21 %	10 %
2	éthylbenzène	1-phényléthanol	6,6 %	16 %
		acétophénone	4,2 %	9 %

^a les rendements sont calculés par rapport à PhIO, catalyseur/PhIO/substrat = 1/100/1000, solvant = benzène.

Ces résultats montrent que Fe^{IV}(TPFC)Cl est un catalyseur modeste et peu sélectif pour l'époxydation du styrène et l'hydroxylation de l'éthylbenzène (entrée 1). Fe^{III}(TPFP)Cl est plus efficace et plus stable du fait de la meilleure protection apportée par les quatre phényles.

Les corroles de manganèse, Mn(TPFC) et Mn(β-Br₈TPFP) (Figure 11), également préparées par Gross et coll., catalysent l'oxydation d'alcènes par PhIO : par exemple, le stilbène est époxydé par le système Mn(TPFC)/PhIO avec un rendement de 78% par rapport à l'oxydant.^{101,105} Comme pour les porphyrines, la présence d'halogènes en position β influence l'activité des métallocorroles en catalyse d'oxydation d'hydrocarbures. Lors de l'oxydation du *trans*-stilbène et du cyclohexène, la réactivité est significativement accrue (Tableau 18). Mais l'oxydation n'est pas sélective, l'époxyde et les produits d'oxydation allylique du cyclohexène sont obtenus en quantités équimolaires.

Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : Les analogues de porphyrines

Tableau 18 : Oxydation d'alcènes par PhIO^a catalysée par Mn(TPFC) et Mn(β -Br₈TPFP)^{101,105}

Entrées	Substrats	Produits	Catalyseurs	
			Mn(TPFC)	Mn(β -Br ₈ TPFC)
1	<i>trans</i> -stilbène	époxyde <i>trans</i>	40 %	87 %
		époxyde <i>cis</i>	0 %	13 %
2	cyclohexène	époxyde	9,3 %	36 %
		cyclohexénol	0,3 %	32 %
		cyclohexénone	1,6 %	32 %

^a substrat/PhIO/catalyseur = 1000/100/1 dans le benzène à température ambiante sous argon. Les rendements sont calculés par rapport à l'oxydant.

III.3 - Les Tétraazaporphyrines

Les tétraazaporphyrines sont des analogues stricts de porphyrines (Figure 10). La modification structurale consiste en une substitution des quatre carbones *méso* par des atomes d'azote. La conjugaison est conservée et les complexes sont obtenus avec les formes dianioniques des ligands.

Très peu de résultats ont été publiés sur l'activité catalytique d'oxydation d'hydrocarbures des tétraazaporphyrines (AP). Banfi et *coll.* et Barkanova et *coll.* ont étudié la tétra(tertiobutyl)-tétraazaporphyrine de Mn^{III}, Mn(TAP)Cl, comme catalyseur d'époxydation du *cis*-stilbène et du 1-dodécène avec l'acide peracétique (AcOOH) comme oxydant.¹⁰⁶ Les auteurs ont comparé la réactivité de ce catalyseur avec celle de trois métalloporphyrines, la Mn(TPP)Cl, la Mn(TDCPP)Cl et la Mn(TDCNPP)Cl, et d'une phthalocyanine de manganèse, la Mn(ONPc)Cl (Figure 12).

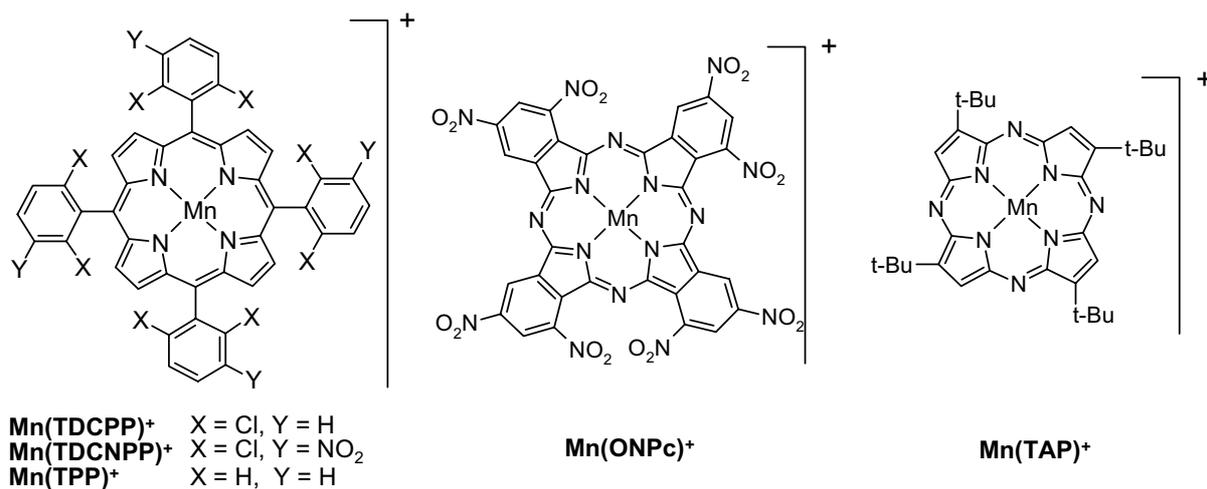


Figure 12 : Catalyseurs d'oxydation par AcOOH étudiés par Banfi et Barkanova

¹⁰⁶ a) Banfi, S. ; Montanari, F. ; Quici, S. ; Barkanova, S.V. ; Kaliya, O.L. ; Kopranenkov, N. ; Luk'yanets, E.A., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 13, 2317 ; b) Banfi, S. ; Cavazzini, M. ; Coppa, F. ; Barkanova, S.V. ; Kaliya, O.L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 1577 ; c) Barkanova, S.V. ; Kaliya, O.L., *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **1999**, 3, 180.

Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : Les analogues de porphyrines

Notons, tout d'abord, que les oxydations catalysées par tous ces complexes ne nécessitent ni ligand axial, ni co-catalyseur. L'utilisation de l'acide peracétique comme donneur d'oxygène semble très intéressante, peu d'études traitant de l'emploi de cet oxydant en catalyse d'oxydation. Dans les conditions utilisées, les rendements obtenus sont des taux de conversion du substrat.

Quel que soit le catalyseur, l'oxyde du *cis*-stilbène est le seul produit détecté lors de l'oxydation du *cis*-stilbène par AcOOH.

Tableau 19 : Résultats de l'oxydation du *cis*-stilbène et du 1-dodécène par AcOOH^a catalysée par Mn(TPP)Cl, Mn(TDCPP)Cl, Mn(TDCNPP)Cl, Mn(ONPc)Cl et Mn(TAP)Cl.

Entrée	Catalyseurs	époxyde <i>cis</i> du stilbène			1-dodécène oxyde		
		TN max. ^b	Rdt.	alcène/cat.	TN max. ^b	Rdt.	alcène/cat.
1	Mn(TPP)Cl	1 980	53 %	3 700	-	-	-
2	Mn(TDCPP)Cl	3 700	100 %	3 700	-	-	-
3	Mn(TDCPP)Cl	55 000	15 %	370 000	1 660	55 %	3 000
4	Mn(TDCNPP)Cl	134 000	34 %	370 000	-	-	-
5	Mn(ONPc)Cl	2 860	77 %	3 700	130	29 %	450
6	Mn(TAP)Cl	3 870	18 %	22 000	1 400	17 %	8 003

^a oxydant/alcène = 1/1, [*cis*-stilbène]₀ = 6,6.10⁻² M, [1-dodécène]₀ = 2,5.10⁻² M,

^b nombre de cycles catalytiques maximal.

Le meilleur catalyseur d'oxydation du *cis*-stilbène et du 1-dodécène est la métalloporphyrine Mn(TDCPP)Cl (Tableau 19, entrées 2 et 3). La porphyrine de Mn^{III}, Mn(TDCNPP)Cl, permet d'atteindre un nombre important de cycles catalytiques lors de l'oxydation du *cis*-stilbène, mais le taux de conversion est moyen (Tableau 19, entrée 4). La tétraazaporphyrine de Mn^{III}, Mn(TAP)Cl, est bien capable de transférer l'oxygène d'un donneur d'oxygène vers un substrat, mais les taux de conversion dans les conditions utilisées sont faibles, inférieurs à 20% pour les deux substrats étudiés (Tableau 19, entrée 6). Notons que la stabilité du catalyseur est tout de même remarquable puisqu'il est capable de réaliser près de 4000 TN.

III.4 - Les Phthalocyanines

Les phthalocyanines (Pc) sont utilisées depuis longtemps dans l'industrie comme colorant. Leur structure est très proche de celle des porphyrines (Figure 10). Constitués de quatre unités isoindoles liées par un atome d'azote, ces analogues «non-stricts» des porphyrines sont plans, tétradentates, totalement conjugués, et complexent les métaux de transition sous forme dianionique.

Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : Les analogues de porphyrines

Diverses tentatives d'oxydation utilisant O₂ comme oxydant et une métallophthalocyanine comme catalyseur ont été rapportées.¹⁰⁷ Globalement, les résultats sont inférieurs à ceux obtenus avec les métalloporphyrines analogues. Lors de l'oxydation du cyclohexène par KHSO₅ en milieu biphasique tamponné en présence de la phthalocyanine de fer (II) (Fe(Pc)) et d'un agent de transfert de phase (catalyseur/KHSO₅/cyclohexène = 1/40/10), le taux de conversion est de 38% et la sélectivité en époxyde de 58%, le catalyseur étant rapidement détruit.¹⁰⁸

Jørgensen et *coll.* ont étudié l'activité catalytique d'oxydation d'alcènes des phthalocyanines de fer et de manganèse en présence de PhIO comme oxydant.¹⁰⁹ Fe^{II}(Pc) s'est avéré être le meilleur catalyseur d'oxydation par PhIO. Le cyclohexène est époxydé avec un rendement de 67% par rapport à l'oxydant (catalyseur/PhIO/cyclohexène = 1/50/100).

Comme nous l'avons vu précédemment, quelques études ont porté sur l'activité catalytique d'une métallophthalocyanine de manganèse lors d'oxydation avec l'acide peracétique (AcOOH).¹⁰⁶ Pour l'époxydation du *cis*-stilbène, Mn(ONPc)Cl est un bon catalyseur, le taux de conversion atteint 77% (Tableau 19). Pour un alcène terminal comme le 1-dodécène, l'activité est plus faible, le taux de conversion est de 30% avec un nombre de cycles catalytiques de 130.

Les phthalocyanines sulfonées de fer et de manganèse solubles dans l'eau sont étudiées depuis une dizaine d'années comme catalyseurs modèles des ligninases et peroxydases à manganèse. Meunier et *coll.* ont montré que la tétrasulfonatophthalocyanine de Fe^{III} (FePcS, Figure 13) catalysait l'oxydation des trichlorophénols (TCP)¹¹⁰, des dichloroanilines (DCA)¹¹¹, des catéchols¹¹² et des hydrocarbures polycycliques aromatiques (PAH)¹¹³ par H₂O₂ ou KHSO₅ avec des conversions allant de 80 à 100%.

¹⁰⁷ a) Ito, N. ; Etoh, T. ; Hagiwara, H. ; Kato, M., *Synthesis*, **1997**, 153 ; b) Lyons, J.E. ; Ellis, P.E., Shaikh, S.N., *Inorg. Chim. Acta*, **1998**, 270, 162 ; c) Raja, R. ; Jacob, C.R. ; Ratnasamy, P., *Catal. Today*, **1999**, 49, 1-3, 171.

¹⁰⁸ Belal, R. ; Meunier, B., *J. Mol. Catal.*, **1988**, 44, 187.

¹⁰⁹ Larsen, E. ; Jørgensen, K.A., *Acta Chem. Scand.*, **1989**, 43, 259.

¹¹⁰ a) Sorokin, A. ; Séris, J.L., Meunier, B., *Science*, **1995**, 268, 1163 ; b) Sorokin, A. ; De Suzzoni-Dezard, S. ; Poullain, D. ; Noël, J.P. ; Meunier, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 7410 ; c) Sorokin, A. ; Meunier, B., *Chem. Eur. J.*, **1996**, 2, 1308 ; d) Hadasch, A. ; Sorokin, A. ; Rabion, A. ; Meunier, B., *New. J. Chem.*, **1998**, 22, 45 ; e) Meunier, B. ; Sorokin, A., *Acc. Chem. Res.*, **1997**, 30, 470.

¹¹¹ Hadasch, A. ; Meunier, B., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1999**, 2319.

¹¹² Sorokin, A. ; Fraisse, L. ; Rabion, A. ; Meunier, B., *J. Mol. Catal. A : Chemical*, **1997**, 117, 103.

¹¹³ Sorokin, A. ; Meunier, B., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1998**, 1269.

Chapitre 1

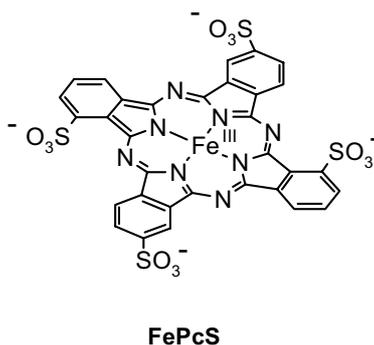


Figure 13 : Phthalocyanine sulfonée de fer étudiée par Meunier et coll.

L'étude mécanistique des oxydations des chlorophénols^{110e} et des polyaromatiques¹¹³ (anthracène et phénanthrène) par le système FePcS/H₂O₂ montre que deux espèces oxydées centrées sur le métal sont générées (Figure 14) : une espèce nucléophile fer-peroxo (PcSFe^{III}OO⁻) responsable de la coupure de la double liaison C-C lors de l'oxydation des trichlorophénols et une espèce électrophile PcSFe^{IV}=O capable d'oxyder les hydrocarbures aromatiques.¹¹⁴

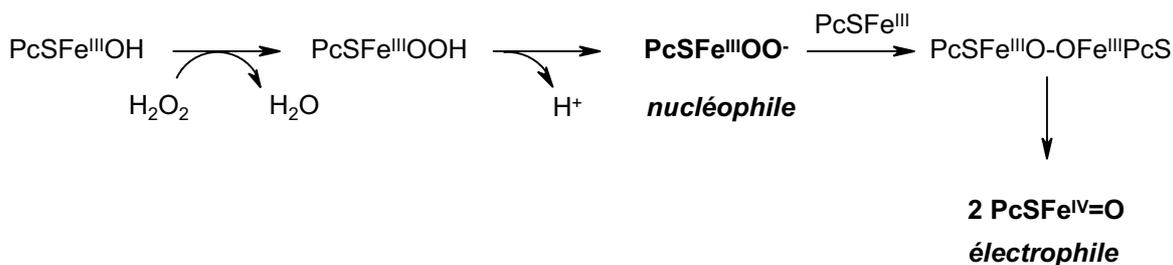


Figure 14 : Espèces Fe^{III}-peroxo et Fe^{IV}-oxo formées par action de H₂O₂ sur FePcS¹¹⁴

III.5 - Les Hémiporphyrazines

Les hémiporphyrazines sont connues depuis presque cinquante ans.¹¹⁵ Leur squelette macrocyclique est constitué de deux unités pyridiniques et deux unités isoindoles liées les unes aux autres par des atomes d'azote (Figure 10). Les hémiporphyrazines forment facilement des complexes avec les métaux de transitions et coordinent facilement un ligand axial.¹¹⁶

A notre connaissance, l'activité de ces macrocycles en tant que catalyseur d'oxydation d'hydrocarbures n'a fait l'objet à ce jour que d'une publication. Campestrini *et coll.* ont étudié la

¹¹⁴ Meunier, B., *Biomimetic Oxidations Catalyzed by Transition Metal Complexes*, Imperial College Press, London, **2000**, chap. 4, p171.

¹¹⁵ Elvidge, J.-A. ; Linstead, R.P., *J. Chem. Soc.*, **1952**, 5008.

¹¹⁶ a) Speakman, J.C., *Acta Crystallogr.*, **1953**, 6, 784 ; b) Hecht, H.J. ; Luger, P., *Acta Crystallogr. B*, **1974**, 30, 2843 ; c) Attanasio, D. ; Collamati, I. ; Cervone, E., *Inorg. Chem.*, **1983**, 22, 3281 ; d) Collamati, I. ; Cervone, E. ; Scoccia, R., *Inorg. Chim. Acta*, **1985**, 98, 11 ; e) Marzotto, A. ; Valle, G. ; Clemente, D.A., *Acta Crystallogr. C*, **1990**, 46, 1764 ; f) Agostinelli, E. ; Attanasio, D. ; Collamati, I. ; Fares, V., *Inorg. Chem.*, **1984**, 23, 1162.

Chapitre 1

Rappels Bibliographiques : Les analogues de porphyrines

capacité de trois hémiporphyrazines de manganèse, Mn(hP), Mn[(OnBu)₄hP] et Mn(F₈hP), à catalyser l'époxydation d'alcènes par KHSO₅ en présence d'une base azotée (Figure 15).¹¹⁷ Les réactions ont lieu dans le 1,2-dichloroéthane à température ambiante en milieu hétérogène, l'oxydant et les catalyseurs étant insolubles dans le solvant utilisé.

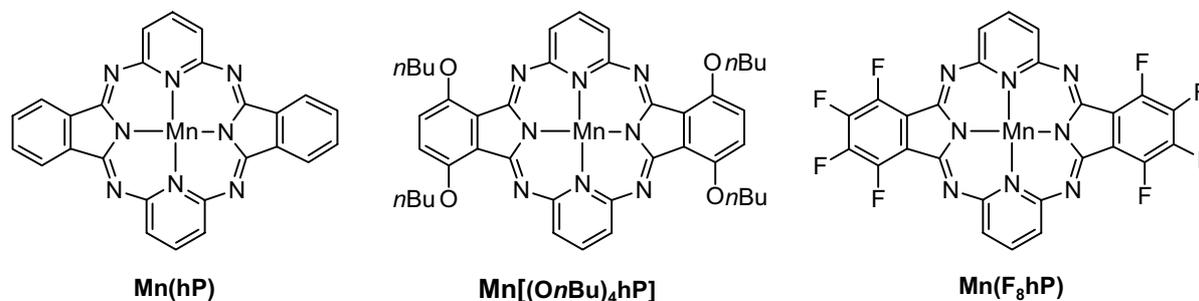


Figure 15 : Hémiporphyrazines étudiées par Campestrini et coll.¹¹⁷

La présence d'un ligand azoté aromatique, comme la pyridine ou la 4-*t*butylpyridine, est essentielle à la catalyse en favorisant, d'après les auteurs, la formation d'une espèce à haut degré d'oxydation.

Tableau 20 : Epoxydation du cyclooctène, du cyclohexène et du styrène par KHSO₅ catalysée par Mn(hP), Mn[(OⁿBu)₄hP] et Mn(F₈hP) en présence d'une base, dans 5mL DCE à 25°C.^a

Entrées	Substrats	Produits	Catalyseurs ^a		
			Mn(hP)	Mn[(OnBu) ₄ hP]	Mn(F ₈ hP)
1	cyclooctène	époxyde	70% (90h) ^b / 51% (8h) ^c	86% (211h) ^b	68% (63h) ^b
2	cyclohexène	époxyde	51% (45min) ^c	-	-
3	styrène	époxyde	61% (30min) ^c	-	-

^a les rendements sont calculés par rapport au substrat,

^b catalyseur/oxydant/substrat/pyridine = 1/100/100/1000,

^c catalyseur/oxydant/substrat/4-*t*butylpyridine = 1/400/200/1000.

Les rendements obtenus sont des taux de conversion. Les résultats d'oxydation obtenus par Campestrini et coll. (Tableau 20) montrent que les complexes de manganèse des hémiporphyrazines sont capables de catalyser les époxydations par KHSO₅ avec de bons rendements. Mais ces complexes nécessitent des temps de réaction très longs liés à la nature hétérogène du mélange réactionnel.

¹¹⁷ Campaci, F. ; Campestrini, S., *J. Mol. Catal. A : Chemical*, **1999**, 140, 121.

IV - Conclusion

Les complexes non-hémiques sont en général non sélectifs et peu stables, la chimie observée est radicalaire. Néanmoins, les résultats de De Vos et *coll.* sur les systèmes Mn^{2+} / TACN / H_2O_2 et ceux très récents rapportés par Jacobsen et *coll.* utilisant un complexe de Fe^{2+} du bpmen à contre-ion SbF_6^- associé à H_2O_2 / CH_3CO_2H , sont encourageants puisqu'ils montrent qu'il est possible de mettre au point des systèmes relativement simples à la fois efficaces et sélectifs pour l'oxydation d'hydrocarbures.

Les métalloporphyrines, quant à elles, catalysent l'oxydation d'hydrocarbures sélective grâce à une chimie centrée sur le métal. Mais leur synthèse est encore difficile et leur stabilité face aux oxydants est relative, notamment avec H_2O_2 .

Nous avons donc décidé de développer des systèmes non-hémiques ayant des caractéristiques structurales intermédiaires entre les systèmes polypyridiniques et les métalloporphyrines, c'est à dire des complexes à structure macrocyclique azotée mono ou binucléaires si possible chargés afin de favoriser une chimie centrée sur le métal.

CHAPITRE 2

ACTIVITE CATALYTIQUE D'UN COMPLEXE BINUCLEAIRE DE FER (II) MODELE DU SITE ACTIF DE LA METHANE MONOOXYGENASE

- I - Présentation des travaux antérieurs réalisés au laboratoire p58**
- II - Synthèse et caractérisation de $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$ p60**
- III - Catalyse d'oxydation par TBHP..... p61**
- IV - Catalyse d'oxydation par H_2O_2 p67**

Chapitre 2

Nous venons de voir dans la première partie de l'étude bibliographique que de nombreux systèmes non-hémiques binucléaires à ligands polyazotés bi, tri ou tétradentates ont été développés afin de mimer l'activité catalytique d'oxydation d'hydrocarbures de la Méthane Monooxygénase (MMO). Les principales limitations rencontrées avec ces modèles sont leur manque de sélectivité en produits d'oxydation et leur manque de stabilité. Il est notamment difficile de conserver la structure binucléaire au cours de la catalyse comme l'ont montré Ménage et *coll.* pour des complexes à ligands bipyridine.¹¹⁸

Afin de modéliser au mieux le site actif de la MMO, l'utilisation de ligands macrocycliques binucléants a été envisagée au laboratoire. De telles structures doivent permettre de garder à proximité les espèces mononucléaires de fer ou de manganèse éventuellement formées pendant la catalyse, et ainsi faciliter la régénération de l'entité de départ. Le ligand développé par Verlhac et *coll.* est le 1,4,10,13-tétrakis(2-pyridylméthyl)-1,4,10,13-tétraza-7,16-dioxacyclooctadécane (**OPIC**, Figure 16).^{119,120} Il est composé de deux unités tétradentates azotées bispicolyléthylènediamine (bispicen) reliées par un pont diéthyléther.

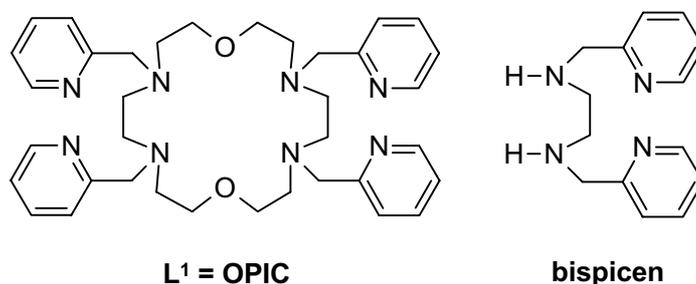


Figure 16 : Structures de l'OPIC et du bispicen

Après avoir brièvement rappelé les travaux précédemment réalisés au laboratoire avec ce ligand, nous présenterons la synthèse, la caractérisation et les propriétés catalytiques d'un complexe binucléaire de fer (II) à pont μ -OH. Le mécanisme de l'oxydation du cyclohexane par TBHP catalysée par $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$ a été étudié et sera comparé à celui mis en évidence par Que, Ingold et *coll.* pour $[\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{O}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{TPA})_2](\text{ClO}_4)_4$.¹²¹

¹¹⁸ Ménage, S. ; Wilkinson, E.C. ; Que, L.Jr. ; Fontcave, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, 34, 203.

¹¹⁹ Tétard, D. ; Rabion, A. ; Verlhac, J.-B. ; Guilhem, J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 531.

¹²⁰ Tétard, D., *Thèse de doctorat à l'université de Bordeaux I*, **1996**.

¹²¹ MacFaul, P.A. ; Ingold, K.U. ; Wayner, D.D.M. ; Que, L.Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 10594.

I - Présentation des travaux antérieurs réalisés au laboratoire

I.1 - Synthèse de l'OPIC

La synthèse du ligand **OPIC** (L^1) comporte trois étapes (cyclisation, déprotection, alkylation) et permet d'obtenir facilement plusieurs grammes de ligand (Figure 17).

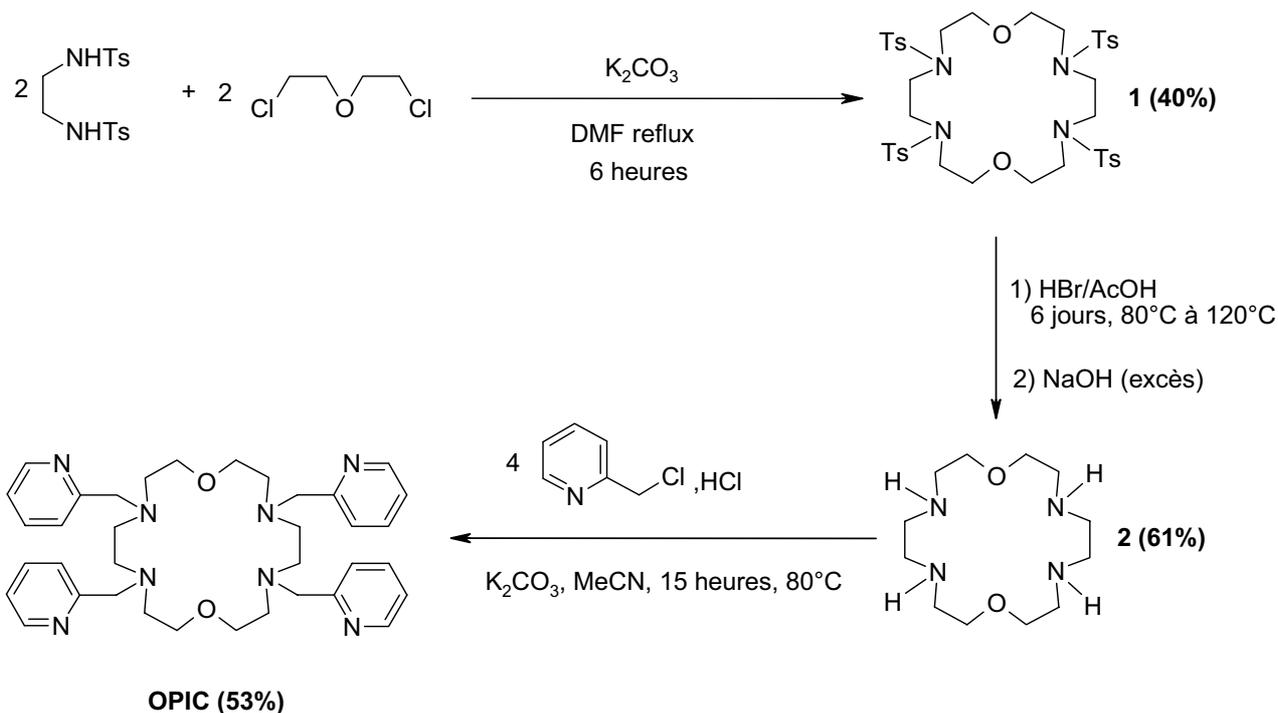


Figure 17 : Synthèse de l'OPIC

I.2 - Synthèse et activité catalytique de $[\text{Mn}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{ClO}_4)_3$

Au cours de sa thèse, David Tétard a synthétisé un complexe binucléaire de manganèse (II) à pont $\mu\text{-OH}$, $[\text{Mn}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{ClO}_4)_3$, dont la structure est présentée figure 18.¹¹⁹ Chaque atome de manganèse (II) est coordonné par une unité type bispiscen et par un des oxygènes du macrocycle.

Chapitre 2

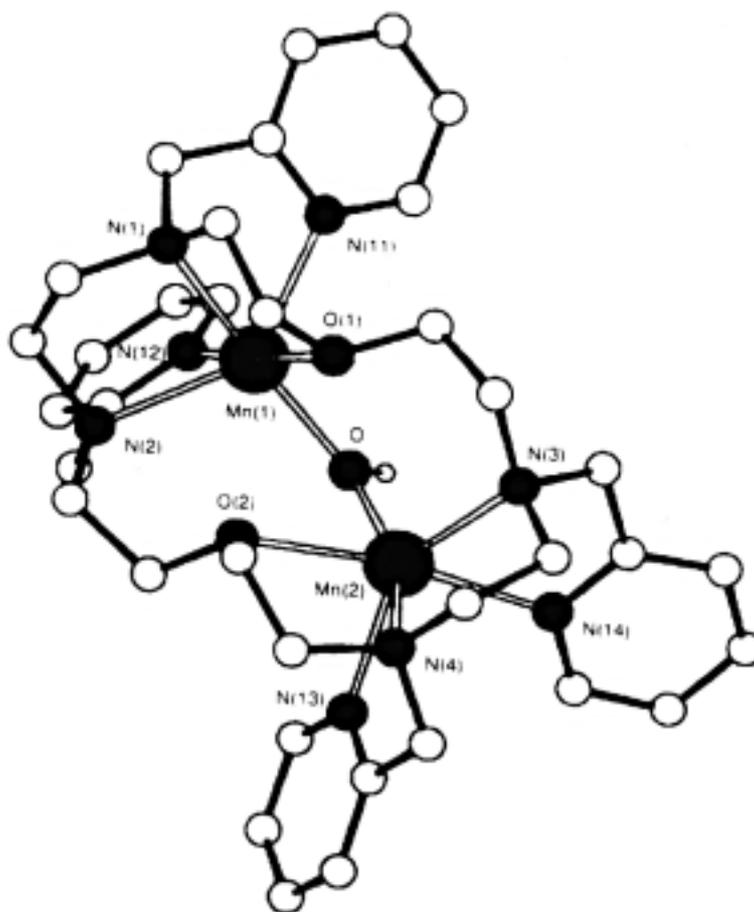


Figure 18 : Structure du complexe $[\text{Mn}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{ClO}_4)_3$ ¹¹⁹

L'activité catalytique de $[\text{Mn}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{ClO}_4)_3$ pour l'hydroxylation du cyclohexane a été évaluée (catalyseur/TBHP/cyclohexane = 1/175/1000) (Figure 19). Le rendement par rapport à l'oxydant est de 34% après 24 heures et, comme avec la plupart des systèmes binucléaires à fer ou à manganèse connus, la réaction n'est pas sélective. Il est intéressant de noter que le complexe est intact en fin de réaction puisqu'une seconde addition de TBHP permet de doubler les quantités d'alcool et de cétone obtenues.

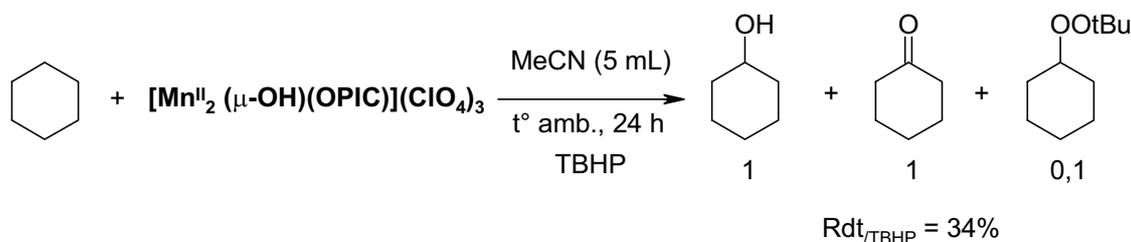


Figure 19 : Oxydation du cyclohexane par TBHP en présence de $[\text{Mn}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{ClO}_4)_3$

II - Synthèse et caractérisation de $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$

Afin de modéliser au mieux le site actif de la MMO, la synthèse d'un complexe binucléaire de fer a été envisagée.

II.1 - Synthèse de $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$

Les complexes dinucléaires de fer ou de manganèse à pont μ -oxo ou μ -carboxylate sont généralement synthétisés par «autoassemblage spontané». Cette technique implique la réaction d'un sel métallique avec le ligand, et éventuellement le carboxylate, dans un solvant généralement protique polaire (classiquement le méthanol). Ceci conduit à la formation de l'espèce la plus stable thermodynamiquement. En utilisant cette technique, le complexe dinucléaire de manganèse (II) a été synthétisé au laboratoire avec l'OPIC.

Les tentatives d'obtention de complexes binucléaires de fer (III), parfaitement caractérisés, se sont révélées infructueuses. Nous nous sommes alors intéressés à la complexation de fer (II) qui devrait nous permettre d'obtenir l'analogue du complexe binucléaire de manganèse (II). En effet, nous avons pu synthétiser le complexe $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$ (Figure 20).¹²²

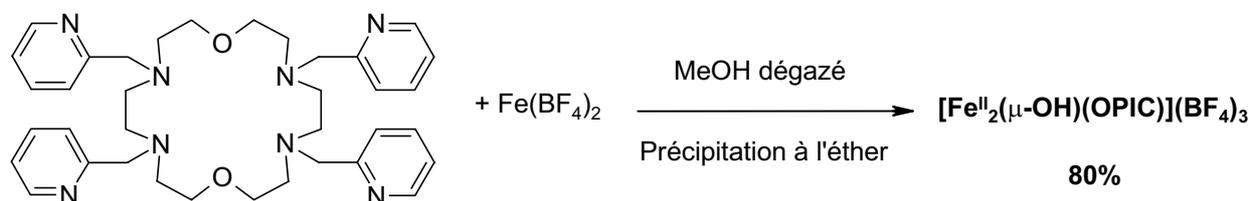


Figure 20 : Synthèse de $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$

L'addition de l'OPIC à une solution dégazée de méthanol contenant du $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ permet d'obtenir le complexe, après précipitation à l'éther, avec un excellent rendement (80%). Ce complexe est isolé sous forme d'une poudre jaune pâle qui est stable à l'air et peu sensible à l'oxygène en solution.

II.2 - Caractérisation de $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$

Le complexe $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$ ne possède aucune bande d'absorption dans le visible

¹²² Vincent, J.M. ; Béarnais-Barbry, S. ; Pierre, C. ; Verlhac, J.-B., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, 1913.

Chapitre 2

mais une transition est observée à 365 nm ($\epsilon = 1230 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), comme attendu pour un complexe de fer (II).¹²³

Les déplacements chimiques en RMN ^1H se situent entre -40 et 150 ppm, ce qui est en accord avec une espèce paramagnétique et donc un complexe de fer (II) haut spin. Deux résonances situées à 41 et 43 ppm ont été attribuées aux protons β des pyridines par comparaison avec les attributions réalisées sur le système binucléaire de fer (II) $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\text{OAc})_2(\text{TPA})_2]^{2+}$ étudié par Que et coll.¹²³

Les analyses élémentaires et la spectrométrie de masse électrospray confirment la structure diferreuse à pont μ -hydroxo. Le spectre de masse par ionisation électrospray en mode positif montre un pic de masse $m/z = 927,2$ correspondant à l'ion $[\{\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})\}(\text{BF}_4)_2]^+$.

III - Catalyse d'oxydation par TBHP

III.1 - Oxydation du cyclohexane

$[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$ a été testé en catalyse d'oxydation du cyclohexane par le TBHP (Figure 21), le tableau 21 regroupe les résultats obtenus.

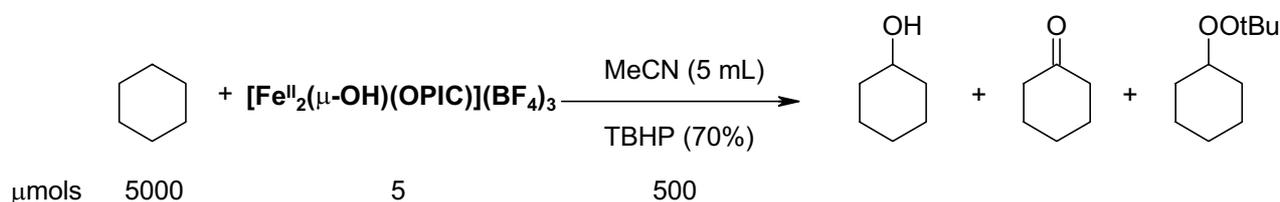


Figure 21 : Conditions standard d'oxydation du cyclohexane par TBHP catalysée par $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$

A très faible concentration en catalyseur (0,01%), le complexe de fer (II) catalyse l'oxydation du cyclohexane en alcool, cétone et dialkylperoxyde avec un rendement de 16% par rapport à l'oxydant en 20 minutes, soit plus de 160 cycles catalytiques (entrée 1). Lorsque la concentration en catalyseur est multipliée par 10 (entrée 2), le rendement augmente à 41% et une proportion plus importante de produit de couplage est obtenue. Ces résultats sont comparables aux meilleurs systèmes binucléaires de fer (III) à pont μ -oxo utilisant TBHP décrits à ce jour. L'absence de sélectivité montre que la réaction d'oxydation est radicalaire et implique O_2 et $t\text{BuO}\cdot$ comme réactifs. L'addition d'une portion supplémentaire de TBHP à la fin de la réaction ne permet pas d'augmenter la quantité de produits d'oxydation, ce qui montre que le catalyseur est alors inactif.

¹²³ Ménage, S. ; Zang, Y. ; Hendrich, M.P. ; Que, L.Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 7786.

Chapitre 2

Activité catalytique d'un complexe binucléaire de fer (II) modèle du site actif de la méthane monoxygénase

Tableau 21 . Oxydation du cyclohexane par ROOH (R≠H) catalysée par $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$.

