

50376
1984
223

50376
1984
223.

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE TROISIEME CYCLE

Par

Abdallah KARIM



HYDROGENATION ET HYDROSILYLATION DE SUBSTRATS INSATURES
 CATALYSEES PAR DES ENTITES A BASE DE RHODIUM COORDINEES
 PAR DES AMINOPHOSPHINE-PHOSPHINITES CHIRALES

Soutenue le 11 Juillet 1984 devant la Commission d'Examen

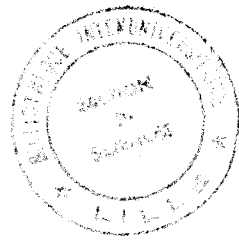
MM.	F. PETIT	:	President
	D. SINOU	}	Examineurs
	E. ESSASSI		
	G. PEIFFER		
	A. MORTREUX		

H ex



50376
1984
223

50376.
1984
883.



A mes parents,

En hommage à

Monsieur le Professeur F. PETIT

qui a inspiré et guidé ce travail.

Ce travail a été effectué dans le laboratoire de Chimie Organique Appliquée, U.A. CNRS 402, de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille, sous la direction de Monsieur F. PETIT, Professeur à l'Université de Lille I.

Je lui adresse toute ma reconnaissance pour avoir inspiré et dirigé ce travail ainsi que pour l'aide efficace qu'il m'a toujours apportée, tant au point de vue théorique, que pratique.

Monsieur D. SINOÛ, Professeur à l'Université Claude Bernard de Lyon, m'a fait l'honneur de bien vouloir accepter de juger ce travail. Je l'en remercie vivement.

Je suis très honoré de la présence de Monsieur E.M. ESSASSI, Professeur à l'Université de Rabat, et lui suis reconnaissant d'avoir bien voulu siéger à ce jury.

Mes remerciements vont particulièrement à Monsieur G. PEIFFER, Professeur à l'Université d'Aix-Marseille III, pour l'aide qu'il nous a apportée sur le plan de la Chimie du Phosphore. Je suis très honoré de sa présence.

Ma gratitude est acquise à Monsieur A. MORTREUX, Professeur à l'Université de Lille I, qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance pour les précieux conseils qu'il m'a toujours prodigués. Je le remercie d'avoir bien voulu juger ce travail.

Je remercie également Monsieur B. MOUCHEL sans l'aide duquel la partie spectroscopie de ce travail n'aurait pu être réalisée.

.../...

Je ne saurais oublier tous mes camarades de laboratoire, chercheurs et techniciens, pour l'ambiance amicale qu'ils y font régner et pour l'aide efficace que j'ai trouvée auprès d'eux. Je remercie particulièrement Madame M. PETIT qui m'a fait profiter de ses grandes connaissances de la chimie organométallique.

Ma reconnaissance va à Madame M.C. HAMANN de l'ENSCl qui s'est chargée de la frappe de ce mémoire avec compétence et bonne humeur.

DOYENS HONORAIRES DE L'ANCIENNE FACULTE DES SCIENCES

MM. R. DEFRETIN, H. LEFEBVRE, M. PARREAU.

PROFESSEURS HONORAIRES DES ANCIENNES FACULTES DE DROIT
ET SCIENCES ECONOMIQUES, DES SCIENCES ET DES LETTRES

MM. ARNOULT, Mme BEAUJEU, BONTE, BROCHARD, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER, CORSIN, DECUYPER, DEHEUVELS, DEHORS, DION, FAUVEL, FLEURY, P. GERMAIN, GLACE, GONTIER, HEIM DE BALSAC, HOCQUETTE, KAMPE DE FERIET, KOURGANOFF, LAMOTTE, LASSERRE, LELONG, Mme LELONG, LHOMME, LIEBAERT, MARTINOT-LAGARDE, MAZET, MICHEL, PEREZ, ROIG, ROSEAU, ROUELLE, SAVARD, SCHILTZ, WATERLOT, WIEMAN, ZAMANSKI.

PROFESSEUR EMERITE

M. A. LEBRUN.

ANCIENS PRESIDENTS DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET
TECHNIQUES DE LILLE

MM. R. DEFRETIN, M. PARREAU, J. LOMBARD, M. MIGEON.

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES
DE LILLE

M. J. CORTOIS.

PROFESSEURS - CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. CONSTANT Eugène	Electronique
M. FOURET René	Physique du Solide
M. GABILLARD Robert	Electronique
M. MONTREUIL Jean	Biochimie
M. PARREAU Michel	Analyse
M. TRIDOT Gabriel	Chimie appliquée
M. VIVIER Emile	Biologie cellulaire
M. WERTHEIMER Raymond	Physique atomique et moléculaire

PROFESSEURS - 1ère CLASSE

M. BACCHUS Pierre	Astronomie
M. BEAUFILS Jean Pierre	Chimie physique
M. BIAYS Pierre	Géographie
M. BILLARD Jean	Physique du solide
M. BOILLY Bénoni	Biologie

M. BOUCHON Pierre	Algèbre
M. BOURIQUET Robert	Biologie végétale
M. BREZINSKI Claude	Analyse numérique
M. CELET Paul	Géologie générale
M. CHAMLEY Hervé	Géotechnique
M. COEURE Gérard	Analyse
M. CORDONNIER Vincent	Informatique
M. DEBOURSE Jean-Pierre	Gestion des entreprises
M. DYMENT Arthur	Mécanique
M. ESCAIG Bertrand	Physique du solide
M. FAURE Robert	Mécanique
M. FOCT Jacques	Métallurgie
M. GRANELLE Jean-Jacques	Sciences économiques
M. GRUSON Laurent	Algèbre
M. GUILLAUME Jean	Microbiologie
M. HECTOR Joseph	Géométrie
M. LABLACHE COMBIER Alain	Chimie organique
M. LACOSTE Louis	Biologie végétale
M. LAVEINE Jean-Pierre	Paléontologie
M. LEHMANN Daniel	Géométrie
Mme LENOBLE Jacqueline	Physique atomique et moléculaire
M. LHOMME Jean	Chimie organique biologique
M. LOMBARD Jacques	Sociologie
M. LOUCHEUX Claude	Chimie physique
M. LUCQUIN Michel	Chimie physique
M. MAILLET Pierre	Sciences économiques
M. PAQUET Jacques	Géologie générale
M. POUZET Pierre	Analyse numérique
M. PROUVOST Jean	Minéralogie
M. ROUSSEAU Jean-Paul	Physiologie animale
M. SALMER Georges	Electronique
M. SEGUIER Guy	Electrotechnique
M. STANKIEWICZ François	Sciences économiques
M. TILLIEU Jacques	Physique théorique
M. VIDAL Pierre	Automatique
M. ZEYTOUNIAN Radyadour	Mécanique

PROFESSEURS - 2ème classe

M. AL FAKIR Sabah	Algèbre
M. ALLAMANDO Etienne	Electronique et électrotechnique
M. ANCIAN Bernard	Spectrochimie
M. ANTOINE Philippe	Analyse
M. BART André	Biologie animale
Mme BATTIAU Yvonne	Géographie
M. BEGUIN Paul	Mécanique
M. BELLET Jean	Physique atomique et moléculaire
M. BERZIN Robert	Analyse
M. BKOUCHE Rudolphe	Algèbre
M. BODARD Marcel	Biologie végétale
M. BOIVIN Jean-Claude	Chimie minérale
M. BONNELLE Jean-Pierre	Catalyse
M. BOSCO Denis	Probabilités
M. BOUQUELET Stéphane	Biochimie structurale
M. BRASSELET Jean-Paul	Géométrie et topologie

.../...

M. BRIDOUX Michel	Chimie physique
M. BRUYELLE Pierre	Géographie
M. CAPURON Alfred	Biologie animale
M. CARREZ Christian	Informatique
M. CHAPOTON Alain	Electronique
M. COQUERY Jean-Marie	Psychophysiologie
Mme CORSIN Paule	Paléontologie
M. CORTOIS Jean	Physique nucléaire et corpusculaire
M. COUTURIER Daniel	Chimie organique
M. CRAMPON Norbert	Hydrogéologie et environnement
M. CROSNIER Yves	Electronique
Mlle DACHARRY Monique	Géographie
M. DAUCHET Max	Informatique
M. DEBRABANT Pierre	Géologie appliquée
M. DEGAUQUE Pierre	Electronique
M. DELORME Pierre	Physiologie animale
M. DE MASSON D'AUTUME Antoine	Sciences économiques
M. DEMUNTER Paul	Sociologie
M. DENEL JACQUES	Informatique
M. DE PARIS Jean-Claude	Analyse
M. DEPREZ Gilbert	Physique du solide et cristallographie
M. DERIEUX Jean-Claude	Microbiologie
Mlle DESSAUX Odile	Spectroscopie de la réactivité chimique
M. DEVRAINNE Pierre	Chimie minérale
M. DHAINAUT André	Biologie animale
Mme DHAINAUT Nicole	Biologie animale
M. DORMARD Serge	Sciences économiques
M. DOUKHAN Jean-Claude	Physique du solide
M. DUBOIS Henri	Spectroscopie hertzienne
M. DUBRULLE Alain	Spectroscopie hertzienne
M. DUBUS Jean-Paul	Spectrométrie des solides
M. DUPONT Christophe	Vie de la firme (I.P.A.)
Mme EVRARD Micheline	Chimie appliquée
M. FONTAINE Hubert	Dynamique des cristaux
M. FOUQUART Yves	Optique atmosphérique
M. FOURNET Bernard	Biochimie structurale
M. FRONTIER Serge	Ecologie numérique
M. GAMBLIN André	Géographie urbaine, industrielle et démographie
M. GLORIEUX Pierre	Physique moléculaire et rayonnements atmosphériques
M. GOBLOT Rémi	Algèbre
M. GOSSELIN Gabriel	Sociologie
M. GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M. GREMY Jean-Paul	Sociologie
M. GREVET Patrick	Sciences économiques
M. GUILBAULT Pierre	Physiologie animale
M. HENRY Jean-Pierre	Génie mécanique
M. HERMAN Maurice	Physique spatiale
M. HOUDART René	Physique atomique et moléculaire
M. JACOB Gérard	Informatique
M. JACOB Pierre	Probabilités et statistiques
M. JACQUILLAT Bertrand	Gestion
M. JEAN Raymond	Biologie des populations végétales
M. JOFFRE Patrick	Vie de la firme (I.P.A.)
M. JOURNEL Gérard	Spectroscopie hertzienne
M. KREMBEL Jean	Biochimie
M. LANGRAND Claude	Probabilités et statistiques

