

# Symétrie $C_3$ et catalyse

## Application de ligands tris(oxazolines) dans des réactions énantiosélectives

Stéphane Bellemin-Laponnaz et Lutz H. Gade

**Résumé** Alors que la symétrie rotationnelle d'axe 2 a été intensivement étudiée avec succès en catalyse, le développement de systèmes contenant un axe de symétrie supérieur reste anecdotique. Pourtant, la symétrie  $C_3$  offre un potentiel important en catalyse énantiosélective. C'est dans cette optique qu'a été développée une nouvelle famille de ligands de type tris(oxazoline) qui présentent une géométrie bien adaptée pour une coordination faciale sur les métaux de transition et donnent ainsi des complexes de haute symétrie. L'usage de ces systèmes en catalyse énantiosélective a donné des résultats très intéressants et souvent meilleurs que leurs homologues bidentés.

**Mots-clés** Catalyse énantiosélective, chimie de coordination, oxazoline, symétrie.

**Abstract**  **$C_3$  symmetry and catalysis: use of trisoxazolines ligands in enantioselective reactions** Although  $C_2$ -symmetric ligands have been intensively studied in catalysis, the development of systems with higher rotational symmetry remains rare. Nevertheless,  $C_3$  symmetry offers great potential in asymmetric catalysis. A new class of chiral trisoxazoline tripod ligands has recently been reported and their properties studied in coordination chemistry. In some cases, the use of such ligands in asymmetric catalysis affords better results than the corresponding bidentate systems. Key points are briefly presented in this paper.

**Keywords** Enantioselective catalysis, coordination chemistry, oxazoline, symmetry.

Depuis toujours, la symétrie a été une source d'inspiration pour les artistes. En effet, un objet portant un élément de symétrie génère souvent une attirance esthétique. Mais l'intérêt de la symétrie n'est pas seulement limité à l'art ou à l'architecture : les mathématiques, la physique, la chimie et la biologie sont des disciplines dans lesquelles la symétrie joue un rôle fondamental. En chimie, la symétrie d'une molécule est captivante, mais elle peut également avoir des implications en synthèse ou en reconnaissance moléculaire.

Les seules molécules pouvant être chirales et symétriques sont des édifices contenant un axe de rotation comme élément de symétrie. Les molécules chirales et de symétrie  $C_2$  sont d'un très grand intérêt pour la catalyse asymétrique. En effet, l'incorporation d'une symétrie moléculaire dans un catalyseur par le biais de son ligand est l'un des grands principes classiques pour développer un système efficace en catalyse énantiosélective. Cette symétrie peut réduire le nombre d'intermédiaires possibles, augmentant ainsi la probabilité de succès de la réaction asymétrique. Dès 1971, Henri Kagan et ses collaborateurs ont montré l'importance de la symétrie axiale  $C_2$  du catalyseur en introduisant le ligand DIOP (*figure 1*) [1]. Ils ont été les premiers à obtenir des excès énantiomériques importants dans des réactions d'hydrogénation grâce à ce ligand de symétrie  $C_2$ .

Plus de 30 ans après cette découverte capitale, la liste des ligands chiraux disponibles pour la catalyse énantiosélective homogène a très fortement grandi et les ligands contenant la

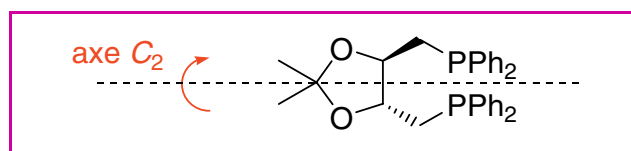


Figure 1 - La DIOP [(R,R)-2,3-isopropylidène-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphénylphosphino)-butane] : ligand de symétrie axiale  $C_2$  utilisé par Henri Kagan et ses collaborateurs pour produire des catalyseurs chiraux de réactions d'hydrogénation [1].

symétrie  $C_2$  restent très majoritaires [2]. Quelques exemples sont représentés sur la *figure 2*.