Entrée	Catalyseur ^b	Oxydant ^c	produits d'oxydation ^a				CyOH/CyO	TN ^d	Temps ^e	Rdt. ^f
			CyOH	CyO	CyOOtBu	CyBr				
1	0,5	500	25	26	4	-	0,96	162	20	16 %
2	5	500	54	64	24	-	0,84	41	5	41 %
3	5	50 (sp)	14	1	2	-	14	4	60	36 %
4	5	50 (sp) ^g	4	4	0	-	1	3	60	24 %
5	5	50 (sp) ^h	0,5	0,4	0	18,2	1,25	-	60	39 %
6	5	50 (sp) ⁱ	0	0	0	-	-	-	60	0 %

^a μmoles de produits formés, CyOH = cyclohexanol, CyO = cyclohexanone, CyOOtBu = tertibutylperoxyde de cyclohexyle, CyBr = bromocyclohexane,

^b μmoles de catalyseur,

^c μmoles d'oxydant, sp = addition au pousse-seringue sur une heure,

^d nombre total de cycles catalytiques,

^e temps en minutes au bout duquel la réaction est terminée,

^f rendement par rapport à l'agent oxydant,

^g solution non dégazée,

^h addition de 250 μmoles de CCl_3 ,

ⁱ l'oxydant est le MPPH.

Nous nous sommes alors demandé si, comme l'avaient montré Que et *coll.*^{16,29} pour le complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{O}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{TPA})_2](\text{ClO}_4)_4$, il serait possible d'oxyder sélectivement le cyclohexane en cyclohexanol à partir d'un complexe de fer (II) en contrôlant les conditions d'addition de TBHP. En injectant 10 équivalents d'oxydant au pousse-seringue sur une heure et en dégazant (entrée 3), nous obtenons effectivement une très bonne sélectivité alcool/cétone (rapport = 14). Lorsque la même expérience est réalisée sans dégazer le milieu en ajoutant le TBHP au pousse-seringue, nous observons un rapport alcool/cétone de 1 (Tableau 21, entrée 4) démontrant que O_2 influence très fortement la catalyse et que plusieurs mécanismes d'oxydation sont présents.

Pour la première fois, un complexe binucléaire de fer (II) non-hémique a permis d'obtenir quasiment sélectivement de l'alcool (85%) à partir du cyclohexane avec un rendement de 36%. Nous allons maintenant détailler les mécanismes d'oxydation.

III.2 - Etude mécanistique

III.2.a Etude mécanistique réalisée par Que, Ingold et coll.

La présence d'oxygène dans le milieu et les conditions d'addition de TBHP influencent donc le rendement et la sélectivité de l'hydroxylation du cyclohexane en présence du complexe de fer (II). Des résultats similaires avaient été précédemment décrits et étudiés en détail par Que et *coll.* avec le $[\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{O}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{TPA})_2](\text{ClO}_4)_4$ (Tableau 22).^{16,29} Une collaboration entre Que et *coll.* et Ingold et

Chapitre 2

Activité catalytique d'un complexe binucléaire de fer (II) modèle du site actif de la méthane monooxygénase

coll. a permis de mettre en évidence un nouveau mécanisme d'oxydation radicalaire n'impliquant pas O₂ qui explique la sélectivité d'oxydation du cyclohexane en cyclohexanol par TBHP en présence de [Fe^{III}₂O(H₂O)₂(TPA)₂](ClO₄)₄.¹²¹ Ce mécanisme est présenté figure 22.

Tableau 22 : Oxydation du cyclohexane^a par TBHP en présence de [Fe^{III}₂O(H₂O)₂(TPA)₂](ClO₄)₄^{16,29}

Entrée	Oxydant ^b	CyOH/CyO ^c	Rdt. ^d
1	150	0,7	27 %
2	150 (sp)	2	32 %
3	10 (sp)	>100	40 %

^a catalyseur/cyclohexane = 1/1000,

^b nombre d'équivalents d'oxydant, sp = addition au pousse-seringue,

^c CyOH = cyclohexanol, CyO = cyclohexanone,

^d rendement par rapport à l'agent oxydant = ((mol CyOH + mol CyO) / mol TBHP) x 100.

La première étape consiste en la fixation du peroxyde sur un métal générant deux espèces mononucléaires.¹¹⁸ Ensuite il se produit une rupture homolytique de la liaison O-O qui génère un radical *tert*-butoxyle et une espèce Fe^{IV}=O. Après la formation de *t*BuO[•], deux voies sont possibles en fonction des conditions réactionnelles utilisées.

Lorsque le TBHP est en excès (voie 1), un mécanisme d'autoxydation classique impliquant O₂ est favorisé. Cette voie conduit à un mélange équimolaire d'alcool et de cétone et à la formation de produit de couplage.¹²⁴

Si de très petites quantités de TBHP se trouvent dans le milieu (on introduit l'agent oxydant très lentement), alors le radical *tert*-butoxyle réagira préférentiellement sur le cyclohexane (CyH) en excès dans le milieu réactionnel (voie 2). Le radical alkyle généré va réagir sur Fe^{III}-O[•], car O₂ n'est pas présent, pour produire Fe^{III}-OCy et donc du cyclohexanol uniquement.

De ce mécanisme, il faut retenir que l'obtention sélective d'alcool lors de l'oxydation d'alcane n'est pas la preuve d'une espèce oxydante centrée sur le métal puisqu'il a été clairement montré que c'était *t*BuO[•] qui arrachait l'hydrogène du cyclohexane.

¹²⁴ Sheldon, R.A. ; Kochi, J.K., *Metal catalysed oxidations of organic compounds*, Academic press, 1981.

Chapitre 2

Activité catalytique d'un complexe binucléaire de fer (II) modèle du site actif de la méthane monooxygénase

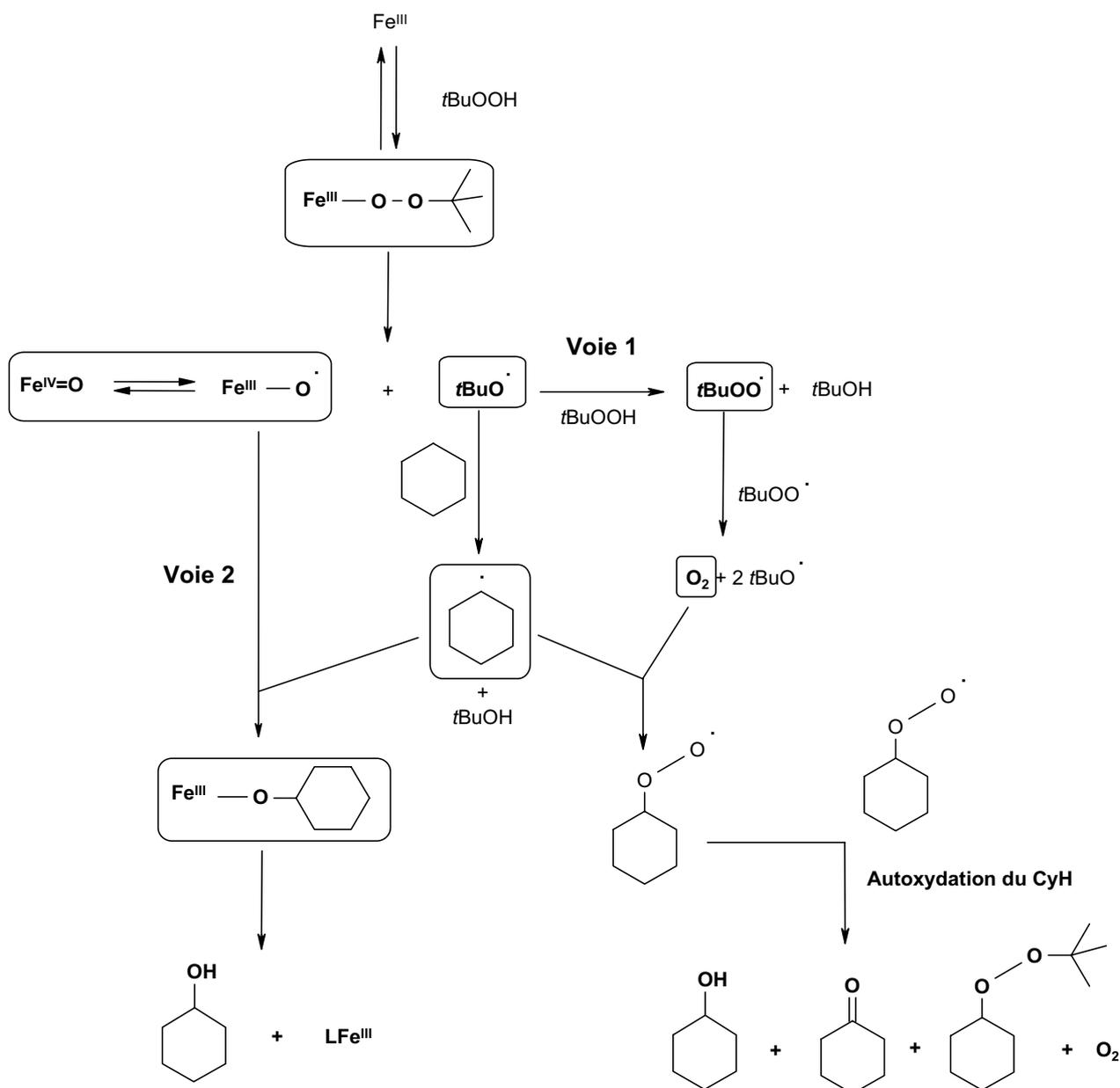


Figure 22 : Mécanisme d'oxydation du cyclohexane par TBHP en présence de $[Fe^{III}_2O(H_2O)_2(TPA)_2](ClO_4)_4$

III.2.b Mécanisme d'oxydation du cyclohexane catalysée par $[Fe^{II}_2(\mu-OH)(OPIC)](BF_4)_3$

Du fait de la sélectivité observée avec le complexe diferreux $[Fe^{II}_2(\mu-OH)(OPIC)](BF_4)_3$, nous avons voulu voir si le mécanisme d'oxydation était similaire à celui mis en évidence par Que, Ingold et *coll.*

Partant d'un complexe diferreux, le problème est probablement plus complexe. La réaction de TBHP sur un complexe de fer (II) peut se faire de deux manières. Le Fe^{II} peut être oxydé en Fe^{III} par une réactivité de type Fenton générant un radical alkoxy ($Fe^{II} + TBHP \rightarrow Fe^{III} + tBuO• + OH^-$).

Chapitre 2

La réaction peut ensuite se poursuivre par fixation du TBHP sur le fer (III) comme pour le complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{O}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{TPA})_2](\text{ClO}_4)_4$ avec formation d'un intermédiaire Fe^{III} -alkylperoxy. Nous avons mis en évidence, en utilisant les spectroscopies UV-Visible et RPE, qu'un intermédiaire Fe^{III} -OO*t*Bu pouvait être généré à partir du complexe de fer (II). Lorsque 50 équivalents de TBHP 100% sont injectés sur le complexe en solution dans l'acétonitrile à -70°C , une espèce transitoire bleue est générée comme le montre l'apparition d'une transition centrée autour de 600 nm (Figure 23). Ce type de transition est caractéristique d'une bande de transfert de charge du peroxyde vers le métal dans un complexe Fe^{III} -OO*t*Bu comme il l'a été parfaitement établi par Ménage et coll.¹¹⁸ et Que et coll.¹²⁵ L'utilisation de la spectroscopie RPE (77K) nous a permis de clairement mettre en évidence un complexe Fe^{III} -alkylperoxy bas spin ($S = 1/2$) qui produit un signal rhombique centré à $g = 2$ caractéristique de ces complexes (Figure 24).

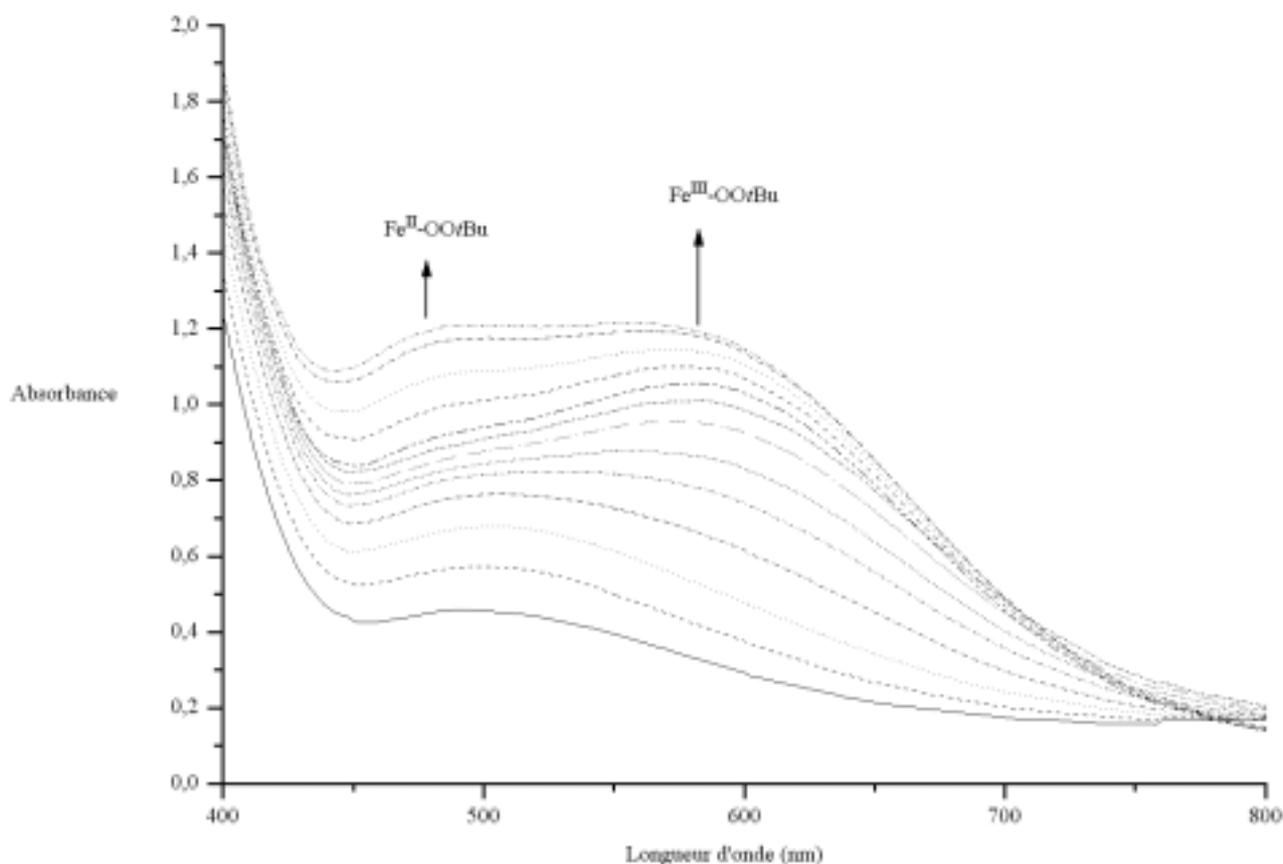


Figure 23 : Apparition d'espèces transitoires après addition de TBHP 100% (50 éq.) sur $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$ $[2,5 \text{ mmol.L}^{-1}]$ dans $150 \mu\text{l}$ de CH_2Cl_2 à -40°C .

¹²⁵ Kim, J. ; Larka, E. ; Wilkinson, E.C. ; Que, L.Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, 34, 2048.

Chapitre 2

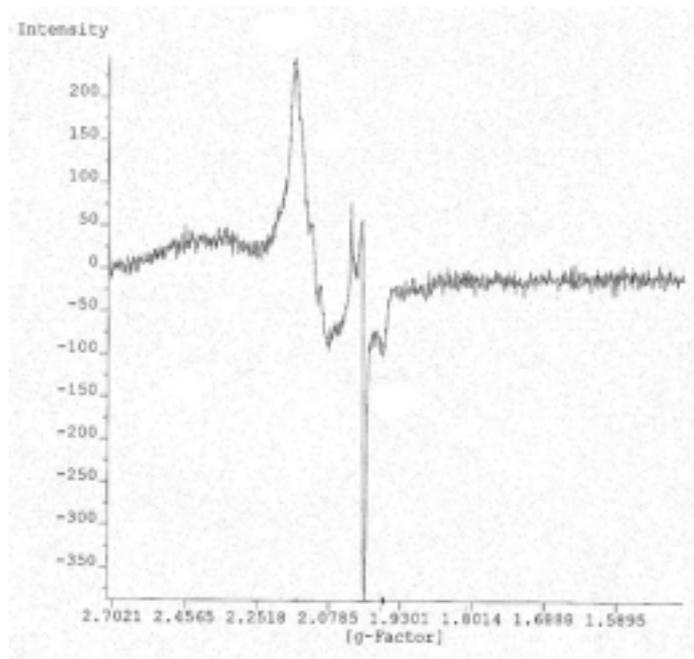


Figure 24 : Spectre RPE de l'espèce $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-OO}t\text{Bu}$ réalisé à 77K après addition de TBHP 100% (50 éq.) sur $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$ [$2,5 \text{ mmol.L}^{-1}$] dans $150 \mu\text{l}$ de CH_2Cl_2

Si un intermédiaire $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-OO}t\text{Bu}$ peut donc logiquement intervenir au cours de la catalyse, on peut se demander si une espèce $\text{Fe}^{\text{II}}\text{-OO}t\text{Bu}$ ne peut pas être générée au cours de la première étape de la réaction, le pont $\mu\text{-OH}$ étant probablement très labile. Or il apparaît clairement sur le spectre visible qu'une deuxième espèce transitoire absorbant autour de 500 nm est générée immédiatement après l'addition de TBHP. L'espèce $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-OO}t\text{Bu}$ apparaissant ultérieurement, nous proposons que la transition centrée sur 500 nm soit due à un complexe $\text{Fe}^{\text{II}}\text{-OO}t\text{Bu}$.

Il est donc probable que les espèces $\text{Fe}^{\text{II}}\text{-OO}t\text{Bu}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-OO}t\text{Bu}$ coexistent au cours de la catalyse (Figure 25). Néanmoins, quelle que soit la nature de l'espèce peroxy, la rupture de la liaison O-O est homolytique, c'est donc l'espèce $t\text{BuO}^\bullet$ qui arrache l'hydrogène du cyclohexane comme le démontre l'utilisation de l'hydroperoxyde de 2-méthyl-1-phénylpropan-2-yl (MPPH)¹²⁶ à la place du TBHP au cours de la catalyse (Tableau 21, entrée 6). Aucun produit d'oxydation du cyclohexane n'est détecté avec cet hydroperoxyde, le radical alcoyle se décomposant trop rapidement pour avoir le temps d'arracher l'hydrogène du substrat. La formation de radicaux cyclohexyles a été démontrée par l'utilisation d'un piègeur de radicaux alkyles. Lorsque 50 équivalents de BrCCl_3 sont ajoutés à la réaction d'oxydation du cyclohexane, le produit majoritaire est le bromocyclohexane (Tableau 21, entrée 5).

¹²⁶ MacFaul, P.A. ; Arends, I.W.C. ; Ingold, K.U. ; Wayner, D.M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 135.

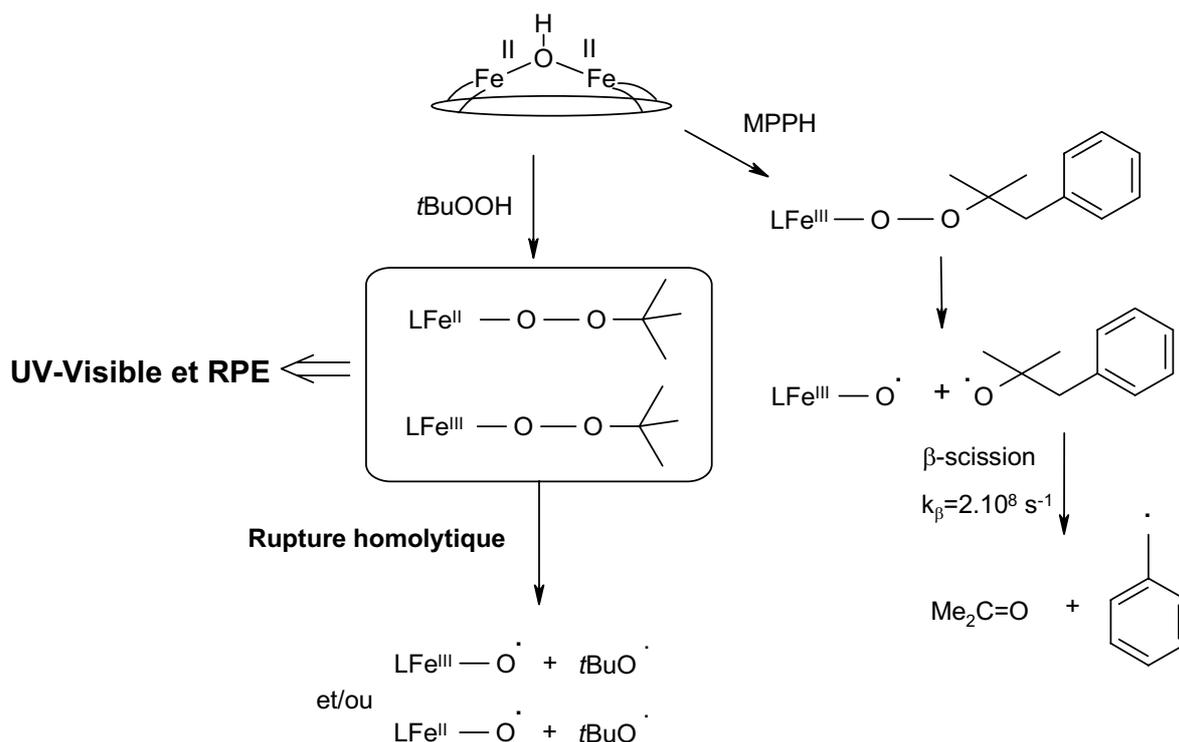


Figure 25 : Mise en évidence de la rupture homolytique de la liaison O-O de l'espèce alkylperoxy.

III.3 - Conclusion

Dans les conditions usuelles d'oxydation (large excès de TBHP), le complexe de fer (II) catalyse l'oxydation du cyclohexane avec de bons rendements et sans sélectivité par un mécanisme d'autoxydation impliquant $t\text{BuO}\cdot$, $t\text{BuOO}\cdot$ et O_2 .

De manière plus originale, nous avons pu montrer qu'il était possible d'oxyder sélectivement le cyclohexane en cyclohexanol à partir d'un complexe de fer (II) et de TBHP en contrôlant l'addition de l'oxydant. L'espèce oxydante est $t\text{BuO}\cdot$ et non un $\text{Fe}^{\text{V}}=\text{O}$ qui pourrait se former par rupture hétérolytique de la liaison O-O de $\text{Fe}^{\text{III}}-\text{OO}t\text{Bu}$. Il est probable que partant d'un complexe de fer (II) deux mécanismes, ne différant que par le degré d'oxydation du métal, aient lieu simultanément et soient responsables de la sélectivité observée.

IV - Catalyse d'oxydation par H_2O_2

IV.1 - Oxydation du cyclohexane

Nous avons testé le complexe $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$ comme catalyseur d'oxydation du cyclohexane avec H_2O_2 comme oxydant. L'inconvénient de ce donneur d'oxygène est la facilité

Chapitre 2

Activité catalytique d'un complexe binucléaire de fer (II) modèle du site actif de la méthane monoxygénase

sélectivité n'est observée. Ces résultats pourraient indiquer qu'une espèce oxydante centrée sur le métal est générée alors qu'il est généralement admis que le couple $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{H}_2\text{O}_2$ produit principalement des radicaux hydroxyles. Que et *coll.*³¹ ont réalisé une étude mécanistique plus poussée avec le système $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{bpmen})(\text{CH}_3\text{CN})](\text{ClO}_4)_2/\text{H}_2\text{O}_2$. Avec les mêmes conditions d'addition d' H_2O_2 que nous avons utilisées, un rapport alcool / cétone de 10 a été obtenu pour l'oxydation du cyclohexane alors que l'oxydation du *cis*-1,2-diméthylcyclohexane produit uniquement l'alcool *cis*. Ces résultats ne sont pas en accord avec la réactivité de radicaux hydroxyles. Il est proposé qu'une espèce à haute valence du fer soit responsable de l'oxydation. Des résultats plus récents obtenus par Ménage et *coll.* avec un système $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{H}_2\text{O}_2$ vont également dans ce sens.¹²⁸

IV.2 - Oxydation d'alcènes

IV.2.a Le cyclohexène

Notre objectif n'était pas de réaliser une étude mécanistique précise mais d'essayer de développer un système d'oxydation présentant un intérêt synthétique. Nous nous sommes intéressés à l'époxydation d'alcènes qui sont des substrats plus faciles à oxyder. Comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique, seuls des complexes de manganèse à ligands polyamines ont permis d'époxyder sélectivement des alcènes dans des conditions préparatives en utilisant H_2O_2 comme oxydant. Nous avons donc utilisé les conditions réactionnelles de Bein et *coll.*³⁷ pour tester l'oxydation du cyclohexène. Une quantité d' H_2O_2 stœchiométrique par rapport au substrat et diluée est additionnée à 0°C lentement au pousse-seringue (60 minutes).

Tableau 24 : Oxydation du cyclohexène par H_2O_2 en présence de $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$

Entrée	H_2O_2 Addition ^b	produits d'oxydation ^a			TN ^c	Temps ^d	Rdt _{Subs.} ^f
		Epox.	-OH	=O			
1	lente à 0°C	29	47	115	15	120	19 %
2	lente à t.a.	11	54	100	13	120	17 %
3	direct à t.a.	42	88	92	16	5	22 %

^a nombre de μmoles de produits d'oxydation, Epox. = époxyde, -OH = cyclohexénol, =O = cyclohexénone,

^b les additions au pousse-seringue se font sur une heure, toutes les solutions sont dégazées,

^c nombre total de cycles catalytiques,

^d temps en minutes au bout duquel la réaction est terminée,

^e rendements par rapport à H_2O_2 ,

^f rendements par rapport au cyclohexène.

¹²⁸ Mekmouche, Y. ; Ménage, S. ; Toiac-Duboc, C. ; Fontecave, M. ; Galey, J.-B. ; Lebrun, C. ; Pécaut, J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 5, 949.

CHAPITRE 3

SYNTHESE D'UN COMPLEXE DE MANGANESE (III) A LIGAND MACROCYCLIQUE TETRADENTATE AZOTE BIS-PYRIDINE BIS-AMIDE

- I - Rappels bibliographiques sur les ligands de Moberg et *coll.* p74**
- II - Synthèse de L^4H_2 et de l'analogue $L^{11}H_2$ p77**
- III - Propriétés complexantes de L^4H_2 p82**
- IV - Synthèse du complexe de manganèse $[MnL^{12}]Cl$ p83**
- V - Conclusion et perspectives p85**

Chapitre 3

Synthèse d'un complexe de manganèse (III) à ligand macrocyclique tétradentate azoté bis-pyridine bis-amide

Les complexes métalliques actifs en catalyse d'oxydation homogène sont soumis à des conditions réactionnelles extrêmes du fait de la réactivité des intermédiaires oxydants. Parmi les ligands les plus résistants à l'oxydation, on peut citer les porphyrines halogénées⁶⁴, certaines phthalocyanines^{110a} et les dérivés triméthylés du TACN⁴⁵.

Les ligands polypyridiniques ont été très utilisés pour l'obtention de complexes non-hémiques de métaux de transition actifs en catalyse d'oxydation d'hydrocarbures. Mais ces complexes sont généralement peu stables au cours de la catalyse et les composés à haut degré d'oxydation sont difficiles à atteindre.

Collins et *coll.* ont développé une série de ligands macrocycliques dont le squelette est dépourvu de liaison -CH qui sont des sites d'oxydation potentiels (Figure 28). De plus ces ligands sont des tétraamides complexant sous forme tétraanionique, donc fortement donneurs, ce qui permet de générer et stabiliser des espèces à haute valence de fer (V) et de manganèse (V).¹²⁹ Des structures RX de tels composés ont pu être obtenues. Malheureusement, ces complexes à haute valence sont très stables et ne sont donc peu réactifs en oxydation.¹³⁰

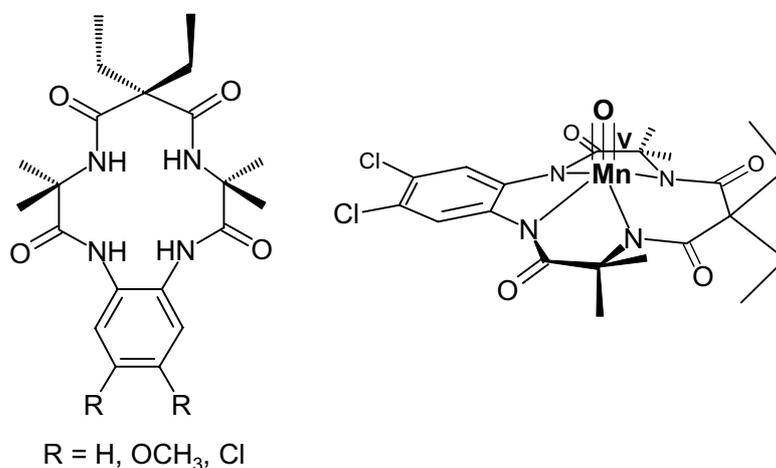


Figure 28 : Exemples de ligands et complexes à haute valence obtenus par Collins et *coll.*¹³⁰

¹²⁹ a) Collins, T.J., *Acc. Chem. Res.*, **1994**, 27, 279 ; b) Bartos, M.J. ; Gordon-Wylie, S.W. ; Fox, B.G. ; Wright, L.J. ; Weintraub, S.T. ; Kauffmann, K.E. ; Münck, E. ; Kostka, K.L. ; Uffelmann, E.S. ; Rickard, C.E.F. ; Noon, K.R. ; Collins, T.J., *Coord. Chem. Rev.*, **1998**, 174, 361.

¹³⁰ a) Miller, C.G. ; Gordon-Wylie, S.W. ; Horwitz, C.P. ; Strazisar, S.A. ; Perairo, D.K. ; Clark, G.R. ; Weintraub, S.T. ; Collins, T.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 11540 ; b) Horwitz, C.P. ; Fooksman, D.R. ; Vuocolo, L.D. ; Gordon-Wylie, S.W. ; Cox, N.J. ; Collins, T.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4867.

Chapitre 3

Synthèse d'un complexe de manganèse (III) à ligand macrocyclique tétradentate azoté bis-pyridine bis-amide

Nous nous sommes intéressés à des ligands macrocycliques synthétisés par Moberg et *coll.* il y a plus de dix ans (Figure 29), qui présentent des caractéristiques structurales intermédiaires entre les composés polypyridiniques et les complexes de Collins et *coll.* La complexation est assurée par deux pyridines et deux fonctions amides. Le squelette macrocyclique ne possède pas de liaisons -CH ou -CH₂ et devrait pouvoir complexer les métaux de transition sous forme dianionique. Le caractère fortement donneur devrait permettre de générer des espèces à haut degré d'oxydation suffisamment réactives. Un parallèle peut être fait avec les Salen qui sont des ligands tétradentates diimines diphenolates complexant sous forme dianionique. Les complexes de manganèse de ces ligands sont des catalyseurs d'époxydation très performants, des intermédiaires à haut degré d'oxydation Mn^V=O ayant été clairement détectés au cours de la catalyse.¹³¹

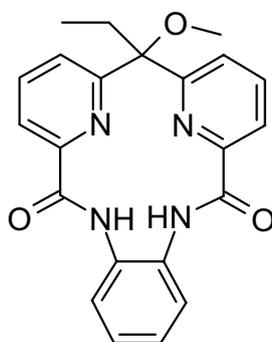


Figure 29 : Macrocyclique de Moberg et *coll.*

I - Rappels bibliographiques sur les ligands de Moberg et *coll.*

Moberg et *coll.* ont synthétisé des ligands de type 1,1-bis(6-carboxy-2-pyridyl)alcane (Figure 30) et étudié l'extraction sélective d'ions métalliques d'une phase aqueuse vers une phase organique.¹³² Il a été montré que les ligands présentés figure 30 forment des complexes de stœchiométrie 1 : 1 avec divers métaux (Cu²⁺, Ni²⁺, Co²⁺, Zn²⁺, Cd²⁺ et Fe³⁺). La structure en solution des complexes n'a pas été établie. La structure RX d'un complexe de Cu²⁺ préparé à partir de L⁴H₂ et d'acétate de cuivre montre qu'à l'état solide ce ligand complexe le cuivre sous forme dianionique. Cu²⁺ est pentacoordiné, une molécule d'eau complétant la sphère de coordination en position apicale.

¹³¹ a) Palucki, M. ; Finney, N.S. ; Pospisil, P.J. ; Güler, M.L. ; Ishida, T. ; Jacobsen, E.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 948 ; b) Adam, W. ; Mock-Knoblauch, C. ; Saha-Möller, C.R. ; Herderich, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 9685 ; c) Campbell, K.A. ; Lashley, M.R. ; Wyatt, J.K. ; Nantz, M.H. ; Britt, R.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 5710.

¹³² Csöregi, I. ; Elman, B. ; Högberg, K. ; Moberg, C. ; Nygren, M., *Inorg. Chem.*, **1988**, 27, 235.

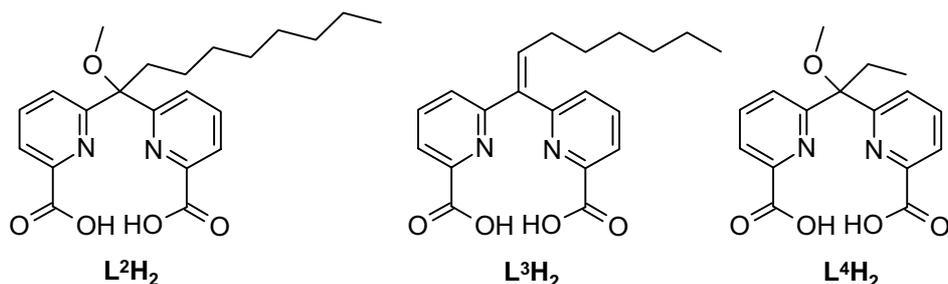


Figure 30 : Première famille de 1,1-bis(6-carboxy-2-pyridyl)alcanes synthétisée par Moberg et coll.¹³²

Moberg et coll. ont également étudié l'influence de ligands supplémentaires liés à cette structure sur les propriétés complexantes de ces 1,1-bis(6-carboxy-2-pyridyl)alcanes (Figure 31).¹³³

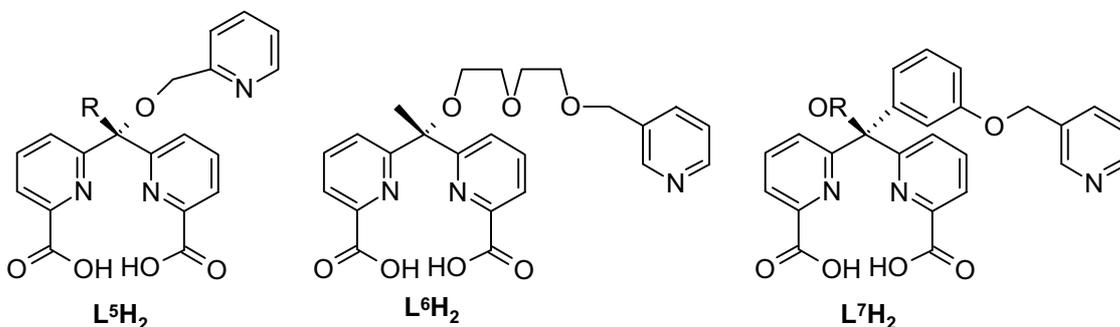


Figure 31 : Deuxième famille de 1,1-bis(6-carboxy-2-pyridyl)alcanes étudiée par Moberg et coll.¹³³

Les études de complexation du cuivre par ces ligands ont montré des variations dans les modes de complexation selon la nature et la longueur du «bras espaceur». Avec le ligand L^5H_2 , la position apicale est occupée par une molécule d'eau comme pour L^4H_2 et non par la pyridine. Avec le ligand L^7H_2 , un dimère $[CuL^7]_2$ est obtenu, chaque ion métallique étant complexé en position axiale par le bras portant la pyridine du deuxième ligand. Pour le complexe de cuivre obtenu avec L^6H_2 , une étude par spectroscopie UV-Visible suggère que la pyridine intervient dans la complexation du cuivre de manière intramoléculaire.

Parallèlement à cette étude, des ligands macrocycliques tétraazotés ont été synthétisés par condensation de 1,2-diamines avec le 1,1-bis[6-(chloroformyl)-2-pyridyl]-1-méthoxypropane (Figure 32).¹³⁴ A notre connaissance, un seul complexe de métaux de transition a été synthétisé avec ces macrocycles pour ligand : il s'agit d'un complexe de nickel (II) du macrocycle $L^{10}H_2$.

¹³³ Adolfsson, H. ; Wärnmark, K. ; Moberg, C., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2004.

¹³⁴ Moberg, C. ; Wärnmark, K ; Csöreg, I. ; Ertan, A., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3339.

Chapitre 3

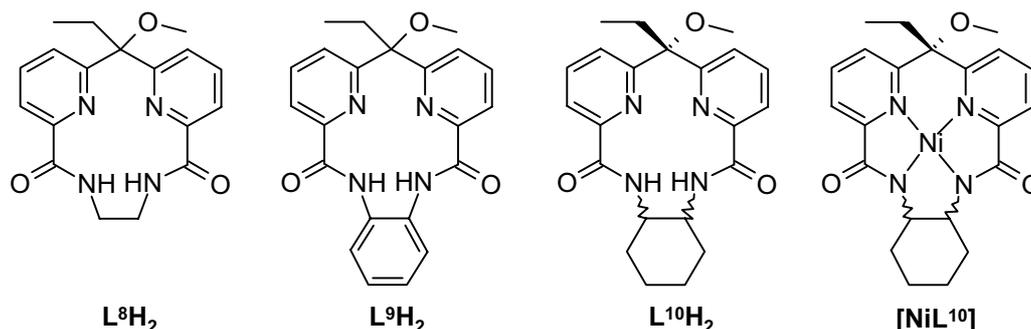


Figure 32 : Ligands macrocycliques diamides synthétisés par Moberg et coll.¹³⁴

L'étude par spectroscopie infra-rouge du complexe de nickel $[NiL^9]$ montre que les bandes attribuées aux vibrations des N-H (3300 cm^{-1} sur le ligand) ont disparu et que celle des $-C=O$ est déplacée à 1595 cm^{-1} (1660 cm^{-1} sur le ligand), montrant que le ligand complexe sous forme dianionique comme pour les Salens, les porphyrines et leurs analogues.