Mme LECLERCQ Ginette	Catalyse
M. LEFEVRE Christian	Pétrologie
Mlle LEGRAND Denise	Algèbre
Mlle LEGRAND Solange	Algèbre
Mme LEHMANN Josiane	Analyse
M. LEMAIRE Jean	Spectroscopie hertzienne
M. LE MAROIS Henri	Vie de la firme (I.P.A.)
M. LEROY Jean Marie	Chimie appliquée
M. LEROY Yves	Electronique, électrotechnique, automatique
M. LESENNE Jacques	Electrotechnique
M. LHENAFF René	Géographie
M. LOCQUENEUX Robert	Physique théorique
M. LOSFELD Joseph	Informatique
M. LOUAGE Francis	Electronique
M. MACKE Bruno	Physique moléculaire et rayonnements atmosphé-
M. MAHIEU Jean-Marie	Physique atomique et moléculaire riques
M. MAIZIFRES Christian	Automatique
M. MESMACQUE Gérard	Génie mécanique
M. MESSELYN Jean	Physique atomique et moléculaire
M. MESSERLIN Patrick	Sciences économiques
M. MIGNOT Fulbert	Analyse numérique
M. MONTEL Marc	Physique du solide
M. MONTUELLE Bernard	Biologie et biochimie appliquées
Mme MOUNIER Yvonne	Physiologie des structures contractiles
Mme N'GUYEN VAN CHI Régine	Géographie
M. NICOLE Jacques	Chimie analytique
M. NOTELET Francis	Electronique, électrotechnique, automatique
M. PARSY Fernand	Mécanique
M. PASZKOWSKI Stéphan	Analyse numérique
Mlle PAUPARDIN Colette	Biologie physiologie végétales
M. PECQUE Marcel	Chimie organique
M. PERROT Pierre	Chimie appliquée
M. PERTUZON Emile	Physiologie animale
M. PETIT Francis	Chimie organique, minérale et analytique
M. PONSOLLE Louis	Chimie physique
M. PORCHET Maurice	Biologie animale
M. POVY Lucien	Automatique
M. RACZY Ladislas	Electronique
M. RAOULT Jean-François	Géologie structurale
M. RICHARD Alain	Biologie animale
M. RIETSCH François	Physique des polymères
M. ROGALSKI Marc	Analyse
M. ROY Jean-Claude	Psychophysiologie
M. SCHAMPS Joël	Spectroscopie moléculaire
Mme SCHWARZBACH Yvette	Géométrie
M. SIMON Michel	Sociologie
M. SLIWA Henri	Chimie organique
M. SOMME Jean	Géographie
Mlle SPIK Geneviève	Biochimie
M. STERBOUL François	Informatique
M. TAILLIEZ Roger	Génie alimentaire
M. THERY Pierre	Electronique, électrotechnique, automatique
M. TOULOTTE Jean-Marc	Automatique
M. TURREL Georges	Spectrochimie infrarouge et Raman
M. VANDORPE Bernard	Chimie minérale
M. VAST Pierre	Chimie Inorganique
M. VERBERT André	Biochimie
M. VERNET Philippe	Génétique
M. VILETTE Michel	Résistance des matériaux

M. WALLART Francis
M. WARTEL Michel
M. WATERLOT Michel
M. WERNER Georges
M. WOSNIAK Michel
Mme ZINN Justin Nicole

Spectrochimie Infrarouge et Raman
Chimie inorganique
Géologie générale
Informatique fondamentale appliquée
Hydrométallurgie
Algèbre

- PLAN -

I - <u>INTRODUCTION</u>	P. 1
II - <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	P. 5
1 - <u>Hydrogénation asymétrique catalysée en phase homogène</u>	
1-1 Mécanisme de la réduction en phase homogène	
1-2 Coordinats chiraux classiques	
1-3 Influence de la nature du ligand	
1-4 Influence de la nature du substrat	
1-5 Influence d'additifs	
1-6 Principaux résultats expérimentaux	
2 - <u>Réduction Asymétrique de la fonction C=O</u>	P. 22
2-1 Réduction par les hydrures modifiés	
2-2 Réduction asymétrique de carbonyles par les réactifs de GRIGNARD et les alcoolates	
2-3 Introduction d'asymétrie par les organoboranes optiquement actifs	
2-4 Complexes de métaux de transition en synthèse asymétrique d'alcools	
2-4-1 Hydrogénation asymétrique d'éthers d'énols	
2-4-2 Hydrosilylation asymétrique	
a) Mécanisme réactionnel	
b) Influence de la nature du coordi- dinat	
c) Influence de l'organosilane	
d) Influence de la nature du substrat	
III - <u>PROTOCOLE EXPERIMENTAL</u>	P. 33
1 - <u>Réactifs et solvants</u>	
1-1 Solvants	
1-2 Substrats	
2 - <u>Coordinats chiraux</u>	
2-1 Coordinats classiques	
2-2 Coordinats aminophosphine-phosphinites mixtes	

- 3 - Complexes catalytiques à base de rhodium
 - 3-1 Synthèse des précurseurs catalytiques
 - 3-1-1 A partir du complexe de CRAMER
 - 3-1-2 Préparation des complexes ioniques
 - 3-2 Caractérisation des complexes cationiques
- 4 - Hydrogénation
 - 4-1 Hydrogénation sous pression atmosphérique
 - 4-1-1 Catalyse par des entités issues de complexes ioniques
 - 4-1-2 Catalyse par des entités générées "in situ"
 - 4-2 Hydrogénation asymétrique sous pression
- 5 - Hydrosilylation
- 6 - Rappel sur l'asymétrie

IV - HYDROGENATION ASYMETRIQUE

P. 58

- 1 - Effet de solvant
- 2 - Influence du rapport L_2^*/Rh
- 3 - Effet de la pression
- 4 - Effet de la température
- 5 - Hydrogénation asymétrique catalysée par Rh-APPM
 - 5-1 Catalyse par les espèces Rh-EPHOS
 - 5-2 Catalyse par les complexes au rhodium avec des ligands dérivés d'acides aminés
 - 5-3 Catalyse par les complexes rhodiés avec des alkyles APPM
 - 5-4 Conclusion

V - HYDROSILYLATION ASYMETRIQUE

P. 87

- 1- Mécanisme de la réaction d'hydrosilylation asymétrique
- 2- Résultats expérimentaux

- 2-1 Catalyse par Rh-aminophosphinites
- 2-2 Catalyse par Rh - APPM
- 2-3 Influence de la nature du silane

VI - CONCLUSION

P. 93

VII - PARTIE EXPERIMENTALE

P. 95

VIII - BIBLIOGRAPHIE

- I -

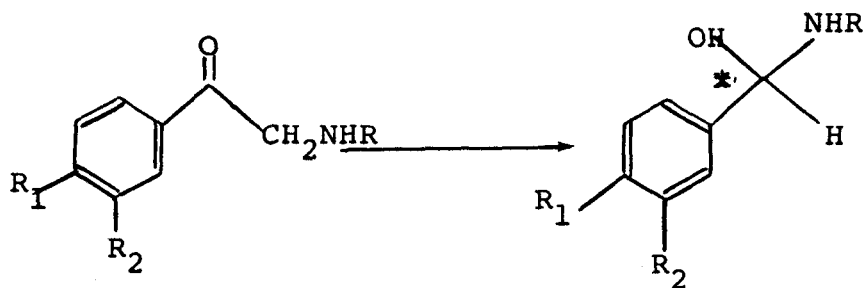
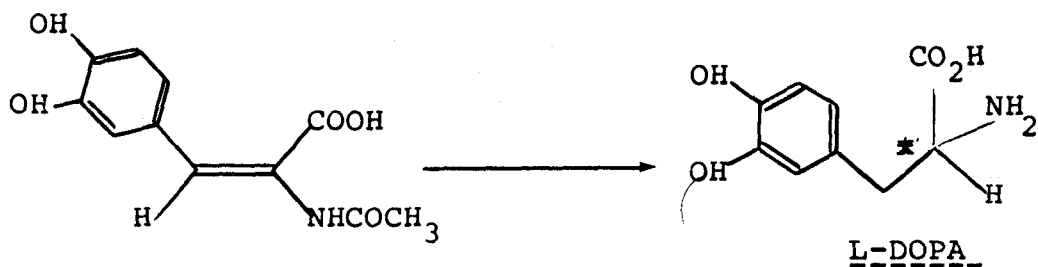
- INTRODUCTION -

Les composés organométalliques ont pris une importance considérable en synthèse organique avec la découverte des réactifs de "GRIGNARD" au début du siècle et depuis, leur champ d'application ne cesse de se développer en raison de leur réactivité et de leur sélectivité.

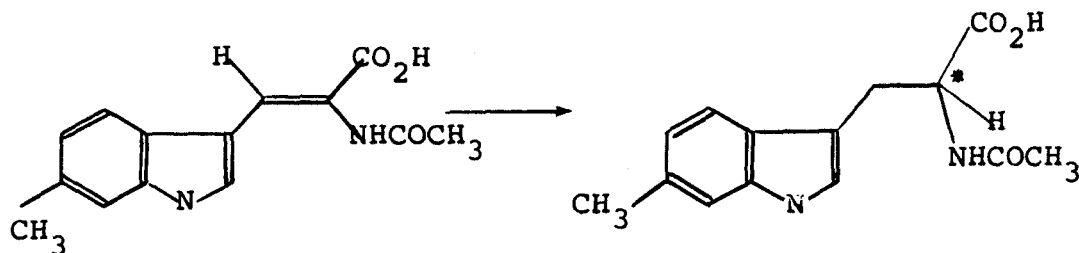
Les complexes de métaux de transition utilisés en catalyse en phase homogène permettent d'atteindre le stade ultime de la sélectivité puisque l'utilisation de tels systèmes modifiés par des coordinats chiraux permet d'obtenir de manière hautement stéréosélective l'un des énantiomères à partir de substrats prochiraux.