Alors que la symétrie rotationnelle d'axe 2 a été intensivement étudiée avec succès en catalyse, le développement de systèmes contenant un axe de symétrie supérieur reste anecdotique. Pourtant, la symétrie  $C_3$  présente un potentiel important en catalyse énantiosélective

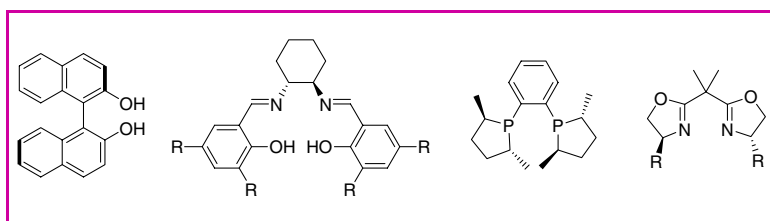


Figure 2 - Quelques exemples de ligands chiraux de symétrie  $C_2$ .

puisqu'elle peut également être exploitée pour réduire le nombre d'intermédiaires ou d'états de transition possibles au cours d'une réaction catalytique énantiosélective et ainsi aboutir à un meilleur catalyseur [3].

L'une des thématiques de notre laboratoire est de concevoir des ligands de haute symétrie dans le but d'étudier leur chimie de coordination avec les métaux de transition, mais également d'étudier leur comportement en catalyse énantiosélective. Nous nous attachons plus particulièrement à déterminer l'intérêt de ces systèmes par rapport aux ligands  $C_2$  bien établis dans la littérature. Notre attention s'est portée sur les ligands contenant des oxazolines car celles-ci présentent de nombreuses caractéristiques particulièrement adaptées à la catalyse énantiosélective. Le développement et l'application de ligands tris(oxazolines) sont limités [4]. Quelques exemples de tels ligands sont connus dans la littérature mais aucun de ceux-ci n'est de type 1,1,1-tris(oxazoly)éthane qui doit donner la géométrie la plus adaptée pour coordiner un métal de façon faciale (figure 3). Les substituants (notés R sur la figure) seront proches du centre métallique complexé, contrôlant ainsi la sphère de coordination du métal d'un point de vue interactions stériques.

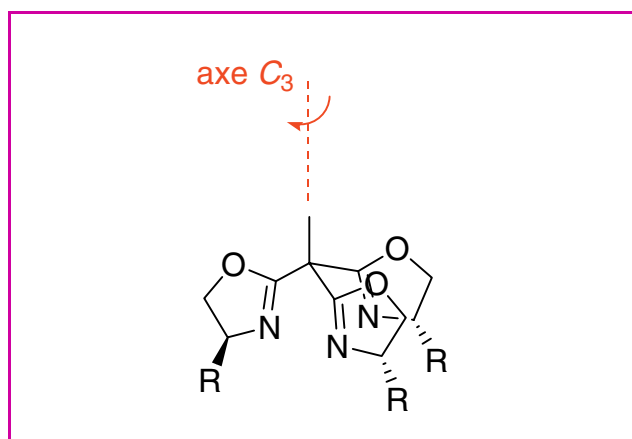


Figure 3 - Le ligand de type 1,1,1-tris(oxazoly)éthane Trisox.

## Synthèse et chimie de coordination

La synthèse du ligand tris(oxazoline) Trisox peut être réalisée en faisant réagir la bis(oxazoline) déprotonnée avec un équivalent de 2-bromo-oxazoline (figure 4) [5]. Ces

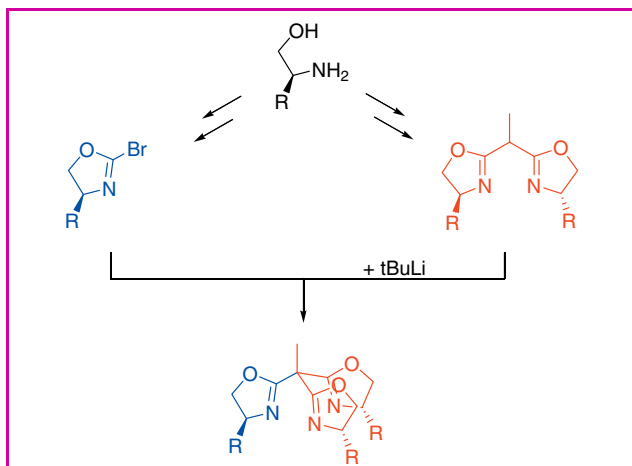


Figure 4 - Synthèse du ligand Trisox.

précurseurs sont aisément préparés en trois étapes à partir de l'aminoalcool souhaité [6]. Il est important de noter que cette voie de synthèse permet de construire des molécules tris(oxazolines) pouvant être sans aucune symétrie [7]. Pour cela, il suffit d'effectuer le couplage d'une 2-bromo-oxazoline contenant un groupement chiral  $R'$  différent des groupements chiraux R provenant de la bis(oxazoline). Le résultat sera alors une tris(oxazoline) de symétrie  $C_1$ .