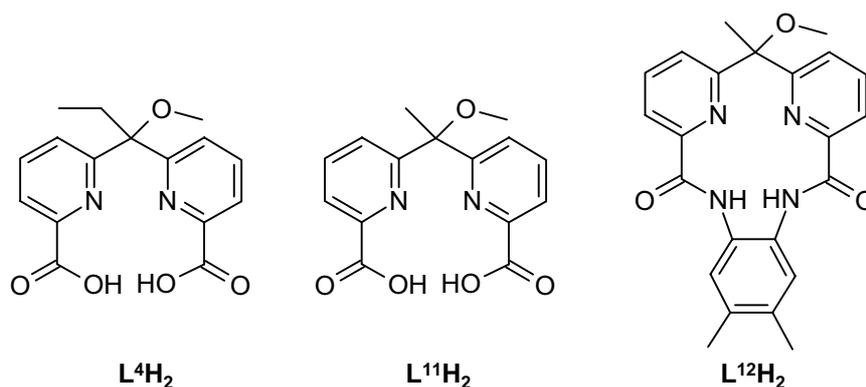


Figure 33 : Ligands choisis pour notre étude.

Nous avons dans un premier temps reproduit la synthèse décrite par Moberg et coll. pour accéder au ligand L^4H_2 . Devant les difficultés rencontrées, comme nous le verrons par la suite, nous avons mis au point une synthèse en quatre étapes d'une nouvelle molécule analogue de L^4H_2 , $L^{11}H_2$. Nous avons également synthétisé le ligand macrocyclique $L^{12}H_2$ ainsi que le complexe de manganèse (III) $[Mn^{III}L^{12}]Cl$ dont nous présenterons la caractérisation. (Figure 33)

II - Synthèse de L^4H_2 et de l'analogue $L^{11}H_2$

II.1 - Synthèse de L^4H_2 selon Moberg et coll.

La synthèse utilisée par Moberg et coll.¹³² nécessite sept étapes (Figure 34) à partir du di-2-pyridylglyoxale **3**. Cette synthèse semblant efficace, nous l'avons réalisée mais avec des rendements beaucoup plus faibles pour deux étapes. Sur la figure 34, le rendement de gauche est celui publié par Moberg et coll., celui de droite est celui que nous avons obtenu.

La 1,1-bis(2-pyridyl)-1-méthanone **5** est obtenue à partir du 2,2'-pyridil **3**, via le 2,2'-pyridilate de sodium **4**. La première étape consiste en un réarrangement benzyl-acide benzylique selon la procédure décrite par Klosa¹³⁵. Le mélange réactionnel est chauffé 2h à 80°C, le produit est isolé par précipitation à 4°C (90%). Le 2,2'-pyridilate de sodium **4** est ensuite décarboxylé en milieu acide puis oxydé par $(NH_4)_2Ce(NO_2)_6$. Cette réaction, décrite par Black et coll.¹³⁶, est réalisée avec un rendement de 70%.

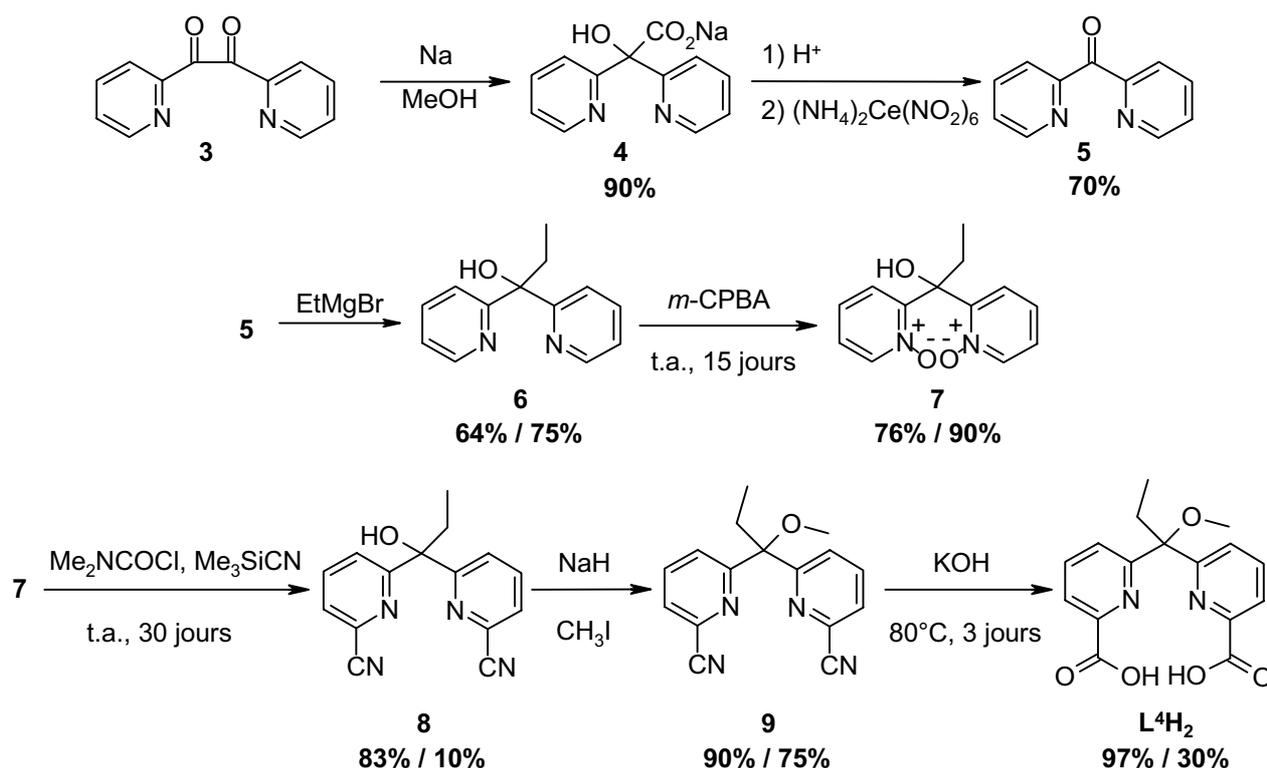


Figure 34 : Voie de synthèse utilisée par Moberg et coll. pour accéder à L^4H_2 ¹³²

¹³⁵ Klosa J., *J. Prakt. Chem*, **1960**, 10, 335.

¹³⁶ Black, D.St.C. ; Richner, H.L. ; Srivastava, R.C., *Aust. J. Chem.*, **1970**, 23, 1911.

Les deux réactions suivantes se font avec de très bons rendements. L'oxydation par l'acide *m*-chloroperbenzoïque de l'alcool **6**, obtenu après réaction de l'organomagnésien EtMgBr sur la cétone **5** (75%), permet d'isoler le di-*N*-oxyde **7** avec un rendement de 90%. La première difficulté a été rencontrée lors de la synthèse du dinitrile **8**. Cette réaction qui dure 30 jours n'est pas reproductible, le meilleur rendement obtenu étant de 10%, contre 83% publié par Moberg et *coll.* Le faible rendement de l'étape d'hydrolyse des groupements cyanos, après méthylation de l'alcool (75%), peut s'expliquer par la difficulté à isoler le diacide. L'extraction du brut réactionnel par le dichlorométhane, après ajustement du pH à 5-6, ne nous a pas permis pas de récupérer le produit dans la phase organique comme décrit dans la publication, le diacide restant en solution dans la phase aqueuse quel que soit le pH ou le solvant d'extraction utilisé. Une seule technique nous a permis d'isoler une partie du produit pur, il s'agit d'une précipitation à froid dans l'éthanol. Plusieurs précipitations successives permettent d'isoler le diacide avec un rendement de 30%.

II.2 - Nouvelles voies de synthèse de L⁴H₂

A cause des difficultés rencontrées avec la synthèse précédente, nous avons envisagé simultanément deux nouvelles voies d'accès à L⁴H₂, qui diffèrent de celle de Moberg et *coll.* principalement dans l'étape de formation de l'acide carboxylique (Figure 35).

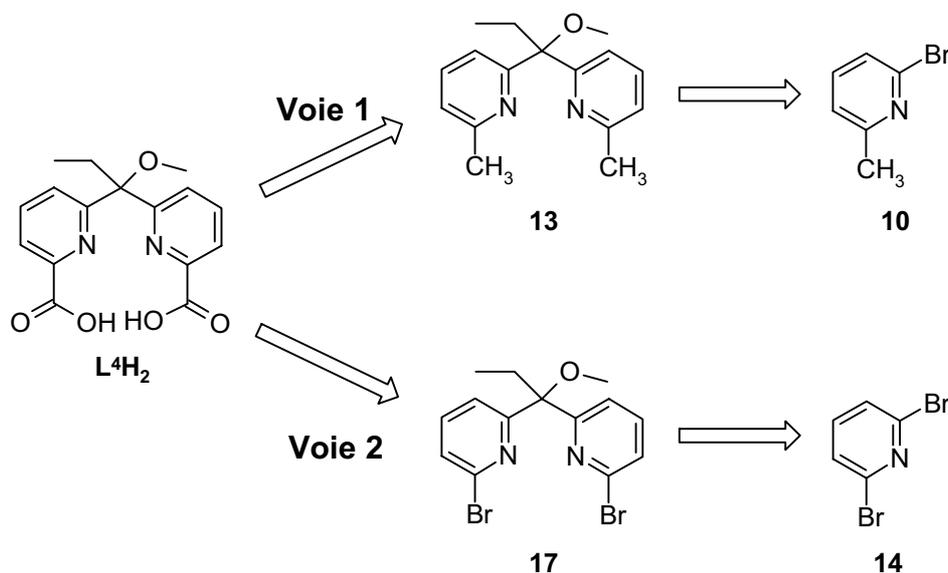


Figure 35 : Schéma rétrosynthétique des deux nouvelles voies d'accès à L⁴H₂

Chapitre 3

Synthèse d'un complexe de manganèse (III) à ligand macrocyclique tétradentate azoté bis-pyridine bis-amide

II.2.a Voie d'accès par le 1,1-bis(6-méthyl-2-pyridyl)-1-méthoxypropane (voie 1)

Par oxydation d'un groupe méthyle en α d'une pyridine, il est possible d'obtenir un acide carboxylique. Nous avons préparé le composé **13** puis tenté d'oxyder les groupes méthyles en acide. La 2-bromo-6-méthylpyridine **10** subit un échange brome-lithium à basse température par action du *n*-butyl lithium suivi d'une double addition-élimination sur le chloroformate d'isopropyle (Figure 36), conduisant à la diméthylcétone **11** précédemment synthétisée par Newkome et *coll.*¹³⁷ Les molécules originales **12** et **13** ont été obtenues avec de bons rendements en utilisant les conditions réactionnelles développées par Moberg et *coll.* Malheureusement, nous n'avons pas réussi à oxyder les fonctions méthyles par KMnO_4 en utilisant la méthode décrite pour l'obtention de l'acide 2,2'-bipyridine-4,4'-dicarboxylique.¹³⁸

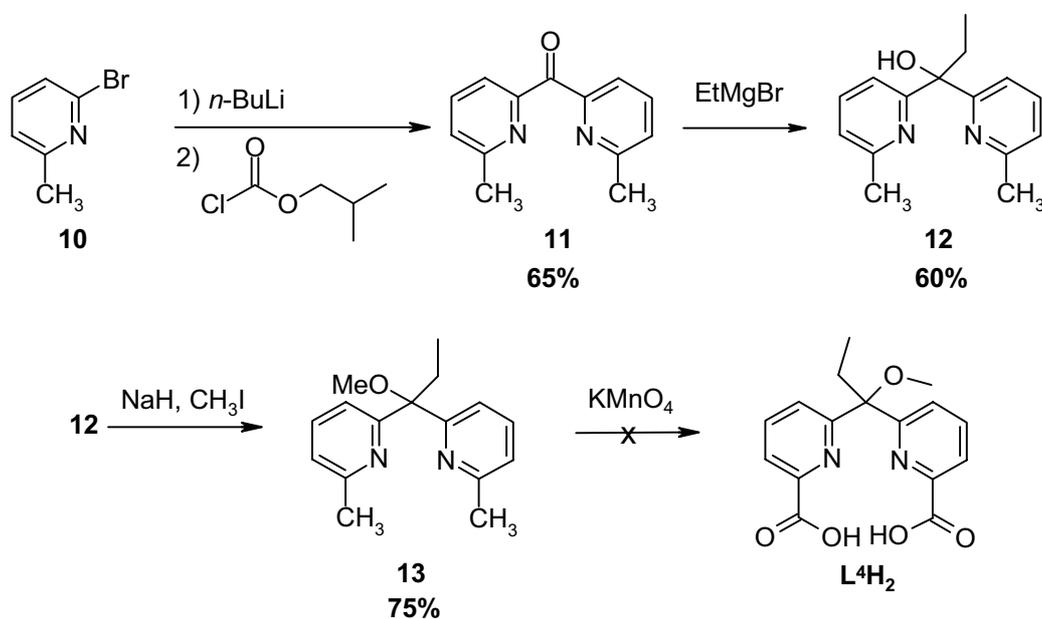


Figure 36 : Voie de synthèse n°1.

II.2.b Voie d'accès par le 1,1-bis(6-bromo-2-pyridyl)-1-méthoxypropane (voie 2)

La carbonatation des organométalliques, notamment des organolithiens étant une méthode de choix pour l'obtention des acides carboxyliques, nous avons préparé la 1,1-bis(6-bromo-2-pyridyl)-1-méthoxypropane **13** synthétisée suivant les méthodes décrites par Parks et *coll.*^{139a} et Peterson et *coll.*^{139b} (Figure 37).

¹³⁷ Newkome, G.R. ; Kiefer, G.E. ; Frere, Y.A. ; Onishi, M. ; Gupta, V.K. ; Fronczek, F.R., *Organometallics*, **1986**, 5, 348.

¹³⁸ Bos, K.D. ; Krajcamp, J.K. ; Noltes, J.C., *Synth. Commun.*, **1977**, 9, 497.

¹³⁹ a) Parks, J.E. ; Wagner, B.E. ; Holm, R.H., *J. Organomet. Chem.*, **1973**, 56, 53 ; b) Peterson, M.A. ; Mitchell, J.R., *J. Org. Chem.*, **1997**, 23, 62, 8237.

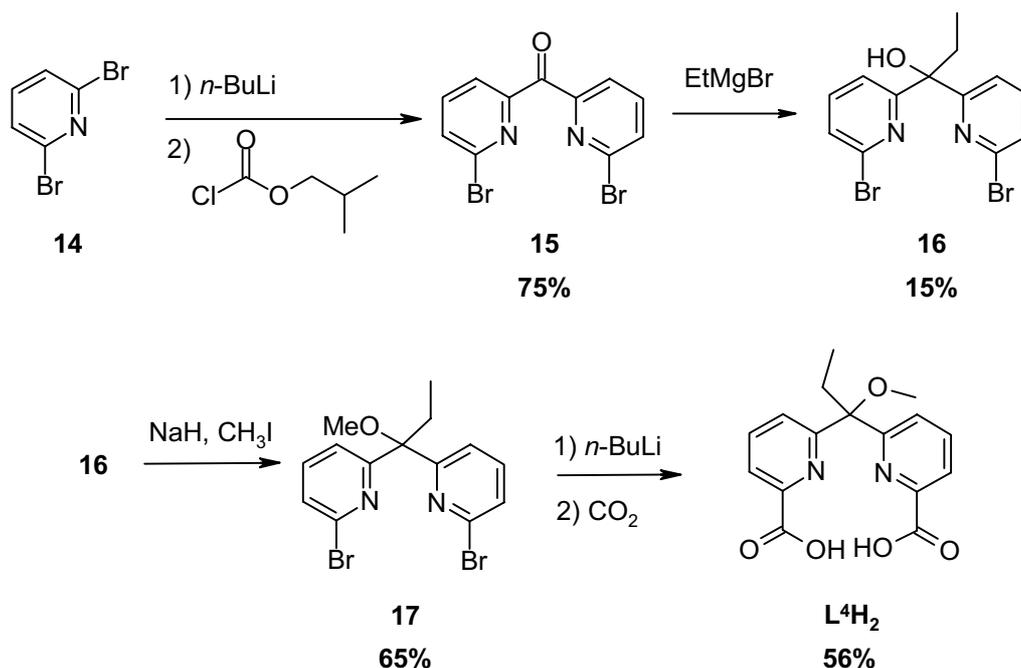


Figure 37 : Voie de synthèse n°2.

La réaction de l'organomagnésien EtMgBr sur la cétone **15** est peu efficace, le rendement n'est que de 15 %. Le produit de départ n'ayant pas réagi peut être récupéré lors de la purification de **16** sur colonne de silice. La méthylation est effectuée avec un rendement de 65%. La carbonatation est réalisée dans l'éther à -60°C , par échange brome-lithium puis barbotage de CO_2 . Nous avons pu obtenir le diacide L^4H_2 avec un rendement satisfaisant (56%), sa purification étant délicate. Cette nouvelle synthèse du diacide L^4H_2 en 4 étapes seulement est bien plus rapide que celle décrite par Moberg et *coll.* Néanmoins, une limitation majeure est le faible rendement observé lors de l'addition de EtMgBr sur la cétone **15**. Nous avons donc cherché une nouvelle voie d'accès à ce type de ligand.

II.3 - Synthèse d'un analogue de L^4H_2

Wright et *coll.*¹⁴⁰, lors d'une étude sur les bis(pyridyl)silanes et les bis(pyridyl)méthanols optiquement actifs, ont décrit la synthèse en deux étapes de dérivés du bis(2-pyridyl)méthanol à partir d'une pyridine monobromée (Figure 38).

¹⁴⁰ Wright, M.E. ; Svejda, S.A. ; Jin, M.-J. ; Peterson, M.A., *Organometallics*, **1990**, 9, 136.

Chapitre 3

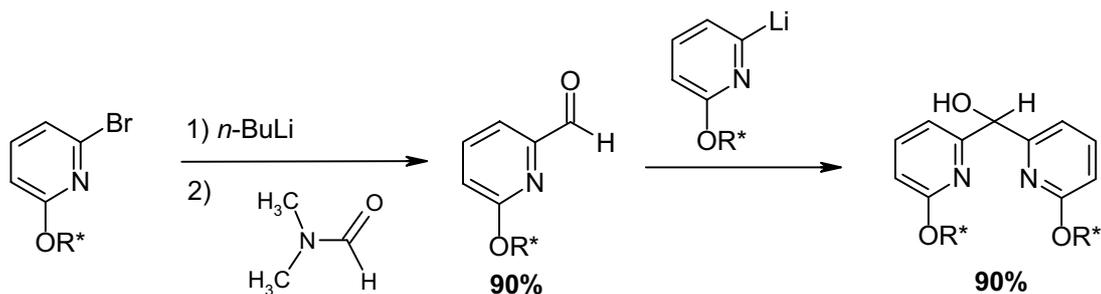


Figure 38 : Synthèse de Wright et coll.¹⁴⁰

Nous avons utilisé cette méthode de synthèse pour accéder au composé dibromé **19** qui ne diffère de l'alcool **16** que par la présence d'un méthyle à la place de l'éthyle. Les deux étapes conduisant à **19** ont de bons rendements et sont faciles à mettre en oeuvre. L'utilisation du *N,N*-diméthylacétamide à la place du *N,N*-diméthylformamide dans la réaction développée par Peterson et coll.^{139b} permet d'obtenir la cétone **18** avec un rendement de 75%. Le 1,1-bis(6-bromo-2-pyridyl)éthanol **19** est synthétisé par couplage entre la cétone **18** et la dibromopyridine **14** selon la méthode de Wright et coll. (Figure 39).¹⁴⁰

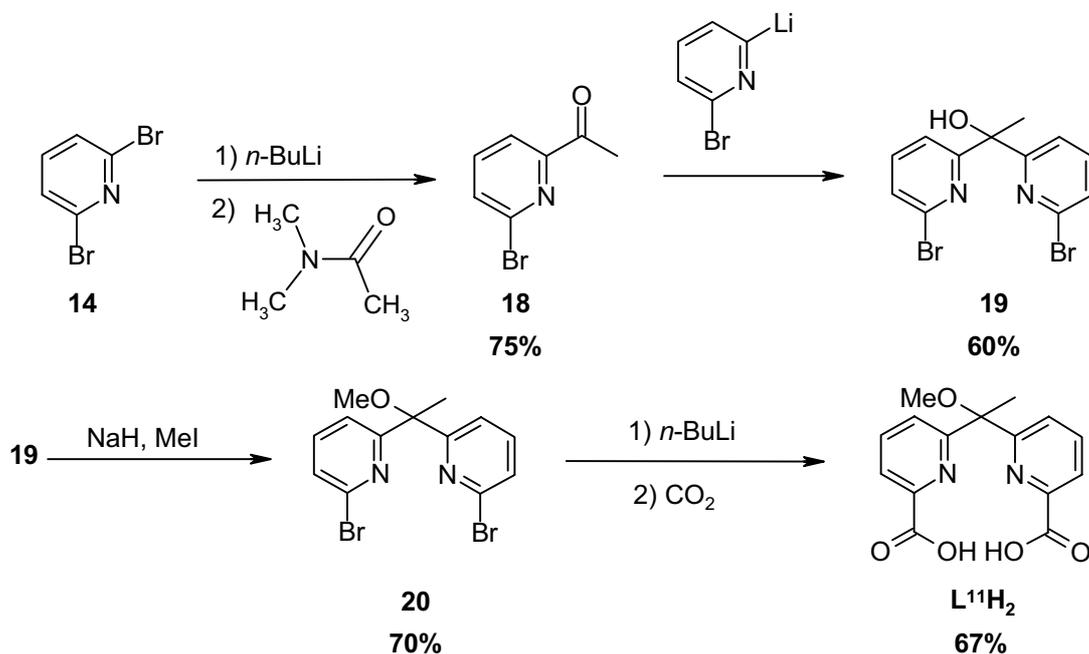


Figure 39 : Voie de synthèse de $L^{11}H_2$

La méthylation et la carbonatation sont réalisées suivant les méthodes décrites précédemment. Nous avons pu faciliter la purification de $L^{11}H_2$ par précipitation dans un premier temps dans le dichlorométhane puis en plaçant à 4°C une solution aqueuse concentrée en diacide dont le pH est ajusté à 3-4.

III - Propriétés complexantes de L⁴H₂

Il nous a semblé intéressant d'étudier les propriétés complexantes de L⁴H₂ vis-à-vis du fer et du manganèse dans le but d'isoler des complexes mononucléaires.

Nous avons utilisé les techniques de métallation classiques des Salens pour essayer de synthétiser les complexes de fer et de manganèse de L⁴H₂.¹⁴¹ La réaction est effectuée dans l'éthanol au reflux, les sels que nous avons utilisés sont Mn^{II}(OAc)₂, Fe^{II}Cl₂, Fe^{III}Cl₃, Fe^{III}(ClO₄)₃, Fe^{III}(NO₃)₃ et Fe^{II}(BF₄)₂.

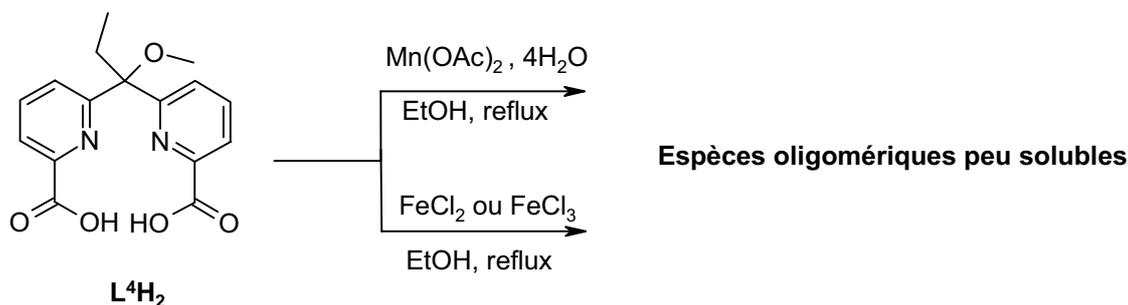


Figure 40 : Complexation de L⁴H₂ réalisée avec divers sels de fer et de manganèse

Quel que soit le sel métallique utilisé, les complexes isolés se présentent sous la forme de mélanges d'espèces oligomériques très peu solubles dans la plupart des solvants organiques.

Tableau 25 : Attribution des pics observés sur les spectres de masse des complexes de Fe et de Mn de L⁴H₂

Mn		Fe	
Pic m/z (%)	Espèce	Pic m/z (%)	Espèce
392 (100)	Mn(L ⁴) + Na ⁺	371 (77)	Fe(L ⁴) + H ⁺
761 (60)	Mn ₂ (L ⁴) ₂ + Na ⁺	763 (45)	Fe ₂ (L ⁴) ₂ + Na ⁺
1130 (6)	Mn ₃ (L ⁴) ₃ + Na ⁺	1133 (16)	Fe ₃ (L ⁴) ₃ + Na ⁺

Les spectres de masse (LSIMS) réalisés sur les complexes de manganèse et de fer montrent clairement la présence d'espèces oligomériques de stœchiométrie M : L = 1 : 1, M(L⁴), M₂(L⁴)₂ et M₃(L⁴)₃ (Tableau 25).

L'analyse élémentaire effectuée sur le produit obtenu après complexation de FeCl₃ confirme que le rapport ligand/fer est de 1. Des structures probables pour ces complexes sont des doubles hélices, chaque unité bidentate pyridine-carboxylate d'un même ligand complexant un métal du fait de la

¹⁴¹ Palucki, M. ; Finney, N.S. ; Pospisil, P. ; Güler, M.L. ; Ishida, T. ; Jacobsen, E.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 948.

rotation possible autour de la liaison C-C entre la pyridine et le carbone quaternaire.

Afin d'éviter la formation de ce type de complexes polymériques, nous nous sommes tournés logiquement vers la synthèse et l'étude de la complexation du fer et du manganèse par le ligand macrocyclique $L^{12}H_2$.

IV - Synthèse du complexe de manganèse $[MnL^{12}]Cl$

IV.1 - Synthèse du ligand macrocyclique $L^{12}H_2$

Nous avons vu précédemment que Moberg et *coll.* avaient préparé des diamides macrocycliques par condensation d'une diamine sur le dichlorure d'acide analogue de L^4H_2 .¹³⁴ Cette méthode permet de synthétiser toute une série de macrocycles en faisant varier la nature de la diamine utilisée, mais aussi des ligands macrocycliques chiraux.¹³⁴ Pour commencer notre étude, nous avons choisi de réaliser la cyclisation avec la 4,5-diméthylphényl-1,2-diamine (Figure 41).

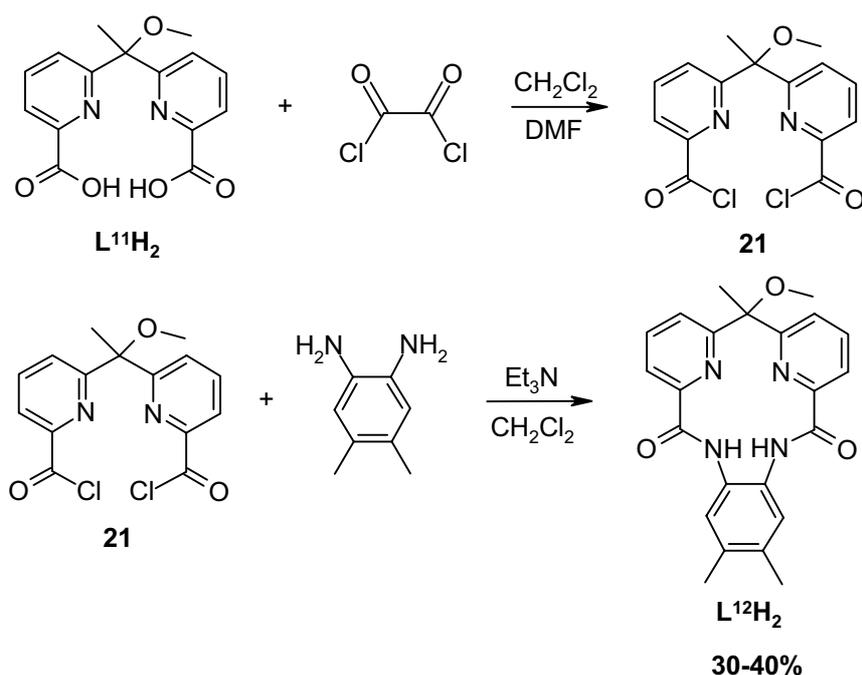


Figure 41 : Synthèse du macrocycle diamide $L^{12}H_2$

Le chlorure d'acide **21** est formé à partir du chlorure d'oxalyle et de $L^{11}H_2$. Puis, en additionnant au pousse-seringue dans des conditions de haute dilution et simultanément la diamine et le dichlorure d'acide, le macrocycle $L^{12}H_2$ est obtenu avec un rendement de 30 à 40%.

IV.2 - Synthèse de $[\text{MnL}^{12}]\text{Cl}$

IV.2.a Complexation

La métallation du macrocycle L^{12}H_2 a été réalisée suivant la procédure décrite récemment pour les porphyrines par Inoue et *coll.*¹⁴² (Figure 42).

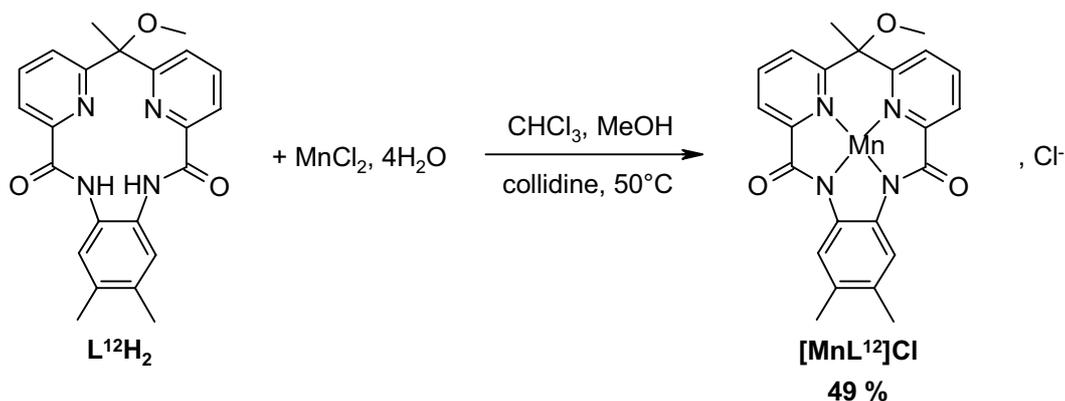


Figure 42 : Synthèse du complexe $[\text{MnL}^{12}]\text{Cl}$

L'insertion de manganèse se fait dans des conditions très douces, les sels métalliques étant additionnés à une solution de L^{12}H_2 dans un mélange $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ en présence de 2,4,6-collidine et à l'air. Le mélange est chauffé à 50°C pendant 24 heures, le milieu se colore lentement en orange/marron. Le complexe de manganèse précipite à température ambiante et peut être éventuellement chromatographié sur colonne d'alumine ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5). Le rendement de la réaction est de 49%.

IV.2.b Caractérisation

Le complexe de manganèse isolé se présente sous la forme d'une poudre cristalline orange/marron relativement soluble dans le dichlorométhane.

Le spectre infra-rouge du ligand L^{12}H_2 présente deux bandes autour de 3300 cm^{-1} attribuées aux vibrations des $-\text{NH}$ par analogie avec les macrocycles de Moberg et *coll.* Les carbonyles sont caractérisés par une bande à 1699 cm^{-1} . Pour le complexe de manganèse, les bandes des $-\text{NH}$ ont disparu et la bande de vibration des $-\text{C}=\text{O}$ est déplacée à 1600 cm^{-1} . Comme pour le complexe de nickel, le ligand L^{12}H_2 complexe donc bien le manganèse sous la forme dianionique.

Le complexe $[\text{MnL}^{12}]\text{Cl}$ présente deux bandes d'absorption dans l'UV à 214 et 317 nm ainsi

¹⁴² Borovkov, V.V. ; Lintuluono, J.M. ; Inoue, Y., *Synlett*, **1999**, 1, 61.

Chapitre 3

Synthèse d'un complexe de manganèse (III) à ligand macrocyclique tétradentate azoté bis-pyridine bis-amide

qu'une bande dans le visible à 466 nm en accord avec un complexe de manganèse (III) et non un manganèse (II) normalement incolore (Tableau 26).

L'analyse élémentaire réalisée sur le complexe, présentée dans le tableau 26, est en accord avec la structure proposée figure 42, c'est à dire un complexe de stœchiométrie ligand : métal 1 : 1, et le manganèse au degré d'oxydation +III avec un Cl⁻ comme contre-ion.

Tableau 26 : Analyse élémentaire et bandes d'absorption UV-Visible pour le complexe [MnL¹²]Cl

Analyse élémentaire ([MnL ¹²]Cl + 0,1CHCl ₃)	Bandes d'absorption UV-Visible			
	Théoriques	Résultats	λ (nm)	ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)
C%	55,24	54,71	214	13000
H%	4,0	4,13		
N%	11,16	11,09	317	6000
Mn%	10,96	10,84		
Cl%	9,06	9,42	466	2000

La spectrométrie de masse (LSIMS) a été réalisée sur ce complexe. Le spectre présente un pic intense à $m/z = 455$ (100%) correspondant au fragment [MnL¹²]⁺. Un pic de masse supérieure est également observé à $m/z = 490$ (Tableau 27). Le pic de masse à $m/z = 490$ correspond parfaitement à la masse d'un fragment [Mn^{IV}L¹²Cl]⁺ mais le profil isotopique n'est pas en accord avec cette structure. Ce pic pourrait également correspondre à un dimère [Mn^{IV}L¹²Cl]₂²⁺ mais là encore le profil isotopique calculé ne correspond pas à celui observé. Nous n'avons pas encore d'explications sur la nature de ce fragment. Afin de confirmer la structure mononucléaire du complexe obtenu, une structure cristallographique et des analyses de magnétisme et de RPE devront être réalisées.

Tableau 27 : Pics observés sur le spectre de masse de [MnL¹²]Cl

Pic m/z (%)	403,2 (89)	425,1 (91)	455,1 (100)	490,0 (55)
Espèce	L ¹² H ₂ + 1	L ¹² H ₂ + Na ⁺	[MnL ¹²] ⁺	?

V - Conclusion et perspectives

Au cours de ce travail, nous avons mis au point une synthèse en quatre étapes d'un ligand original, L¹¹H₂. L'utilisation de diverses *N,N*-diméthylamides pourra donner accès à une famille de ligands modèles de L¹¹H₂ qui différeront par la nature de la fonction présente sur le carbone en α des deux pyridines.

La cyclisation de L¹¹H₂ avec la 4,5-diméthylphényl-1,2-diamine a permis d'isoler un nouveau

Chapitre 3

Synthèse d'un complexe de manganèse (III) à ligand macrocyclique tétradentate azoté bis-pyridine bis-amide

macrocycle diamide, $L^{12}H_2$.

La métallation douce de ce macrocycle par du manganèse a permis d'accéder à un complexe mononucléaire de manganèse (III). Puisque le ligand complexe effectivement le manganèse sous forme dianionique, il sera intéressant de tenter la synthèse de complexes mononucléaires de fer (III).

Lorsque la structure du complexe de manganèse (III) synthétisé sera parfaitement connue, ce complexe devra être testé comme catalyseur d'oxydation d'hydrocarbures en présence d'un donneur d'oxygène. Une attention particulière sera portée aux époxydations d'alcènes. Il sera également intéressant d'étudier la capacité de ce ligand à stabiliser les espèces à haute valence et de comparer cette propriété avec celle des complexes développés par Collins et *coll.*

CHAPITRE 4

SYNTHESE ET ACTIVITE CATALYTIQUE D'UN ANALOGUE DE METALLOPORPHYRINE

I - Présentation du ligand $L^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$ d'Ogawa et <i>coll.</i>	p90
II - Synthèse du Ligand d'Ogawa $L^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$	p91
III - Propriétés complexantes de $L^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$	p92
IV - Activités catalytiques de $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2]\text{Cl}$, $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2](\text{PF}_6)$ et $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{OTf})$	p98
V - Conclusions.....	p104

Chapitre 4

Synthèse et activité catalytique d'un analogue de porphyrine

Les métalloporphyrines synthétiques sont étudiées depuis plus de 20 ans afin de comprendre les réactions réalisées par ces complexes dans les systèmes biologiques. Les systèmes synthétiques développés ont débouché sur de nombreuses applications et les porphyrines sont devenues des ligands de choix utilisés dans des domaines aussi variés que la biologie⁴⁸, la chimie supramoléculaire¹⁴³, la catalyse⁵⁰, la chimie des matériaux¹⁴⁴ ou encore les polymères¹⁴⁵.

Devant un tel potentiel, la chimie des analogues de porphyrine s'est développée depuis plusieurs années. Dans la partie bibliographique, nous avons défini le terme d'«analogue de porphyrine» et présenté ceux qui ont une activité en catalyse d'oxydation d'hydrocarbures.

Parmi les molécules dont les caractéristiques structurales sont proches de celles des porphyrines, nous nous sommes intéressés à un macrocycle tétrapyridinique (Figure 43) synthétisé par Ogawa et *coll.*¹⁴⁶ et présenté par ces derniers comme étant un analogue de porphyrine.

Au cours de notre étude, nous avons tout d'abord étudié les propriétés complexantes de ce ligand pour le fer et le manganèse. Les résultats que nous allons présenter nous permettent de confirmer que le macrocycle $L^{13}(CN)_2H_2$ est bien un analogue de porphyrine au sens large, suivant la définition proposée dans la partie bibliographique.

Les abréviations utilisées dans ce chapitre sont proches de celles employées pour les porphyrines : L^{13} correspond au squelette cyclique constitué par les deux unités bipyridine liées par un carbone appelé pseudo-*méso* auquel sont ajoutés les substituants des carbones pseudo-*méso*.



Figure 43 : $L^{13}(CN)_2H_2$ synthétisé par Ogawa et *coll.*

¹⁴³ a) Darling, S.L. ; Mak, C.C. ; Bampos, N. ; Feeder, N. ; Teat, S.J. ; Sanders, J.K.M., *New J. Chem.*, **1999**, 23, 359 ;

b) Drain, C.M. ; Russell, K.C. ; Lehn, J.-M., *J. Chem. Commun, Chem. Commun.*, **1996**, 337.