De nombreuses réactions asymétriques, en particulier la réduction, catalysées par des espèces solubles ont été explorées, visant tant l'application synthétique comme alternative de la biosynthèse que l'étude stéréochimique et la compréhension du mécanisme réactionnel.

Ainsi, en chimie pharmaceutique, des catalyseurs à base de rhodium permettent la synthèse de produits tels que la L-DOPA utilisée dans le traitement de la maladie de PARKINSON et les aminoalcools naturels à partir de précurseurs oléfiniques ou cétoniques.

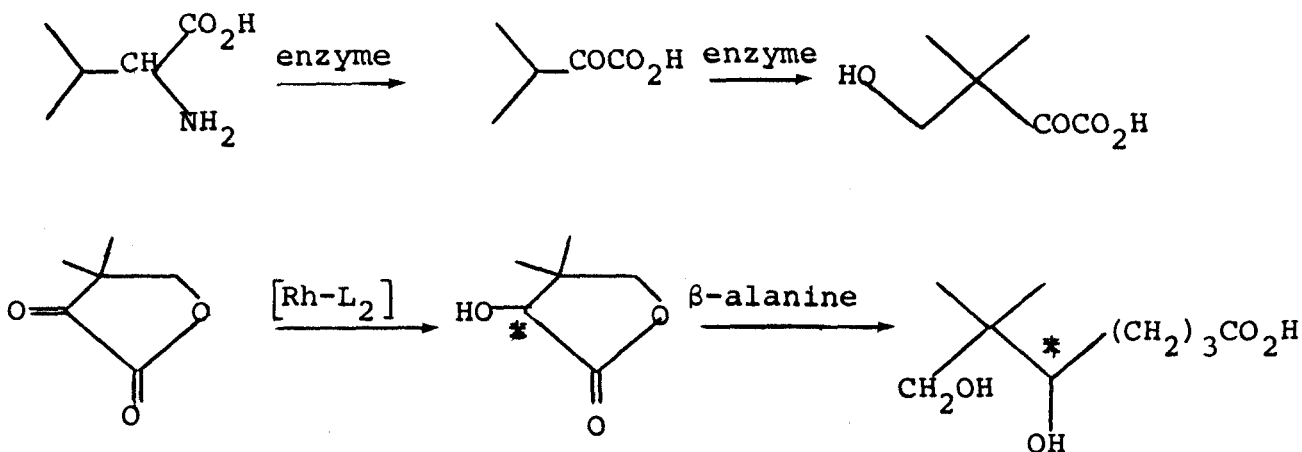


De même, d'excellents rendements optiques ont été obtenus lors de la synthèse des édulcorants non nutritifs comme le (R) 6-méthyltryptophane



(R) 6 -méthyltryptophane

En outre les espèces rhodiées ont été utilisées avec succès dans l'étape clef de la biosynthèse de l'acide pantothénique important constituant du Co-enzyme A et composant des vitamines "B".

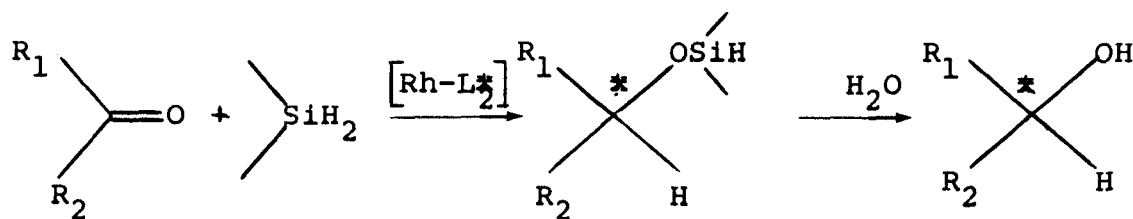


C'est la découverte par WILKINSON du système " $\text{RhCl}(\text{P}\phi_3)_3$ ", capable d'activer l'hydrogène et de réduire dans des conditions douces les substrats oléfiniques, qui a suscité un intérêt considérable pour l'étude du mécanisme de transfert d'asymétrie. A partir de ce modèle, différentes approches ont été envisagées pour réaliser des complexes rhodiés optiquement actifs. L'agent inducteur est généralement un ligand chiral qui peut être une sulfone, une base de SCHIFF ou un organophosphoré mono ou bidentate. Ce dernier type de coordinat asymétrique au niveau de l'atome de phosphore ou du squelette carboné, est celui qui a conduit aux résultats les plus spectaculaires lors de la synthèse d' α -aminoacides à partir de précurseurs insaturés.

La synthèse d'alcools optiquement actifs a été, quant à elle, réalisée avec une bonne énantiosélectivité en adoptant différentes voies synthétiques classiques tel que la réduction par les hydrures doubles de lithium et d'aluminium modifiés par des alcools ou des alcaloïdes chiraux, les alcoolates de magnésium et d'aluminium, les réactifs de GRIGNARD, ou encore les organoboranes comportant des centres de chiralité.

Ces différentes méthodes, quoique très intéressantes, présentent l'inconvénient majeur de nécessiter la présence de l'agent inducteur d'asymétrie en proportion stoechiométrique par rapport au substrat.

L'alternative potentielle du transfert de l'information chirale porté par une espèce catalytique a pu être réalisée avec succès dans la réduction de cétones prochirales par hydrosilylation en présence de complexes de type WILKINSON modifiés par des ligands chiraux.



Les dérivés du phosphore trivalent qui ont conduit aux meilleurs résultats sont ceux qui forment avec le métal des cycles à cinq ou sept chaînons

Si, à ce jour, la réduction de précurseurs prochiraux tel que les déhydroaminoacides, les cétones et les imines ont atteint un haut degré en énantiosélectivité, il n'en reste pas moins que le mécanisme intime du transfert d'asymétrie n'est pas encore bien élucidé.

Par ailleurs, les coordinats les plus performants restent d'un accès difficile, nécessitant de nombreux stades réactionnels, comportant généralement des résolutions de racémiques, cela limite souvent leur application en synthèse organique catalytique.

- II -

- BIBLIOGRAPHIE -

Le travail que nous avons entrepris a donc eu pour objectif la synthèse d'un nouveau type de ligands aisément accessibles à partir d' α -aminoalcools et d' α -aminoacides naturels de structure très variée, comportant un ou deux centres d'asymétrie.

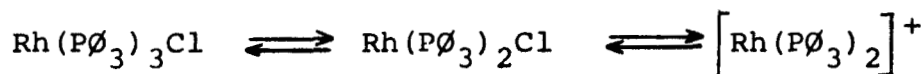
L'étude des réactions d'hydrogénation asymétrique de précurseurs d'acides aminés et d'hydrosilylation par des organosilanes, de cétones prochirales, catalysés en phase homogène, a été réalisée avec les complexes rhodiés formés avec ces chélates.

Une approche du mécanisme de l'induction asymétrique, essentiellement au travers de facteurs structuraux sera entreprise avec l'espoir d'apporter une contribution à sa compréhension.

I - HYDROGENATION ASYMETRIQUE CATALYSEE EN PHASE HOMOGENE

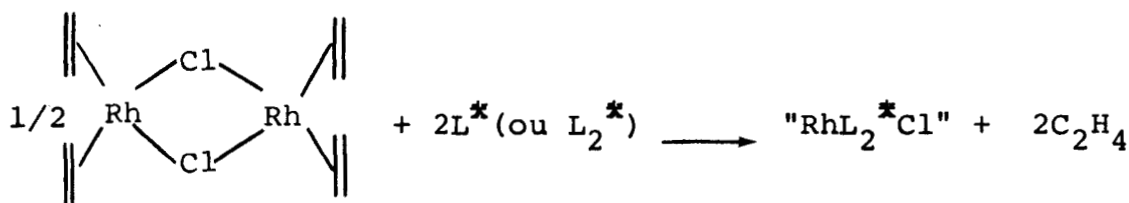
La découverte du complexe catalytique de WILKINSON⁽¹⁾ en 1966 capable d'activer l'hydrogène moléculaire et de réduire les substrats oléfiniques en phase homogène est à l'origine des récents progrès qu'a connu la réduction asymétrique.

Les études réalisées avec ce système en hydrogénation de substrats insaturés non fonctionnalisés a permis de déterminer la nature de l'espèce active formée "in situ", de nature covalente dans les milieux apolaires et/ou ionique dans les solvants polaires, en équilibre de dissociation.

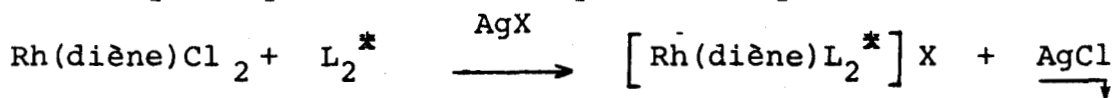


La réduction de précurseurs prochiraux a été envisagée avec des complexes de ce type. La substitution de la triphénylphosphine par des dérivés du phosphore trivalent chiraux mono ou bidentates a été réalisée par deux voies, la synthèse directe s'avérant impossible⁽²⁻³⁾:

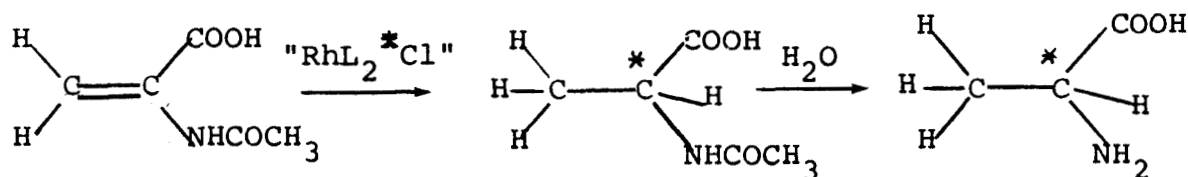
- Les espèces rhodiées générées dans le milieu réactionnel en ayant recours au complexe de CRAMER⁽³⁾, par déplacement de l'oléfine par un ligand chiral