Nous avons étudié la chimie de coordination de ces nouveaux ligands et des complexes de haute symétrie ont été observés dans la majorité des cas. En effet, nous avons constaté cette symétrie par diffraction des rayons X avec des complexes de scandium(III), lutétium(III), molybdène(0), fer(II), cobalt(II), rhodium(III), nickel(II) ou encore zinc(II). Le complexe (Trisox)RhCl<sub>3</sub> est représenté sur la figure 5 [7].

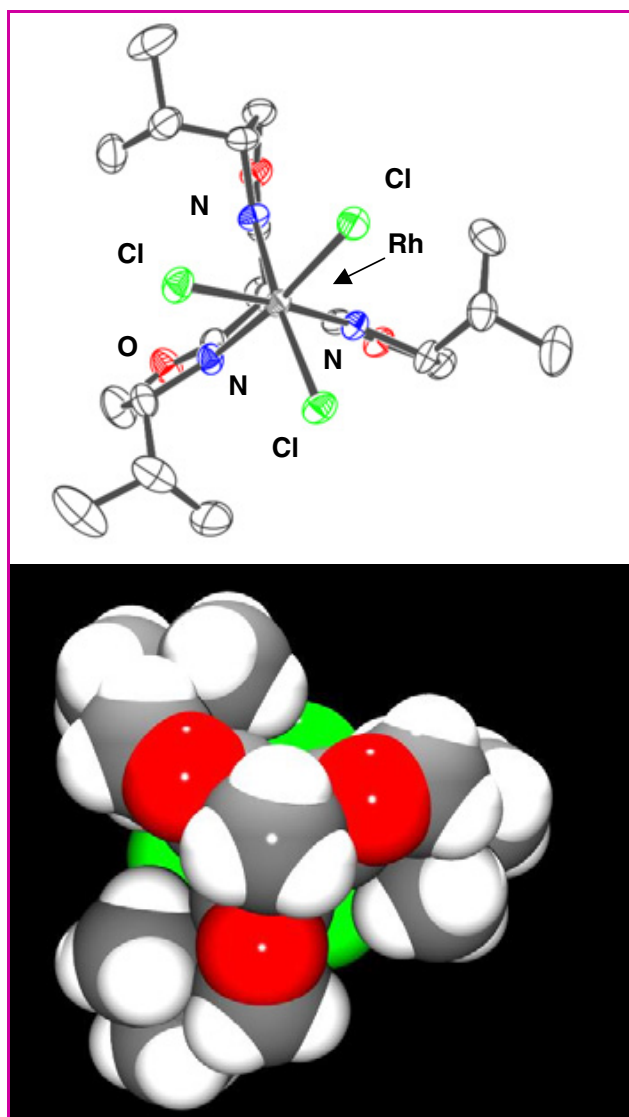


Figure 5 - Deux vues différentes du complexe de symétrie  $C_3$  (Trisox)RhCl<sub>3</sub>.

## Application en catalyse énantiosélective et polymérisation

Alors que les ligands bis(oxazolines) de symétrie  $C_2$  ont été très longtemps étudiés et ont montré de très nombreuses applications en catalyse énantiosélective,

l'utilisation de ligands tris(oxazolines) reste rare, les premiers exemples datant du début des années 2000. L'application de notre famille de ligands Trisox en catalyse asymétrique nous est tout de suite apparue exaltante car elle nous semblait tout à fait adaptée pour répondre à des questions essentielles : un ligand de symétrie  $C_3$  a-t-il un intérêt en catalyse ? Quel progrès peut apporter la troisième oxazoline par rapport aux ligands bis(oxazolines) bien établis ? Nous avons choisi de présenter trois exemples concrets pour illustrer l'intérêt de ces ligands. Il s'agit de leur utilisation en catalyse asymétrique avec le cuivre(II), en dédoublement cinétique avec le zinc(II), et en polymérisation d'oléfines avec le scandium(III).