¹⁴⁴ a) Armstrong, N.R., *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2000**, 4, 4, 414 ; b) Vicente, M.G.H. ; Jaquinod, L. ; Smith, K.M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1999**, 1771 ; c) Aratani, N. ; Osuka, A. ; Kim, Y.H. ; Jeong, D.H. ; Kim, D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 1458.

¹⁴⁵ Wohrle, D., *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2000**, 4, 4, 418.

¹⁴⁶ Ogawa, S. ; Narushima, R. ; Arai, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 5760.

I - Présentation du ligand $L^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$ d'Ogawa et coll.

Depuis plus de 20 ans, Ogawa et coll. ont synthétisé divers composés macrocycliques azotés analogues de porphyrines (Figure 44). Ces macrocycles sont synthétisés par assemblage de motifs phénanthroline (Type 1)^{147,148} ou 2,2'-bipyridine (Type 2)^{146,149,150}.

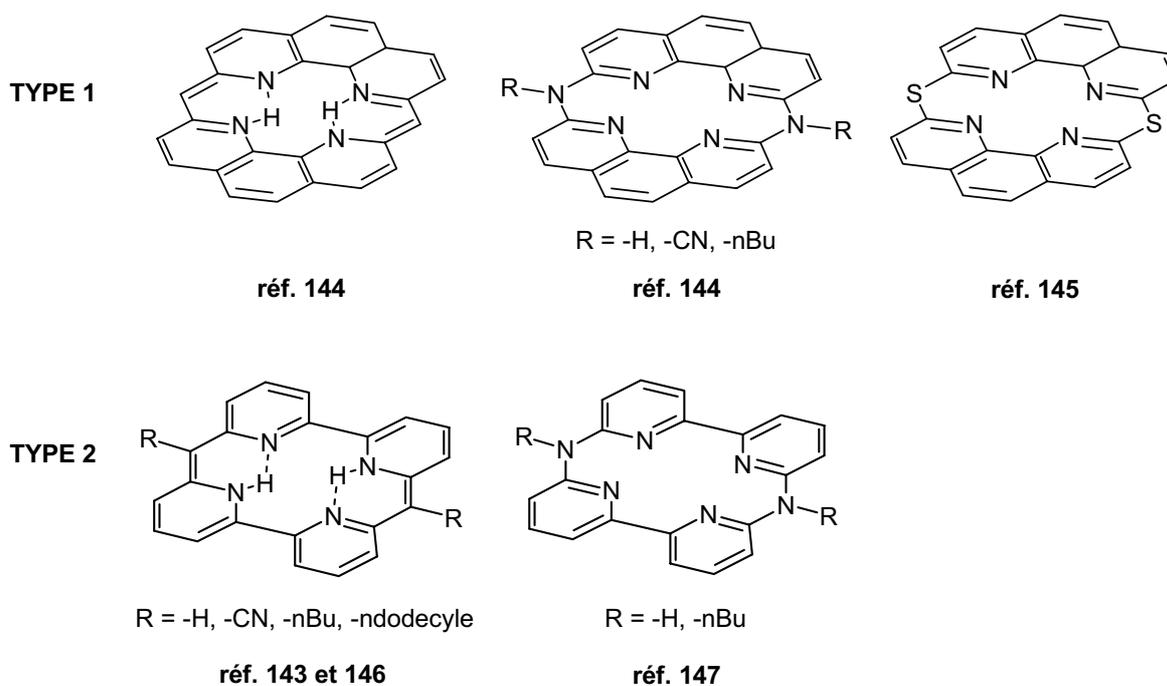


Figure 44 : Macrocyclus azotés synthétisés par Ogawa et coll.^{146,147,148,149,150}

Nous nous sommes intéressés aux ligands de type 2 et plus particulièrement à celui constitué de deux unités bipyridine couplées par deux molécules d'acétonitrile car il est relativement facile d'accès et les positions en α des pyridines sont modifiables sans perte de conjugaison.

Le ligand $L^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$ possède de grandes similitudes structurales avec les porphyrines. C'est un ligand macrocyclique tétradentate azoté possédant deux hydrogènes acides qui pourraient permettre une complexation sous forme dianionique comme pour les métalloporphyrines. Comme l'ont

¹⁴⁷ a) Ogawa, S. ; Yamaguchi, T. ; Gotoh, N., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 10, 577 ; b) Ogawa, S. ; Yamaguchi, T. ; Gotoh, N., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 976 ; c) Seno, M. ; Tsuchiya, S. ; Ogawa, S., *J. Chem. Soc., Perkin 1*, **1977**, 214 ; d) Ogawa, S., *J. Chem. Soc., Perkin 1*, **1977**, 214.

¹⁴⁸ a) Hirai, M. ; Shinozuka, K. ; Sawai, H. ; Ogawa, S., *Chem. Lett.*, **1992**, 2023 ; b) Hirai, M. ; Shinozuka, K. ; Sawai, H. ; Ogawa, S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1994**, 67, 1147 ; c) Hirai, M. ; Shinozuka, K. ; Ogawa, S. ; Sawai, H., *Chem. Lett.*, **1996**, 1113.

¹⁴⁹ a) Ogawa, S. ; Uchida, T. ; Uchiya, T. ; Hirano, T. ; Saburi, M. ; Uchida, Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1990**, 1649 ; b) Takano, K. ; Furuhashi, A. ; Ogawa, S. ; Tsuchiya, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 6, 1063 ; c) Ibrahim, R. ; Tsuchiya, S. ; Ogawa, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 49, 12174.

¹⁵⁰ a) Ogawa, S. ; Shiraishi, S., *J. Chem. Soc., Perkin 1*, **1980**, 2527 ; b) Ogawa, S. ; Kishii, N. ; Shiraishi, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 2023.

montré Ogawa et *coll.*, ce ligand peut exister sous deux formes tautomères suivant la polarité du solvant (Figure 43). Sous sa forme conjuguée, $L^{13}(CN)_2H_2$ est plan et très coloré (rouge bordeaux). Il présente un fort degré de conjugaison, chaque unité 2-pyridyl-2(1H)-pyridylidène acétonitrile constituant un système conjugué. La forme non-conjuguée est incolore.

Malgré les analogies structurales évidentes avec les porphyrines, aucun complexe de métaux de transition de ce ligand n'avait été décrit au début de notre étude. Seule la sélectivité de complexation de $L^{13}(CN)_2(Bu)_2$ et $L^{13}(Bu)_2H_2$ face aux alcalins (Li, Na, K) a été étudiée par Ogawa et *coll.*^{146,149} La taille de la cavité et la flexibilité de ces ligands sous leur forme non conjuguée permettent la complexation sélective du lithium. Très récemment, Ogawa et *coll.* ont rapporté l'étude des propriétés spectrales des complexes de zinc obtenus avec ces même ligands.^{149c}

II - Synthèse du Ligand d'Ogawa $L^{13}(CN)_2H_2$

La synthèse utilisée par Ogawa et *coll.* comprend deux étapes^{146,149a} à partir de la 2,6-dibromopyridine **14** (Figure 45).

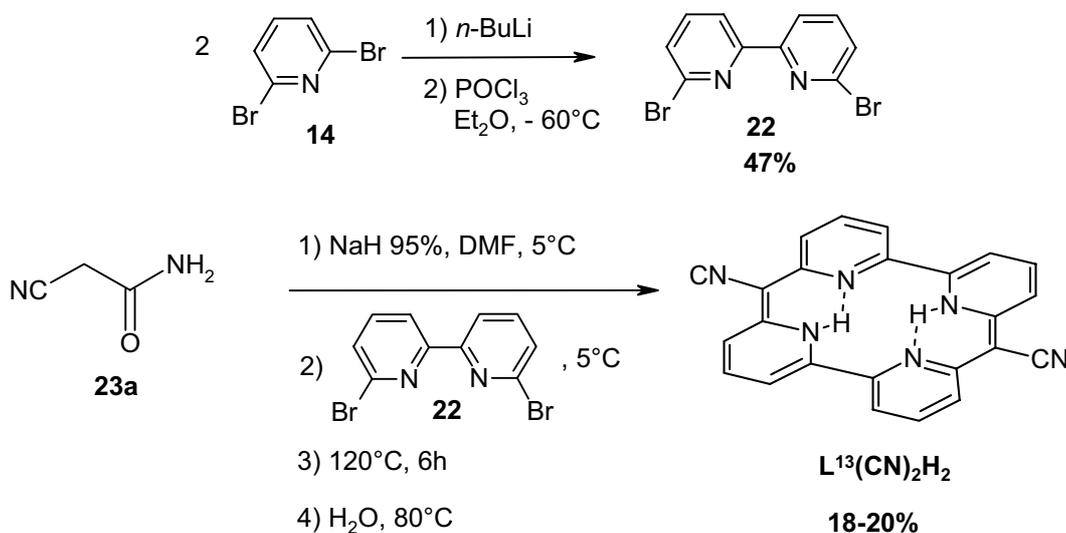


Figure 45 : Synthèse du ligand $L^{13}(CN)_2H_2$ réalisée par Ogawa et *coll.*^{149b}

La dibromobipyridine **22** est obtenue selon la méthode décrite par Uchida et *coll.* qui consiste en un monoéchange brome-lithium entre le *n*-butyl lithium et la dibromopyridine **14** suivi du couplage par POCl_3 , permettant d'obtenir le produit voulu avec un rendement de 47%.¹⁵¹ La cyclisation est réalisée selon la synthèse publiée par Ogawa et *coll.* en remplaçant l'hydruure de sodium à 60% dans

¹⁵¹ Uchida, Y. ; Echikawa, N. ; Oae, S., *Heteroatom. Chem.*, **1994**, 5, **4**, 409.

l'huile par celui à 95% (Figure 45)¹⁴⁹. Le rendement a ainsi pu être légèrement amélioré, 18-20% contre 14% obtenus par Ogawa et *coll.* Le solide isolé se présente sous la forme conjuguée rouge bordeaux.

La caractérisation complète de ce produit est difficile du fait de son insolubilité. Une recristallisation à chaud dans le DMF est tout de même possible. Le point de fusion est supérieur à 350°C. Le DMF et le chloronaphthalène peuvent être utilisés pour préparer des solutions de concentrations très faibles (pour la spectroscopie UV-Visible). Le spectre infra-rouge présente une bande de vibration à 2180 cm⁻¹ caractéristique d'un cyano en α d'un carbone sp². La spectroscopie de masse par impact électronique présente un pic intense pour une masse de 386 correspondant à L¹³(CN)₂H₂.

III - Propriétés complexantes de L¹³(CN)₂H₂

Une rapide étude par modélisation moléculaire (Cache 3.1, MM2) a montré que L¹³(CN)₂H₂ pouvait complexer le manganèse. La distance Mn-N annoncée est de 1,98 Å alors que celles des complexes de phthalocyanines et de porphyrines sont respectivement de 1,96 Å et 2,001 Å.¹⁵²

Les complexations ont été réalisées en utilisant des techniques classiques de métallation des porphyrines. L¹³(CN)₂H₂ est placé dans du DMF anhydre en présence d'une base azotée, la 2,4,6-triméthylpyridine (2,4,6-collidine) et du sel métallique adéquat, puis le mélange réactionnel est chauffé à 140°C pendant 6 heures.

III.1 - Complexation du fer

Les premiers tests de complexation de L¹³(CN)₂H₂ avec du fer ont été réalisés avec FeCl₂·4H₂O comme sel métallique (Figure 46).



Figure 46 : Essai complexation du fer par L¹³(CN)₂H₂

¹⁵² Williamson, M.M.; Hill, C.L., *Inorg. Chem.*, **1987**, 26, 4155.

Le produit brut est une poudre noire insoluble dans les solvants organiques classiques. Les essais de purification et de cristallisation n'ont pas permis d'isoler le complexe attendu. Le spectre de masse du produit brut ne présente pas de pic de masse correspondant au fragment $[\text{Fe}(\text{L}^{13}(\text{CN})_2)]^+$ ($m/z = 440$). D'autres techniques de métallation ainsi que d'autres sels de Fe^{II} ou Fe^{III} devront être étudiés.

III.2 - Complexation du manganèse

III.2.a Synthèse de $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2]\text{Cl}$

Un complexe de manganèse (III) a été isolé lorsque le ligand $\text{L}^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$ est chauffé à 140°C pendant 6 heures en présence de $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ et d'une base dans du DMF anhydre (Figure 47).



Figure 47 : Complexation du manganèse par $\text{L}^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$

Ce produit se présente sous la forme d'une poudre gris-noire quasiment insoluble dans la plupart des solvants organiques. Sa caractérisation et son utilisation en catalyse d'oxydation sont difficiles du fait de cette faible solubilité. Néanmoins plusieurs analyses ont été effectuées. Le spectre de masse (LSIMS) présente un pic intense de masse $m/z = 439$ correspondant au fragment $[\text{Mn}^{\text{III}}\text{L}^{13}(\text{CN})_2]^+$. L'analyse élémentaire présentée tableau 29 est en accord avec un complexe de Mn^{III} de stœchiométrie $\text{Mn} : \text{L}^{13}$ de 1 : 1. Le spectre d'absorption UV-Visible (Figure 51) obtenu en solution dans l'acétonitrile montre une bande maximale à $\lambda = 377 \text{ nm}$ de $\epsilon = 11665 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$.

III.2.b Synthèse de $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2](\text{PF}_6)$ et $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{OTf})$

Deux réactions d'échange de contre-ion ont alors été réalisées sur $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2]\text{Cl}$ en utilisant une méthode de métathèse classique des porphyrines. Le complexe est mis en présence de sels d'argent(I), AgPF_6 et AgOTf , pendant 48 heures à température ambiante et à l'abri de la lumière (Figure 48). Les échanges sont réalisés avec des rendements variant de 35 à 40%.

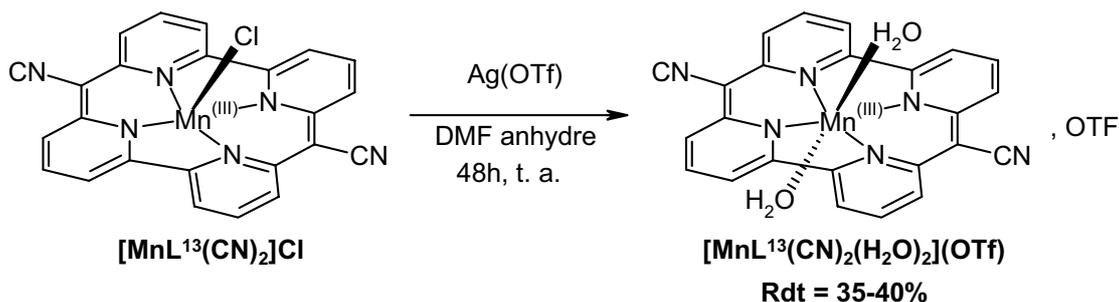


Figure 48 : Echange du contre-ion Cl par OTf

Les complexes obtenus sont plus solubles que l'analogue chloré. $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2](\text{PF}_6)$ est relativement soluble dans les solvants polaires aprotiques comme l'acétonitrile alors que $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{OTf})$ est soluble dans les solvants polaires protiques tel que l'éthanol. Dans les deux cas, l'addition de un à deux équivalents d'un ligand axial comme la pyridine, l'imidazole ou le *N*-méthylimidazole permet d'obtenir des solutions beaucoup plus concentrées de ces deux complexes dans l'acétonitrile, l'éthanol et le dichlorométhane.

Une recristallisation lente à 4°C d'une solution méthanolique de $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{OTf})$ nous a permis d'obtenir des monocristaux d'une qualité suffisante pour une étude par diffraction des rayons X.

III.2.c Caractérisation de $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2]^+$

III.2.c.i Structure cristallographique de $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{OTf})$

Le complexe $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{OTf})$ cristallise dans le système orthorhombique dans le groupe d'espace *Cmcm* avec les dimensions de maille suivantes : $a = 7,986(4)$ Å, $b = 14,969(7)$ Å, $c = 20,429(10)$ Å et des angles α, β, γ de 90°. L'affinement de la structure conduit à un facteur d'accord de 9,7 %. Les données cristallographiques globales sont présentées en annexe. Une vue ORTEP de ce complexe est présentée figure 49.

Les distances et les angles caractéristiques du complexe sont comparés dans le tableau 28 à ceux d'une métalloporphyrine de structure proche, $[\text{Mn}(\text{TPP})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)$ (Figure 50)¹⁵².

L'atome de manganèse se trouve au centre de la cavité du ligand, dans le plan formé par les quatre atomes d'azote. La sphère de coordination est complétée par deux molécules d'eau en positions axiales.

A l'état solide, l'atome de manganèse est dans un environnement octaédrique allongé suivant l'axe O-Mn-O perpendiculaire au plan du cycle. Une des caractéristiques importantes de cette structure est la distance Mn-N (1,93 Å) significativement plus courte que celle d'une

Chapitre 4

Synthèse et activité catalytique d'un analogue de porphyrine

phthalocyanine de Mn^{III} (1,96 Å) et surtout que celle présente dans les métalloporphyrines de manganèse (2,01 Å)¹⁵² (Tableau 28). Ceci est dû à la taille du macrocyle qui possède deux atomes de moins qu'une porphyrine. Ceci induit deux types d'angles N-Mn-N, de 94,6° et 85,5°. La longueur de la liaison Mn-O (2,27 Å) est identique à celle du complexe $[\text{Mn}(\text{TPP})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)$.

A l'état solide, le contre-ion OTf est en interaction avec les molécules d'eau par une liaison hydrogène en accord avec la distance Ow-O (2,99 Å) et l'angle Ow-O-S (117°) observés.

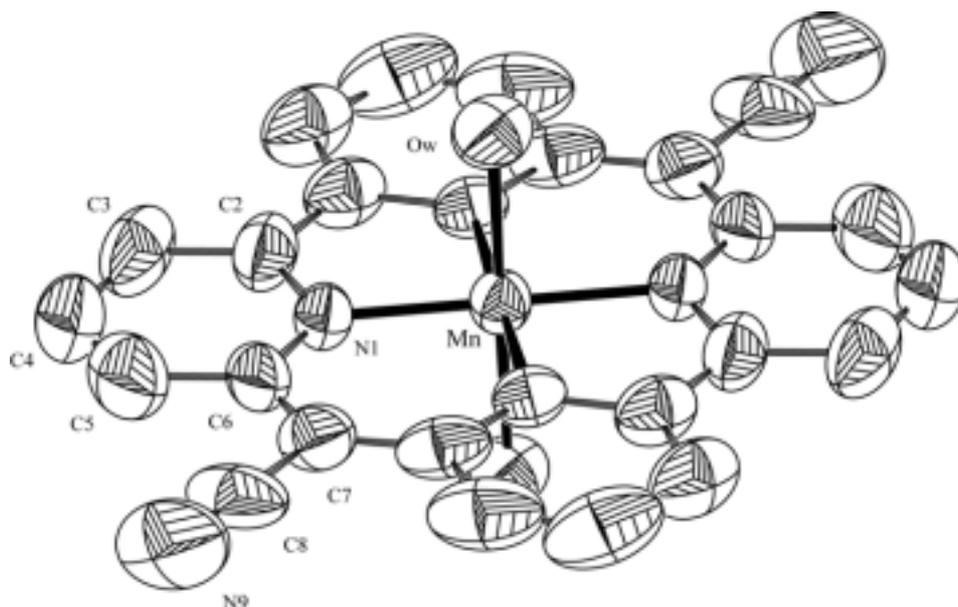


Figure 49 : Projection ORTEP de $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{OTf})$
(les atomes d'hydrogène et le contre-ion sont omis pour plus de clarté)

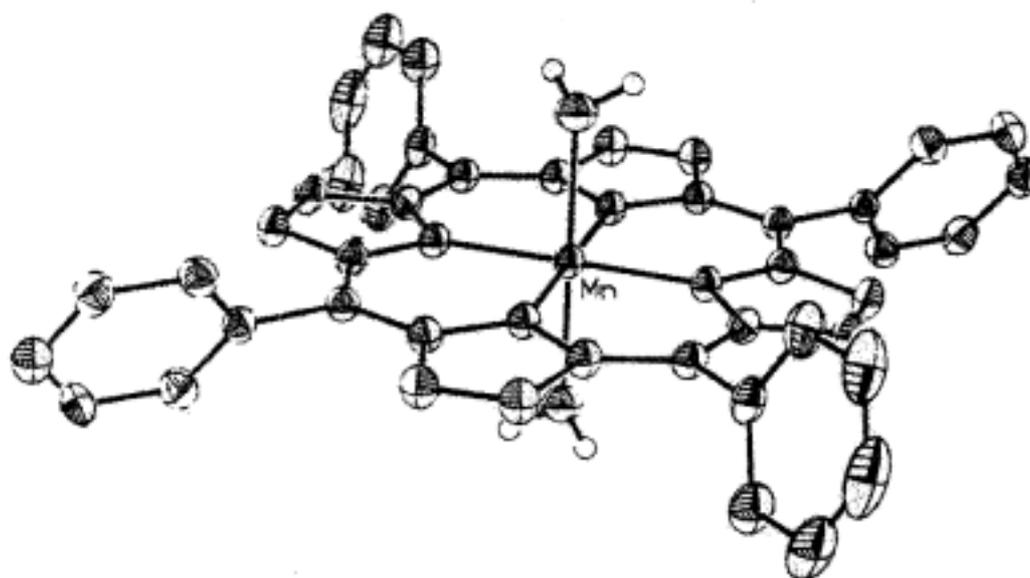


Figure 50 : Projection ORTEP du cation $[\text{Mn}(\text{TPP})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ ¹⁵²

Chapitre 4

Synthèse et activité catalytique d'un analogue de porphyrine

Tableau 28 : Comparaison des distances et angles caractéristiques de $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ et $[\text{Mn}(\text{TPP})(\text{H}_2\text{O})_2]^{+152}$

		$[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^+$	$[\text{Mn}(\text{TPP})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$
Distance (Å)	N-Mn	1,928(8)	2,001
	Mn-O	2,27	2,007
Angle (deg.)	N-Mn-N	94,5(6)	89,8
		85,5(6)	
	N-Mn-O	89,8(3)	90,0
		90,2(3)	
	O-Mn-O	180	180,0

III.2.c.ii Spectrométrie de masse

Les spectres de masse (LSIMS) obtenus pour les trois complexes de manganèse (III) montrent un pic intense à $m/z = 439$ (100%) correspondant au fragment $[\text{Mn}^{\text{III}}\text{L}^{13}(\text{CN})_2]^+$. Ceci est donc en accord avec la complexation de Mn^{III} par le ligand sous sa forme dianionique.

III.2.c.iii Analyse élémentaire

Les analyses élémentaires effectuées sur $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2]\text{Cl}$ et $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{OTf})$ sont en accord avec les structures proposées (Tableau 29). Ces complexes sont de stœchiométrie métal : ligand de 1 : 1.

Tableau 29 : Résultats des analyses élémentaires réalisées sur $[\text{Mn}^{\text{III}}\text{L}^{13}(\text{CN})_2]\text{Cl}$ et $[\text{Mn}^{\text{III}}\text{L}^{13}(\text{CN})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{OTf})$

	$[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2]\text{Cl}, 4\text{H}_2\text{O}$		$[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{OTf}), \text{H}_2\text{O}$	
	Calc.	Résultat	Calc.	Résultat
C%	52,80	53,02	47,02	46,42
H%	3,66	3,43	2,82	2,60
N%	15,40	15,49	13,16	13,10
Mn%	10,07	10,04	8,62	7,46
Cl%	6,41	5,71	0	0,19

III.2.c.iv Spectroscopie d'absorption électronique UV-Visible

Les spectres d'absorption UV-Visible de la figure 51 ont été réalisés dans le DMF. La complexation de $\text{L}^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$ par le manganèse se traduit par un déplacement bathochromique d'environ 35 nm de la bande d'absorption maximale (de 344 à 377-389 nm). L'absorption à 597 nm disparaît alors qu'une bande de transfert de charge apparaît autour de 680 nm. Les coefficients

Chapitre 4

Synthèse et activité catalytique d'un analogue de porphyrine

d'extinction molaire ϵ de $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2](\text{PF}_6)$ et $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{OTf})$ sont plus faibles que celui de $[\text{Mn}(\text{TPP})]\text{Cl}$ (Tableau 30). Ceci est dû au nombre plus faible d'électrons π délocalisables. La somme des électrons π délocalisables pour les deux systèmes conjugués formant le ligand $\text{L}^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$ est de 14 alors que les porphyrines en possèdent 18 ou 22 et sont totalement conjuguées¹⁵³.

Tableau 30 : Bandes d'absorption UV-Visible observées pour $\text{L}^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$, $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2](\text{PF}_6)$, $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{OTf})$ et $[\text{Mn}(\text{TPP})]\text{Cl}$.

	$\lambda_{\text{max.}}$ (nm)	ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)
$\text{L}^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$ dans le 1-chloronaphthalene	375	37000
$[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{OTf})$ dans le DMF	383	21665
	483	6967
	513	7447
	544 (sh)	5109
	670	1295
$[\text{Mn}(\text{TPP})]\text{Cl}$ dans le DMF	476	80000

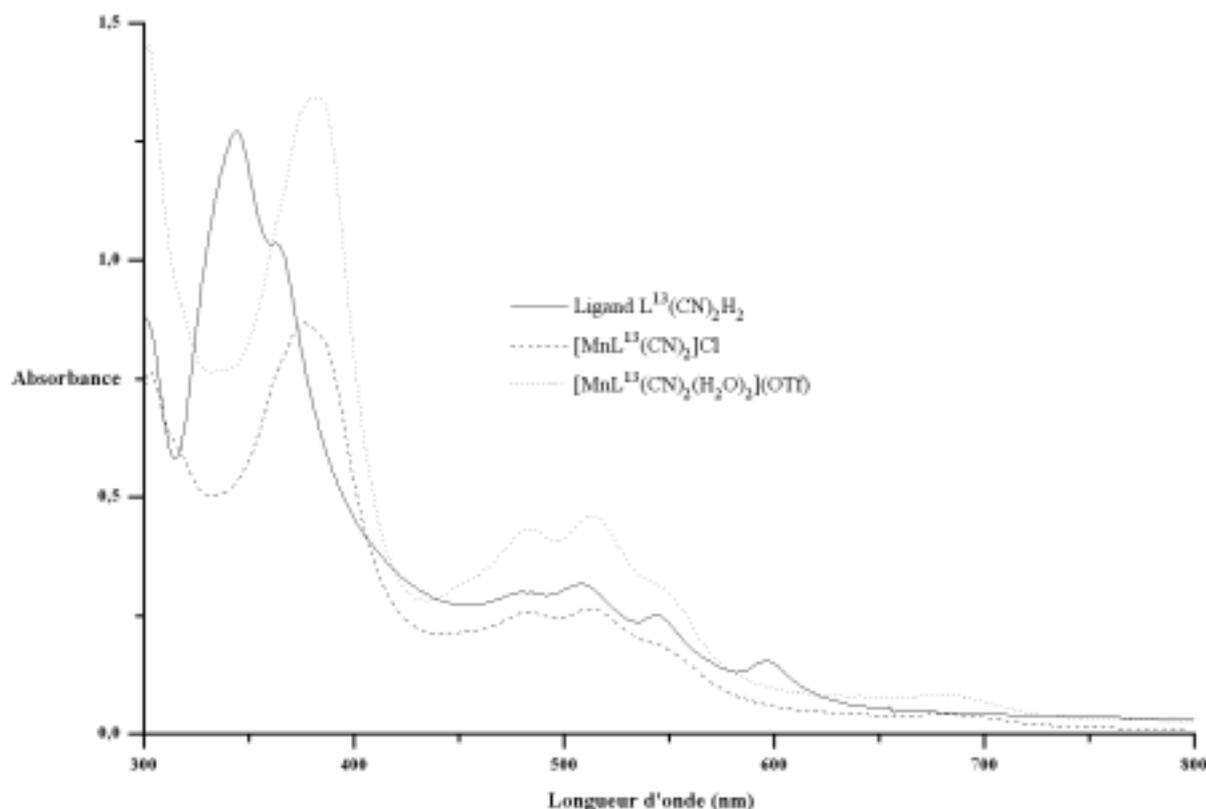


Figure 51 : Spectres d'absorption UV-Visible de $\text{L}^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$, $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2]\text{Cl}$ et $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{OTf})$ en solution dans le DMF

¹⁵³ Spreer, L.O. ; Maliyackel, A.C. ; Holbrook, S. ; Otvos, J.W. ; Calvin, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 8, 1949.

III.2.c.v Susceptibilité magnétique

La variation de la susceptibilité magnétique en fonction de la température pour le complexe $[\text{Mn}^{\text{III}}\text{L}^{13}(\text{CN})_2](\text{H}_2\text{O})_2(\text{OTf})$ est en accord avec la présence d'un atome de Mn^{III} haut-spin ($S = 2$) (Figure 52). La valeur de χT est élevée, ce qui peut s'expliquer par un problème de pureté de l'échantillon.

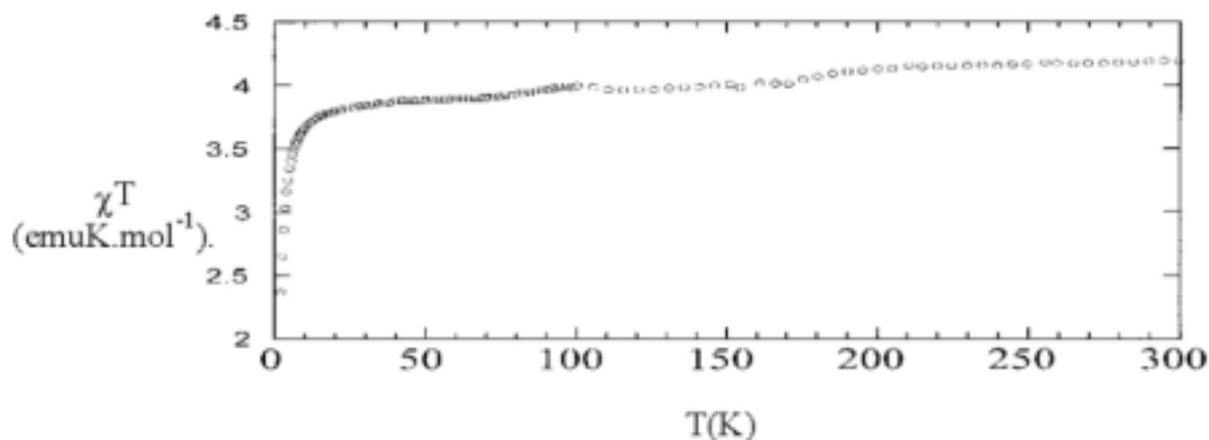


Figure 52 : Variation du produit de la susceptibilité magnétique par la température en fonction de la température

III.2.d Conclusion

Pour la première fois, des complexes de manganèse (III) de $\text{L}^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$, de stœchiométrie métal : ligand de 1 : 1, ont été synthétisés. Les caractéristiques structurales de ces complexes sont proches de celles des porphyrines. Le ligand tétradentate azoté complexe sous sa forme dianionique, le métal étant exactement dans le plan formé par les quatre azotes. Les distances et la géométrie des liaisons du complexe $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{OTf})$ sont proches de celles rencontrées chez les porphyrines.

IV - Activités catalytiques de $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2]\text{Cl}$, $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2](\text{PF}_6)$ et $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2](\text{H}_2\text{O})_2(\text{OTf})$

Nous avons présenté dans la partie bibliographique un certain nombre d'exemples de métalloporphyrines de manganèse actives en catalyse d'oxydation d'hydrocarbures. Nous avons donc testé l'activité catalytique des complexes de manganèse (III) en oxydation d'alcane et d'alcènes afin de voir si les analogies structurales de ces complexes avec les métalloporphyrines pouvaient induire une réactivité comparable.

L'aptitude des complexes synthétisés à catalyser l'oxydation du cyclohexane et du cyclohexène par la voie du détournement peroxydique («peroxide shunt») a été évaluée. Les oxydants utilisés sont l'hydroperoxyde de tertiobutyle (TBHP), l'iodosylbenzène (PhIO), l'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) et le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂).

IV.1 - Hydroxylation du cyclohexane catalysée par [MnL¹³(CN)₂](PF₆)

[MnL¹³(CN)₂](PF₆) a été testé en catalyse d'oxydation du cyclohexane par TBHP (70% dans l'eau et 100%) et *m*-CPBA (70%). Les conditions réactionnelles standard utilisées sont résumées sur la figure 53.

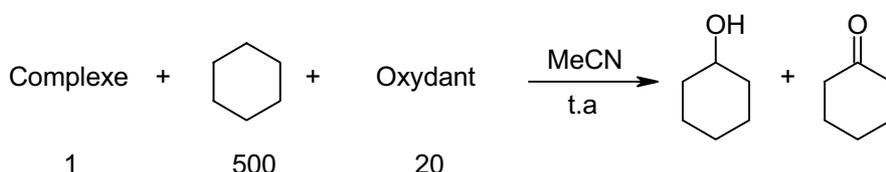


Figure 53 : Conditions réactionnelles pour l'oxydation du cyclohexane

IV.1.a Oxydation par *m*-CPBA 70%

Les tests d'hydroxylation du cyclohexane par *m*-CPBA 70% ont été réalisés en présence de [MnL¹³(CN)₂](PF₆), les résultats sont regroupés dans le tableau 31.

Tableau 31 : Oxydation du cyclohexane par *m*-CPBA 70% catalysée par [Mn^{III}L¹³(CN)₂](PF₆)^a.

Entrée	produits d'oxydation (μmoles)			TN _{total} ^c	Rdt. (temps de réaction) ^f
	CyOH	CyO	CyOH/CyO		
1 ^b	3,8	1,2	3,1	2	10 % (5 min)
2 ^c	2,3	1	2,3	2	10 % (30 min)
3 ^d	1	0,5	2	<1	3,5 % (30 min)

^a catalyseur/*m*-CPBA/cyclohexane = 1/20/500 à température ambiante dans 1 mL d'acétonitrile,

^b 2,9 μmoles de catalyseur,

^c 2 μmoles de catalyseur, 1 éq. de *N*-méthylimidazole,

^d 3,8 μmoles de catalyseur, 6 éq. de *N*-méthylimidazole et 14 éq. de *m*-CPBA 70%, dans 2 mL d'acétonitrile,

^e nombre total de cycles catalytiques,

^f rendement par rapport à l'oxydant, le temps de réaction est le temps nécessaire pour que les quantités et le rapport en produits d'oxydation n'évoluent plus.

Dans les conditions de réaction standard, ce catalyseur produit de très faibles quantités d'alcool et de cétone, le rendement par rapport à l'oxydant est de 10%. Mais la sélectivité est intéressante, le rapport alcool / cétone est de 75 / 25, ce qui est relativement proche de celui obtenue par Nam et

Chapitre 4

Synthèse et activité catalytique d'un analogue de porphyrine

coll. (80 / 20) avec $\text{Co}(\text{TPFPP})(\text{OTf})^{154}$ comme catalyseur. Notons que l'excès de substrat utilisé par Nam et *coll.* (catalyseur/*m*-CPBA/cyclohexane = 1/5/1000) protège le catalyseur de la destruction oxydative. La sélectivité obtenue avec $[\text{Mn}^{\text{III}}\text{L}^{13}(\text{CN})_2](\text{PF}_6)$ est en accord avec une espèce à haut degré d'oxydation. L'addition de *N*-méthylimidazole permet d'augmenter la solubilité des complexes de manganèse de $\text{L}^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$ mais diminue l'activité catalytique probablement à cause de la compétition entre la fixation de l'oxydant et du *N*-méthylimidazole sur le métal. En présence de 6 équivalents de *N*-méthylimidazole, le rendement par rapport à l'oxydant chute à 3,5%.

Le faible rendement de cette réaction est probablement dû à la présence de positions oxydables sur le ligand. Le complexe n'est pas stable en présence de *m*-CPBA. Newkome et *coll.* ont montré que, dans le cas d'analogues de $\text{L}^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$, les doubles liaisons se trouvant en α des cyanos étaient très facilement oxydées par cet oxydant (Figure 54).¹⁵⁵ L'époxyde formé s'ouvre facilement pour régénérer l'aromaticité de la pyridine adjacente et, après perte de HCN, une cétone se forme en α des pyridines.

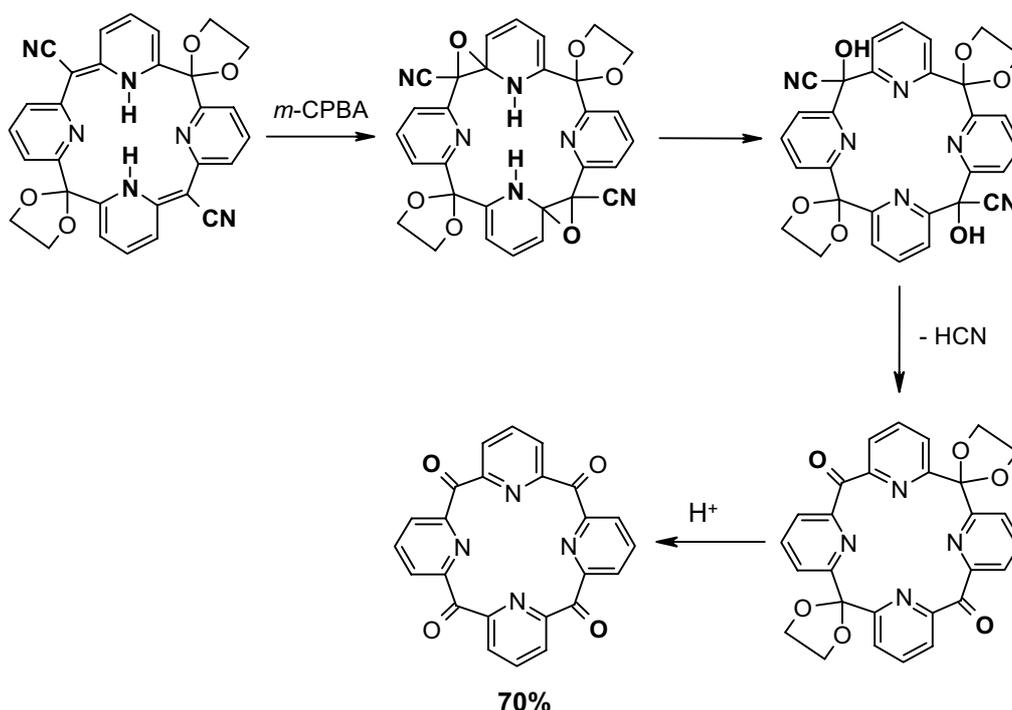


Figure 54 : Oxydation de l'unité 2,2'-pyridylacétonitrile par *m*-CPBA d'après Newkome et *coll.*¹⁵⁵

¹⁵⁴ Nam, W. ; Kim, I. ; Kim, Y. ; Kim, C., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **2001**, 1262.