- le catalyseur peut être un complexe ionique



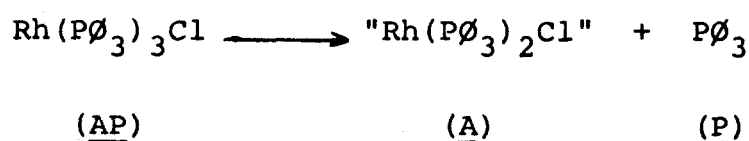
La synthèse d'acides aminés a ainsi été réalisée de manière hautement stéréosélective (e.e. $\geq 90\%$)⁽⁴⁻⁸⁾



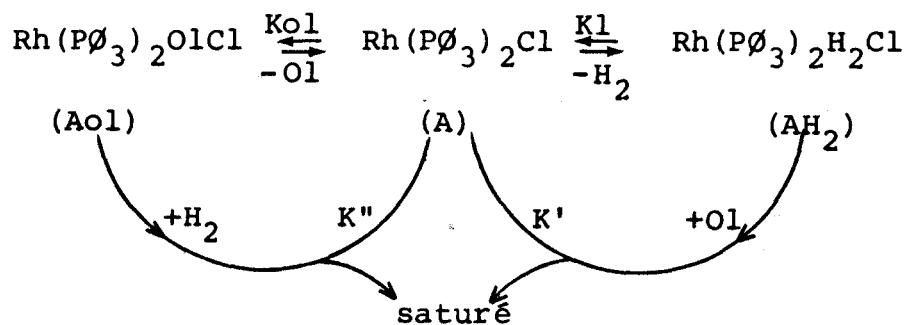
En particulier, la L-dihydroxy-3,4-phenylalanine (L-DOPA), utilisée dans le traitement de la maladie de PARKINSON, a été obtenue avec des rendements optiques supérieurs à 90 % et a par suite fait l'objet d'une synthèse industrielle⁽⁹⁾.

1-1 : Mécanisme de la réduction en phase homogène

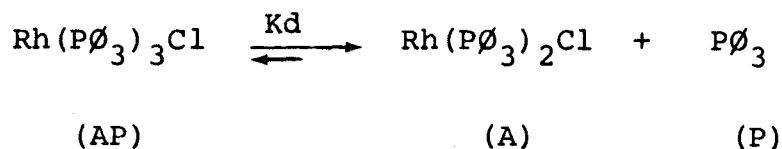
1.1.1 : en milieu apolaire : G. WILKINSON et Coll.⁽¹⁾ ont étudié la cinétique de la réaction d'hydrogénation d'oléfines catalysée dans le benzène par le tris (triphénylphosphine) chlororhodium. Ils ont proposé un schéma faisant intervenir la dissociation complète du tris (triphénylphosphine) chlororhodium avec formation de l'espèce catalytique "Rh(PØ₃)₂Cl".



la réduction de l'oléfine peut ensuite se faire en suivant une voie dite hydrido (K') ou insaturée (K'') selon le schéma (I)

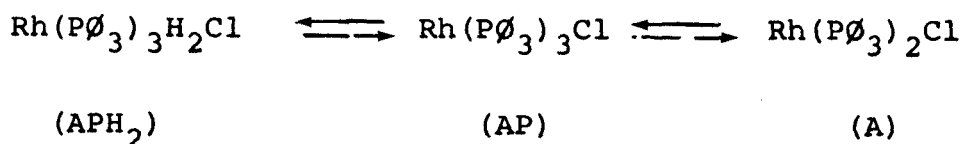


Des études spectroscopiques (UV, RMN du ³¹P)^(24,25) et physiques⁽²⁶⁾ permettent d'affirmer que le complexe AP est en réalité peu dissocié en solution.

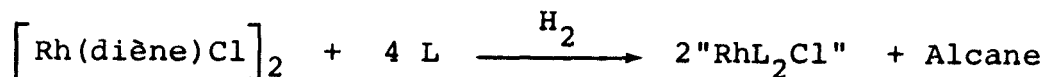


De plus, l'analyse de l'influence inhibitrice de PØ₃ et les variations de l'intensité de cette inhibition avec la concentration en hydrocarbure et la pression d'hydrogène ont conduit DEMORTIER, AGUIRRE²⁷, PETIT et Coll.⁽²⁸⁾ à proposer une

interprétation du phénomène mettant en évidence une faible dissociation du complexe (AP) et une addition réversible de l'hydrogène sur celui-ci ; la suite du schéma réactionnel demeurant identique à celle proposée par G. WILKINSON.

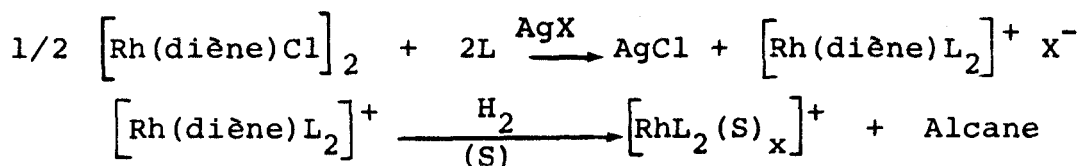


Au cours de la synthèse asymétrique, pour éviter l'apparition des espèces rhodiées triphosphinées, l'entité catalytique est préparée directement par addition in-situ des quantités stoechiométriques de bis (diène) dichlorodirhodium $[\text{Rh}(\text{diène})\text{Cl}]_2$ et la réaction globale s'écrit donc :



le mécanisme réactionnel de la réduction se résume quant à lui selon le schéma (I) précédemment décrit.

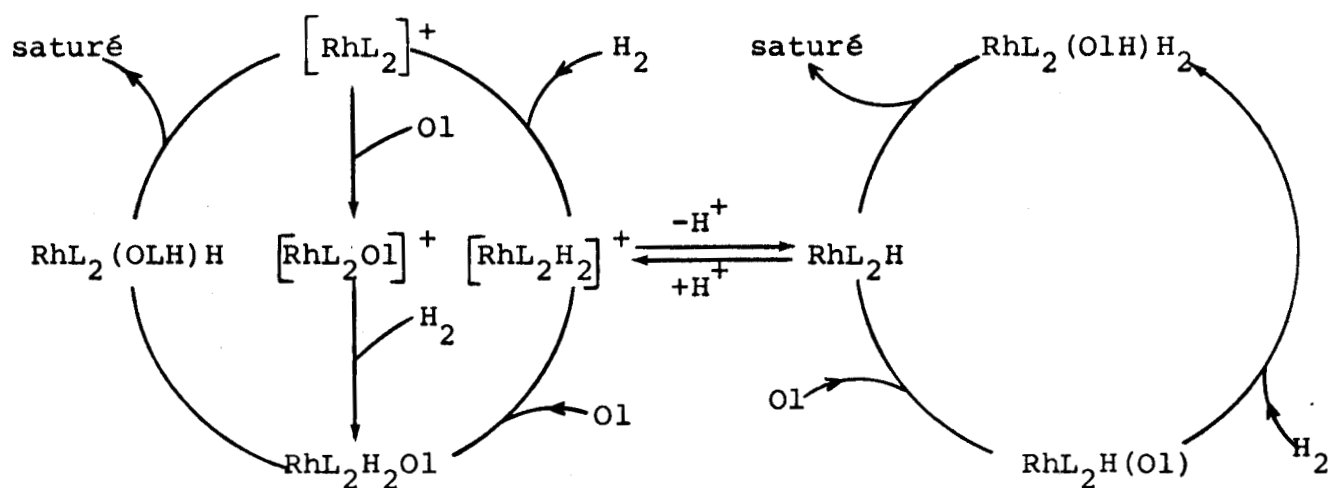
1.1.2 : en milieu polaire : (Alcool éthylique, acétone, THF, ...) OSBORN et SHCROCK ont montré l'existence de formes ioniques et neutres quand le précurseur catalytique était $[\text{RhL}_2(\text{S})_x]^+$ synthétisé à partir de bis (diène) dichlorodirhodium en présence d'un sel d'argent du type perchlorate ou hexafluorophosphate en présence d'un ligand L donneur de deux électrons



diène = COD-1,5 ; NBD

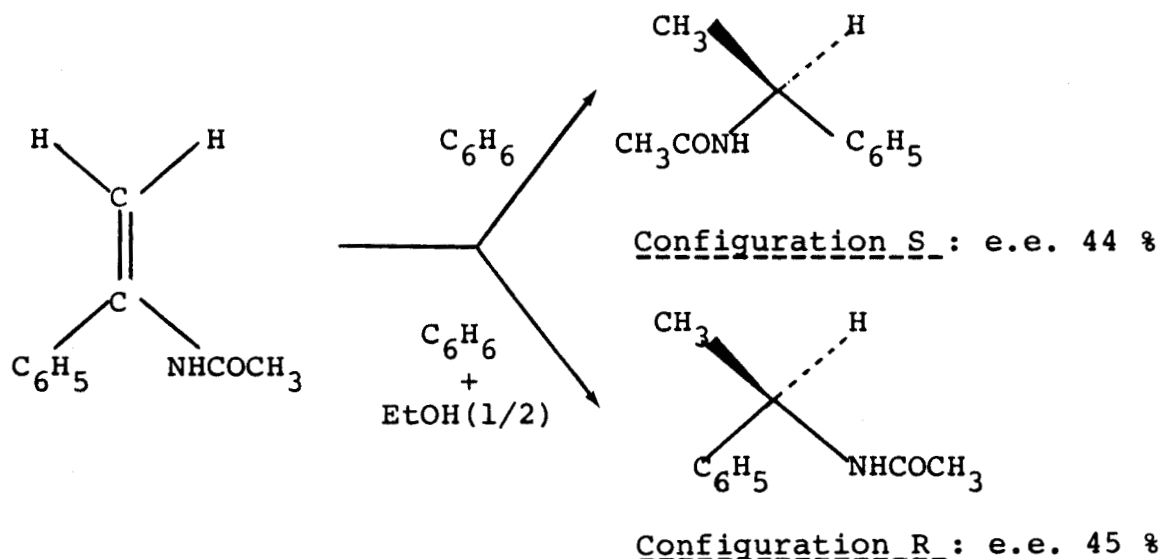
X = PF_6^- , ClO_4^- L = Phosphine S = Solvant

Le cycle catalytique d'hydrogénation se dédouble ensuite en deux boucles à partir des espèces $[\text{RhL}_2\text{H}_2]^+$ et RhL_2H



On sait d'autre part que le solvant participe d'une manière directe au système catalytique puisque les entités " RhL_2Cl " ou RhL_2^+ se coordinent aisément avec une ou deux molécules de solvant pour donner des complexes plans carrés qui, sous l'action de l'hydrogène, donnent des complexes "dihydrido" octaédriques.