### Catalyse asymétrique avec le cuivre

Les tris(oxazolines) se sont avérées être des ligands exceptionnellement efficaces dans la catalyse énantiosélective de type acide de Lewis avec le cuivre(II). Par exemple, la réaction asymétrique de type Mannich<sup>(1)</sup> entre un  $\beta$ -cétoester et une imine activée a été étudiée en détail en présence d'une quantité catalytique de ligand Trisox et de cuivre(II) (figure 6) [8]. Cette réaction est attractive puisqu'elle donne accès à des dérivés d'acides aminés chiraux intéressants pour la chimie médicinale. Après optimisation des conditions expérimentales, des excès énantiomériques (ee) de 90 % ont pu être observés. Cette énantiosélectivité reste inchangée lorsque la quantité de catalyseur est réduite. Ainsi, en présence d'uniquement 0,01 % molaire du système Trisox/Cu, un excès de 90 % est toujours observé [9]. Comme comparaison directe, nous avons également étudié cette réaction avec le ligand bis(oxazoline) Bisox correspondant. Pour 10 % de ce système catalytique, 84 % d'ee sont observés et cette valeur diminue avec l'abaissement de la quantité de catalyseur dans la réaction. Ainsi, en présence de 0,01 % de catalyseur, 66 % d'ee sont observés.

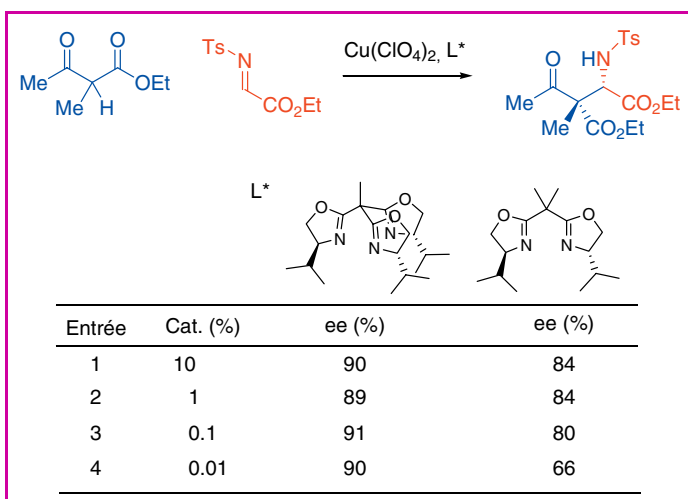


Figure 6 - Réaction asymétrique de Mannich entre un  $\beta$ -cétoester et une imine activée en présence du ligand Trisox  $C_3$  ou de la bis(oxazoline)  $C_2$ .

Ce même comportement a été constaté pour la réaction catalytique d' $\alpha$ -amination des  $\beta$ -cétoesters (figure 7) [10]. Ainsi, en présence du ligand Trisox, le produit est obtenu avec un ee de 99 %. Cette valeur est identique avec 0,1 % molaire de catalyseur. En comparaison, la bis(oxazoline) permet d'obtenir le produit avec un ee de 98 % en présence de 10 % de catalyseur et cette valeur chute à 55 % lorsque 0,1 % de catalyseur est utilisé.

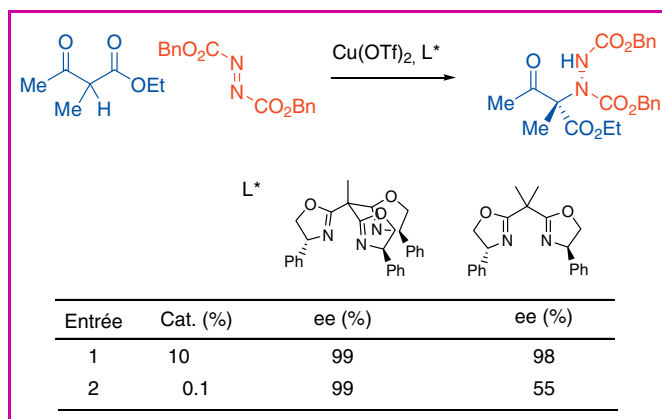


Figure 7 - Réaction asymétrique d'amination d'un  $\beta$ -cétoester en présence du ligand Trisox  $C_3$  ou de la bis(oxazoline)  $C_2$ .

Les ligands coordonnés sur le cuivre sont en général très labiles. Pour cette raison, la charge catalytique nécessaire dans des réactions énantiosélectives au cuivre est souvent élevée. Un ligand tridentate favorisant une coordination faciale est censé limiter cette décooordination. Le ligand tris(oxazoline) limite ainsi la labilité du cuivre, certainement en stabilisant l'état stationnaire du complexe. La décooordination d'une des trois oxazolines donnera un complexe à 17 électrons qui sera l'espèce active en catalyse (figure 8) (cette hypothèse est étayée par la caractérisation par diffraction des rayons X d'espèces intermédiaires de la catalyse). Puisque le ligand présente une symétrie  $C_3$ , cette décooordination aboutit à la même espèce active quelle que soit l'oxazoline concernée. En résumé, un ligand polydentate limitant la labilité, combiné à la symétrie  $C_3$  limitant le nombre possible d'espèces actives, mène à un système catalytique supérieur aux systèmes utilisant les bis(oxazolines).