¹⁵⁵ a) Newkome, G.R. ; Joo, Y.J. ; Fronczek, F.R., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 854 ; b) Newkome, G.R. ; Nayak, A. ; Sauer, J.D. ; Mattschei, P.K. ; Watkins, S.F. ; Fronczek, F. ; Benton, W.H., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 22, 3816.

Chapitre 4

Synthèse et activité catalytique d'un analogue de porphyrine

IV.1.b Oxydation par TBHP

Les tests d'hydroxylation du cyclohexane par TBHP (70% dans l'eau ou 100%) ont été réalisés en présence de $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2](\text{PF}_6)$, les résultats sont regroupés dans le tableau 32.

Tableau 32 : Oxydation du cyclohexane par TBHP catalysée par $[\text{Mn}^{\text{III}}\text{L}^{13}(\text{CN})_2](\text{PF}_6)^{\text{a}}$.

Entrée	Oxydant	produits d'oxydation (μmoles)			$\text{TN}_{\text{total}}^{\text{d}}$	Rdt. ^e (temps de réaction)	
		CyOH	CyO	CyOH/CyO			
1	TBHP 70% ^b	1,5	1,8	0,8	2	7 % (2 h)	
2		1,7	2	0,8	3	8 % (2,5 h)	+ 20éq. TBHP
3	TBHP 100% ^c	4,3	5	0,8	4	14 % (2 h)	
4		4,3	5	0,8	4	14 % (2,5 h)	+ 20éq. TBHP

^a catalyseur/TBHP/cyclohexane = 1/20/500 à température ambiante, addition directe de l'oxydant,

^b 2,2 μmoles de catalyseur dans 1 mL d'acétonitrile,

^c 3,2 μmoles de catalyseur dans 2,5 mL d'acétonitrile anhydre,

^d nombre total de cycles catalytiques,

^e rendement par rapport à l'oxydant, le temps de réaction est le temps nécessaire pour que les quantités et le rapport en produits d'oxydation n'évoluent plus.

Notons tout d'abord que lors de ces oxydations il n'y a pas formation de peroxyde de tertibutylcyclohexyle. Lorsque l'oxydant est à 70% dans l'eau, les rendements obtenus par rapport à ce dernier sont très faibles et aucune sélectivité en produit d'hydroxylation n'est observée (Tableau 32, entrée 1). En utilisant TBHP 100%, le rendement par rapport à l'oxydant est alors presque doublé, il passe de 7,5 à 14,5%. Mais la réaction n'est toujours pas sélective en alcool ce qui est en accord avec une chimie radicalaire avec probablement $t\text{BuO}\cdot$ comme espèce oxydante (Tableau 32, entrée 3). A la fin de la réaction, une nouvelle portion de TBHP est ajoutée. Dans les deux cas, la quantité de produits d'oxydation n'augmente pas, ce qui montre que le catalyseur est alors inactif.

IV.2 - Epoxydation du cyclohexène catalysée par $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2]\text{Cl}$, $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2](\text{PF}_6)$ et $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{OTf})$

Les complexes de manganèse (III) obtenus à partir de $\text{L}^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$ ont été testés en catalyse d'oxydation du cyclohexène par PhIO (97%), H_2O_2 (33% dans l'eau) et *m*-CPBA (70 et 100%).

IV.2.a Oxydation par PhIO (97%)

PhIO est un oxydant fréquemment utilisé avec les métalloporphyrines. Deux complexes ont été utilisés pour l'époxydation du cyclohexène par cet oxydant, $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2]\text{Cl}$ et $[\text{MnL}^{13}(\text{CN})_2](\text{PF}_6)$. Les conditions réactionnelles standard utilisées sont résumées sur la figure 55.

Chapitre 4

Synthèse et activité catalytique d'un analogue de porphyrine

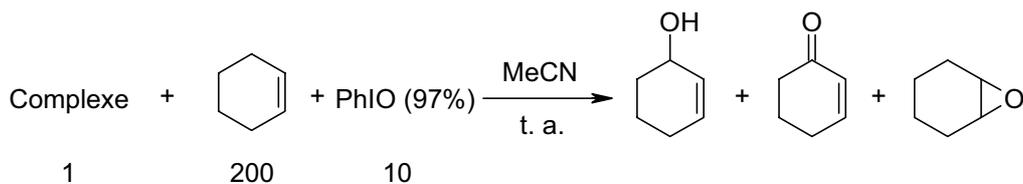


Figure 55 : Conditions réactionnelles pour l'oxydation du cyclohexane par PhIO

Dans les conditions utilisées et quel que soit le catalyseur, le rapport époxyde/alcool/cétone est de 1/1/1 et les rendements par rapport à l'oxydant sont inférieurs à 10%. L'addition d'imidazole ou de *N*-méthylimidazole et l'addition lente de l'oxydant ne permettent pas d'améliorer ces résultats. Ce système n'est pas catalytique, le nombre total de cycles catalytiques réalisés ne dépasse pas 1.

IV.2.b Oxydation par H₂O₂ (33 % dans l'eau)

Les tests d'oxydation du cyclohexène par H₂O₂ ont été réalisés en présence de [MnL¹³(CN)₂](PF₆), les résultats sont regroupés dans le tableau 33.

Tableau 33 : Oxydation du cyclohexène par H₂O₂ (33% dans l'eau) catalysée par [Mn^{III}L¹³(CN)₂](PF₆)

Entrée	Cat./Ox./Subs.	produits d'oxydation (μmoles) ^e				Rapport Epoxy./(-OH + =O)	Rdt. % ^g (temps de réaction)
		Epoxy.	-OH	=O	TN _{tot.} ^f		
1 ^a	1/20/532	3,2	4	2	3	0,5	15 % (1,5 h)
	^b	3	4,3	2,6	3,5	0,4	17 % (2,5 h)
2 ^a	1/200/40	0,05	0	0,07	-	0,7	<1 % (24 h)
3 ^c	1/2000/1000	3	4,2	2,4	5	0,5	<1 % (1 h)
4 ^{c,d}	1/20/205	0,7	1	0	<1	0,7	3 % (1 h)
		0,6	1,3	0,6	1	0,3	4 % (3 h)

^a à température ambiante dans 0,5 mL de MeCN, addition de l'oxydant sur 30 min au pousse-seringue, [catalyseur]₀ = 5,14 mmol.L⁻¹,

^b + 20 éq. de TBHP,

^c à 0°C, oxydant dilué 3 fois, addition de l'oxydant sur 1 heure au pousse-seringue, 2,40 μmoles de catalyseur dans 2 mL d'acétone

^d 3 μmoles de catalyseur dans 2 mL d'acétone,

^e Epoxy. = cyclohexène oxyde, -OH = cyclohexénol, =O = cyclohexénone,

^f nombre total de cycles catalytiques,

^g rendement par rapport au réactif en défaut, le temps de réaction est le temps écoulé après l'addition de l'oxydant.

En présence d'un excès de substrat, ce complexe catalyse l'oxydation du cyclohexène avec un rendement par rapport à l'oxydant de 15% (Tableau 33, entrée 1), les produits d'oxydation allylique étant majoritaire par rapport à l'époxyde (rapport Epoxy. / (-OH + =O) <1). L'addition de 20 équivalents d'oxydant en fin de réaction ne permet pas de relancer l'oxydation, le catalyseur n'est plus actif. Lorsque le substrat est le réactif limitant et que l'oxydant est additionné au pousse-

Chapitre 4

Synthèse et activité catalytique d'un analogue de porphyrine

seringue, le catalyseur est totalement détruit par l'oxydant, une quantité infime de produits d'oxydation est détectée par GC.

Nous avons présenté dans la partie bibliographique les travaux de Bein et *coll.*³⁷ portant sur l'époxydation d'alcènes par H₂O₂ à 0°C dans l'acétone. Dans ces conditions opératoires, appliquées à l'oxydation du cyclohexène catalysée par les complexes de manganèse de L¹³(CN)₂H₂ (Tableau 33, entrées 3 et 4), le système est non catalytique, le nombre de cycles catalytiques réalisés est au maximum égal à 1.

IV.2.c Oxydation par *m*-CPBA 99%

Les résultats sont regroupés dans le tableau 34 et les conditions réactionnelles standard utilisées sont résumées sur la figure 56. Les réactions ont lieu à -40°C afin d'inhiber la réaction non catalysée entre l'oxydant et le substrat. Deux heures après l'addition de l'oxydant, 2 équivalents de triphénylphosphine par rapport à *m*-CPBA sont additionnés afin de consommer l'oxydant n'ayant pas réagi. Pour chaque réaction, un contrôle sans catalyseur est réalisé simultanément.

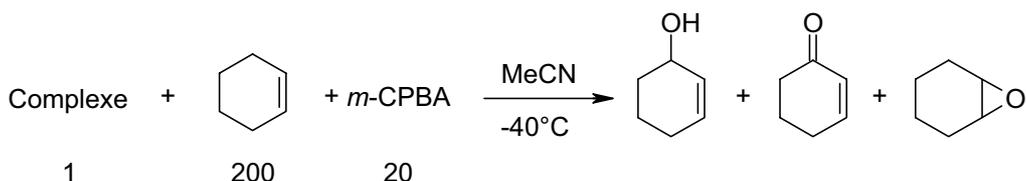


Figure 56 : Conditions réactionnelles pour l'oxydation du cyclohexane par *m*-CPBA 99%

[MnL¹³(CN)₂](PF₆) est un catalyseur modeste pour l'oxydation du cyclohexène par *m*-CPBA 99% à -40°C. Le rendement par rapport à l'oxydant est de 37% et la sélectivité en cyclohexène oxyde est de 3 (Tableau 34, entrée 1). Lorsque la concentration en oxydant est multipliée par 5, le rendement diminue (Tableau 34, entrée 2).

[MnL¹³(CN)₂(H₂O)₂](OTf) catalyse cette même oxydation avec un rendement de 62% et un rapport époxyde/alcool + cétone de 8,5 (Tableau 34, entrée 3). Lorsque le milieu réactionnel est plus concentré, le rendement par rapport à l'oxydant augmente à 80% et la répartition des produits d'oxydation époxyde/alcool/cétone est de 20/1/1 (Tableau 34, entrée 4). L'activité catalytique diminue si un ligand axial est ajouté au milieu réactionnel (Tableau 34, entrée 5) ou, comme pour [Mn^{III}L¹³(CN)₂](PF₆), lorsque le nombre d'équivalents d'oxydant augmente (Tableau 34, entrée 6).

Chapitre 4

Synthèse et activité catalytique d'un analogue de porphyrine

Tableau 34 : Oxydation du cyclohexène par *m*-CPBA 99% à -40°C en 2 heures catalysée par [Mn^{III}L¹³(CN)₂](PF₆) et [Mn^{III}L¹³(CN)₂](OTf).

Entrée	Catalyseur	Condition	produits d'oxydation (μmoles) ^e			TN _{tot.} ^f	Rapport	Rdt. % ^g	Rdt. _{réel} % ^h
			Epox.	-OH	=O				
1 ^a	Mn ^{III} (PF ₆)	1/20/200	12,3	1,63	2,25	10	3,17	51	37
	contrôle		2,5	2	0,3		1,09	14	
2 ^a	Mn ^{III} (PF ₆)	1/100/200	24,7	2,46	3,26	18	4,31	18	10
	contrôle		8,2	4,68	0,86		1,48	8	
3 ^b	Mn ^{III} (OTf)	1/20/200	31,3	2,33	1,34	15	8,53	76	62
	contrôle		2,4	3,26	0,64		0,61	14	
4 ^c	Mn ^{III} (OTf)	1/20/200	99	5,76	4,87	19	9,31	95	80
	contrôle		9,5	7,08	0,83		1,20	15	
5 ^d	Mn ^{III} (OTf)	1/20/200	5	1,68	1,52	4	1,55	19	13
	contrôle		2	0,86	0		2,28	6	
6 ^d	Mn ^{III} (OTf)	1/120/200	14,8	2,66	3,05	9	2,59	8	6
	contrôle		1,7	2,55	0,37	2	0,59	2	

^a 1,88 μmoles de catalyseur dans 0,5 mL de MeCN,

^b 2,38 μmoles de catalyseur dans 1mL de MeCN,

^c 6 μmoles de catalyseur dans 1mL de MeCN,

^d 2,55 μmoles de catalyseur dans 0,8 mL de MeCN, 5 éq. de *N*-méthylimidazole,

^e Epox. = cyclohexène oxyde, -OH = cyclohexénol, =O = cyclohexénone,

^f nombre total de cycles catalytiques,

^g rendement par rapport à l'oxydant,

^h rendement réel = rendement de l'oxydation – rendement du contrôle.

Nous avons montré que la stabilité de ces catalyseurs est faible en présence de *m*-CPBA. Dans les conditions d'oxydation du cyclohexène de Nam et *coll.*, l'excès de substrat pourra protéger le catalyseur de la dégradation oxydative directe par *m*-CPBA ou intermoléculaire.

V - Conclusions

Nous avons préparé et caractérisé une première classe de complexes de manganèse (III) : [Mn^{III}L¹³(CN)₂]Cl et [Mn^{III}L¹³(CN)₂](H₂O)₂(OTf). Les études structurales, spectroscopiques et magnétiques ont montré de nombreuses similitudes avec des métalloporphyrines connues.

L'activité catalytique de ces complexes pour l'oxydation d'hydrocarbures a été étudiée. Ces complexes sont des catalyseurs peu efficaces par rapport aux métalloporphyrines.

La sélectivité de l'oxydation du cyclohexane par *m*-CPBA en présence de [MnL¹³(CN)₂](PF₆) est intéressante par comparaison avec les résultats obtenus par Nam et *coll.* avec une porphyrine de cobalt.

Les trois complexes de manganèse de L¹³(CN)₂H₂ sont des catalyseurs modestes pour l'oxydation

Chapitre 4

Synthèse et activité catalytique d'un analogue de porphyrine

du cyclohexène. Le meilleur résultat est obtenu lors de l'oxydation par *m*-CPBA 99% à -40°C en présence de $[\text{Mn}^{\text{III}}\text{L}^{\text{13}}(\text{CN})_2](\text{OTf})$. Le rendement par rapport à l'oxydant peut atteindre 80% soit 19 cycles catalytiques avec une sélectivité en époxyde de 10. Ceci montre que ce système $[\text{Mn}^{\text{III}}\text{L}^{\text{13}}(\text{CN})_2](\text{OTf})$ / *m*-CPBA est capable à -40°C de transférer sélectivement l'oxygène de l'oxydant vers le substrat sans doute via une espèce à haut degré d'oxydation.

Ces catalyseurs sont peu stables dans les conditions d'oxydation utilisées. Ils sont peu solubles dans les solvants organiques classiques. La présence d'un ligand axial dans le milieu réactionnel permet bien d'augmenter la solubilité des complexes mais diminue considérablement l'activité catalytique. Une trop forte concentration d'oxydant dans le milieu réactionnel semble détruire le catalyseur. La décoloration du milieu réactionnel pourrait s'expliquer par la réactivité mise en évidence par Newkome et *coll.*

Face au potentiel de ce type de complexes, il nous a semblé intéressant d'essayer de synthétiser une nouvelle génération de ligands type L^{13} dont les groupements cyanos seront remplacés par des groupes encombrants afin d'augmenter la solubilité et surtout d'éviter l'oxydation du catalyseur.

Ceci fera l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE 5

VERS LA SYNTHÈSE DE NOUVEAUX ANALOGUES DE PORPHYRINE

I - Couplage par l'intermédiaire d'aryles-acétamides (Voie 1).....	p112
II - Alkylation du ligand d'Ogawa (Voie 2)	p113
III - Synthèse par cyclisation intramoléculaire (Voie 3).....	p119
IV - Conclusion.....	p122

Dans la partie bibliographique, nous avons vu que trois générations de porphyrines ont été étudiées successivement. Les porphyrines de la deuxième génération sont plus stables et plus efficaces que la TPP grâce à la substitution des positions *ortho*, *méto* et/ou *para* des phényles par des groupements électroattracteurs.

Afin de poursuivre l'analogie avec les porphyrines, nous avons tenté de synthétiser une série de macrocycles analogues au ligand d'Ogawa $L^{13}(CN)_2H_2$ dont les positions pseudo-*méto* portent des groupements alkyles ou aryles encombrants et moins réactifs que les cyanos. Nous espérons ainsi augmenter la solubilité des ligands et des complexes correspondants et voir s'accroître la stabilité face aux oxydants. Ces nouveaux ligands de type $L^{13}R_2H_2$ formeront la deuxième génération d'analogues L^{13} de porphyrines.

Les abréviations utilisées dans ce chapitre sont similaires à celles employées dans le chapitre précédent : L correspond au macrocycle constitué par les deux unités bipyridine liées par un carbone appelé pseudo-*méto* auquel sont ajoutés les substituants qui se trouvent sur les carbones pseudo-*méto* (Figure 57).

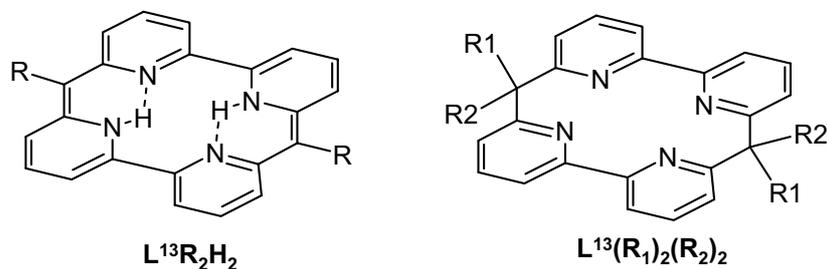


Figure 57 : Abréviations utilisées dans ce chapitre

Nous nous sommes intéressés aux ligands substitués par des groupements aryles et notamment par le pentafluorophényle (PFP). Le ligand $L^{13}(PFP)_2H_2$ (Figure 59) aurait une structure analogue à celle de la porphyrine TPFPP et de la corrole TPFPC présentées dans la partie bibliographique (Figure 58). Nous avons vu que la présence des PFP permet d'accroître l'activité des porphyrines en catalyse d'oxydation d'hydrocarbures. Il a été montré récemment que les corroles pentafluorophénylées permettent de stabiliser les hauts degrés d'oxydation du manganèse ($Mn^V=O$).¹⁰⁰

Chapitre 5

Vers la synthèse de nouveaux analogues de porphyrine

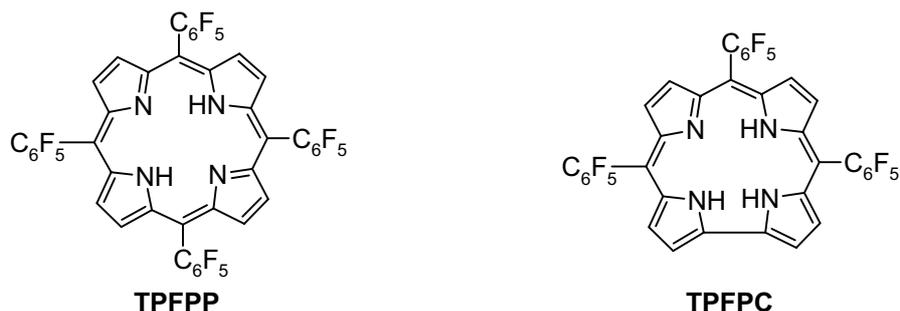


Figure 58 : Ligands modèles

Notre objectif est donc d'obtenir des ligands originaux analogues de porphyrines portant en position pseudo-mésos des groupements phényles (P) ou pentafluorophényles (PFP) (Figure 59).

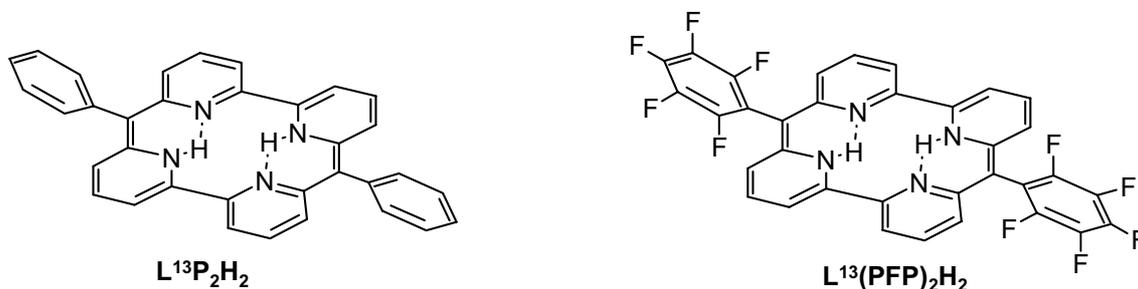


Figure 59 : Ligands ciblés

Trois stratégies de synthèse ont été envisagées afin d'accéder à ces ligands de deuxième génération (Figure 60). Le produit de départ de chaque voie est la dibromopyridine **22**.

➤ La première voie de synthèse consiste à insérer la modification structurale lors de la macrocyclisation en utilisant un aryle-acétamide à la place de l' α -cyanoacétamide (Figure 60, **voie 1**). Cette technique est utilisée pour les porphyrines : l'aldéhyde est substitué par le groupe R à introduire avant d'être condensé sur le pyrrole.

➤ Dans la deuxième stratégie de synthèse, le groupement R serait introduit sur les macrocycles L¹³H₄ ou L¹³(CN)₂H₂ par substitution nucléophile, l'élimination des cyanos ayant lieu avant (Figure 60, **voie 2 (B)**) ou après (Figure 60, **voie 2 (A)**) l'introduction de R.

➤ La dernière stratégie consiste à construire étape par étape le squelette du macrocycle à partir de la dibromopyridine selon une synthèse originale (Figure 60, **voie 3**). Le carbone pseudo-mésos et le groupement R seront greffés sur la dibromopyridine puis la cyclisation pourrait être effectuée soit par couplage de type aryle-aryle intramoléculaire, soit par couplage intermoléculaire avec une deuxième molécule de dibromopyridine.

Chapitre 5

Vers la synthèse de nouveaux analogues de porphyrine

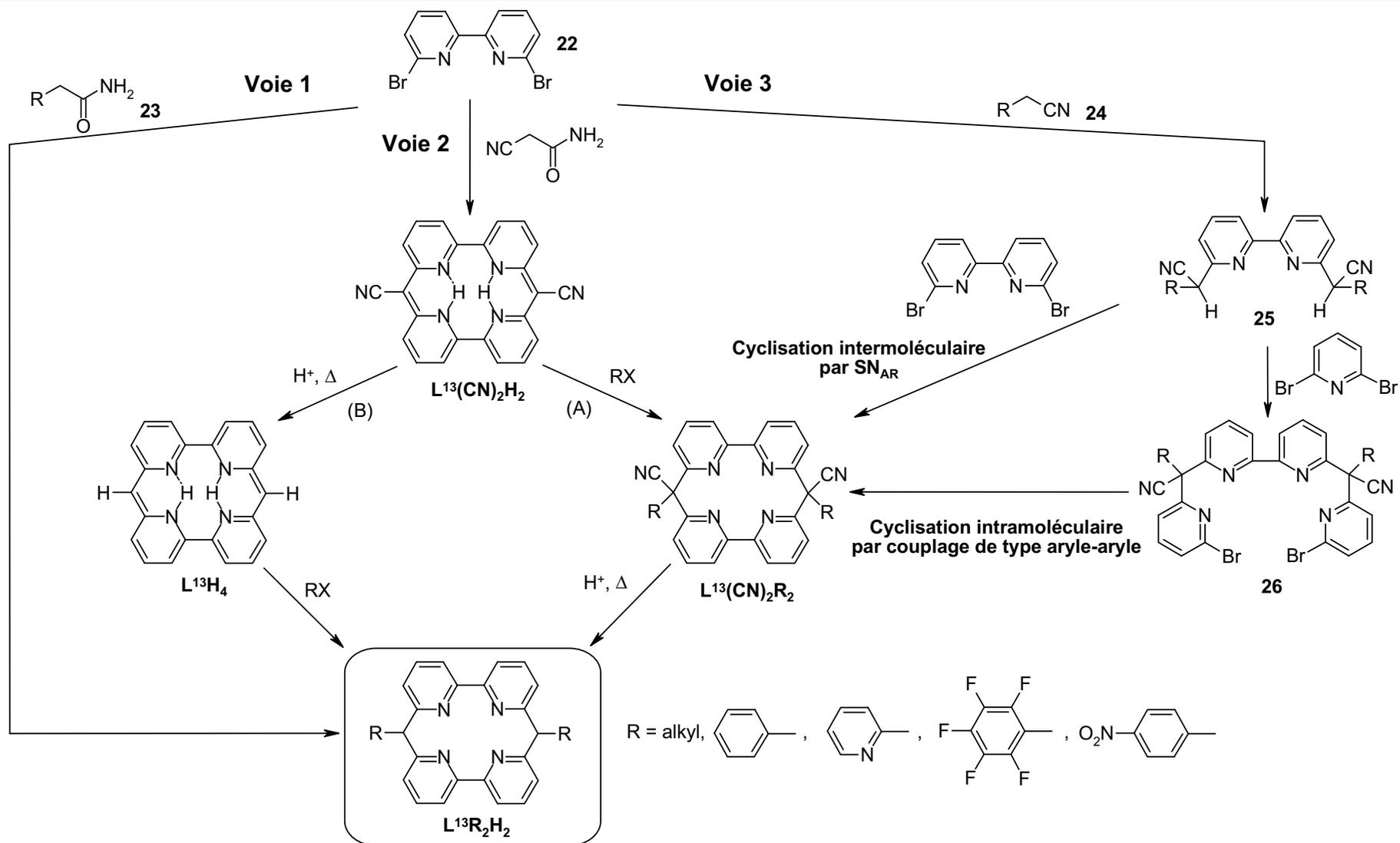


Figure 60 : Présentation des différentes voies de synthèse de $L^{13}R_2H_2$ envisagées

I - Couplage par l'intermédiaire d'aryles-acétamides (Voie 1)

Deux aryles-acétamides, **23b** et **23c**, ont été synthétisés en milieu acide à partir des nitriles correspondant selon la méthode décrite par Barbour et *coll.* (Figure 61).¹⁵⁶ Le pentafluorophényl-**23b** et le *p*-nitrophénylacétamide **23c** sont obtenus avec des rendements respectifs de 46 et 36%.

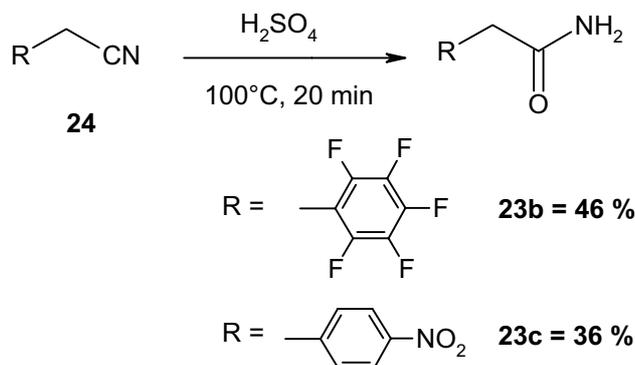


Figure 61 : Synthèse des aryl-acétamides **23b** et **23c**

Malheureusement, les tentatives de macrocyclisation dans les conditions d'Ogawa et *coll.* utilisant les aryles-acétamides synthétisés **23b** et **23c** n'ont pas permis d'accéder aux ligands attendus (Figure 62). Aucune conversion n'a été observée, la totalité de la dibromobipyridine **22** est récupérée en fin de réaction.

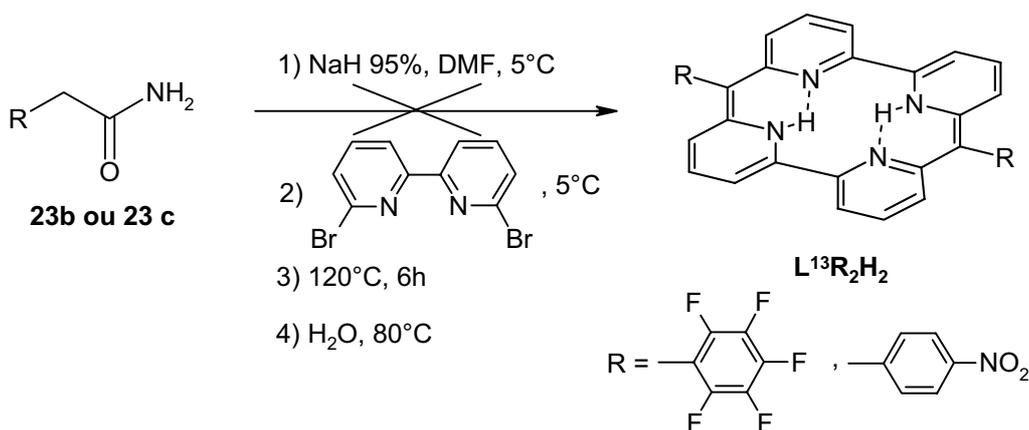


Figure 62 : Modification du couplage d'Ogawa et *coll.*

¹⁵⁶ Barbour, A.K. ; Buxton, M.W. ; Coe, P.L. ; Stephens, R. ; Tatlow, J.C., *J. Chem. Soc.*, **1961**, 814.

II - Alkylation du ligand d'Ogawa (Voie 2)

II.1 - Voie A : Substitution puis élimination

Ogawa et *coll.* ont réalisé l'addition du 1-iodobutane sur $L^{13}(CN)_2H_2$ (Figure 63).^{149a} Cette synthèse consiste à former, en présence d'une base forte (NaH), un anion sur chaque position pseudo-*méso* puis à additionner un halogénure d'alkyle. Le produit monosubstitué $L^{13}(CN)_2BuH$ a été obtenu avec un rendement de 65% alors que les produits disubstitués *cis*- et *trans*- $L^{13}(CN)_2(Bu)_2$ ont été isolés avec des rendements respectifs de 15 et 17%.

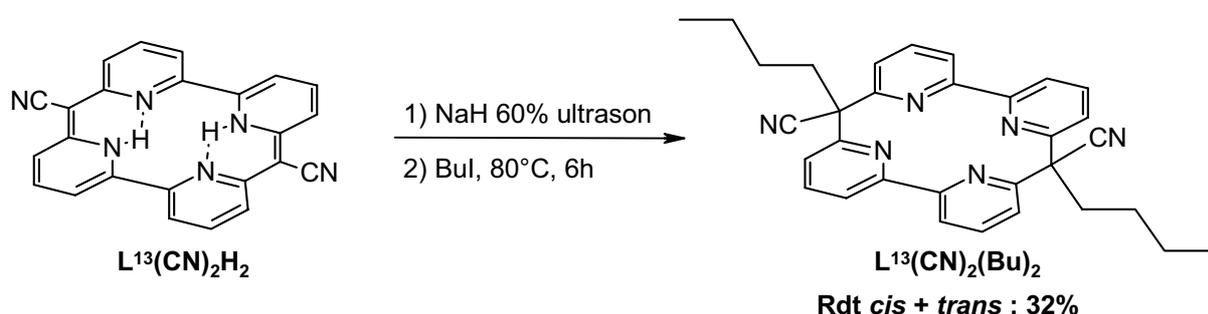


Figure 63 : Synthèse de $L^{13}(CN)_2(Bu)_2$ selon Ogawa et *coll.*

Abboto et *coll.*¹⁵⁷ ont montré ultérieurement que l'anion du bis(2-pyridyl)acétonitrile était localisé sur le carbone en α du groupement cyano du fait de la stabilisation liée à son caractère électroattracteur (Figure 64), résultats en accord avec la réactivité observée par Ogawa et *coll.*

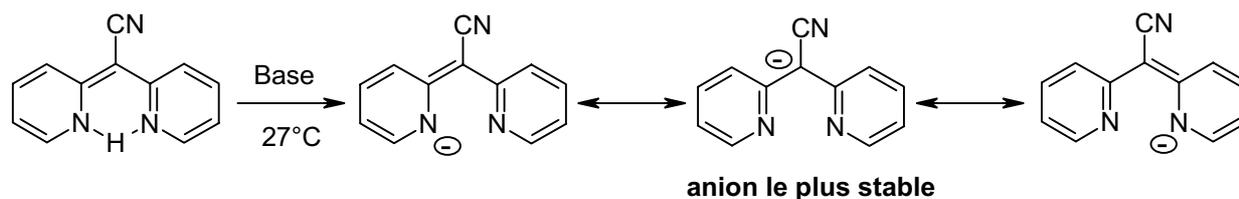


Figure 64 : Anion du bis(2-pyridyl)acétonitrile.

En utilisant les conditions d'Ogawa et *coll.*, nous avons tenté de synthétiser des macrocycles de type $L^{13}(CN)_2(R)_2$ en utilisant divers halogénures d'alkyles et d'aryles.

$L^{13}(CN)_2H_2$ se présente sous la forme d'une poudre rouge bordeaux, couleur due à la conjugaison. Lorsque le macrocycle $L^{13}(CN)_2H_2$ réagit avec NaH, nous observons une décoloration rapide du milieu réactionnel vers une solution orange clair en accord avec des charges anioniques

¹⁵⁷ Abboto, A. ; Bradamante, S. ; Pagani, G.A. ; Rzepa, H. ; Stoppa, F., *Heterocycles*, **1995**, 40, 2, 757.

Chapitre 5

Vers la synthèse de nouveaux analogues de porphyrine

localisées sur les carbones pseudo-*méso*. Le volume d'hydrogène dégagé est mesuré pour chaque réaction afin de vérifier que la double déprotonation est bien totale.

II.1.a Synthèse de $L^{13}(\text{CN})_2(\text{Bz})_2$

Nous avons tenté de reproduire la réaction d'Ogawa et *coll.* avec le 1-iodobutane comme agent alkylant. Seuls 10% de produit monoalkylé ont été isolés et aucune trace de produits dialkylés n'est observée. Aucune conversion n'est également observée avec l'iodométhane comme agent alkylant. Par contre, l'alkylation par le bromure de benzyle a permis d'accéder à des produits alkylés en position pseudo-*méso*. Les macrocycles $L^{13}(\text{CN})_2(\text{Bz})_2$ *cis*- et *trans*- sont isolés avec un rendement de 75%. Le produit monoalkylé $L^{13}(\text{CN})_2\text{BzH}$, isolé avec un rendement de 15%, se présente sous la forme d'une poudre rouge (Figure 65).

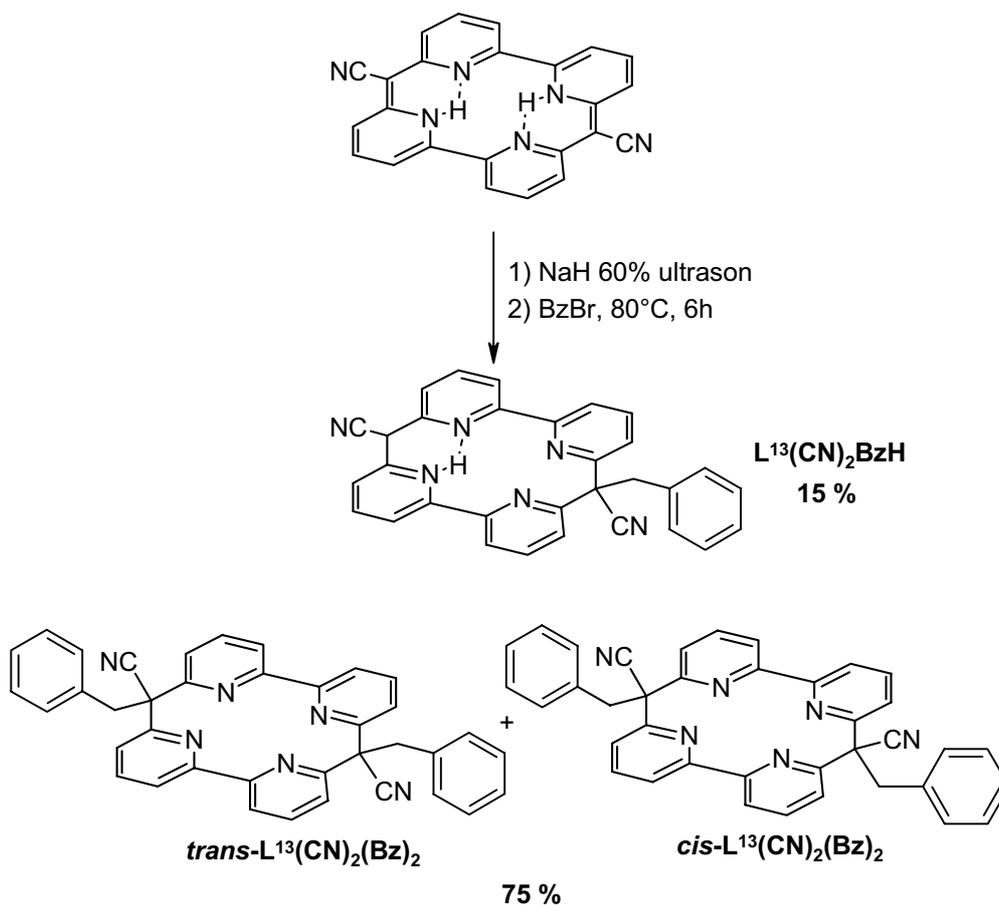


Figure 65 : Synthèse de $L^{13}(\text{CN})_2(\text{Bz})_2$

II.1.b Synthèse de $L^{13}(Bz)_2H_2$

Ogawa et *coll.* utilisent le mode opératoire décrit par Abbotto et *coll.*¹⁵⁷ pour obtenir le macrocycle dibutylé $L^{13}(Bu)_2H_2$. $L^{13}(CN)_2(Bu)_2$ est chauffé pendant 6 heures à 120°C dans l'acide sulfurique à 70%.