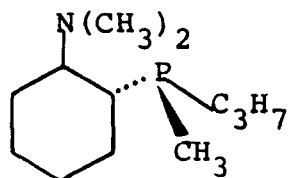
Il n'est donc pas étonnant de constater que le solvant influe sur la vitesse ainsi que sur la configuration de l'énantiomère produit. Suivant sa nature, KAGAN⁽³¹⁾ note, par exemple, une inversion de configuration de la N-acétyl α phényl-éthylamine obtenue par hydrogénation de l'énamide acrylique correspondante au moyen d'un complexe à base de rhodium et de (+) DIOP.



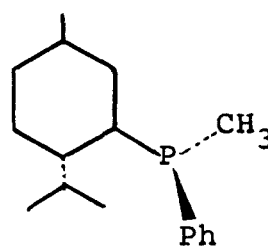
1.2 : Coordinats chiraux classiques

Le manque de connaissance des facteurs entrant en jeu dans le mécanisme d'induction asymétrique a longtemps rendu la recherche de nouveaux coordinats empirique . Plusieurs approches ont été envisagées avec succès :

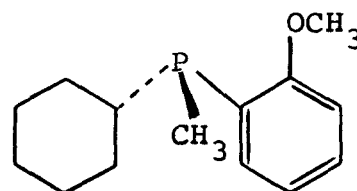
- le centre chiral est l'atome de phosphore lui-même très proche du métal et de l'oléfine prochirale coordonnée. C'est la voie choisie par HORNER , MOSHER et KNOWLES⁹⁻¹²⁾



(10)

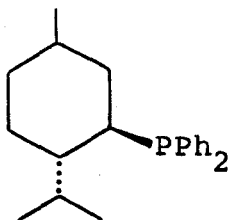


(11)

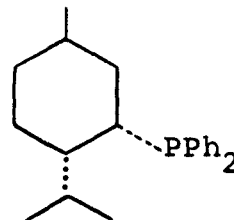


(9, 12)

- un groupement diphénylphosphine peut être introduit dans une molécule chirale naturelle. MORRISSON⁽¹³⁾ a aussi préparé les menthyles et néomenthyles diphénylphosphines (MDPP et NMDPP) à partir d'alcools chiraux naturels.



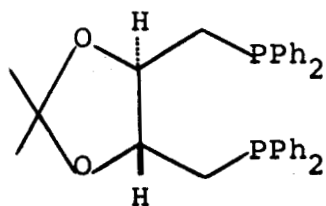
(-)MDPP (13)



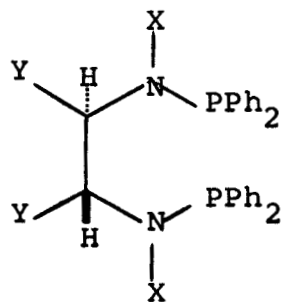
(+)NMDPP (13)

- pour obtenir une meilleure rigidité conformationnelle du complexe, le coordinat utilisé peut être une diphosphine, une diaminodiphosphine ou une diphosphinite. Le centre chiral se trouve alors soit sur la chaîne carbonée séparant les deux atomes de phosphore ou fixé sur un hétéroatome tel que l'azote.

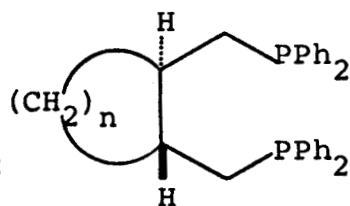
KAGAN⁽¹⁸⁻²⁰⁾ , FIORINI⁽²¹⁻²²⁾ et COLLEUILLE⁽²³⁾ ont adopté cette méthode avec succès, avec respectivement les coordinats DIOP, PNNP et des diphosphines préparées à partir d'acides trans-1,2-cyclane dicarboxyliques.



DIOP (19-20)

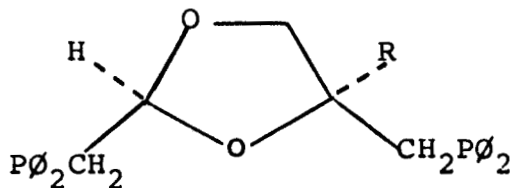


PNMP (21-22)

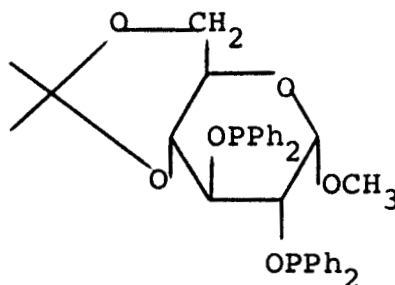


(23)

Tout comme DESCOTES⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ avec les DIOXOP dérivant du D-GLUCOSE, SUGI a de même obtenu des rendements optiques de 80% lors de la réduction du précurseur de la N-acétylphényl alanine avec un ligand POOP issu du même sucre.



DIOXOP (14-16)

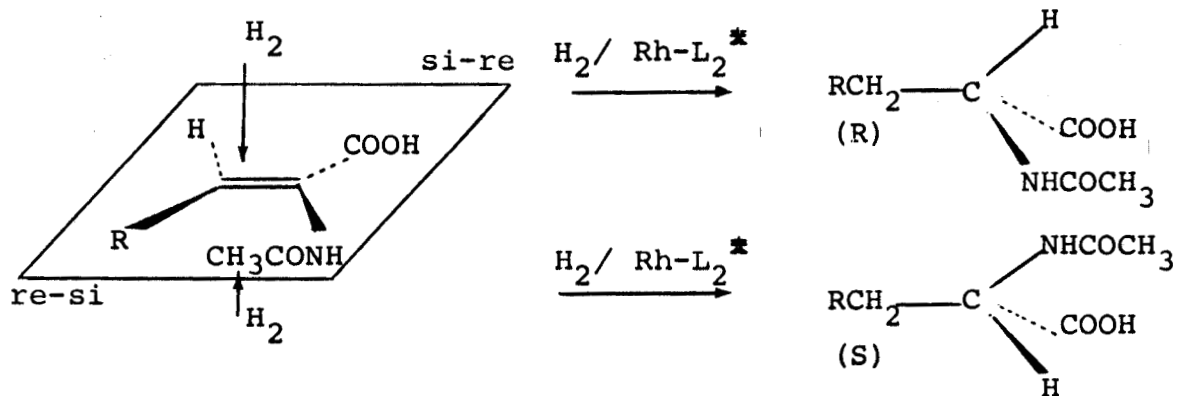


(17)

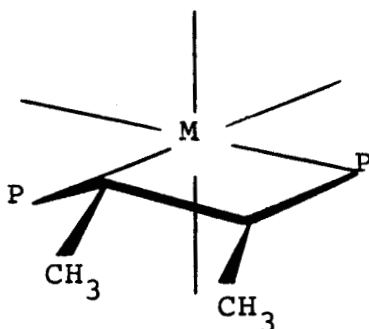
1-3 : Influence de la nature du ligand

La nature du ligand asymétrique est évidemment primordiale, puisqu'il est l'agent inducteur de chiralité. Il semble que pour les diphosphines, la formation d'un cycle à 5 ou 7 chaînons avec l'atome de rhodium favorise l'activité optique du complexe.

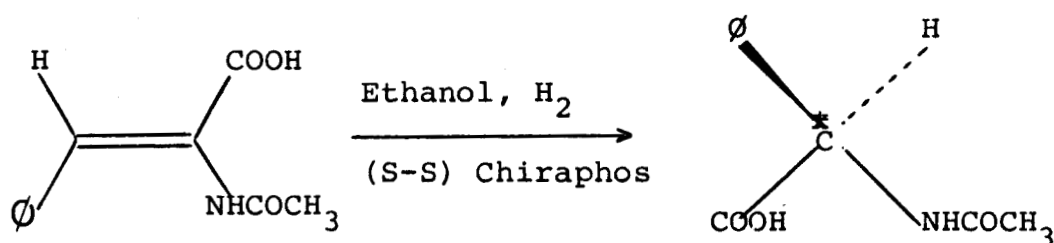
Dans ce cas, il est admis que le cycle adopte une conformation privilégiée déterminant la position des groupements diphenylphosphines, l'oléfine qui entre dans la sphère de coordination du rhodium se présentant alors par sa face présentant le minimum d'interactions stériques.



Ainsi la (S-S) chiraphos⁽³²⁾ adopte dans l'ethanol la configuration chirale d'un cycle à 5 chaînons qui conduit à des excès énantiomériques élevés lors de la réduction de l'acide acétamidocinnamique.



S-S Chiraphos⁽³³⁾



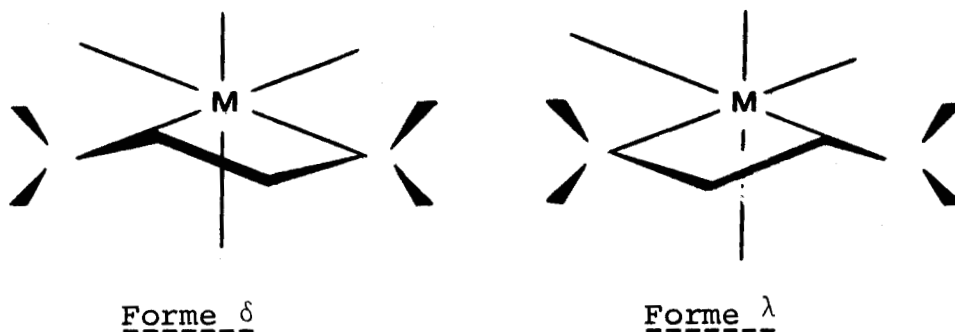
Configuration R : 95 %

Par ailleurs, l'efficacité d'un ligand donné peut être plus ou moins considérablement modifiée par de petits changements structuraux. Ainsi la propfos⁽³³⁾ conduit à des résultats similaires à ceux obtenus avec la chiraphos⁽³³⁾. En revanche, pour les systèmes formant un cycle à six chaînons, si la chairphos conduit à une bonne énantiosélectivité la skewphos se révèle être un agent inducteur d'asymétrie médiocre.