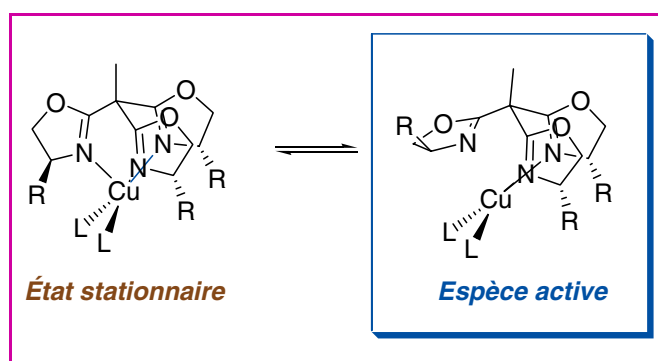


Figure 8 - Équilibre entre l'espèce active en catalyse et l'espèce stationnaire.

La décooordination de n'importe quelle oxazoline aboutit à la même espèce active, tirant ainsi profit de la symétrie  $C_3$  du ligand.

### Dédoublement cinétique avec le zinc

Les enzymes sont des catalyseurs des systèmes biologiques qui contrôlent la vitesse et la sélectivité des réactions. Leur structure est constituée par des protéines et peut contenir un ion métallique jouant un rôle très important dans la fonction de l'enzyme. Ainsi la carboxypeptidase et l'anhydrase carbonique possèdent un atome de zinc coordonné à trois histidines [11]. De ce fait, les ligands tripodes azotés neutres ont été étudiés pour mimer les sites actifs de ces métallo-enzymes dans le but de mieux comprendre les

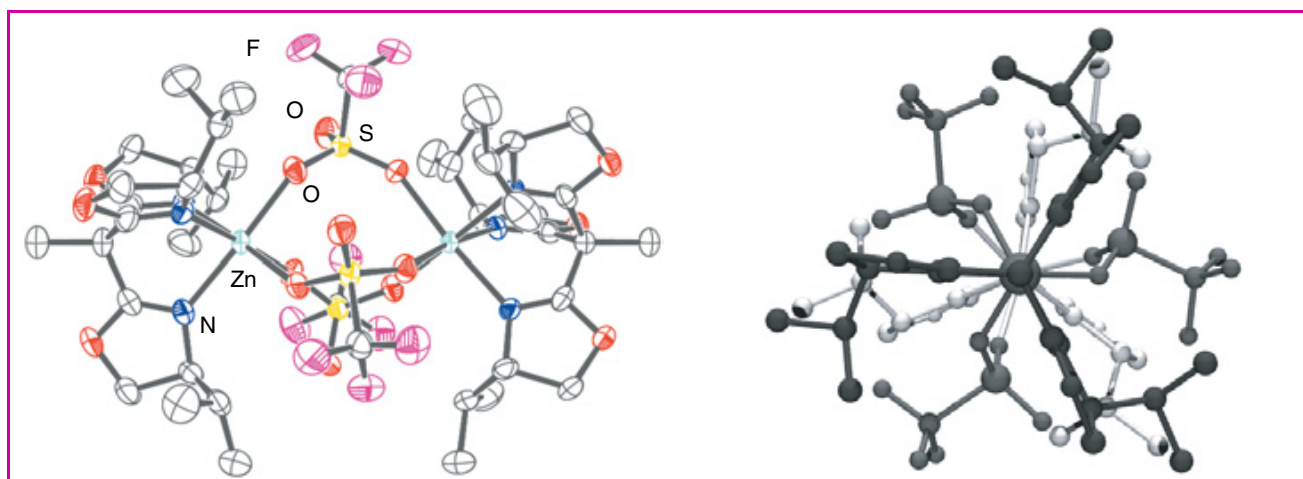


Figure 9 - Structure moléculaire du complexe dinucléaire de zinc  $[(\text{Trisox})_2\text{Zn}_2(\mu\text{-OTf})_3]^+$ . Cette molécule présente un axe principal de symétrie  $C_3$ .

facteurs contrôlant leurs propriétés. Le ligand Trisox peut être vu comme un bon modèle puisqu'il apporte à la fois une structure contenant trois azotes neutres potentiellement coordinant et un environnement chiral comme peut l'être une protéine.