La synthèse de $L^{13}(CN)_2(Bz)_2$ suivant cette méthode est relativement difficile, le milieu réactionnel doit être parfaitement dégazé afin d'éviter l'oxydation de $L^{13}(Bz)_2H_2$ en mono- ($L^{13}(Bz)_2(OH)H$) et di-ol ($L^{13}(Bz)_2(OH)_2$). De plus $L^{13}(CN)_2(Bz)_2$, qui est soluble dans la plupart des solvants organiques, est facilement oxydable que ce soit en solution ou à l'état solide, il doit être conservé sous argon. Les groupements cyano ont été éliminés en milieu acide avec un rendement moyen de 45% (Figure 66).

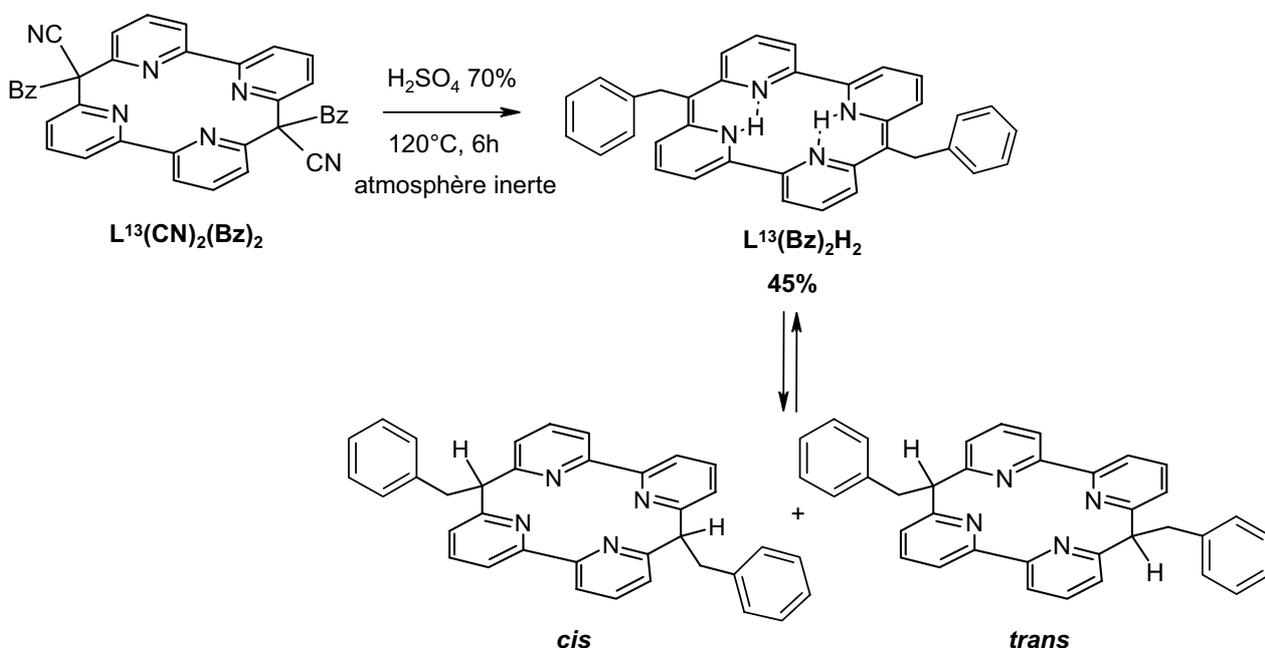


Figure 66 : Elimination des groupes cyano en milieu acide.

Comme le macrocycle $L^{13}(Bu)_2H_2$ synthétisé par Ogawa et *coll.*, $L^{13}(Bz)_2H_2$ peut exister sous deux formes tautomères. Le produit est isolé en solution dans le dichlorométhane sous sa forme conjuguée et l'ajout de méthanol déplace l'équilibre de manière irréversible vers la forme non conjuguée. La caractérisation de ce macrocycle est problématique du fait de son instabilité. Les spectres RMN 1H et ^{13}C sont difficiles à étudier puisqu'en solution il peut exister jusqu'à sept produits : la forme conjuguée, les produits *cis* et *trans* mais aussi les éventuels produits d'oxydation. Dans le chloroforme deutéré, le déplacement chimique à environ 12,6 ppm est attribué aux N-H. Lorsque le solvant est le méthanol deutéré, ce pic disparaît, ce qui est en accord avec le

déplacement de l'équilibre vers les formes non conjuguées. Le spectre de masse par impact électronique présente un fragment intense de masse $m/z = 516$ correspondant à $L^{13}(\text{Bz})_2\text{H}_2$. Si le produit s'oxyde, les fragments à $m/z = 532$ et/ou 548 montrent la présence de $L^{13}(\text{Bz})_2(\text{OH})\text{H}$ et/ou de $L^{13}(\text{Bz})_2(\text{OH})_2$.

Nous avons réalisé des premiers essais de complexation du manganèse par $L^{13}(\text{Bz})_2\text{H}_2$. Deux méthodes de métallation ont été testées : la complexation classique des porphyrines (DMF au reflux) et la technique douce d'Inoue et *coll.*¹⁴² (MeOH ou CHCl_3 à 80°C).

Quelles que soient les conditions utilisées, l'addition du sel métallique sur le ligand en solution entraîne une décoloration rapide du milieu réactionnel. Cette perte de couleur est due soit au déplacement de l'équilibre vers la forme non conjuguée de $L^{13}(\text{Bz})_2\text{H}_2$ au cours de la complexation, soit à l'oxydation des positions pseudo-*méso*. La spectrométrie de masse (LSIMS) réalisée sur les produits obtenus ne présente pas de pics correspondants au ligand libre oxydé ou non. Un pic de masse $m/z = 570$ pourrait correspondre au fragment $[\text{Mn}^{\text{II}}L^{13}(\text{Bz})_2] + 1$, mais ceci n'est en accord ni avec une complexation du ligand sous sa forme non conjuguée incolore, ni avec les résultats obtenus en analyse élémentaire. Un pic de masse $m/z = 586$ correspondant au fragment $[\text{Mn}^{\text{II}}L^{13}(\text{Bz})_2(\text{OH})]^+$ est parfois visible. De plus des pics de masses supérieures sont observés, peut-être signes de la formation d'oligomères.

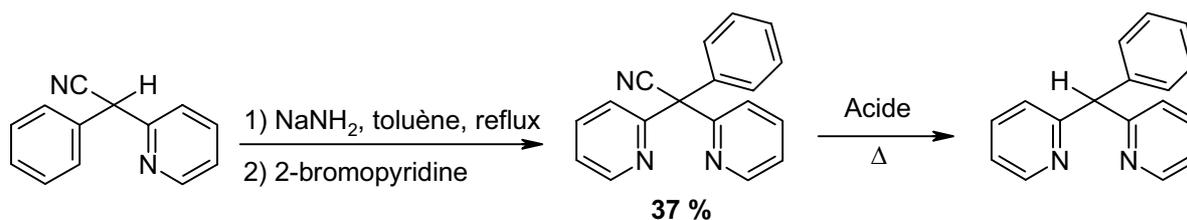
II.1.c Addition d'halogénures d'aryle sur $L^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$

Nous avons ensuite testé dans les mêmes conditions opératoires des électrophiles aromatiques, notamment l'hexafluorobenzène très réactif dans les réactions de substitution nucléophile aromatique. Que ce soit avec l'hexafluorobenzène, le 1-fluoro-2,4-dinitrobenzène ou le 1-bromo-3,5-trifluorométhylbenzène, nous n'avons jamais pu obtenir de produits alkylés, et avons récupéré à chaque fois le produit de départ.

Nous avons également testé les conditions opératoires utilisées par Hoffmann et *coll.*¹⁵⁸ et Sperber et *coll.*¹⁵⁹ qui ont réalisé ce type de réaction sur des produits analogues (Figure 67). L'utilisation du toluène comme solvant, que ce soit avec NaH ou NaNH_2 comme base, n'a pas permis d'isoler de produits alkylés.

¹⁵⁸ a) Sury, E. ; Hoffmann, K., *Helvetica Chim. Acta*, **1954**, 37, 7, 2133 ; b) Heer, J. ; Sury, E. ; Hoffmann, K., *Helvetica Chim. Acta*, **1955**, 38, 1, 135.

¹⁵⁹ Sperber, N. ; Papa, D. ; Schwenk, E. ; Sherlock, M. ; Fricano, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 5752.

Figure 67 : Synthèse de Hoffmann et *coll.*¹⁵⁸

L'absence de réactivité des électrophiles aromatiques peut s'expliquer d'une part par l'encombrement du carbanion intermédiaire lié aux groupements cyanos, et d'autre part par la faible solubilité des produits de départ dans le toluène. Lorsque NaNH_2 est utilisé comme base dans le toluène, aucune décoloration du dianion formé n'est observée. Si la déprotonation a bien lieu, l'équilibre entre les espèces dianioniques est déplacé vers les formes conjuguées.

II.2 - Voie B : Elimination puis substitution

La voie de synthèse faisant intervenir une substitution nucléophile aromatique puis l'élimination des $-\text{CN}$ ne nous a pas permis d'obtenir les dérivés aryles attendus. Nous avons vu que l'ordre de ces réactions pouvait être inversé (Figure 60, voie B). Si les groupements cyanos sont éliminés lors de la première étape, l'anion du carbone pseudo-*méso* sera moins encombré et peut-être plus réactif.

II.2.a Elimination des groupements cyano de $\text{L}^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$

Nous nous sommes inspirés des travaux des équipes de Newkome et *coll.*¹⁶⁰ et d'Abbotto et *coll.*¹⁵⁷ et nous avons testé plusieurs conditions d'élimination en milieu acide pour obtenir le produit désiré. Les produits bruts obtenus après avoir rendu le milieu réactionnel alcalin et avoir réalisé une extraction au dichlorométhane, sont étudiés par spectroscopie infra-rouge afin de détecter la présence de groupements cyanos ou carbonyles.

La difficulté majeure de cette première étape est d'éviter l'oxydation des positions pseudo-*méso* après l'élimination. Les $-\text{CH}_2$ formés entre deux pyridines sont très sensibles à l'oxydation. Le produit L^{13}H_4 formé s'oxyde rapidement en solution aérée en monocétone ($\text{L}^{13}(\text{O})\text{H}_2$) et dicétone $\text{L}(\text{O})_2$. Newkome et *coll.* ont éliminé le groupe $-\text{CN}$ du 1,1-bis(6-bromo-2-pyridyl)acétonitrile par action de l'acide chlorhydrique en solution dans l'éthanol au reflux pendant 8 heures.¹⁶⁰ Le dérivé hydrogéné est obtenu avec un rendement de 81% (Figure 68).

¹⁶⁰ Newkome, G.R. ; Joo, Y.J. ; Evans, D.W. ; Pappalardo, S. ; Fronczek, F.R., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 786.

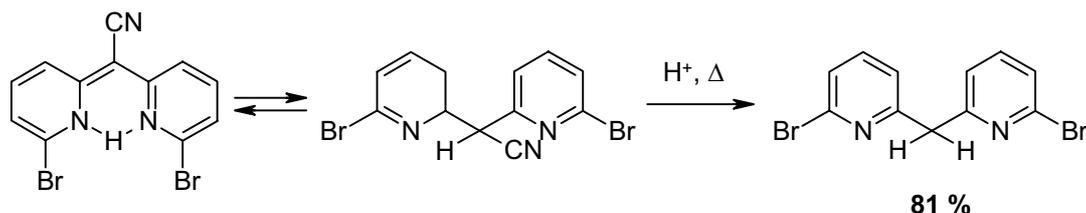


Figure 68 : Elimination des groupements -CN du 1,1-bis(6-bromo-2-pyridyl)acétonitrile par Newkome et coll.¹⁶⁰

Appliquée à $L^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$, cette méthode s'est avérée peu efficace, la bande de vibration $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ est toujours présente sur le spectre infra-rouge. L'utilisation d'acide chlorhydrique concentré ne permet pas non plus une conversion totale du macrocycle $L^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$ en $L^{13}\text{H}_4$.

Nous avons appliqué les conditions d'Abbotto et coll. pour l'élimination des cyanos de $L^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$. La bande de vibration $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ à 2180cm^{-1} disparaît complètement mais la réaction se poursuit jusqu'à l'oxydation en mono et dicétone, comme le montrent à la fois l'analyse par spectroscopie infra-rouge et le spectre de masse. Afin d'éviter cette oxydation, la réaction est réalisée en absence d'oxygène avec un temps de chauffage de deux heures. $L^{13}\text{H}_4$ est alors isolé avec un rendement de 68%. Comme le macrocycle dibenzylé $L^{13}(\text{Bz})_2\text{H}_2$, ce produit est assez instable en solution et à l'état solide et difficile à caractériser.

II.2.b Alkylation de $L^{13}\text{H}_4$

Trois halogénures ont été testés pour l'alkylation (Figure 69) : le bromure de benzyle, l'hexafluorophényle et le réactif de Sanger, la base employée étant l'hydrure de sodium. Quel que soit l'halogénure utilisé, nous n'avons pas isolé les produits attendus. Lors de l'addition de la base sur $L^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$, le volume d'hydrogène dégagé est en accord avec une double déprotonation, mais le milieu réactionnel se colore en vert foncé ce qui serait en accord avec une forme dianionique conjuguée.

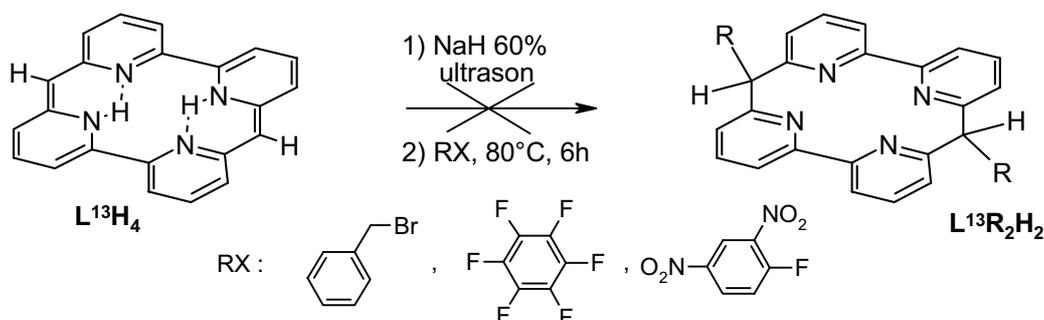


Figure 69 : Essais de substitution nucléophile par RX de $L^{13}\text{H}_4$

III - Synthèse par cyclisation intramoléculaire (Voie 3)

Nous avons cité précédemment les travaux de Hoffmann et *coll.* sur la substitution nucléophile du 2-phényl-2-pyridylacétonitrile par la 2-bromopyridine (Figure 67). Les travaux de cette équipe nous ont inspiré une nouvelle voie de synthèse du macrocycle **L**¹³ (Figure 60, voie 3).

III.1 - Cyclisation intramoléculaire

III.1.a Synthèse des bipyridines substituées (**25**)

Nous avons dans un premier temps synthétisé deux bipyridines substituées suivant le mode opératoire décrit par Newkome et *coll.* (Figure 70). Les produits **25a** et **25b** sont obtenus avec de bons rendements à partir de la dibromobipyridine **22** et du benzyl- **24a** ou pyridylacétonitrile **24b**. Le produit **25b** obtenu par réaction entre la dibromobipyridine **22** et le pyridylacétonitrile **24b** est isolé sous la forme tautomère conjuguée.

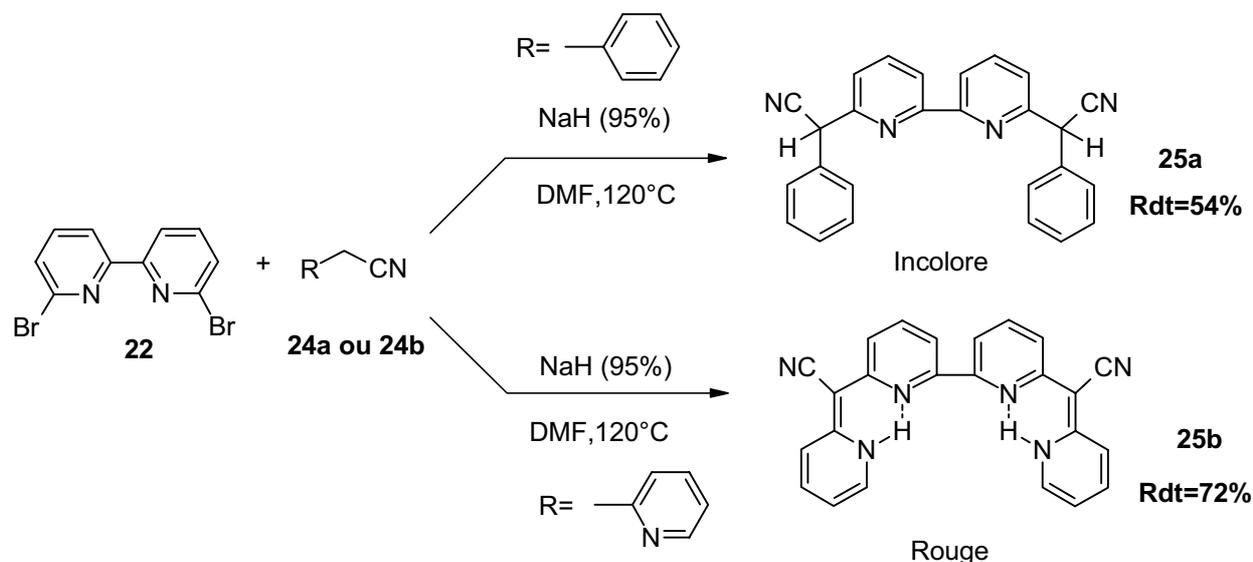


Figure 70 : Synthèse de **25a** et **25b**

III.1.b Synthèse des produits de type **26**

L'ajout d'une base telle que NaNH_2 sur **25a** ou **25b** conduit à la formation d'un anion conjugué de couleur rouge probablement stabilisé par complexation du sodium (Figure 71).

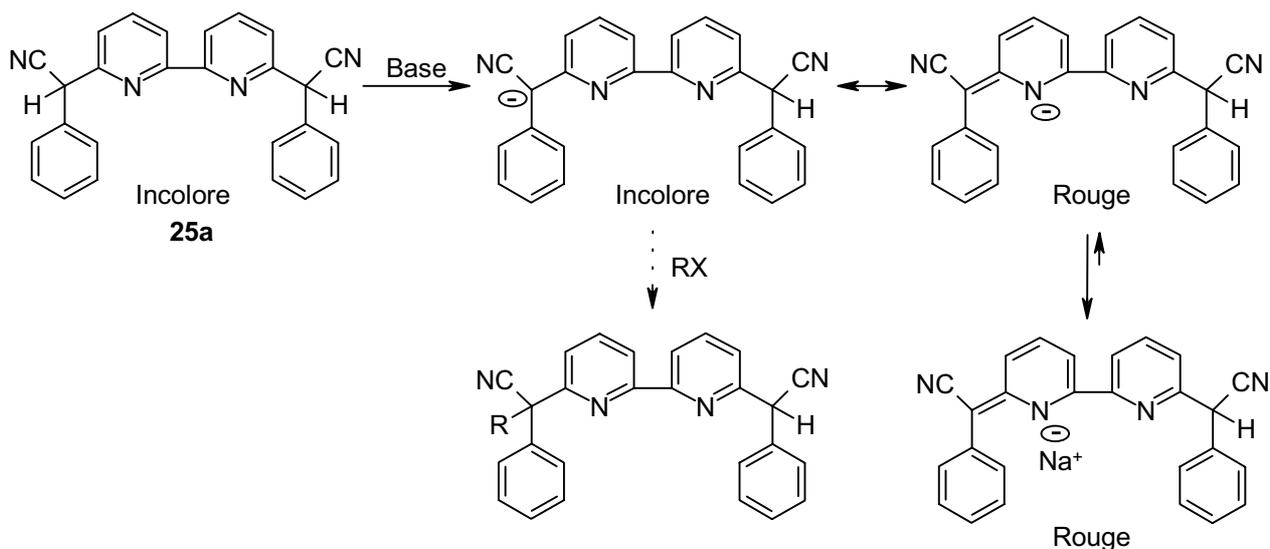


Figure 71 : Action d'une base sur 25a

Nous avons cherché des conditions opératoires qui déplaceraient l'équilibre vers l'espèce anionique non conjuguée afin réaliser le couplage de **25a** ou **25b** avec un électrophile. En faisant réagir un excès de 2,6-dibromopyridine **14** (5 équivalents) sur **25a** pendant 3 jours à 120°C, nous avons isolé **26a**, après purification sur colonne d'alumine, avec un rendement de 48% (Figure 72).

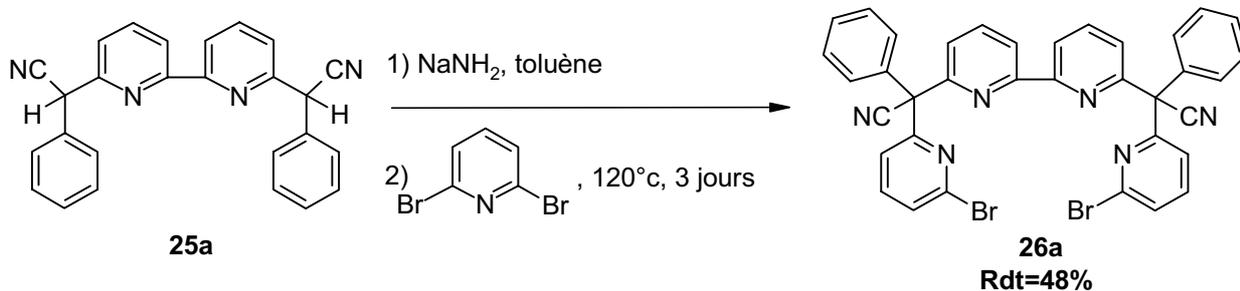


Figure 72 : Synthèse de 26a

III.1.c Cyclisation intramoléculaire

Il existe plusieurs méthodes de couplage de bromopyridine.¹⁶¹ Très récemment, Lin et *coll.* ont rapporté l'étude de divers homocouplages en présence d'un catalyseur de type Ullman modifié.¹⁶² L'utilisation de NiCl₂(PPh₃)₂/PPh₃/Zn/NaH/Toluène permet de synthétiser la 2,2'-bipyridine à partir de la 2-bromopyridine avec un rendement de 95%. Ce couplage performant sera testé pour synthétiser **26a** et il suffira d'éliminer les cyanos pour accéder à un nouveau ligand L¹³P₂H₂ analogue de la TPP (Figure 73).

¹⁶¹ Bolm, C. ; Ewald, M. ; Felder, M. ; Schlingloff, G., *Chem. Ber.*, **1992**, 125, 1169.

¹⁶² Lin, G.-Q. ; Hong, R., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 2877.

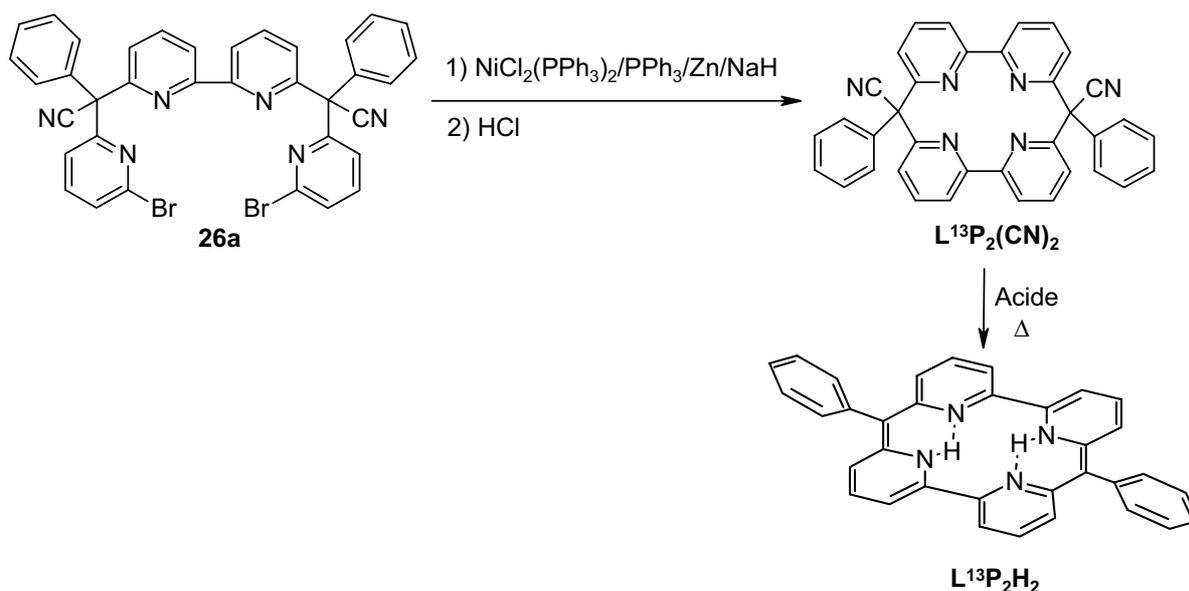


Figure 73 : Cyclisation intramoléculaire envisagée

III.2 - Cyclisation intermoléculaire

Nous avons testé différentes conditions pour réaliser le couplage entre les molécules **25a** ou **25b** et la dibromobipyridine **22** en faisant varier la nature de la base (NaH , $\text{LiH} + \text{TMEDA}$, NaNH_2) et du solvant (dioxane, toluène, DMF) (Figure 74). Dans tous les cas, nous n'avons pas pu obtenir de cyclisation ni de produits monosubstitués que ce soit avec le dérivé α -phényle ou α -pyridyle. Comme nous venons de le voir, les équilibres entre chaque espèce dianionique sont déplacés vers les formes conjuguées vraisemblablement moins réactives. L'addition de molécules capables de piéger les cations Li^+ ou Na^+ , comme l'éther couronne [18-6] ou le TMEDA, n'a pas permis de déplacer les équilibres vers les formes non-conjuguées.

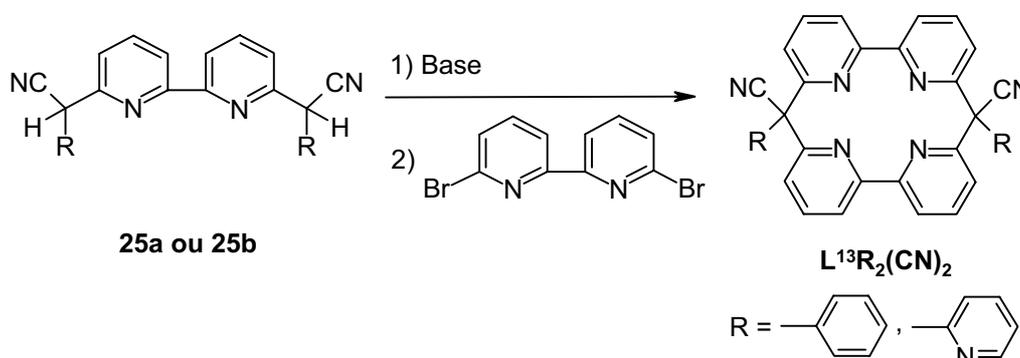


Figure 74 : Couplage intermoléculaire

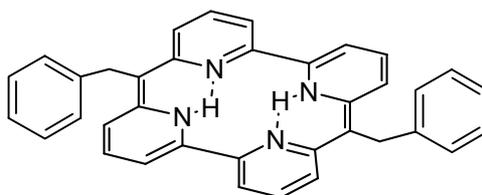
L'utilisation d'un excès de dibromopyridine **14** et un temps de réaction plus long ont permis de réaliser la substitution de la bipyridine α -phénylée **25a**. Malheureusement, ces conditions seront

difficilement utilisables pour la cyclisation intramoléculaire sous haute dilution en présence d'un excès de dibromobipyridine **22**.

IV - Conclusion

Plusieurs voies de synthèse ont été testées pour accéder à ces ligands de deuxième génération de L^{13} . La voie de synthèse utilisant la cyclisation intramoléculaire par couplage de type aryle-aryle semble être la plus prometteuse. Si cette cyclisation s'avère possible, cette voie de synthèse doit être généralisable. Il sera alors possible d'introduire différents groupes phényles fonctionnalisés (nitrophényles, fluorophényles, aminophényles, ...) en modifiant simplement le produit de départ.

Nous avons synthétisé un nouvel analogue de porphyrine, le ligand $L^{13}(\text{Bz})_2\text{H}_2$ (Figure 75). Les essais de complexation de métaux de transition devront être poursuivis.



$L^{13}(\text{Bz})_2\text{H}_2$

Figure 75 : Nouvel analogue de porphyrine

CONCLUSION

CONCLUSION

Notre travail a consisté à développer de nouveaux complexes à ligands macrocycliques azotés pour la catalyse d'oxydation d'hydrocarbures.

La première partie de cette étude a porté sur l'activité catalytique d'un complexe macrocyclique binucléaire de fer à pont μ -hydroxo $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$ modèle du site actif de la Méthane Monooxygénase. L'oxydation du cyclohexane par TBHP en présence de ce complexe se fait avec de bons rendements et, de plus, il est capable d'oxyder avec une bonne sélectivité le cyclohexane en cyclohexanol lorsque l'oxydant est additionné de manière contrôlée. Une étude mécanistique nous a permis, d'une part, de montrer que l'espèce oxydante était le radical $t\text{BuO}^\bullet$ produit de la rupture homolytique de la liaison O-O d'espèces $\text{Fe-OO}t\text{Bu}$ et, d'autre part, de proposer un mécanisme purement radicalaire O_2 lorsque TBHP est en excès, alors qu'une espèce métallique Fe-O^\bullet intervient lorsque l'oxydant est limitant. Ces mécanismes sont en accord avec ceux rapportés par Que, Ingold et *coll.* avec un complexe de fer (III). Avec H_2O_2 , une sélectivité de 80% pour la formation du cyclohexanol a été observée lorsque l'oxydant est additionné de manière contrôlée. Les époxydations préliminaires du *trans*-stilbène par H_2O_2 dans des conditions préparatives sont prometteuses puisque des rendements en époxyde proches de 30% ont été obtenus. A la lumière des résultats publiés très récemment par Jacobsen et *coll.* pour les époxydations d'alcènes linéaires avec un système analogue, il sera intéressant d'essayer d'optimiser nos conditions réactionnelles.

Nous avons par la suite tenté de développer de nouveaux catalyseurs dont les structures possèdent des analogies structurales avec les Salens ou les porphyrines.

Nous avons développé une synthèse rapide d'un ligand macrocyclique bis-pyridine bis-amide L^{12}H_2 , analogue des macrocycles synthétisés par Moberg et *coll.* Nous avons montré que ce ligand qui présente des caractéristiques structurales à la fois des ligands polypyridiniques et des ligands tétraamides de Collins et *coll.*, pouvait complexer le manganèse (III) sous forme dianionique, le complexe $[\text{Mn}^{\text{III}}\text{L}^{12}]\text{Cl}$ ayant été synthétisé et caractérisé. La deuxième étape de ce projet va être d'étudier la réactivité de ce complexe, avec une attention particulière portée sur les époxydations d'alcènes.

CONCLUSION

Nous avons également synthétisé et étudié l'activité catalytique de nouveaux complexes de manganèse (III) analogues des métalloporphyrines. Le ligand macrocyclique $L^{13}(CN)_2H_2$ tétradentate bis-bipyridine complexe le manganèse sous forme dianionique, les complexes obtenus possédant des analogies structurales remarquables avec les métalloporphyrines comme l'a révélé une étude par diffraction des rayons X de $[Mn^{III}L^{13}(CN)_2](H_2O)_2(OTf)$. L'oxydation sélective du cyclohexène en époxyde par *m*-CPBA montre que ce complexe est capable comme les métalloporphyrines, de transférer sélectivement un atome d'oxygène d'un donneur à un substrat. La stabilité de ces catalyseurs étant faible, nous avons tenté d'améliorer la réactivité en synthétisant une nouvelle génération de ligands L^{13} . Notre objectif était d'introduire des groupements encombrants électroattracteurs sur les positions pseudo-*méso*, comme par exemple des pentafluorophényles. Les différentes voies de synthèse testées n'ont pas permis, pour l'instant, d'accéder aux ligands ciblés. Néanmoins, une synthèse passant par une cyclisation intramoléculaire paraît prometteuse. Si la cyclisation intramoléculaire est réalisable, il devrait être possible de synthétiser des macrocycles portant des groupements phényles avec des substituants variés qui nous donneront accès à une nouvelle génération de catalyseurs d'oxydation.

PARTIE EXPERIMENTALE

- I - Appareillages et techniques utilisés p129**
- II - Activite catalytique d'un complexe binucléaire de fer (II) modèle du site actif de la Méthane Monooxygénase p131**
- III - Synthèse d'un complexe de manganèse (III) à ligand macrocyclique tétradentate azoté bis-pyridine bis-amide p133**
- IV - Synthèse et activité catalytique d'un analogue de métalloporphyrine..... p143**
- V - Vers la synthèse de nouveaux analogues de porphyrine p146**
- VI - Conditions opératoires des tests d'oxydation p151**

I - Appareillages et techniques utilisés

↳ Solvants et réactifs.

Les produits commerciaux employés proviennent pour la plupart des sociétés Aldrich, Acros et Lancaster et sont utilisés sans purification préalable sauf mention spéciale dans le mode opératoire. Les solvants de synthèse sont séchés et distillés avant utilisation selon les procédés classiques : l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane (THF) et le DME sur sodium/benzophénone, le méthanol sur magnésium, l'acétonitrile et le dichlorométhane sur CaH₂. Le diméthylformamide (DMF) anhydre provient de chez SDS. Les solvants d'élution commerciaux sont utilisés sans autre purification (SDS, pur pour synthèse) exceptés l'éther diéthylique et l'éther de pétrole (distillés).

↳ Résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton (RMN ¹H) et du carbone (RMN ¹³C) ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker AC200 (200 MHz pour le proton et 50 MHz pour le carbone) et Bruker AC250 (250 MHz pour le proton et 62,5 MHz pour le carbone). La nature des solvants deutérés utilisés est précisée pour chaque produit et les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS, $\delta = 0$ ppm). Les abréviations employées pour définir les divers systèmes sont : s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, dd pour doublet dédoublé, td pour triplet dédoublé et m pour multiplet ou massif complexe.

↳ Points de Fusion

Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un appareil électrothermique digital.

↳ Analyses centésimales

Les analyses centésimales des produits ont été réalisées au Service Central d'Analyse du C.N.R.S. à Vernaison.

↳ Spectrométrie de Masse

Les spectres de masse ont été réalisés par le Centre d'Etude Structurale et d'Analyse des Molécules Organiques (CESAMO) à Bordeaux sur un appareil VG Autospec-Q. Les analyses par impact électronique ($E = 70$ eV) et LSIMS⁺ ($E = 35$ eV) ont été effectués sur un spectromètre VG Autospec-Q en utilisant l'alcool m-nitrobenzylique (NBA) comme matrice.

↳ ***Chromatographie sur couche mince et sur colonne***

Les chromatographies analytiques sur plaques (CCM) ont été réalisées sur plaque de silice Merck 60F254 ou plaque d'alumine Merck 150f254 (neutre de type T).

Les chromatographies sur colonnes ont été réalisées sur gel de silice SDS 60 (granulométrie 60-200 microns) ou d'alumine Aldrich activée neutre (150 mesh). Les conditions d'élution sont précisées dans chaque cas.

↳ ***Infrarouge***

Les spectres IR ont été enregistrés à partir de pastilles de KBr sur un spectromètre à transformée de Fourier Perkin-Elmer Paragon 1000.

↳ ***Spectrométrie d'absorption électronique***

Les spectres UV-Visible ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Hewlett Packard 8453 et un spectrophotomètre Hitachi U-3300.

↳ ***Chromatographie en Phase Gazeuse***

La Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG) a été réalisée sur des appareils Varian 3400 CX et Varian 3800 équipés de colonne capillaire de type DB-Wax (L = 30 m ; I.D. = 0,25 mm ; Film = 0,25 µm). Le gaz vecteur utilisé est l'azote. Les produits sont détectés en sortie de colonne par un détecteur à ionisation de flamme connecté à un intégrateur.

↳ ***Susceptibilité magnétique***

Les mesures de susceptibilité magnétique ont été réalisées dans le laboratoire de C. Mathonnière (ICMCB, Bordeaux) grâce à un magnétomètre à SQUID MPMS-55 de Quantum Design.

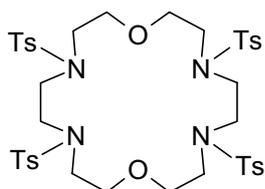
↳ ***Résolution de la structure cristallographique***

La structure cristallographique a été résolue par A. Dautant à l'UBS (Bordeaux I). Les principales données techniques et structurales sont présentées en annexe de la partie expérimentale.

II - Activite catalytique d'un complexe binucléaire de fer (II) modèle du site actif de la Méthane Monooxygénase

II.1 - Synthèse du ligand :

↳ 1,4,10,13-tétratosyl-1,4,10,13-tétraaza-7,16-dioxacyclooctadécane 1



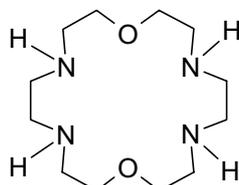
Dans du DMF sec (70 mL), on mélange du 1,5-dichloro-3-oxapentane (25 g ; 0,175 mole), du 1,4-ditosyléthylènediamine (64,01 g ; 0,174 mole) et du carbonate de potassium (34,66 g). Le milieu est porté à reflux du DMF pendant 5 heures. De l'eau glacée (350 mL) est versée dans le milieu, puis on

filtre. Le solide obtenu est repris dans de l'acétone froide (450 mL) et on filtre à nouveau. On obtient, après recristallisation dans du DMF, une poudre blanche (30,48 g).

Rdt : 90 %.

*RMN*¹*H* (*CD*₃*COCD*₃) : 7,72 (d, 8H) ; 7,30 (d, 8H) ; 3,50 (t, 8H) ; 3,30 (s, 8H) ; 3,20 (t, 8H) ; 2,42 (s, 12H).