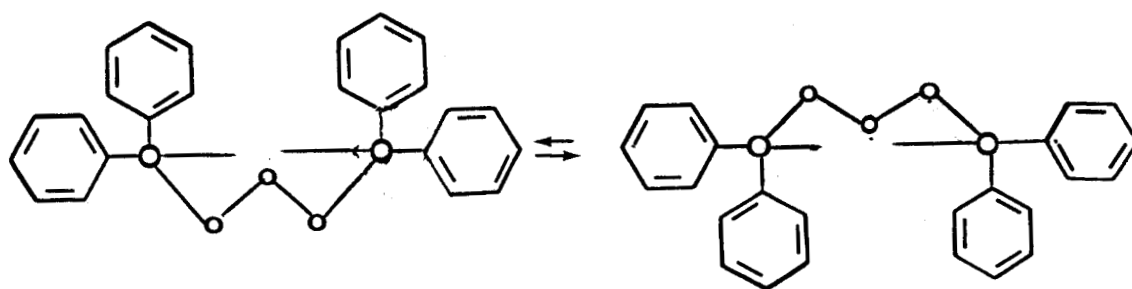
BOSNICH et COLL. ont avancé une interprétation faisant intervenir des équilibres entre les diverses conformations

adoptées par le système rhodium-coordinat.

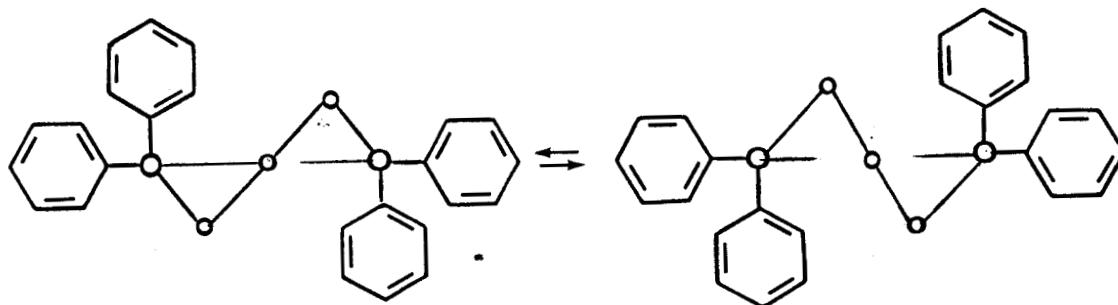
Pour la chiraphos et la prophos, le cycle peut adopter les conformations du type "enveloppe" λ ou δ . Cette dernière forme apparait majoritaire lors des étapes déterminant l'induction asymétrique et conduit de manière générale aux α -aminoacides de configuration (R)



Des études par dichroïsme circulaire ont permis d'établir que les systèmes Rh-chairphos et Rh-skewphos quant à eux forment de manière pondérante des cycles respectivement de conformation "chaise" et "bateau". La skewphos conduit alors à un complexe rhodié de structure quasi-symétrique ce qui expliquerait les degrés d'énantiosélectivité peu élevés.

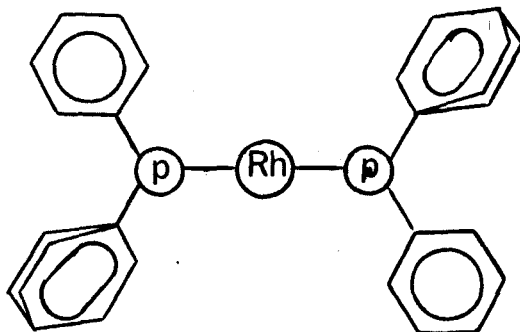


Rh - SKEWPHOS



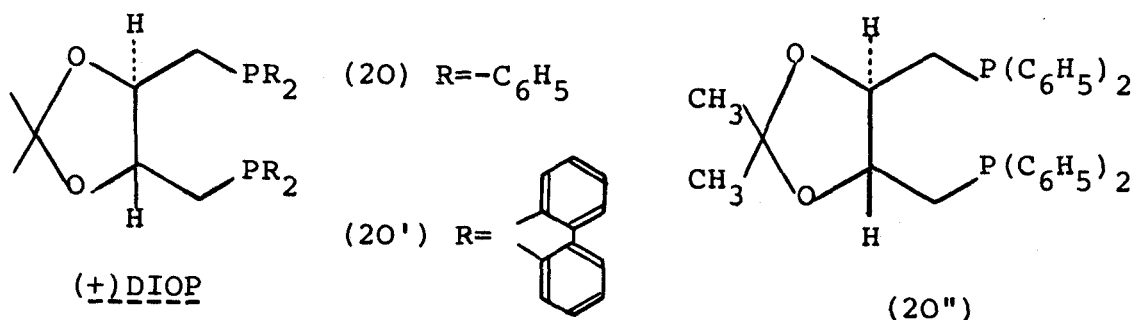
Rh - CHAIRPHOS

L'orientation dans l'espace des groupements phényles des coordinats semble par ailleurs jouer un rôle fondamental comme l'ont montré les travaux de KNOWLES et COLL. Les études R.X. des complexes précurseurs montrent une disposition perpendiculaire des plans des deux noyaux aryles portés par un atome de phosphore.



La diphosphine (20') réduit l'acide acétamido-cinnamique $\text{PhCH}=\text{C}(\text{NHAC})\text{COOH}$ en N-acétylphenylalanine $\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{NHAC})\text{COOH}$ de configuration S (ee : 23 %) alors que son analogue DIOP conduit à la configuration R (ee = 81 %), cette inversion s'explique par le fait que les phényles sont rendus coplanaires.

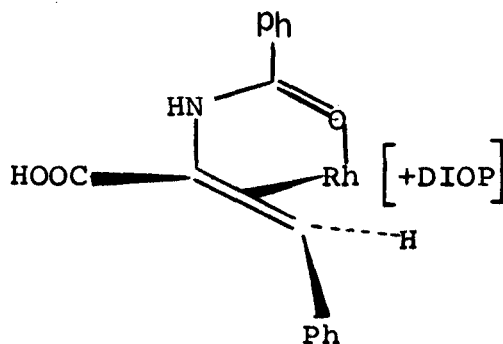
Par contre le changement des groupements cétales (diphosphine (20'')) n'apporte pas de modification sensible à la stéréosélectivité de la réduction asymétrique car ils ne perturbent pas l'environnement stérique au voisinage du centre de coordination.



1-4 : Influence de la nature du substrat.

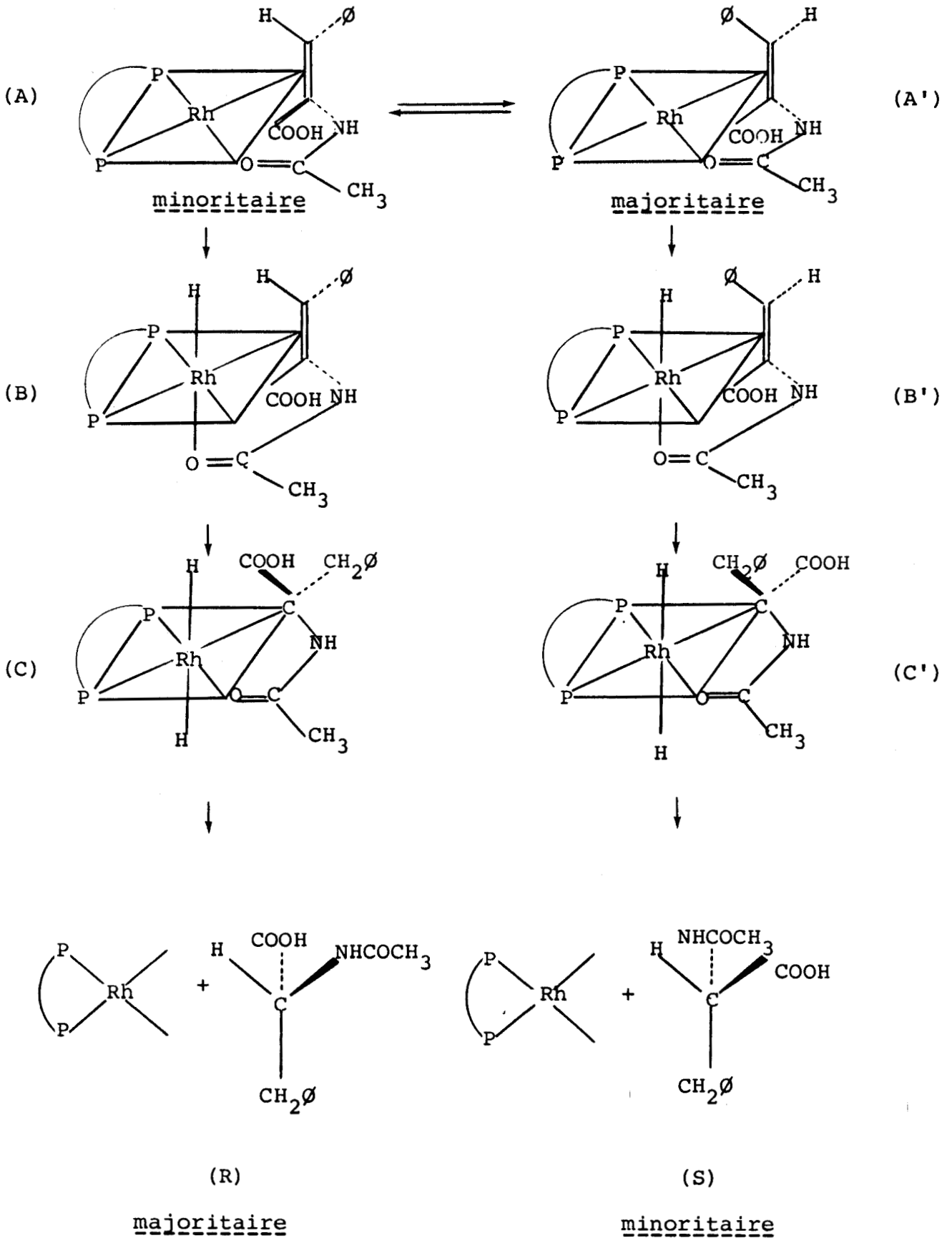
Les ligands cités précédemment sont généralement performants pour les oléfines portant un ou deux groupements polaires ($\text{NHCOCH}_3, \text{COOH}, \dots$). Ceci a pu être expliqué par BROWN et CHALONNER^{(34) (69)} qui ont étudié par RMN du phosphore 31 les espèces intermédiaires dans l'hydrogénation de l'acide α -benzamidocinnamique avec la (+) DIOP.