La réaction du ligand Trisox avec du triflate de zinc ( $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ , noté  $\text{TfO}^-$ ) dans le méthanol aboutit à la formation d'un complexe dinucléaire cationique de formulation  $[(\text{Trisox})_2\text{Zn}_2(\mu\text{-OTf})_3]^+(\text{OTf})^-$ . La structure à l'état solide de cette molécule a pu être déterminée par diffraction des rayons X et confirme que celle-ci est de symétrie  $C_3$  (figure 9). Nous avons constaté que ce complexe de zinc présente une activité catalytique dans des réactions de transestérification. Ainsi, un dédoublement cinétique<sup>(2)</sup> est observé lors de la transestérification de divers aminoesters. Les facteurs de sélectivité  $s$  (c'est-à-dire le rapport entre les vitesses de réaction de chaque énantiomère) restent toutefois modestes (de 1,3 à 2,0). Ce rapport peut être amélioré en utilisant le trifluoroacétate de zinc comme précurseur (figure 10) [12].

L'importance de l'environnement tripodal autour du zinc dans ce phénomène de dédoublement cinétique est confirmée par le fait que les bis(oxazolines) n'induisent aucune stéréosélectivité dans ce type de réaction ( $s = 1$ ). Ces premiers résultats indiquent que des catalyseurs non enzymatiques de cette famille peuvent être intéressants en transestérification asymétrique.

### Polymérisation d'oléfines avec le scandium

L'utilisation de complexes de métaux de transition pour la polymérisation est à l'origine de la révolution qui s'est opérée dans le domaine des polyoléfines. Après avoir exploré les métallocènes du groupe 4, la recherche académique et

industrielle s'est tournée d'une part vers les métaux de la droite du tableau périodique, et d'autre part vers le développement de nouveaux ligands non métallocènes (azotés ou oxygénés en général) [13]. Parmi les récentes avancées, le groupe 3 et les lanthanides sont devenus l'objet d'études intensives pour développer de nouveaux catalyseurs. Les centres métalliques trivalents du groupe 3 sont idéalement adaptés pour le développement de catalyseurs de polymérisation de symétrie  $C_3$ . En nous basant sur ce concept, nous avons développé des catalyseurs de polymérisation d'oléfines (figures 11 et 12). Le complexe trialkyl  $(\text{Trisox})\text{Sc}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_3$  a été préparé et utilisé pour la polymérisation du 1-hexène.

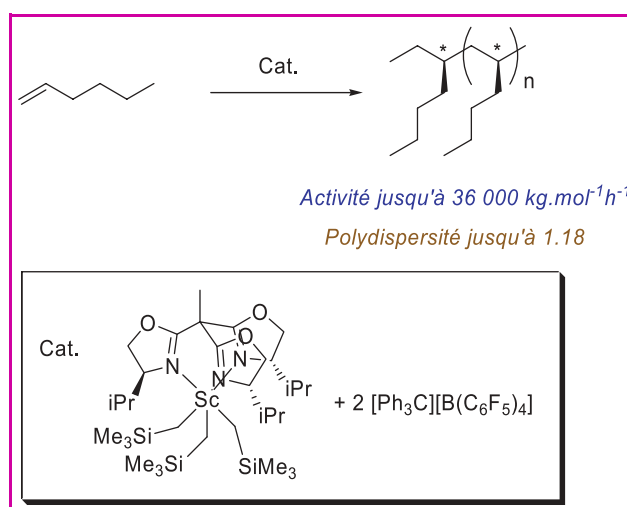


Figure 11 - Polymérisation du 1-hexène en présence du complexe de scandium  $(\text{Trisox})\text{Sc}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_3$  et deux équivalents d'activateur.

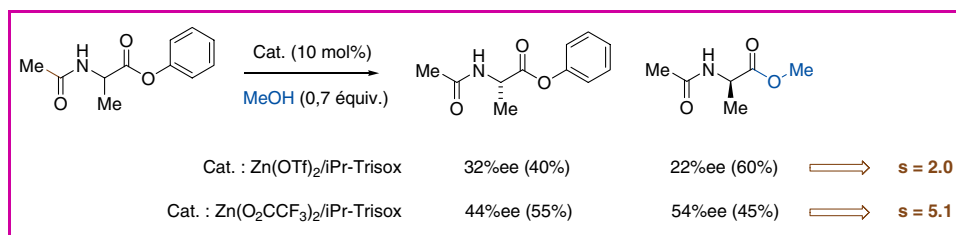


Figure 10 - Dédoublement cinétique au cours de la réaction de transestérification en présence du système Trisox/zinc.