↳ 1,4,10,13-tétraaza-7,16-dioxacyclooctadécane 2



On place le macrocycle tosylé **1** (13,54 g ; 15 mmol) dans une solution d'HBr à 33% dans de l'acide acétique (37 mL). Le milieu est maintenu sous agitation pendant 24 heures à 80°C. On ajoute 50 mL d'acide bromhydrique dans CH₃CO₂H et on agite pendant 3 jours à 80°C. Le milieu est porté à 100°C

pendant 24 heures, puis à 120°C durant 24 heures. Après filtration et évaporation à sec, l'huile obtenue est reprise par de l'eau (50 mL), lavée avec du CHCl₃ (4 × 30 mL) puis évaporée à sec. Le bromhydrate du produit attendu est repris dans un minimum d'eau, et la solution aqueuse est saturée en soude, puis extraite plusieurs fois au CH₂Cl₂. La phase organique est séchée, le solvant évaporé et le solide obtenu recristallisé dans de l'éther. On obtient une poudre blanche (2,14 g).

Rdt : 62 %.

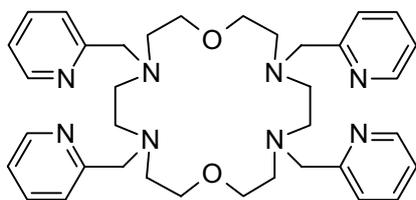
*RMN*¹*H* (*CD*₃*COCD*₃) : 3,54 (t, 8H) ; 2,75 (t, 8H) ; 2,73 (s, 8H) ; 2,33 (s, 4H).

F : 81 °C.

Partie Expérimentale

Activite catalytique d'un complexe binucléaire de fer (II) modèle du site actif de la méthane monoxygénase

↳ OPIC L¹



On porte une solution d'acétonitrile sec (80 mL) contenant le macrocycle 1,4,10,13-tétraaza-7,16-dioxacyclooctadécane **2** (2 g ; 7,6 mmol), du chlorhydrate de chlorure de picoline (6 g, 57,7 mmol) et du carbonate de potassium (9 g) au reflux pendant 15

heures. Le milieu réactionnel est filtré puis évaporé à sec. Le produit est purifié sur colonne d'alumine (éluant : chloroforme / méthanol : 99 / 1), puis recristallisé dans l'acétonitrile. On obtient des cristaux blanchâtres (2,3 g).

Rdt : 49 %.

RMN ¹H (CDCl₃) : 8,15 (d, 4H) ; 7,25 (td, 4H) ; 7,12 (d, 4H) ; 6,79 (td, 4H) ; 3,43 (s, 8H) ; 3,22 (t, 8H) ; 2,51 (s, 8H) ; 2,47 (t, 8H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 159,8 ; 148,5 ; 136,0 ; 122,5 ; 121,5 ; 69,6 ; 61,1 ; 53,5 ; 52,4.

F : 95-96 °C.

Masse EI m/z : 624 (M⁺), 532.

II.2 - Complexation

↳ [Fe^{II}₂(μ-OH)(OPIC)](BF₄)₃

On dissout le Fe(BF₄)₂.6H₂O (1,081 g ; 3,2 mmoles) dans du méthanol préalablement dégazé. Sous vive agitation, on canule dans cette solution de l'OPIC (1 g ; 1,6 mmoles) solubilisé dans du méthanol (10 mL) libre de O₂. Le milieu, devenu jaune pâle, est laissé à l'agitation pendant 90 minutes. On canule goutte à goutte de l'éther dégazé, puis on filtre. On obtient une poudre jaune pâle (1,4 g).

Rdt : 81 %.

Masse Ionisation Electrospray m/z : 927,2 ([{Fe^{II}₂(μ-OH)(OPIC)}(BF₄)₂]⁺).

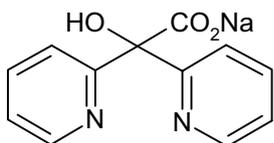
Analyse élémentaire : Calculs pour C₃₈H₅₉N₈F₁₂Fe₂O₆B₃.2CH₃OH..H₂O : C, 41,65 ; H, 5,38 ; N, 10,22 ; Fe, 10,19 ; B, 2,96. Résultats : C, 41,73 ; H, 5,21 ; N, 10,60 ; Fe, 9,51 ; B, 3,22.

UV-Visible (MeCN) λ (nm), [ε (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 365 [1230].

III - Synthèse d'un complexe de manganèse (III) à ligand macrocyclique tétradentate azoté bis-pyridine bis-amide

III.1 - Synthèse des ligands

↳ 2,2'-Pyridilate de sodium 4 ¹³⁵



La 2,2'-pyridil 3 (6 g ; 28,3 mmol) est ajoutée sous courant d'argon à une solution de méthanolate de sodium (1 g de Na soit 143,5 mmol dans 60 mL de méthanol anhydre). Le mélange réactionnel est chauffé 2h à 80°C puis

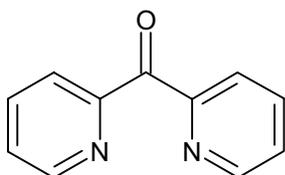
après retour à température ambiante, placé une nuit à -18°C. Le produit attendu précipite et est récupéré par filtration. Le filtrat est concentré puis placé à -18°C entraînant la précipitation. Ces opérations sont plusieurs fois. On obtient 6,41 g d'un solide beige.

Rdt : 90 %.

RMN ¹H (D₂O) : 5,96 (s, 1H, -OH) ; 7,40 (td, 2H, 5-pyridyl) ; 7,57 (dd, 2H, 3-pyridyl) ; 7,90 (td, 2H, 4-pyridyl) ; 8,52 (dd, 2H, 6-pyridyl).

RMN ¹³C (D₂O) : 69,2 (HO-C-CO₂Na) ; 115,0 (C₅-pyridyl) ; 116,6 (C₃-pyridyl) ; 131,4 (C₄-pyridyl) ; 141,5 (C₆-pyridyl) ; 152,9 (C₂-pyridyl) ; 176,2 (-CO₂Na).

↳ 1,1-bis(2-pyridinyl)-1-méthanone 5 ¹³⁶



Le 2,2'-pyridilate de sodium 4 (26,4 g ; 0,1 mole) est ajouté à l'acide acétique glacial (161 mL). Le mélange réactionnel est agité jusqu'à la fin du dégagement gazeux. De l'eau (161 mL) est alors additionnée et

lorsqu'il n'y a plus de dégagement gazeux, l'oxydant (NH₄)₂Ce(NO₂)₆ (87 g ; 1,5 éq.) est ajouté puis le milieu réactionnel est chauffé à 80°C. L'avancement de la réaction est suivi par CCM de silice (éluant : dichlorométhane / méthanol 1%). Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est neutralisé avec du carbonate de sodium solide puis filtré sur Celite. On réalise sur le filtrat une extraction au chloroforme, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄ et évaporée. Le produit brut est purifié par distillation sous pression réduite. On obtient 13,5 g d'un solide jaune clair.

Rdt : 70 %.

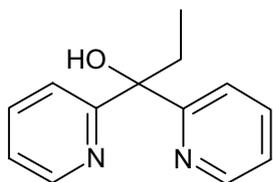
RMN ¹H (CDCl₃) : 7,43 (td, 2H, 5-pyridyl) ; 7,85 (td, 2H, 4-pyridyl) ; 8,05 (dd, 2H, 3-pyridyl) ; 8,70 (dd, 2H, 6-pyridyl).

Partie Expérimentale

Synthèse d'un complexe de manganèse (III) à ligand macrocyclique tétradentate azoté bis-pyridine bis-amide

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 125,3 (C_5 -pyridyl) ; 126,4 (C_3 -pyridyl) ; 136,8 (C_4 -pyridyl) ; 149,1 (C_6 -pyridyl) ; 154,2 (C_2 -pyridyl) ; 194,0 ($\text{C}=\text{O}$).

↳ 1,1-bis(2-pyridinyl)-1-propanol 6 ¹³²



Une solution de bromure d'éthyle (20 g ; 0,18 mol) dans l'éther diéthylique anhydre (60 mL) est additionnée goutte à goutte sur du magnésium (6,5 g ; 1,5 éq. / EtBr). Après 1h de chauffage au reflux, l'organomagnésien obtenu est canulé sous argon dans un nouveau ballon. La 1,1-bis(2-pyridyl)-1-

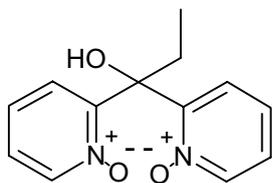
méthanone **5** (16,6 g ; 90,2 mmol) en solution dans l'éther diéthylique anhydre (300 mL) est additionnée lentement. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 4h, puis neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium (400 mL). Après décantation, extraction à l'éther diéthylique, lavage à l'eau et séchage sur MgSO_4 , le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle / éther de pétrole : 20 / 80). On obtient 12,35 g d'un solide incolore.

Rdt : 64 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,74 (t, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 2,25 (q, 2H, $-\text{CH}_2-$) ; 6,40 (s, 1H, $-\text{OH}$) ; 7,05 (td, 2H, 5-pyridyl) ; 7,58 (td, 2H, 4-pyridyl) ; 7,77 (dd, 2H, 3-pyridyl) ; 8,41 (dd, 2H, 6-pyridyl).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 7,9 ($-\text{CH}_3$) ; 34,6 ($-\text{CH}_2-$) ; 77,1 ($\text{HO}-\underline{\text{C}}-\text{Et}$) ; 121,0 (C_5 -pyridyl) ; 121,9 (C_3 -pyridyl) ; 136,6 (C_4 -pyridyl) ; 147,5 (C_6 -pyridyl) ; 163,5 (C_2 -pyridyl).

↳ $\text{N,N}'$ -dioxyde-1,1-bis(2-pyridinyl)-1-propanol 7 ¹³²



Dans une solution de 1,1-bis(2-pyridyl)-1-propanol **6** (21 g ; 98,1 mmol) dans du dichlorométhane (300 mL) sont additionnés lentement 2,5 équivalents d'acide *m*-chloroperbenzoïque (245 mmol ; *m*-CPBA 77%). La réaction, sous agitation à température ambiante, est suivie par CCM sur

alumine (éluant : dichlorométhane / méthanol 5%). Après environ une semaine, du dichlorométhane (250 mL) est additionné suivi par un barbotage de $\text{NH}_3(\text{g})$ dans le milieu réactionnel. Le sel d'ammonium formé est éliminé par filtration, le filtrat séché sur MgSO_4 et le solvant évaporé. On obtient 21,7 g d'une poudre orange.

Rdt : 90 %.

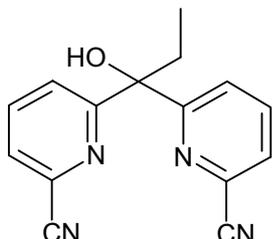
RMN ^1H (CDCl_3) : 0,81 (t, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 2,63 (q, 2H, $-\text{CH}_2-$) ; 7,12 (td, 2H, 5-pyridyl) ; 7,34 (td, 2H, 4-pyridyl) ; 7,92 (m, 4H, 3- et 6-pyridyl) ; 8,48 (s, 1H, $-\text{OH}$).

Partie Expérimentale

Synthèse d'un complexe de manganèse (III) à ligand macrocyclique tétradentate azoté bis-pyridine bis-amide

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 7,7 (-CH₃) ; 25,9 (-CH₂-) ; 75,9 (HO-C-Et) ; 124,5 (C₅-pyridyl) ; 126,6 (C₃-pyridyl) ; 127,0 (C₄-pyridyl) ; 139,7 (C₆-pyridyl) ; 151,6 (C₂-pyridyl).

↳ 1,1-bis(6-cyano-2-pyridinyl)-1-propanol 8 ¹³²



Dans du dichlorométhane (18 mL) anhydre sont mélangés le *N,N'*-dioxycyclohexane-1,1-bis(2-pyridyl)-1-propanol **7** (5 g, 20 mmol), le chlorure de *N,N'*-diméthylcarbamoyl (3,72 mL, 2 eq./*N*-oxyde) et le triméthylsilyl cyanide (6,5 mL, 2,4 eq./*N*-oxyde). La réaction est suivie par CCM sur silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 5%). Après trente jours d'agitation à

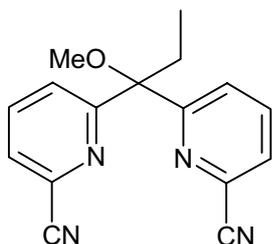
température ambiante, le produit de départ est entièrement consommé, la réaction est terminée par l'addition d'eau salée saturée (10 mL). Lorsque le dégagement gazeux est terminé, le milieu réactionnel est décanté, la phase aqueuse extraite au dichlorométhane, puis les phases organiques sont récupérées, séchées et le solvant évaporé. Les cristaux de 1,1-bis(6-cyano-2-pyridyl)-1-((triméthylsilyl)oxy)-1-propanol obtenus sont désilylés par dissolution dans un mélange méthanol / HCl(g) (200 mL) obtenu par barbotage de HCl dans du méthanol anhydre pendant quelques minutes. Le milieu réactionnel est agité pendant 20 mn puis le méthanol est évaporé et une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est additionnée (100 mL). La phase aqueuse obtenue est extraite au dichlorométhane et après séchage et évaporation, on récupère 4,9 g d'un produit brut marron. Le produit pur (526 mg) est obtenu par chromatographie sur colonne de silice (éluants : acétate d'éthyle / éther de pétrole : 30 / 70).

Rdt : 10 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,75 (t, 3H, -CH₃) ; 2,31 (q, 2H, -CH₂-) ; 5,78 (s, 1H, -OH) ; 7,57 (dd, 2H, 5-pyridyl) ; 7,83 (t, 2H, 4-pyridyl) ; 8,13 (dd, 2H, 3-pyridyl).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 7,5 (-CH₃) ; 34,9 (-CH₂-) ; 78,6 (HO-C-Et) ; 116,9 (-C≡N) ; 124,9 (C₃-pyridyl) ; 127,0 (C₄-pyridyl) ; 131,4 (C₂-pyridyl) ; 137,9 (C₅-pyridyl) ; 164,3 (C₆-pyridyl).

↳ 1,1-bis(6-cyano-2-pyridinyl)-1-méthoxypropane 9 ¹³²



Dans une suspension de NaH (60% dans l'huile, 672 mg ; 16,8 mmol) dans du DME anhydre (10 mL) est additionnée goutte à goutte une solution de 1,1-bis(6-cyano-2-pyridyl)-1-propanol **8** (2,7 g ; 10,23 mmol) dans du DME anhydre (30 mL) sous courant d'azote à température ambiante.

Partie Expérimentale

Synthèse d'un complexe de manganèse (III) à ligand macrocyclique tétradentate azoté bis-pyridine bis-amide

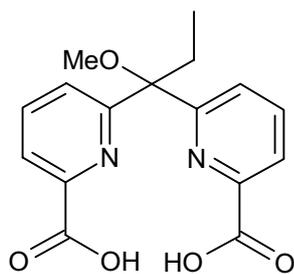
Quelques gouttes d'iodure de méthyle sont additionnées afin d'initier la formation de l'alcoolate et lorsque le dégagement gazeux est terminé, l'agitation est maintenue 1h. Le reste d'iodure de méthyle est alors additionné (0,7 ml au total, 1,1 éq. / alcool) et le mélange réactionnel est agité pendant 5h. Après évaporation du solvant, le produit pur est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 30 / 70).

Rdt : 70 %.

*RMN*¹*H* (*CDCl*₃) : 0,86 (t, 3H, -CH₃) ; 2,62 (q, 2H, -CH₂-) ; 3,19 (s, 3H, -OCH₃) ; 7,63 (m, 2H, 5-pyridyl) ; 7,76 (m, 4H, 3- et 4-pyridyl).

*RMN*¹³*C* (*CDCl*₃) : 6,8 (-CH₃) ; 25,0 (-CH₂-) ; 50,7 (OCH₃) ; 85,1 (HO-C-Et) ; 116,8 (-C≡N) ; 125,5 (C₃-pyridyl) ; 127,1 (C₅-pyridyl) ; 134,5 (C₆-pyridyl) ; 137,3 (C₅-pyridyl) ; 164,3 (C₂-pyridyl).

↳ 1,1-bis(6-carboxy-2-pyridyl)-1-méthoxypropane L⁴H₂¹³²



Le 1,1-bis(6-cyano-2-pyridyl)-1-méthoxypropane **9** (2,5 g ; 9 mmol) et la potasse (5 g ; 10 éq.) sont dissous dans un mélange éthanol/eau (6/1 ; 50 mL) et chauffés 3 jours à 80°C. Après refroidissement, le mélange réactionnel est neutralisé à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 2 M jusqu'à pH = 5. Après évaporation à sec du brut réactionnel, 20 mL d'éthanol absolu sont ajoutés, les sels précipités sont alors filtrés. Le filtrat est concentré de moitié par évaporation et placé à 4°C. Le produit pur précipite. Le filtrat est évaporé, dissous dans un minimum d'éthanol absolu et placé à 4°C. Cette procédure est reproduite jusqu'à la fin de la précipitation. On récupère 853 mg de poudre blanche.

Rdt : 30 %.

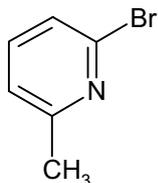
*RMN*¹*H* (*D*₂*O*) : 0,73 (t, 3H, -CH₃) ; 2,75 (q, 2H, -CH₂-) ; 3,32 (s, 3H, -OCH₃) ; 7,87 (d, 2H, 5-pyridyl) ; 8,06 (d, 2H, 3-pyridyl) ; 8,21 (t, 2H, 4-pyridyl).

*RMN*¹³*C* (*D*₂*O*) : 7,1 (-CH₃) ; 28,1 (-CH₂-) ; 51,9 (-OCH₃) ; 85,1 (HO-C-Et) ; 125,1 (C₅-pyridyl) ; 143,3 (C₃-pyridyl) ; 149,9 (C₄-pyridyl) ; 158,9 (C₂-pyridyl) ; 168,9 (C₆-pyridyl) ; 186,62 (-COOH).

Partie Expérimentale

Synthèse d'un complexe de manganèse (III) à ligand macrocyclique tétradentate azoté bis-pyridine bis-amide

↳ 2-bromo-6-méthylpyridine 10 ¹⁶³



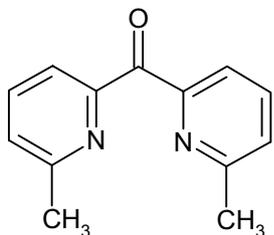
La 2-amino-6-méthylpyridine (35,6 g ; 0,33 mole) et l'acide bromhydrique à 48% (165 mL) sont placés à -10°C (bain de saumure). Le dibrome (50 mL) est ajouté goutte à goutte en veillant à ce que la température n'excède pas 0°C dans le mélange réactionnel. Une solution aqueuse de nitrite de sodium (57,6 g dans 83 mL d'eau) est ensuite additionnée lentement de façon à maintenir la température inférieure à 0°C. Finalement une solution de soude (125,6 g dans 125 mL d'eau) est ajoutée goutte à goutte, la température restant inférieure à 5°C. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est extrait plusieurs fois à l'éther diéthylique puis la phase étherée est séchée et évaporée. Le produit est purifié par distillation sous vide (102°C sous 20 mmHg) pour donner 47 g de 2-bromo-6-méthylpyridine.

Rdt : 83 %.

RMN ¹H (CDCl₃) : 2,82 (s, 3H, -CH₃) ; 7,38 (d, 1H, 3-pyridyl) ; 7,51 (d, 1, 5-pyridyl) ; 7,73 (t, 1H, 4-pyridyl).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 10,6 (-CH₃) ; 122,2 (C₅-pyridyl) ; 125,1 (C₄-pyridyl) ; 138,7 (C₃-pyridyl) ; 141,3 (C₂-pyridyl) ; 159,9 (C₆-pyridyl).

↳ 1,1-bis(6-méthyl-2-pyridyl)-1-méthanone 11 ¹³⁷



Une solution de 2-bromo-6-méthylpyridine **10** (10 g ; 58 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (100 mL) est placée à -78°C. Du n-butyl lithium (25,5 mL, 2,5 M en solution dans l'hexane) est additionné goutte à goutte, l'agitation du mélange réactionnel est maintenue pendant 2h. Une solution de chloroformate d'isopropyle (0,6 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (30 mL) est alors additionnée. Après 2h, le mélange est ramené à température ambiante et hydrolysé à l'eau (100 mL). Après extraction de la phase aqueuse à l'éther diéthylique, lavage à l'eau et séchage des phases organiques, le solvant est éliminé par évaporation puis le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane). On récupère 8 g de produit blanc cristallin.

Rdt : 65 %.

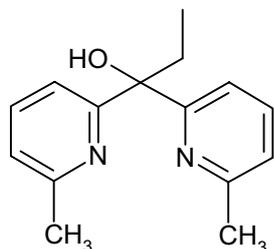
RMN ¹H (CDCl₃) : 2,65 (s, 6H, -CH₃) ; 7,35 (dd, 2H, 5-pyridyl) ; 7,76 (t, 2H, 4-pyridyl) ; 7,91 (dd, 2H, 3-pyridyl).

¹⁶³ Adams, R. ; Miyano, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 3168.

Partie Expérimentale

Synthèse d'un complexe de manganèse (III) à ligand macrocyclique tétradentate azoté bis-pyridine bis-amide

↳ 1,1-bis(6-méthyl-2-pyridyl)propanol 12



Le composé **12** est obtenu suivant la même procédure que celle utilisée pour le composé **6**.

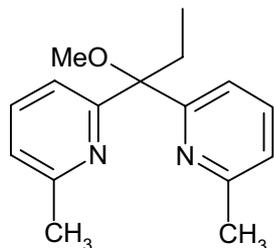
Rdt : 60 %.

*RMN*¹*H* (*CDCl*₃) : 0,81 (t, 3H, -CH₃) ; 2,42 (q, 2H, -CH₂-) ; 2,51 (s, 3H, CH₃-pyridyl) ; 6,66 (s, 1H, -OH) ; 7,05 (d, 2H, 5-pyridyl) ; 7,45 (t, 2H, 4-

pyridyl) ; 7,65 (d, 2H, 3-pyridyl).

*RMN*¹³*C* (*CDCl*₃) : 8,0 (-CH₃) ; 24,4 (-CH₃) ; 34,9 (-CH₂-) ; 78,1 (HO-C-Et) ; 117,9 (C₃-pyridyl) ; 121,1 (C₅-pyridyl) ; 136,7 (C₄-pyridyl) ; 156,7 (C₆-pyridyl) ; 162,9 (C₂-pyridyl).

↳ 1,1-bis(6-méthyl-2-pyridyl)-1-méthoxypropane 13



Le composé **13** est obtenu suivant la même procédure que celle utilisée pour le composé **9**.

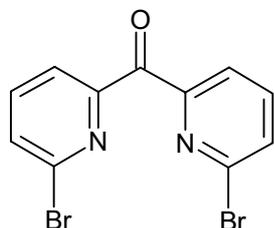
Rdt : 75 %.

*RMN*¹*H* (*CDCl*₃) : 0,69 (t, 3H, -CH₃) ; 2,49 (s, 3H, CH₃-pyridyl) ; 2,68 (q, 2H, -CH₂-) ; 3,14 (s, 3H, -OCH₃) ; 6,93 (d, 2H, 5-pyridyl) ; 7,33 (d, 2H, 3-

pyridyl) ; 7,49 (t, 2H, 4-pyridyl).

*RMN*¹³*C* (*CDCl*₃) : 8,1 (-CH₃) ; 25,2 (-CH₃) ; 34,8 (-CH₂-) ; 49,8 (OCH₃) ; 82,9 (HO-C-Et) ; 118,2 (C₃-pyridyl) ; 120,9 (C₅-pyridyl) ; 136,8 (C₄-pyridyl) ; 157,3 (C₆-pyridyl) ; 163,5 (C₂-pyridyl).

↳ 1,1-bis(6-bromo-2-pyridyl) méthanone 15¹³⁹



La 2,6-dibromopyridine **14** (2 g ; 8,45 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (100 mL) est placée à -78°C. Le n-butyl lithium (34 mL ; 2,5 M en solution dans l'hexane) sont additionnés goutte à goutte, l'agitation du mélange réactionnel est maintenue pendant 2h. Une solution de chloroformate d'isopropyle (0,6 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (30 mL) est alors additionnée. Après 2h, le mélange est ramené à température ambiante et hydrolysé à l'eau (100 mL). Après décantation, extraction de la phase aqueuse, lavage des phases organiques, séchage et évaporation du solvant, le produit est purifié par trituration dans l'éther diéthylique à chaud et recristallisation dans l'éthanol. On récupère 2,16 g de composé pur sous forme d'aiguilles beiges.

Rdt : 75 %.

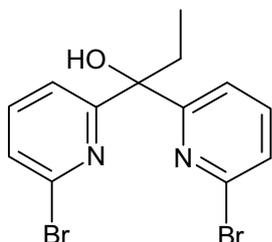
Partie Expérimentale

Synthèse d'un complexe de manganèse (III) à ligand macrocyclique tétradentate azoté bis-pyridine bis-amide

RMN^1H ($CDCl_3$) : 7,64 (dd, 2H, 5-pyridyl) ; 7,76 (dd, 2H, 4-pyridyl) ; 8,09 (dd, 2H, 3-pyridyl).

IR (KBr) en cm^{-1} : 1690 (C=O).

↳ 1,1-bis(6-bromo-2-pyridyl) propanol 16



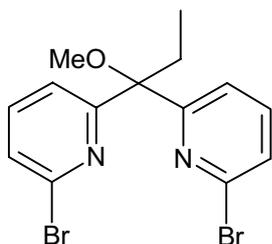
Le composé **16** est obtenu suivant la procédure décrite pour le composé **6**.

Rdt : 15 %.

RMN^1H ($CDCl_3$) : 0,94 (t, 3H, -CH₃) ; 2,36 (q, 2H, -CH₂-) ; 5,31 (s, 1H, -OH) ; 7,18 (d, 2H, 5-pyridyl) ; 7,28 (d, 2H, 3-pyridyl) ; 7,68 (d, 2H, 3-pyridyl).

$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$) : 4,8 (-CH₃) ; 35,9 (-CH₂-) ; 82,9 (HO-C-Et) ; 117,9 (C₃-pyridyl) ; 122,2 (C₅-pyridyl) ; 139,6 (C₄-pyridyl) ; 145,7 (C₆-pyridyl) ; 163,6 (C₂-pyridyl).

↳ 1,1-bis(6-bromo-2-pyridyl)-1-méthoxypropane 17



Le composé **17** est obtenu suivant la procédure décrite pour obtenir le composé **13**.

Rdt : 65 %.

RMN^1H ($CDCl_3$) : 0,96 (t, 3H, -CH₃) ; 2,34 (q, 2H, -CH₂-) ; 3,24 (s, 3H, OCH₃) ; 7,14 (d, 2H, 5-pyridyl) ; 7,32 (d, 2H, 3-pyridyl) ; 7,64 (d, 2H, 3-pyridyl).

$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$) : 5,1 (-CH₃) ; 36,1 (-CH₂-) ; 82,9 (HO-C-Et) ; 117,8 (C₃-pyridyl) ; 123,2 (C₅-pyridyl) ; 139,2 (C₄-pyridyl) ; 142,7 (C₆-pyridyl) ; 163,7 (C₂-pyridyl).

↳ 1,1-bis(6-carboxy-2-pyridyl)-1-méthoxypropane L⁴H₂

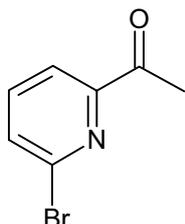
La 1,1-bis(6-bromo-2-pyridyl)-1-méthoxypropane **17** (3 g ; 9,5 mmol) mise en solution dans de l'éther anhydre (50 mL) est placée à -70°C. Le montage est dégazé sous rampe. Le *n*butyl lithium (1,1 éq., 2,5 M dans l'hexane) est additionné goutte à goutte. Après deux heures d'agitation, du CO₂(g) sec est mis à barboter dans le mélange réactionnel pendant 30 minutes. Sous agitation, on laisse le mélange revenir à température ambiante et 5 mL d'acide chlorhydrique à 35% sont ajoutés. L'eau de la phase aqueuse est évaporée et le solide obtenu est dissous dans le minimum de dichlorométhane puis placé à 4°C. Le précipité obtenu est filtré puis placé dans un dessiccateur pendant 12 heures.

Rdt : 56 %.

Partie Expérimentale

Synthèse d'un complexe de manganèse (III) à ligand macrocyclique tétradentate azoté bis-pyridine bis-amide

↳ 1-(6-bromo-2-pyridyl) éthanone 18 ^{139b}



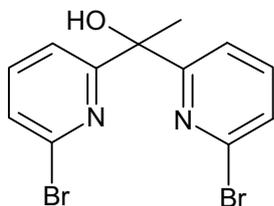
Une suspension de 2,6-dibromopyridine **14** (11,8 g ; 49,8 mmol) dans l'éther diéthylique anhydre (140 mL) est refroidie à -78°C sous balayage d'argon. On ajoute goutte à goutte 1,1 équivalents de butyl lithium (2,5 M dans l'hexane) et on laisse agiter 2 heures. La *N,N*-diméthylacétamide (4,7 g) est alors ajoutée lentement au milieu réactionnel. Le mélange résultant est agité pendant 14h toujours à -78°C puis, après retour à température ambiante, hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium (50 mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther et les phases organiques sont lavées à l'eau et séchées sur MgSO_4 puis le solvant est évaporé. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle / éther de pétrole : 10 / 90), on récupère 7,5 g de produit cristallin blanc.

Rdt : 75 %.

*RMN*¹*H* (CDCl_3) : 2,62 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 7,62 (m, 2H, 4- et 5-pyridyl) ; 7,95 (d, 1H, 3-pyridyl).

*RMN*¹³*C* (CDCl_3) : 25,8 (CH_3) ; 120,5 (C_5 -pyridyl) ; 131,8 (C_3 -pyridyl) ; 139,2 (C_4 -pyridyl) ; 141,3 (C_6 -pyridyl) ; 154,2 (C_2 -pyridyl) ; 198,3 ($\text{C}=\text{O}$).

↳ 1,1-bis(6-bromo-2-pyridyl)-1-éthanol 19



La 2,6-dibromopyridine **14** (11,84 g ; 33 mmol) est mise en suspension dans de l'éther diéthylique anhydre (100 mL) dans un tube Schlenk placé à -78°C . Le *n*butyl lithium (14,5 mL, 2,5 M dans l'hexane) est additionné goutte à goutte. L'agitation est maintenue 2h. Une solution de 1-(6-bromo-2-pyridyl)-1-éthanone (9,01 g ; mmol) en solution dans l'éther diéthylique anhydre (100 mL) est ajoutée goutte à goutte au mélange réactionnel. Après 14h à -78°C puis retour à température ambiante, une solution de chlorure d'ammonium (50 mL) permet d'hydrolyser le mélange. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique puis les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, séchées avec MgSO_4 , puis filtrées. Le solvant est évaporé. La purification est effectuée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle / éther de pétrole : 90 / 10), puis recristallisation à l'éther de pétrole. On obtient 10,32 g de cristaux blancs.

Rdt : 64 %.

*RMN*¹*H* (CDCl_3) : 1,87 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 6,66 (s, 1H, $-\text{OH}$) ; 7,81 (d, 2H, 5-pyridyl) ; 7,94 (d, 2H, 3-pyridyl) ; 8,22 (t, 2H, 4-pyridyl).

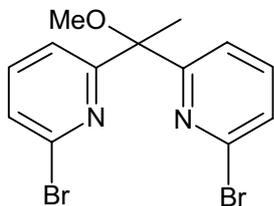
*RMN*¹³*C* (CDCl_3) : 32,1 ($-\text{CH}_3$) ; 80,9 ($\text{HO}-\underline{\text{C}}-\text{Et}$) ; 121,3 (C_3 -pyridyl) ; 125,5 (C_5 -pyridyl) ; 139,4

Partie Expérimentale

Synthèse d'un complexe de manganèse (III) à ligand macrocyclique tétradentate azoté bis-pyridine bis-amide

(C₄-pyridyl) ; 142,4 (C₆-pyridyl) ; 164,8 (C₂-pyridyl).

↳ 1,1-bis(6-bromo-2-pyridyl)-1-méthoxyéthane 20



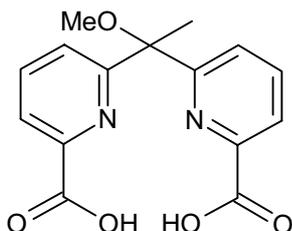
Le composé **20** est synthétisé suivant la méthode décrite pour isoler le composé **13**.

Rdt : 78 %.

*RMN*¹H (CDCl₃) : 1,84 (s, 3H, -CH₃) ; 3,24 (s, 3H, -OCH₃) ; 6,66 (s, 1H, -OH) ; 7,81 (d, 2H, 5-pyridyl) ; 7,94 (d, 2H, 3-pyridyl) ; 8,22 (d, 2H, 3-pyridyl).

*RMN*¹³C (CDCl₃) : 22,2 (-CH₃) ; 51,6 (-OCH₃) ; 82,9 (HO-C-Et) ; 120,6 (C₃-pyridyl) ; 127,4 (C₅-pyridyl) ; 139,0 (C₄-pyridyl) ; 143,5 (C₆-pyridyl) ; 163,8 (C₂-pyridyl).

↳ 1,1-bis(6-carboxy-2-pyridyl)-1-méthoxyéthane L¹¹H₂

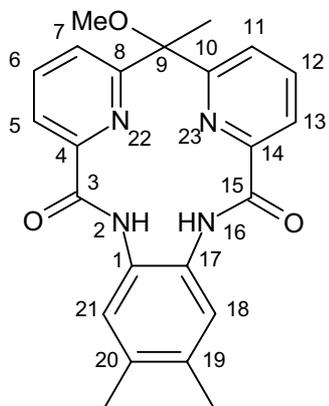


L¹¹H₂ est synthétisé suivant la méthode décrite pour isoler L⁴H₂ à partir du composé **20** (3,84 g ; 12,70 mmol) en solution dans de l'éther anhydre (50 mL).

Rdt : 45 %.

*RMN*¹H (D₂O) : 3,09 (s, 3H, -CH₃) ; 4,30 (s, 3H, -OCH₃) ; 8,90-9,03 (m, 6H, H-pyridyl).

↳ 3,15-dioxo-9-méthoxy-9,19,20-méthyl-1,4,5,6,7,8,10,11,12,13,14,17,18,19,20,21,22,23-octadecadehydro-2,16,22,23-tetraazatetracyclo[15.4.0.^{14,8}.1^{10,14}]tricosane L¹²H₂¹³⁴



A une solution de 1,1-bis(6-carboxy-2-pyridyl)-1-méthoxyéthane L¹¹H₂ (300 mg ; 1 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (10 mL ; stabilisé sur amylène) est additionné en deux fois sous courant d'argon à température ambiante du chlorure d'oxalyle (2 x 150 µL ; 3,50 mmol) et 2 gouttes de DMF anhydre. Après 20 heures d'agitation, le solvant et l'excès de chlorure d'oxalyle sont évaporés. Le chlorure d'acide **21** obtenu est utilisé sans purification supplémentaire. Une solution de triéthylamine (2 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (140 mL) est

placée dans un ballon sous courant d'azote. Deux solutions de 1,1-bis(6-chloroformyl-2-pyridyl)-1-méthoxyéthane (300 mg ; 0,89 mmol) et de 1,2-diamino-4,5-diméthylbenzène (1 éq. ; 0,89 mmol)

Partie Expérimentale

Synthèse d'un complexe de manganèse (III) à ligand macrocyclique tétradentate azoté bis-pyridine bis-amide

dans le dichlorométhane (38 mL chacune) sont additionnées simultanément via deux seringues sur une durée de 6 heures grâce à un pousse-seringue. Après addition, le milieu est agité à température ambiante pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est alors concentré, lavé à l'eau et séché sur MgSO₄. Le solvant est évaporé et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / acétate d'éthyle : 75/25).

Rdt : 30-40 %.

RMN ¹H (CDCl₃) : 2,03 (s, 3H, -CH₃) ; 2,29 (s, 6H, CH₃-pyridyl) ; 3,64 (s, 3H, -OCH₃) ; 7,79-8,02 (m, 8H, H-pyridyl) ; 10,7 (s, 2H, -NH).

Masse EI : 402 (M⁺).

IR (KBr) en cm⁻¹ : 1699 (C=O) ; 3260, 3340 (NH).

III.2 - Complexation :

↳ [Mn(L¹²)]Cl

Le ligand L¹²H₂ (50 mg ; 0,124 mmol), MnCl₂·4H₂O (16éq.) et la 2,4,6-collidine (170 µL), sont placés dans 20 mL de MeOH et chauffés à 50°C pendant 24 heures. Le milieu réactionnel se colore lentement en orange-marron. Après retour à température ambiante, le produit pur précipite.

Rdt : 49%.

Masse LSIMS m/z : 403 (L¹²H₂, 89) ; 455 ([MnL¹²]⁺, 100).

IR (KBr) en cm⁻¹ : 1600 (C=O).

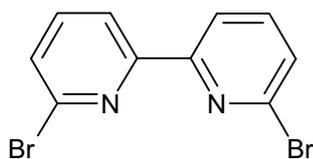
Analyse élémentaire : Calculs pour C₂₃H₂₂ClN₄Mn,0,1CHCl₃ : C, 55,24 ; H, 4,0 ; Cl, 9,06 ; N, 11,16 ; Mn, 10,96. Résultats : C, 54,71 ; H, 4,13 ; Cl, 9,42 ; N, 11,09 ; Mn, 10,84.

UV-Visible (DMF) λ (nm), [ε (L.mol⁻¹.cm⁻¹)] : 214 [12983] ; 317 [5864] ; 466 [1922].

IV - Synthèse et activité catalytique d'un analogue de métalloporphyrine

IV.1 - Synthèse du ligand

↳ 6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine 22



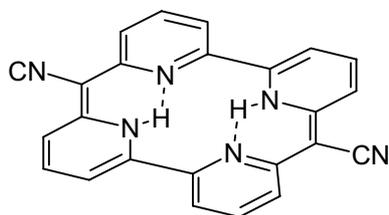
Une suspension de 2,6-dibromopyridine **14** (23,7 g ; 97 mmol) dans l'éther diéthylique anhydre (100 mL) est placée à -78°C sous balayage d'argon. Le *n*-butyl lithium (1,1 équivalent ; 2,5 M dans l'hexane) est alors additionné goutte à goutte en contrôlant la température du milieu réactionnel qui ne doit pas être supérieure à -45°C . Après 2h d'agitation, une solution dans l'éther diéthylique anhydre (100 mL) de POCl_3 fraîchement distillé (2,3 ml ; 0,6 éq.) est ajoutée lentement. Un précipité beige apparaît et le mélange réactionnel est agité 2h à -45°C puis ramené à température ambiante. Après addition d'eau (200 ml), le précipité est récupéré par filtration et repris dans le dichlorométhane. Le filtrat est décanté, les phases séparées et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur MgSO_4 et évaporées. Le produit pur est obtenu après chromatographie sur colonne de silice (éluant : toluène) avec dépôt solide. On obtient 8,24 g d'une poudre blanche cristalline et brillante.