Ils ont mis en évidence la coordination supplémentaire du groupement -NHCOR par le biais de l'atome d'oxygène qui entraîne une rigidité du système catalytique.



L'approche de l'oléfine se fait préalablement par la face re et non si comme le montre l'analyse R.X. du système ionique formé au départ du complexe Rh-chiraphos et de l'acide α -acétamidocinnamique. Elle devrait conduire au produit de configuration inverse de celle qui est obtenu.

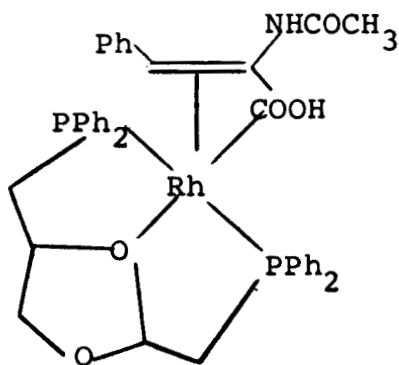
La complexité du mécanisme réactionnel ne permet pas de préciser l'étape clef du transfert de chiralité, le rapport molaire des complexes diastéréoisomères formés lors de la première étape d'insertion de l'oléfine ne reflète pas la stéréochimie du produit saturé obtenu. Le rendement optique serait déterminé par le stade irréversible de l'addition oxydante de l'hydrogène où la discrimination interviendrait du fait des interactions entre la phosphine asymétrique et le substrat prochiral coordonné en faveur du complexe dihydrido^(B), l'étape rapide suivante consiste en l'élimination réductrice de l'énantiomère prépondérant issu du complexe^(A) minoritaire.



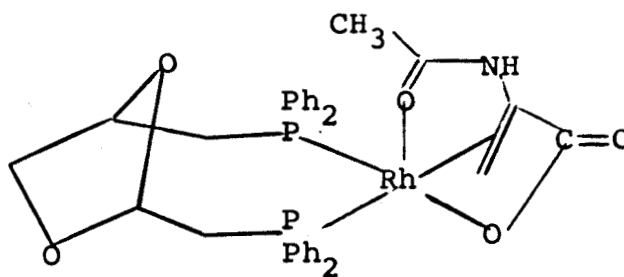
1-5 : Influence d'additifs

Il faut également noter l'influence bénéfique de traces de triéthylamine dans le milieu réactionnel pour la réduction d'oléfines portant un groupement carboxylique.

KNOWLES (35) (36) et DESCOTES attribuent cet effet à la formation d'un anion carboxylate pouvant accéder plus rapidement au site de coordination du métal. Dans ce cas de la DIOXOP, en l'absence de traces de base aminée, celle-ci se comporte en ligand trans trichélatant (I) et non plus en coordinat bidentate (II)

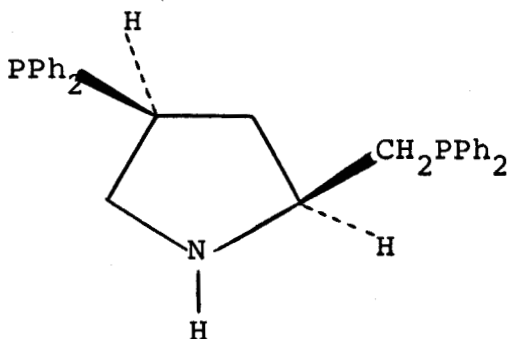


Rh-DIOXOP (A)



Rh-DIOXOP (B)

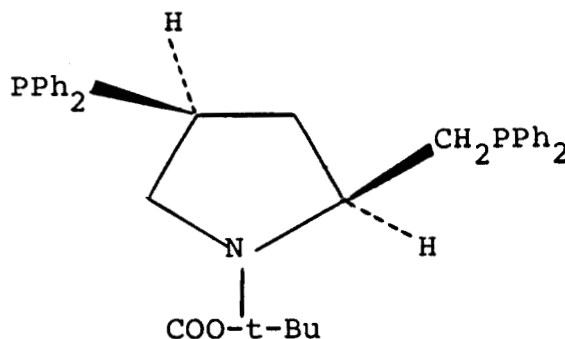
Cependant cette interprétation n'est pas suffisante dans certains cas puisque ACHIWA (38) (72) note un effet bénéfique lors de la réduction de l'acide $\text{PhCH}=\text{C}(\text{COOH})(\text{NHA}_c)$ en présence du ligand BPPM, alors qu'avec le ligand PPM, la triéthylamine n'a aucune influence



P.P.M. (38,72)

PPM (Solvant CH_3OH)

sans $\text{N}(\text{Et})_3$	6 % (S)
avec $\text{N}(\text{Et})_3$	6 % (S)

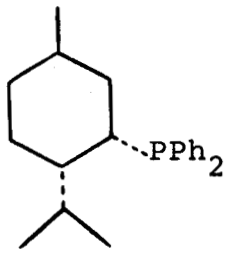


B.P.P.M. (38,72)

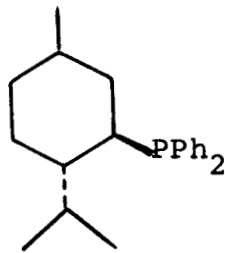
BPPM (Solvant $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)

sans $\text{N}(\text{Et})_3$	30 % (R)
avec $\text{N}(\text{Et})_3$	80 % (R)

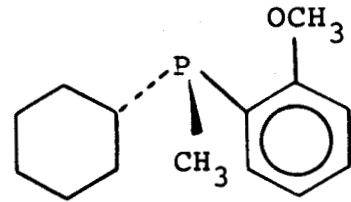
Ligands utilisés en hydrogénation asymétrique



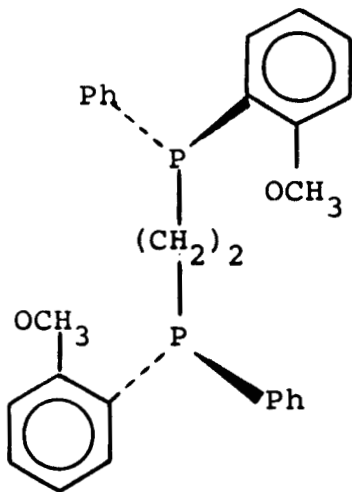
(+)NMDPP (13)



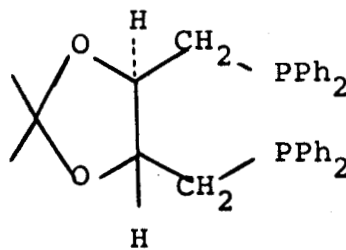
(-)NMDPP (13)



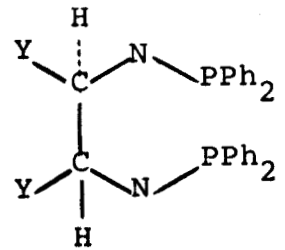
(9,12)



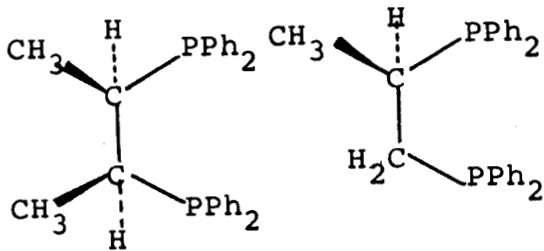
(9,12,68)



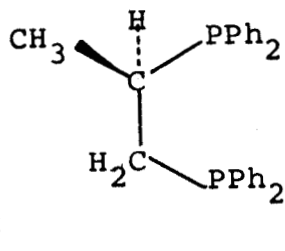
(19-20)



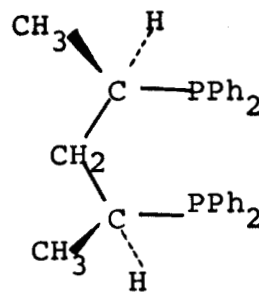
(21-22)



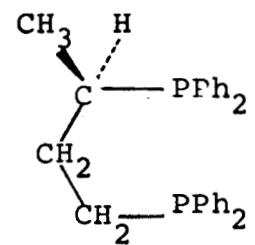
(33)



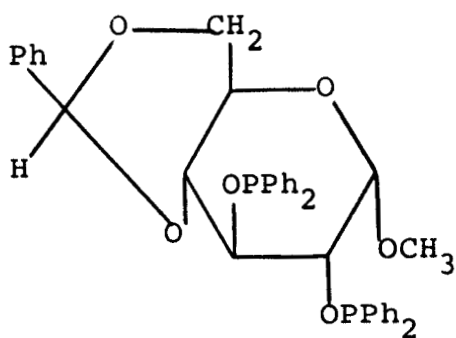
(76)



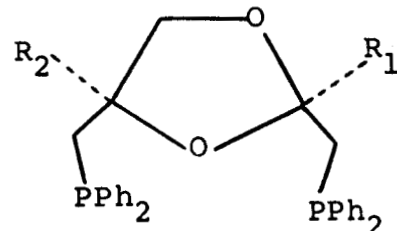
(66)



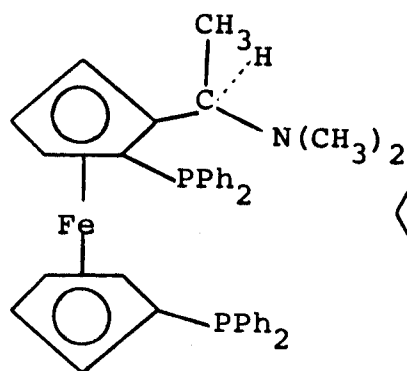
(66)



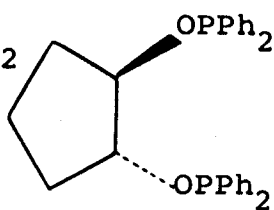
(17)