La réaction de ce complexe précurseur avec deux équivalents de  $[\text{Ph}_3\text{C}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$  (qui joue le rôle d'activateur) donne une espèce montrant une très forte activité pour la polymérisation du 1-hexène [14]. Des activités très fortes de l'ordre de  $36\,000\text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  peuvent être observées pour une réaction à température ambiante. Dans ces

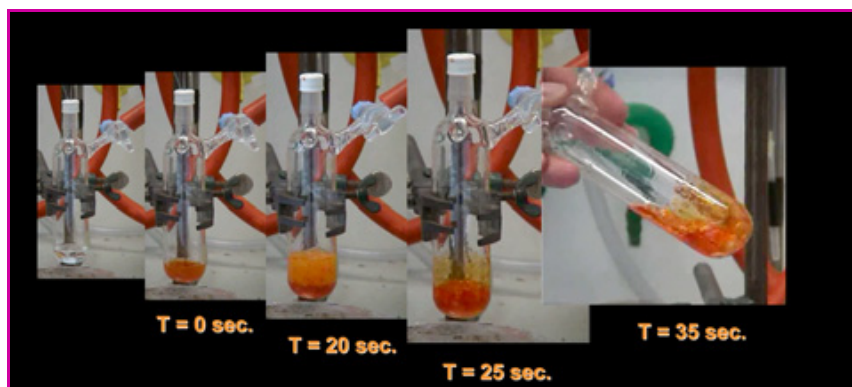


Figure 12 - Photographies de la réaction de polymérisation du 1-hexène (5 mL). 10  $\mu\text{mol}$  de précurseur catalytique dans 0,5 mL de chlorobenzène sont ajoutés au temps  $T = 0$ . La réaction évolue très rapidement pour aboutir au polyhexène en 35 secondes.

conditions, la polydispersité<sup>(3)</sup> reste élevée (2,22). Il suffit d'effectuer la polymérisation à  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  pour obtenir un polymère avec une polydispersité de 1,18. A cette température, le polyhexène obtenu est très fortement isotactique<sup>(4)</sup> ( $> 90\%$ ). Il s'agit ici du premier exemple de catalyseur contenant un ligand tripode de symétrie  $C_3$  qui combine une exceptionnelle activité et un contrôle de la tacticité du polymère.

## Conclusion

Les ligands tris(oxazolines) Trisox de symétrie  $C_3$  sont facilement accessibles en utilisant des voies de synthèse bien documentées dans la littérature. Les groupements chiraux sur le ligand sont modulables à souhait à partir d'aminoalcools souvent d'origines naturelles et donc commerciaux. Les excès énantiomériques obtenus dans les réactions catalytiques étudiées sont souvent très bons car lors de la complexation du cycle oxazoline par l'atome d'azote, le groupement chiral se trouve à proximité du métal et induit par conséquent un bon contrôle de la sphère de coordination du centre métallique. La nature polydentate du ligand renforce la stabilité des complexes de métaux de transition formés et permet ainsi de réduire la quantité de catalyseur. Enfin, la symétrie  $C_3$  permet d'apporter un élément clé pour que la réaction soit énantiosélective comme dans le cas de la réaction de transestérification par exemple.

En conclusion, les résultats obtenus permettent de montrer les effets positifs de ce type de ligand en catalyse énantiosélective. Nous espérons découvrir d'autres applications du ligand Trisox et ceci fait l'objet d'études en cours.

## Remerciements

Les auteurs remercient les collaborateurs qui ont contribué à ce projet et tout particulièrement les étudiant(e)s pour leur enthousiasme et leur dévouement. Ce travail a été soutenu par plusieurs organismes de recherche français, allemands et européens : CNRS, Ministère de la Recherche, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Fonds der Chemischen Industrie et Commission européenne (réseau RTN « AC3S »).

## Notes et références

[1] Kagan H.B., Dang T.-P., Asymmetric catalytic reduction with transition metal complexes. I. Catalytic system of rhodium(I) with (-)-2,3-isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butane, a new

chiral diphosphine, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, p. 6429.

[2] *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima (ed), Wiley-VCH, New-York, **2000**.

[3] Moberg C.,  $C_3$  symmetry in asymmetric catalysis and chiral recognition, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, p. 248.