Rdt : 54 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,52 (d, 2H) ; 7,68 (t, 2H) ; 8,39 (d, 2H).

F = 225°C F_{th} = 226°C

↳ 23,24,25,26-tétraazapentacyclo[17.3.1.12.6.18,12.113,17]hexacos-1(23),2,4,6,8,10,12(25),13,15,17,19,21-dodecaène-7,18-dicarbonitrile $\text{L}^{13}(\text{CN})_2\text{H}_2$



Dans un réacteur muni d'une agitation mécanique placé à 5°C et contenant une suspension d'hydrure de sodium à 95% (3,8 g ; 150 mmol) dans le DMF anhydre (60 mL), est additionnée une solution d' α -cyanoacétamide (5,8 g ; 69 mmol) dans le DMF anhydre (30 mL). Lorsque le dégagement d'hydrogène gazeux est terminé, une suspension de 6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine **22** (5 g ; 15,9 mmol) dans le DMF anhydre (60 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est alors amené lentement à 120°C et maintenu à cette température pendant 6h. Après retour à 80°C , l'hydrolyse est effectuée (25 mL d'eau). Le produit pur est récupéré par

Partie Expérimentale

Synthèse et activité catalytique d'un analogue de métalloporphyrine

filtration, lavage à l'eau puis à l'acétone et enfin séché à l'étuve à vide. On récupère 554 mg d'une poudre rouge bordeaux.

Rdt : 18 %.

Masse EI m/z : 386 (M^+) ; 193 (M^{2+}).

IR (KBr) en cm^{-1} : 2180 ($\nu_{C\equiv N}$).

F : > 360°C.

IV.2 - Complexation de $L^{13}(CN)_2H_2$

↳ $[MnL^{13}(CN)_2]Cl$

Le ligand $L^{13}(CN)_2H_2$ (100 mg ; 0,26 mmol), le sel métallique $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ (512 mg ; 2,6 mmol) et la 2,4,6-collidine (171 μL ; 1,3 mmol), sont placés sous azote dans 20 mL de DMF anhydre et chauffés à 140°C pendant 4 heures. Après concentration jusqu'à 1-2 mL et refroidissement à 4°C, 95 mg d'une poudre gris-noire sont obtenus par filtration.

Rdt : 70 %.

Masse LSIMS m/z : 439 ($M^{III}[L(CN)_2]^+$).

Analyse élémentaire : Calculs pour $C_{24}H_{12}ClN_6Mn \cdot 4H_2O$: C, 52,80 ; H, 3,43 ; N, 15,30 ; Mn, 10,00. Résultats : C, 53,02 ; H, 3,66 ; N, 15,49 ; Mn, 10,04.

↳ $[MnL^{13}(CN)_2](PF_6)$

Le complexe $[Mn^{III}L^{13}(CN)_2]Cl$ (100 mg ; 0,21 μmol) et le sel d'argent $Ag(I)PF_6$ (1,5 éq.) sont placés dans 7 mL de DMF anhydre et agités à l'abri de la lumière pendant 48 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est filtré sur Célite puis évaporé à sec. La poudre noire obtenue est solubilisée dans 1-2 mL de DMF anhydre. La solution obtenue est ensuite placée à 4°C entraînant la précipitation d'une poudre noire (46 mg) qui est récupérée par filtration.

Rdt : 37%.

Masse (LSIMS) m/z : 439 ($[M^{III}L^{13}(CN)_2]^+$).

UV-Visible (DMF) λ_{max} (nm), $[\epsilon (M^{-1}.cm^{-1})]$: 389 [18789].

↳ $[MnL^{13}(CN)_2(H_2O)_2](OTf)$

Le mode opératoire est identique au précédent. Le sel d'argent utilisé est $Ag(I)OTf$. La poudre noire obtenue après évaporation à sec est mise en solution dans 1-2 mL de méthanol à chaud. La solution obtenue est ensuite placée à 4°C entraînant la précipitation d'une poudre noire cristalline (50 mg)

Partie Expérimentale

Synthèse et activité catalytique d'un analogue de métalloporphyrine

qui est récupérée par filtration.

Rdt : 40 %.

Masse LSIMS m/z : 439 ($[M^{III}L^{13}(CN)_2]^+$).

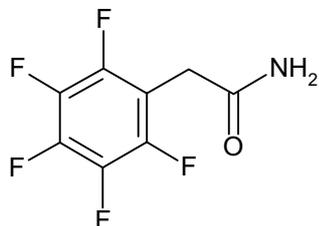
Analyse élémentaire : Calculs pour $C_{25}H_{16}F_3N_6O_5SMn$: C, 48,08 ; H, 2,77 ; N, 13,46 ; Mn, 8,80.

Résultats : C, 48,02 ; H, 2,60 ; N, 13,10 ; Mn, 8,46.

UV-Visible (DMF) λ_{max} (nm), $[\epsilon (M^{-1}.cm^{-1})]$: 383 [21665] ; 483 [6967] ; 513 [7447] ; 544(sh) [5109] ; 670 [1295].

V - Vers la synthèse de nouveaux analogues de porphyrine

↳ Pentafluorophénylacétamide 23a

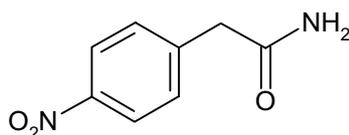


L'hexafluoroacétonitrile (5 g ; 24 mmol) dans 10 mL de H₂SO₄ 98% est chauffé à 100°C pendant 20 min. Le mélange est versé dans un mélange eau/glace sous agitation. On filtre et on lave le précipité par une solution de Na₂CO₃ (5%) puis par de l'eau. Le produit est recristallisé dans le méthanol (m = 2,48 g).

Rdt : 46 %.

F : 187-188°C.

↳ p-Nitrophénylacétamide 23b



Le *p*-nitroacétonitrile (5,3 g ; 32,7 mmol) dans 10 ml de H₂SO₄ 98% est chauffé à 100°C pendant 20 min. On verse le produit dans l'eau glacée avec agitation, on filtre et on lave le précipité par une solution de Na₂CO₃ (5%) puis par de l'eau. Le produit est recristallisé dans le méthanol et on obtient 2,19 g d'une poudre rouge.

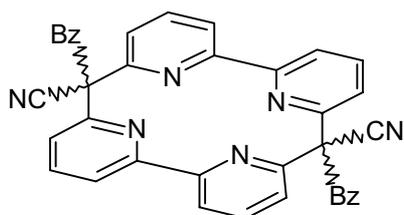
Rdt : 36 %.

RMN¹H (Solvant) : 8,17 (d, 2H) ; 7,50 (d, 2H) ; 7 (s, 2H) ; 3,50 (s, 2H).

↳ 6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine 22 : Voir partie expérimentale p 143.

↳ L¹³(CN)₂H₂ : Voir partie expérimentale p 143.

↳ L¹³(CN)₂(Bz)₂



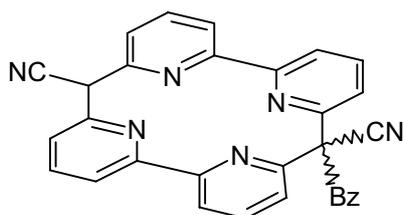
La base (NaH 60% ; 10 mmol) est placée dans 20 mL de DMF anhydre. Le macrocycle dicyano L¹³(CN)₂H₂ est ajouté (200 mg ; 0,518 mmol) et le mélange est agité dans un bain ultra-sons pendant 2 heures. Le débit d'hydrogène est mesuré afin de vérifier que la formation de l'anion est totale. Le mélange passe de rouge bordeaux à orange. Le bromure de benzyle distillé (2,6 mL, 30 éq.), préalablement purifié par distillation, est alors additionné et le

Partie Expérimentale

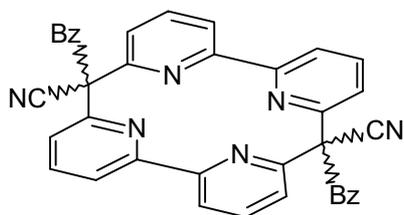
Vers la synthèse de nouveaux analogues de porphyrine

milieu chauffé pendant 6 heures. Le solvant ainsi que le maximum d'agent alkylant mis en excès sont évaporés. Le produit brut est repris dans du dichlorométhane et de l'eau. Après séparation des phases, la phase organique est lavée, séchée et le solvant est évaporé. La purification est réalisée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane (200mL) puis dichlorométhane/méthanol 3%). On obtient 220 mg de macrocycle *trans*- et *cis*-dibenzylé et 53 mg de produit monoalkylé.

Rdt : dialkylé : 75 % ; monoalkylé : 15 %.



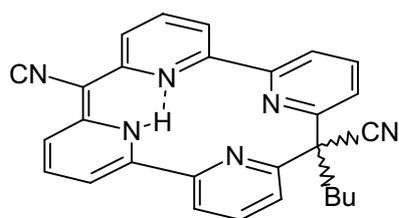
Masse EI m/z : 476 (M^+) ; 385 (M^+ -Bz) ; 283 (M^{2+}) ; 91 (Bz^+).



RMN 1H ($CDCl_3$) : *trans* : 3,75 (s, 4H, CH_2) ; 6,81 (m, 4H) ; 7,13-7,19 (m, 6H) ; 7,63-7,67 (m, 4H) ; 7,81-7,83 (m, 8H) ; *cis* : 4,48 (s, 4H, CH_2) ; 7,13-7,24 (m, 10H) ; 7,66-7,72 (12H)

Masse EI m/z : 566 (M^+) ; 475 (M^+ -Bz) ; 449 (M^+ -Bz-CN) ; 385 (M^+ -2Bz) ; 283 (M^{2+}) ; 91 (Bz^+)

$L^{13}(CN)_2BuH$



Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour $L^{13}(CN)_2(Bz)_2$. Le 1-iodobutane préalablement distillé (2 mL) est utilisé pour réaliser l'alkylation du macrocycle $L^{13}(CN)_2H_2$ dans 20 mL de DMF anhydre. La base est NaH 60%. Le produit de départ qui n'a pas réagi précipite lors du retour à température

ambiante. Le mélange réactionnel est filtré puis le solvant est évaporé. Le brut réactionnel est alors lavé dans 3 mL de pentane pour éliminer l'excès de iodobutane. Après traitement (extraction, lavage ...) le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : chloroforme / éther diéthylique / hexane : 2 / 2 / 1). On obtient 26,5 mg d'une poudre rouge clair.

Rdt : 10 %.

RMN 1H ($CDCl_3$) : 0,86 (m, 3H, CH_3) ; 1,18-1,25 (m, 4H, 2 x CH_2) ; 2,77 (m, 2H, CH_2) ; 7,17 (q, 2H) ; 7,60 (m, 4H) ; 7,69 (dd, 2H) ; 7,82 (t, 2H) ; 7,93 (dd, 2H) ; 15,65 (s, 1H).

Masse EI m/z : 442 (M^+) ; 385 (M^+ -Bu) ; 193 (M^{2+} -Bu).

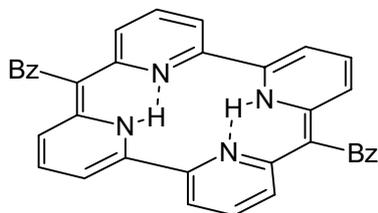
Partie Expérimentale

Vers la synthèse de nouveaux analogues de porphyrine

IR (KBr) en cm^{-1} : 2180 ($\nu_{C\equiv N}$ conjugué), 2240 ($\nu_{C\equiv N}$ non conjugué).

F = 216°C F_{th} = 214°C

↳ L¹³(Bz)₂H₂



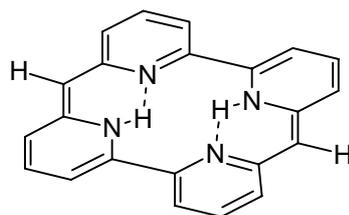
200 mg de L¹³(CN)₂(Bz)₂ sont placés dans un tube Schlenk contenant 2 mL d'acide sulfurique à 70%. Le mélange obtenu est dégazé trois fois par «gel/dégel», placé sous atmosphère d'argon et chauffé 6 heures à 120°C. Après retour à température ambiante, la solution rouge-noir obtenue est versée dans 50 mL d'un mélange eau/glace, puis neutralisée lentement par une solution de soude (20%). A pH = 7, un précipité floconneux rouge apparaît. 50 mL de dichlorométhane sont alors ajoutés. Le système biphasique obtenu est décanté et les phases séparées. La phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques, une fois regroupées, sont lavées à neutralité, séchées et le solvant d'extraction est éliminé par évaporation. Le produit voulu est obtenu sous forme d'une poudre noire cristalline (82 mg) sans purification supplémentaire.

Rdt : 45 %.

Masse EI m/z : 516 (M⁺) ; 425 (M⁺-Bz) ; 335 (M⁺-2Bz) ; 91 (Bz).

IR (KBr) en cm^{-1} : absence de bande à 2180 ($\nu_{C\equiv N}$ conjugué) et 2240 ($\nu_{C\equiv N}$ non conjugué).

↳ L¹³H₄



200 mg de L¹³(CN)₂H₂ sont placés dans un Schlenk contenant 2 mL d'acide sulfurique à 70%. Le mélange obtenu est dégazé trois fois par «gel/dégel» puis placé sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est chauffé 2 heures à 120°C. Après retour à température ambiante, la solution rouge-noir obtenue est versée dans 50 mL d'eau glacée, puis neutralisée lentement par une solution de soude. A pH = 7, un précipité floconneux rouge apparaît. 50 mL de dichlorométhane sont alors ajoutés. Les opérations suivantes sont réalisées rapidement afin de limiter l'oxydation. Après décantation, la phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées, séchées et le solvant d'extraction est éliminé par évaporation. Le produit est séché sous vide par une pompe à palette puis aussitôt placé sous argon. 118 mg d'une poudre noire cristalline sont obtenus sans purification supplémentaire.

Rdt : 68 %.

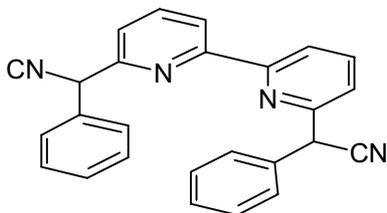
Partie Expérimentale

Vers la synthèse de nouveaux analogues de porphyrine

Masse EI : 336 (M^+) ; 168 (M^{2+}).

IR (KBr) en cm^{-1} : absence de bande à 2180 ($\nu_{C\equiv N}$ conjugué) et 2240 ($\nu_{C\equiv N}$ non conjugué).

↳ 6,6'-bis(1-cyanobenzyl)-2,2'-bipyridine 25a



Sur NaH 60% (2,54 g ; 63,5 mmol) en suspension à 0°C dans 60 mL du DMF anhydre, on additionne goutte à goutte une solution de phénylacétonitrile (7,45 g ; 63,7 mmol) dans 30 mL de DMF anhydre. A la fin du dégagement d' H_2 , on laisse le mélange

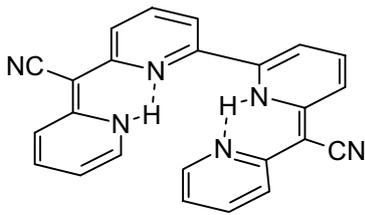
réactionnel revenir à température ambiante et on ajoute la 6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine (5 g ; 15,9 mmol) en suspension dans 60 mL de DMF. Le mélange est chauffé à 120°C pendant 18h, puis après retour à température ambiante versé dans 700 mL d'eau. Après extraction au dichlorométhane, la phase organique est lavée 5 fois par de l'eau puis séchée et évaporée. On obtient 3,35 g d'un produit blanc.

Rdt : 54,6%.

RMN 1H ($CDCl_3$) : 5,30 (s, 1H) ; 7,25 $<\delta <$ 7,50 (multiplet, 12H) ; 7,75 (t, 2H) ; 8,45 (d, 2H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 45,6 ($-\underline{C}H-CN$) ; 119,0 (C_Q) ; 120,6 ($=CH$) ; 122,2 ($=CH$) ; 127,9 ($=CH$) ; 128,5 ($=CH$) ; 129,3 ($=CH$) ; 135,5 (C_Q) ; 138,6 ($=CH$) ; 155 (C_Q) ; 156 (C_Q).

↳ 6,6'-bis(1-cyano-1-pyridylméthyl)-2,2'-bipyridine 25b



Sur NaH 60% (2,862 g ; 71,5 mmol) en suspension à 0°C dans 60 mL du DMF anhydre, on additionne goutte à goutte de la pyridineacétonitrile (7,51 mL ; 71,2 mmol) dans 30 mL de DMF anhydre. Après dégagement d' H_2 on laisse le mélange réactionnel

revenir à la température ambiante et on ajoute de la 6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine (5 g ; 15,9 mmol) en suspension dans 60 mL de DMF. Le mélange est porté à 120°C pendant 18h, puis versé dans l'eau (700 mL). Après filtration et lavage à l'eau puis à l'acétone on obtient 4,5 g d'un précipité rouge soluble uniquement dans le DMF à chaud.

Rdt : 73 %.

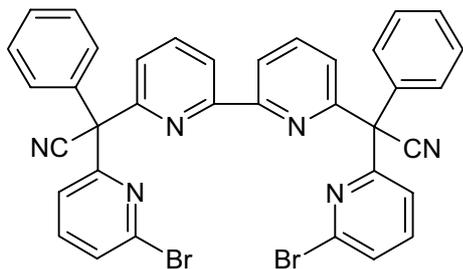
Masse EI m/z : 388 (M^+) ; 362 (M^+-CN) ; 194 ($M^+/2$) ; 310 ($M^+-C_5H_4N$).

F : 286°C.

Partie Expérimentale

Vers la synthèse de nouveaux analogues de porphyrine

↳ 6,6'-bis(1-cyano-1-phényl-1-pyridylméthyl)-2,2'-bipyridine 26a



On place dans un tube Schlenk 2 mL de toluène anhydre, NaNH₂ (0,111 g ; 2,85 mmol) puis le composé **25a** (500 mg ; 1,29 mmol). Le mélange est porté à 120°C pendant 4h. La dibromopyridine (1,53 g ; 6,45 mmol) en solution dans 3 mL de toluène est alors ajoutée. Après 3 jours à 120°C et

retour à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré. Du dichlorométhane est ajouté au filtrat. La phase organique est lavée, séchée et les solvants sont évaporés. Le produit est purifié sur colonne d'alumine (éluant : toluène (100mL) puis toluène / CH₂CL₂ : 50 / 50). On récupère 434 mg de produit pur.

Rdt : 48 %.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,2 <δ< 7,60 (multiplet, 18H) ; 7,7 (t, 2H) ; 8,1 (dd,2H).

Masse EI m/z : 698 (M⁺) ; 349 (M²⁺).

VI - Conditions opératoires des tests d'oxydation

Les conditions réactionnelles sont précisées dans chaque cas dans les chapitres correspondant. Dans un tube Schlenk muni d'un septum sont pesés les constituants du mélange. Si l'atmosphère doit être contrôlée, le dégazage des solutions est réalisé par la technique du « gel-dégel » sous vide.

Les solvants et réactifs sont purifiés avant utilisation. Le cyclohexane est distillé sur sodium / benzophénone. Le cyclohexène est lavé avec une solution de NaHCO₃, lavé à l'eau, séché sur CaCl₂ et distillé sous azote. Le *trans*-stilbène est utilisé tel quel.

Les oxydants commerciaux utilisés sont : H₂O₂ à 33 % dans l'eau, TBHP à 70 % dans l'eau, *m*-CPBA 70 % et MPPH. La purification de TBHP et de *m*-CPBA est décrite dans la suite du chapitre. Deux types d'addition de l'oxydant ont été utilisés : une addition directe et une addition lente nécessitant un pousse-seringue. La réaction a été suivie par chromatographie en phase gazeuse. L'identification des produits d'oxydation a été réalisée par comparaison directe des temps de rétention avec ceux des échantillons de composés purs (Aldrich). Les temps de rétention (TR) des différents produits obtenus sont exprimés en minutes et les facteurs de réponse (RF) sont donnés par rapport à la référence interne utilisée, l'anisole.

Tableau 35 : Condition de chromatographie sur une colonne CARBOWAX dont le gaz vecteur est l'azote à une pression de 15 PSI.

Substrats	Conditions	Produits et référence interne	TR (min)	RF
Cyclohexane (CyH)	70°C $\xrightarrow{4^\circ\text{C/min}}$ 130°C $\xrightarrow{10^\circ\text{C/min}}$ 200°C	CyOH	9,7	1,2
		CyO	7,1	1,2
		CyOO <i>t</i> Bu	4,6	1,2
		CyBr	5,5	0,9
		Anisole	7,5	1
		Epoxyde	4,2	1,2
Cyclohexène	70°C $\xrightarrow{4^\circ\text{C/min}}$ 130°C $\xrightarrow{10^\circ\text{C/min}}$ 200°C	Cyclohexénol	10,8	1,5
		Cyclohexénone	10	1,2
		Anisole	7,5	1
		Epoxyde <i>trans</i>	14	1,5
<i>trans</i> -Stilbène	70°C $\xrightarrow{4^\circ\text{C/min}}$ 80°C $\xrightarrow{15^\circ\text{C/min}}$ 200°C	Benzaldéhyde	8,7	1
		Anisole	5,1	1

Partie Expérimentale

Conditions opératoires des tests d'oxydation

Les rendements d'oxydation du cyclohexane sont calculés en considérant que 2 équivalents d'oxydants sont nécessaires pour obtenir 1 équivalent de cyclohexénone soit 2 cycles catalytiques. Donc le rendement par rapport à X (X = oxydant ou substrat) est $((\text{mol CyOH} + (2 \times \text{mol CyO}))/X)$.

↳ **TBHP 100%**

Le TBHP 100% est obtenu par distillation

↳ **Iodosylbenzène (PhIO)**¹⁶⁴

On place dans un bécher du diacétate d'iodobenzène (3,22 g ; 10 mmol) sur lequel on additionne en agitant et par petites portions une solution de soude 3M (17 mL). On dilue ensuite avec 50 mL d'eau, on filtre le solide et on le lave avec de l'eau puis on le sèche. 1,72 g de produit sont obtenus. Le dosage de l'iodosylbenzène (97 %) est réalisé selon la méthode décrite par Lucas¹⁶⁵.

Rdt : 78 %.

↳ **m-CPBA 99%**¹⁶⁶

L'acide *m*-chloroperbenzoïque (70%) est recristallisé dans le dichlorométhane. Après filtration, le précipité est séché sous vide avec précaution. Le dosage du *m*-CPBA (99%) est réalisé selon la méthode décrite par Lucas.¹⁶⁵

¹⁶⁴ Saltzman, H. ; Sharefkin, J.G., *Analytical. Chem.*, **1963**, 1428.

¹⁶⁵ Lucas, H.J. ; Kennedy, E.R. ; Formo, M.W., *Org. Synth.*, **1942**, 22, 69.

¹⁶⁶ Traylor, . ; Mikzta, ., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 2770.

ANNEXE

Structure cristallographique : Les cristaux obtenus par évaporation lente d'une solution de méthanol ont été montés à l'extrémité de tiges de verre. Des clichés préliminaires de diffraction par la méthode de précession ont révélé des cristaux fortement mosaïqués mais utilisables pour une étude de structure par diffraction des rayons X. La collecte des données a été réalisée à température ambiante (20°C) à l'aide d'un diffractomètre automatique à quatre cercles Enraf-Nonius CAD-4 muni d'un monochromateur en graphite, la source de rayons X étant une anode tournante en cuivre Enraf-Nonius FR571 fonctionnant à 2 kW (40 kV, 50 mA). La radiation utilisée correspond à la raie $K\alpha$ du cuivre ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$). Trois réflexions de référence ont été enregistrées toutes les 3 heures. La stabilité de leur intensité n'atteste d'aucune décroissance systématique. Les données sont corrigées des effets des facteurs de Lorentz et de polarisation puis de l'absorption par la méthode du *psi-scan*. La structure a été résolue par méthode directe à l'aide du programme SIR97.¹⁶⁷ Tous les atomes non-hydrogène ont pu être localisés initialement. Au début de l'affinement, les atomes d'hydrogène ont été introduits en position théorique en fixant une distance de 0,93 Å pour la liaison C-H. D'autre part, leur facteur de température isotrope a été fixé à 1,2 fois celui de l'atome de carbone auquel ils sont liés. L'anion triflate, en position particulière sur un miroir, est désordonné sur un axe d'ordre 2. Il a été affiné anisotropiquement avec un facteur d'occupation de 0,25. La structure a été affinée par une technique de moindres carrés à matrice complète sur la base des F^2 (SHELXL-97¹⁶⁸). L'affinement final avec des facteurs anisotropes de température pour tous les atomes non-hydrogène et isotropes pour les atomes d'hydrogène, converge vers un facteur de reliabilité $R_1 = 0,086$ pour 505 réflexions pour lesquelles $[I > 2\sigma(I)]$, $R_1 = 0,097$ pour les données uniques. Les figures ont été tracées au moyen du logiciel ORTEP.¹⁶⁹

L'intégralité des coordonnées atomiques et des facteurs anisotropes de température ainsi que les distances et les angles interatomiques sont rassemblés dans un fichier au format CIF. Il est disponible soit sur demande, sous la référence numéro 151936 au CCDC (Crystallographic Cambridge Data Center) soit, en accès direct, sur Internet à l'adresse suivante <http://www.rsc.org/suppdata/nj/b1/b100169h/b100169h.txt>.

¹⁶⁷ Altomare, A. ; Burla, M. C. ; Camalli, M. ; Cascarano, G.L. ; Giacovazzo, C. ; Guagliardi, A. ; Moliterni, A.G.G. ; Polidori, G. ; Spagna, R., SIR97, *J. Appl. Crystallogr.*, **1999**, 32, 115.

¹⁶⁸ Sheldrick, G.M., SHELXL-97, *Program for the Refinement of Crystal Structures.*, University of Gottingen, Germany, **1997**.

¹⁶⁹ Farrugia, L.J., ORTEP 3 for Windows, *J. Appl. Crystallogr.*, **1997**, 30, 565.

ANNEXE

Dimensions du cristal (mm)	0,40 x 0,30 x 0,025
Couleur	verdâtre foncé
Système cristallin	orthorhombique
Groupe d'espace	Cmcm (No. 63)
a (Å)	14,969(4)
b (Å)	7,986(7)
c (Å)	20,429(10)
V (Å ³)	2442(2)
Z	4
T (°C)	20
$D_{\text{calc.}}$ (g cm ⁻³)	1,70
μ (cm ⁻¹)	58,8
$F(000)$	1264
Bornes de variation de θ (°)	$1 < \theta < 50$
Bornes de variation de $h; k; l$	$0 < h < 14; 0 < k < 7; -20 < l < 0$
Méthode de balayage	ω/θ
Vitesse de balayage (° min ⁻¹)	5,5
Facteur de transmission	0,38 - 1,00
Nombre de données mesurées	4996
Nombre de données uniques	619
$R(\text{int})$	0,066
$R(\sigma)$	0,038
Nombre de données observées ($F > 4\sigma(F)$)	505
Nombre de variables	125
<i>Goodness-of-fit</i>	1,162
Maximum ; minimum $\Delta\rho$ (e Å ⁻³)	1,22 ; -0,34
$R [F^2 > 2\sigma(F^2)]$	0,086
$wR(F^2)$	0,251
R	0,097
Coefficient d'extinction	0,0001

SOMMAIRE

Sigles et Abréviations

INTRODUCTION

CHAPITRE 1 RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I - La Méthane Monooxygénase et ses modèles	p13
I.1 - La Méthane Monooxygénase (MMO) : Structure et Fonction.....	p13
I.2 - Oxydations d'hydrocarbures catalysées par des complexes de fer modèles de la Méthane Monooxygénase et leurs analogues à manganèse	p16
I.2.a Catalyse d'oxydation par des complexes de fer.....	p17
I.2.a.i Oxydation par O_2 + réducteur	p17
I.2.a.ii Oxydation par TBHP	p18
I.2.a.iii Oxydation par H_2O_2	p19
I.2.b Catalyse d'oxydation par des complexes de manganèse	p22
I.2.b.i Oxydation par TBHP	p22
I.2.b.ii Oxydation par H_2O_2	p23
II - Les cytochromes P-450 et leurs modèles.....	p27
II.1 - Les cytochromes P-450 : Structure et réactivité	p27
II.2 - Oxydations d'hydrocarbures catalysées par des métalloporphyrines de fer modèles des cytochromes P-450 et leurs analogues à manganèse	p28
II.2.a Les métalloporphyrines de première génération	p30
II.2.b Les métalloporphyrines de deuxième génération.....	p31
II.2.c Les métalloporphyrines de troisième génération.....	p34
II.3 - Porphyrines chirales et oxydation énantiosélective	p37
II.3.a Epoxydation asymétrique	p39
II.3.b Hydroxylation asymétrique	p42
III - Les analogues de porphyrines	p45
III.1 - Analogue de porphyrine : définition.....	p45
III.2 - Les Corroles.....	p46
III.3 - Les Tétraazaporphyrines.....	p49
III.4 - Les Phthalocyanines	p50
III.5 - Les Hémiporphyrazines	p52
IV - Conclusion.....	p54

CHAPITRE 2
**ACTIVITE CATALYTIQUE D'UN COMPLEXE
BINUCLEAIRE DE FER (II) MODELE DU SITE ACTIF
DE LA METHANE MONOOXYGENASE**

I - Présentation des travaux antérieurs réalisés au laboratoire p58

- I.1 - Synthèse de l'OPIC p58
I.2 - Synthèse et activité catalytique de $[\text{Mn}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{ClO}_4)_3$ p58

II - Synthèse et caractérisation de $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$ p60

- II.1 - Synthèse de $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$ p60
II.2 - Caractérisation de $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$ p60

III - Catalyse d'oxydation par TBHP p61

- III.1 - Oxydation du cyclohexane p61
III.2 - Etude mécanistique p62
 III.2.a Etude mécanistique réalisée par Que, Ingold et *coll.* p62
 III.2.b Mécanisme d'oxydation du cyclohexane catalysée par $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\text{OPIC})](\text{BF}_4)_3$... p64
III.3 - Conclusion p67

IV - Catalyse d'oxydation par H_2O_2 p67

- IV.1 - Oxydation du cyclohexane p67
IV.2 - Oxydation d'alcènes p69
 IV.2.a Le cyclohexène p69
 IV.2.b Le *trans*-stilbène p70

CHAPITRE 3
**SYNTHESE D'UN COMPLEXE DE MANGANESE (III)
A LIGAND MACROCYCLIQUE TETRADENTATE AZOTE
BIS-PYRIDINE BIS-AMIDE**

I - Rappels bibliographiques sur les ligands de Moberg et *coll.* p74

II - Synthèse de L^4H_2 et de l'analogue L^{11}H_2 p77

- II.1 - Synthèse de L^4H_2 selon Moberg et *coll.* p77
II.2 - Nouvelles voies de synthèse de L^4H_2 p78
 II.2.a Voie d'accès par le 1,1-bis(6-méthyl-2-pyridyl)-1-méthoxypropane (voie 1) p79
 II.2.b Voie d'accès par le 1,1-bis(6-bromo-2-pyridyl)-1-méthoxypropane (voie 2) p79

II.3 - Synthèse d'un analogue de L^4H_2	p80
III - Propriétés complexantes de L^4H_2	p82
IV - Synthèse du complexe de manganèse $[MnL^{12}]Cl$.....	p83
IV.1 - Synthèse du ligand macrocyclique $L^{12}H_2$	p83
IV.2 - Synthèse de $[MnL^{12}]Cl$	p84
IV.2.a Complexation.....	p84
IV.2.b Caractérisation.....	p84
V - Conclusion et perspectives	p85

CHAPITRE 4
SYNTHESE ET ACTIVITE CATALYTIQUE
D'UN ANALOGUE DE METALLOPORPHYRINE

I - Présentation du ligand $L^{13}(CN)_2H_2$ d'Ogawa et coll.	p90
II - Synthèse du Ligand d'Ogawa $L^{13}(CN)_2H_2$.....	p91
III - Propriétés complexantes de $L^{13}(CN)_2H_2$	p92
III.1 - Complexation du fer	p92
III.2 - Complexation du manganèse.....	p93
III.2.a Synthèse de $[MnL^{13}(CN)_2]Cl$	p93
III.2.b Synthèse de $[MnL^{13}(CN)_2](PF_6)$ et $[MnL^{13}(CN)_2(H_2O)_2](OTf)$	p93
III.2.c Caractérisation de $[MnL^{13}(CN)_2]^+$	p94
III.2.c.i Structure cristallographique de $[MnL^{13}(CN)_2(H_2O)_2](OTf)$	p94
III.2.c.ii Spectrométrie de masse.....	p96
III.2.c.iii Analyse élémentaire.....	p96
III.2.c.iv Spectroscopie d'absorption électronique UV-Visible.....	p96
III.2.c.v Susceptibilité magnétique	p98
III.2.d Conclusion	p98
IV - Activités catalytiques de $[MnL^{13}(CN)_2]Cl$, $[MnL^{13}(CN)_2](PF_6)$ et $[MnL^{13}(CN)_2(H_2O)_2](OTf)$.....	p98
IV.1 - Hydroxylation du cyclohexane catalysée par $[MnL^{13}(CN)_2](PF_6)$	p99
IV.1.a Oxydation par <i>m</i> -CPBA 70%.....	p99
IV.1.b Oxydation par TBHP	p101
IV.2 - Epoxydation du cyclohexène catalysée par $[MnL^{13}(CN)_2]Cl$, $[MnL^{13}(CN)_2](PF_6)$ et $[MnL^{13}(CN)_2(H_2O)_2](OTf)$	p101
IV.2.a Oxydation par PhIO (97%)	p101

IV.2.b Oxydation par H ₂ O ₂ (33 % dans l'eau).....	p102
IV.2.c Oxydation par <i>m</i> -CPBA 99%.....	p103

V - Conclusions..... p104

CHAPITRE 5
VERS LA SYNTHÈSE DE NOUVEAUX
ANALOGUES DE PORPHYRINES

I - Couplage par l'intermédiaire d'aryles-acétamides (Voie 1)..... p112

II - Alkylation du ligand d'Ogawa (Voie 2) p113

II.1 - Voie A : Substitution puis élimination.....	p113
II.1.a Synthèse de L ¹³ (CN) ₂ (Bz) ₂	p114
II.1.b Synthèse de L ¹³ (Bz) ₂ H ₂	p115
II.1.c Addition d'halogénures d'aryle sur L ¹³ (CN) ₂ H ₂	p116
II.2 - Voie B : Elimination puis substitution.....	p117
II.2.a Elimination des groupements cyano de L ¹³ (CN) ₂ H ₂	p117
II.2.b Alkylation de L ¹³ H ₄	p118

III - Synthèse par cyclisation intramoléculaire (Voie 3)..... p119

III.1 - Cyclisation intramoléculaire.....	p119
III.1.a Synthèse des bipyridines substituées (25).....	p119
III.1.b Synthèse des produits de type 26	p119
III.1.c Cyclisation intramoléculaire.....	p120
III.2 - Cyclisation intermoléculaire.....	p121

IV - Conclusion..... p122

CONCLUSION

PARTIE EXPERIMENTALE

I - Appareillages et techniques utilisés p129

II - Activite catalytique d'un complexe binucléaire de fer (II) modèle du site actif de la Méthane Monooxygénase p131

II.1 - Synthèse du ligand :	p131
II.2 - Complexation.....	p132

III - Synthèse d'un complexe de manganèse (III) à ligand macrocyclique tétradentate azoté bis-pyridine bis-amide p133

III.1 - Synthèse des ligandsp133

III.2 - Complexation :p142

IV - Synthèse et activité catalytique d'un analogue de métalloporphyrine..... p143

IV.1 - Synthèse du ligand.....p143

IV.2 - Complexation de $L^{13}(CN)_2H_2$p144

V - Vers la synthèse de nouveaux analogues de porphyrine p146

VI - Conditions opératoires des tests d'oxydation p151

ANNEXE

RESUME

Ce manuscrit décrit la synthèse de nouveaux systèmes catalytiques homogènes d'oxydation d'hydrocarbures. Les catalyseurs développés sont des complexes inorganiques de fer et de manganèse à ligands macrocycliques azotés utilisant des hydroperoxydes ou des peracides comme oxydant.

Parmi les résultats les plus significatifs, on peut citer la synthèse d'un complexe binucléaire de fer (II) à pont μ -hydroxo, modèle du site actif de la Méthane Monooxygénase, qui catalyse l'oxydation sélective du cyclohexane en cyclohexanol avec l'hydroperoxyde de tertibutyle comme oxydant.

Un complexe de manganèse (III) dérivant du ligand d'Ogawa, analogue de métalloporphyrine, a permis d'époxyder sélectivement le cyclohexène en époxyde en présence d'acide *m*-chloroperbenzoïque.

MOTS CLES

- Catalyse d'oxydation d'hydrocarbures
- Biomimétisme
- Ligands macrocycliques polyazotés
- Méthane Monooxygénase
- Cytochrome P-450
- Analogues de métalloporphyrines

SUMMARY

This work describes the synthesis of new homogeneous catalysts for hydrocarbon oxidations. The catalysts are iron and manganese complexes with macrocyclic polynitrogen ligands using alkylperoxides or peracids as oxidants.

Among the most significant results, selective oxidation of cyclohexane into cyclohexanol was achieved using tertibutyl hydroperoxyde as oxidant and a μ -hydroxo diiron (II) complex modelling the active site of the Methane Monooxygenase.

Selective epoxidation of cyclohexene was also performed using a manganese (III) complex derived from the Ogawa porphyrine-like ligand and *m*-chloroperbenzoic acid as oxidant.

KEY WORDS

- Hydrocarbons oxidation catalysis
- Biomimetic oxidation
- Macrocyclic polynitrogen ligands
- Methane Monooxygenase
- Cytochrome P-450
- Metalloporphyrin analogues