[4] Gibson S.E., Castaldi M.P., Applications of chiral  $C_3$ -symmetric molecules, *Chem. Commun.*, **2006**, p. 3045.

[5] Bellemin-Laponnaz S., Gade L.H., Three 2-oxazolyl rings on one quaternary carbon atom: preparation of a novel tripodal trisoxazoline ligand and the tetrameric molecular structure of its  $\text{Cu}^{\text{I}}$  complex, *Chem. Commun.*, **2002**, p. 1286.

[6] Synthèse de la bromo-oxazoline, voir : Meyers A.I., Novachev K.A., Pd-mediated cross-coupling of aryl, alkenyl, and alkynyl stannanes with chiral 2-bromo oxazolines, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, p. 1747.

[7] Bellemin-Laponnaz S., Gade L.H., A modular approach to  $C_1$  and  $C_3$ -chiral N-tripod ligands for asymmetric catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, p. 3473.

[8] Marigo M., Juhl K., Jørgensen K.A., Catalytic, highly enantioselective, direct amination of  $\beta$ -ketoesters, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, p. 1367.

[9] Foltz C., Stecker B., Marconi G., Bellemin-Laponnaz S., Wadepohl H., Gade L.H., Exploiting  $C_3$ -symmetry in the dynamic coordination of a chiral trisoxazoline to copper(II): improved enantioselectivity, and catalyst stability in asymmetric Lewis acid catalysis, *Chem. Commun.*, **2005**, p. 5115.

[10] Marigo M., Kjærsgaard A., Juhl K., Gathergood N., Jørgensen K.A., Direct catalytic asymmetric Mannich reactions of malonates and  $\beta$ -keto esters, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, p. 2359.

[11] Parkin G., Synthetic analogues relevant to the structure and function of zinc enzymes, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, p. 699.

[12] Dro C., Bellemin-Laponnaz S., Welter R., Gade L.H., A  $C_3$ -symmetrical chiral trisoxazoline zinc complex as a functional model for zinc hydrolases: kinetic resolution of racemic chiral esters by transesterification, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, p. 4479.

[13] Gibson V.C., Spitzmesser S.K., Advances in non-metallocene olefin polymerization catalysis, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, p. 283.

[14] Ward B.D., Bellemin-Laponnaz S., Gade L.H.,  $C_3$  Chirality in polymerization catalysis: a highly active dicationic scandium(III) catalyst for the isoselective polymerization of 1-hexene, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, p. 1668.

(1) La réaction de Mannich consiste en l'addition d'un atome de carbone nucléophile sur un ion immonium formé *in situ*.

(2) Le principe du dédoublement cinétique d'un mélange racémique a été mis au point par Pasteur vers 1855. Le dédoublement cinétique est un cas où un réactif chiral énantiomériquement pur réagit avec chaque énantiomère d'un racémate à des vitesses suffisamment différentes pour modifier l'un et laisser l'autre inchangé. L'intérêt de ce dédoublement en synthèse asymétrique est particulièrement grand lorsque le réactif chiral est utilisé en quantité catalytique. Pour approfondir ce concept, voir : Kagan H.B., Fiaud J.C., Kinetic resolution, *Top. Stereochem.*, **1988**, *18*, p. 249.

(3) L'indice de polydispersité donne une idée de la distribution des masses molaires des différentes macromolécules au sein du polymère. Pour un polymère parfait, où toutes les macromolécules auraient la même longueur (et donc même la masse molaire), il serait égal à 1.

(4) Un polymère isotactique est constitué majoritairement d'une seule sorte d'unités configurationnelles élémentaires, comme indiqué sur la figure 11.



**S. Bellemin-Laponnaz**

**Stéphane Bellemin-Laponnaz** (auteur correspondant)

est chargé de recherche à l'Institut de chimie de Strasbourg\*. Il a reçu la **Médaille de bronze du CNRS en 2005**.

**Lutz H. Gade**

est professeur et directeur de l'Institut de Chimie inorganique de l'Université d'Heidelberg\*\*.



**L.H. Gade**

\* Institut de chimie, Université Louis Pasteur-CNRS (UMR 7177), 1 rue Blaise Pascal, 67000 Strasbourg.

Tél. : 03 90 24 15 42. Fax : 03 90 24 50 01. Courriel : bellemin@chimie.u-strasbg.fr

\*\* Anorganisch-Chemisches Institut, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Allemagne).

Tél. : +49 6221 548443. Fax : +49 6221 545609.

Courriel : lutz.gade@uni-hd.de