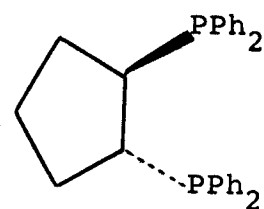
(14-16)



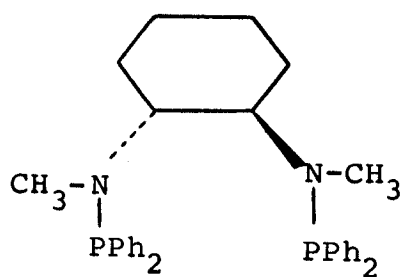
(70)



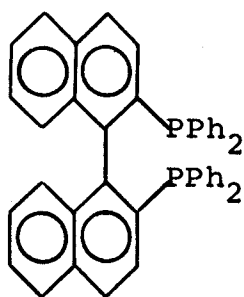
(71)



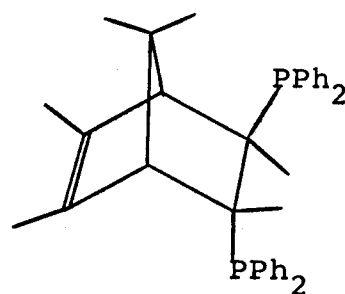
DPCP (73)



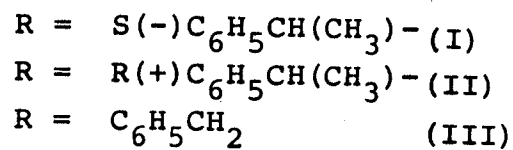
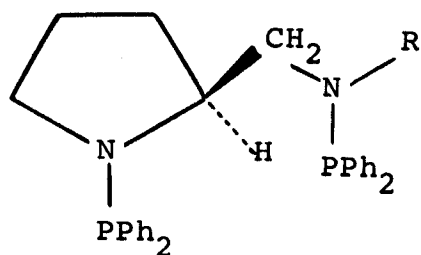
(75)



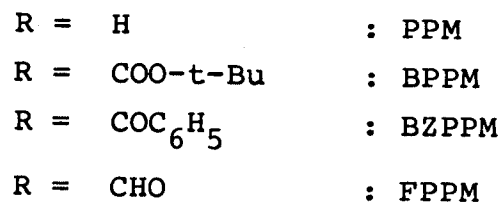
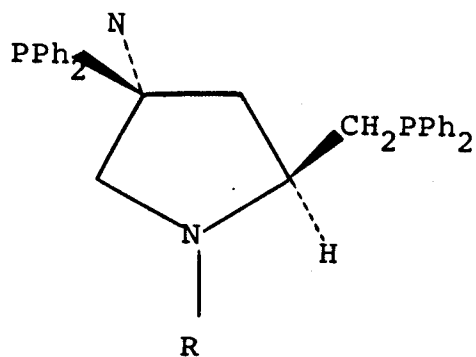
(74)



(77)



(22)



(38, 72)

En fait, selon la structure du ligand utilisé la triéthylamine semble intervenir au niveau même du mécanisme réactionnel⁽¹⁶⁾.

1-6 : Principaux résultats expérimentaux

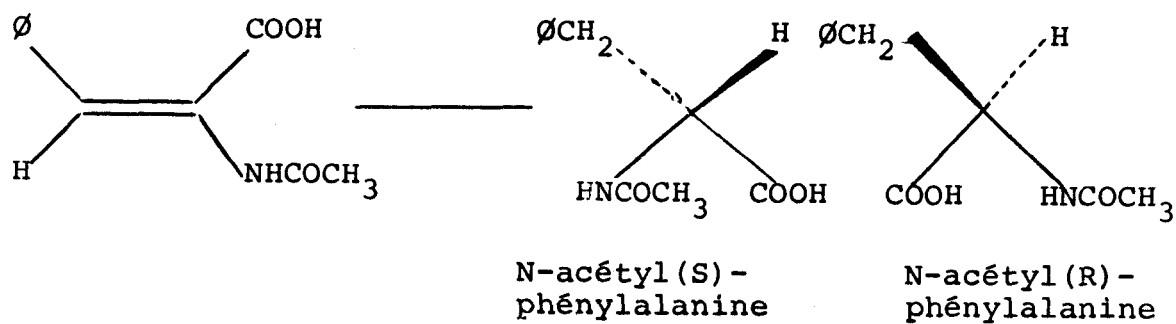
L'emploi des principaux ligands consignés dans les tableaux I et III a conduit à de bons résultats en hydrogénation asymétrique.

Etant donné l'excellence de certaines performances obtenues à ce jour (tableaux II et IV) peu de progrès sont à espérer dans ce domaine si ce n'est la recherche de ligands beaucoup plus facilement synthétisables et un approfondissement de l'étude des mécanismes de transfert d'asymétrie. C'est par suite le but que nous nous sommes fixés dans la première partie de cette thèse.

TABLEAU II: Hydrogénation asymétrique d'oléfines prochirales

LIGAND	PRODUIT OBTENU	Rendement Optique (%)
BINAP ^{(77) (74)}	Ph CH ₂ CH(NHCOPh)COOH	96 (S)
(+) NMDPP ⁽¹³⁾	Ph CH(CH ₃)CH ₂ CO ₂ H	62 (S)
PN(Cy)PN ⁽⁷⁵⁾	Ph CH ₂ CH(NHCOPh)COOH	85 (S)
PN(Cy)PN ⁽⁷⁵⁾	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH(NHCOPh)COOH	93 (S)
(+) DIOP ⁽¹⁹⁻²⁰⁾	C ₂ H ₅ CH(NHAC)Ph	83 (R)
BPPM ^(35,72)	CH ₃ CH(COOH)CH ₂ COOH	84 (S)
BZPPM ^(35,72)	CH ₃ CH(COOH)CH ₂ COOH	88 (S)
FPPM ^(35,72)	CH ₃ CH(COOH)CH ₂ COOH	91 (S)
(SS) DPCP ⁽⁷³⁾	PhCH ₂ CH(NHCOPh)COOH	98
DIPAMP ⁽⁶⁸⁾	CH ₃ CH(CO ₂ CH ₃)CH ₂ COOH	88 (R)
DIPAMP ⁽⁶⁸⁾	CH ₃ CH(COOH)CONHCH ₂ C ₆ H ₅	90 (R)

TABLEAU III : Réduction de l'acide acétamidocinnamique

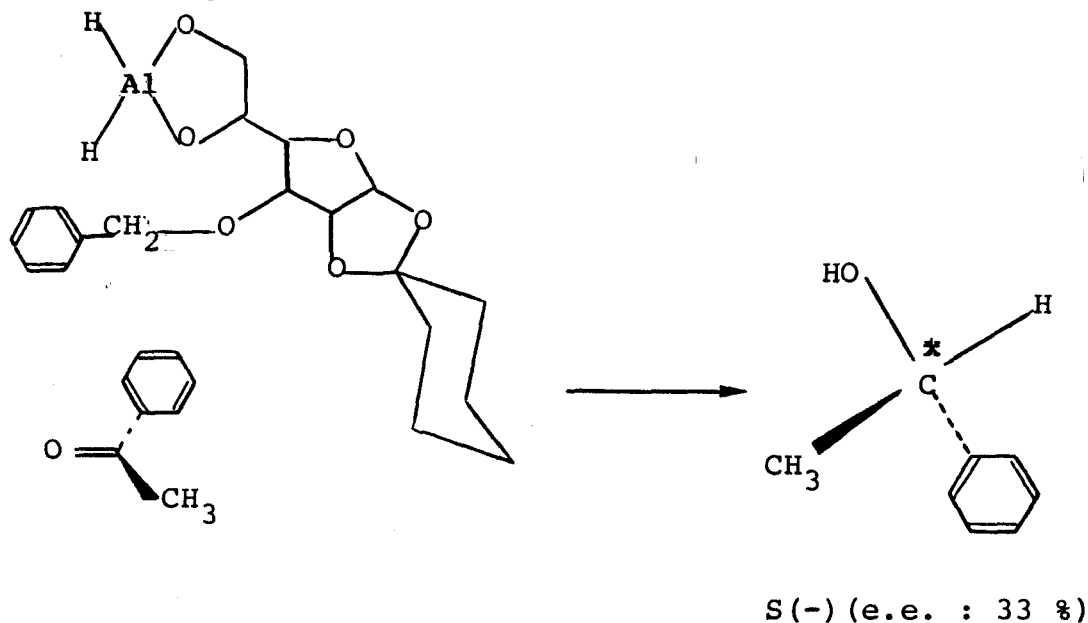


Coordinat CHIRAL	Configuration	Rendement optique (%)
(+) ACMP ^(9,12)	S	85
DIPAMP ^(9,12)	S	96
(SS) Chiraphos ⁽³³⁾	R	89
(-) DIOP ⁽¹⁹⁻²⁰⁾	R	81
(-) PHENETHYL PNNP ⁽²¹⁻²²⁾	R	84
MENTHYL PNNP ⁽²¹⁻²²⁾	R	93
PNNP(A) ⁽²²⁾	S	67,5
(R) PROPHOS ⁽⁷⁶⁾	S	91
(SS) SKEWPPOS ⁽⁶⁶⁾	R	93
BPPM ^(38,72)	R	91
BZPPM ^(38,72)	S	73
(+) BPPFA ⁽⁷⁰⁾	S	93
TRANS BDPCH ⁽⁷¹⁾	S	69
POOP ⁽¹⁷⁾	R	75
DIOXOP ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾	S	78
(-) NORPHOS ⁽⁷⁷⁾	S	96

II - REDUCTION ASYMETRIQUE DE LA FONCTION $\text{C}=\text{O}$

L'obtention d'alcools optiquement actifs a pu être réalisée en ayant recours à des systèmes réducteurs, eux-mêmes chiraux :

2-1 : Réduction par les hydrures modifiés : les complexes obtenus par réaction de LiAlH_4 avec un dérivé d'un sucre tel que le 3-O-benzyl-1,2-O,O-cyclohexylidène- α -D-glucofuronoside conduisent à la réduction de cétones prochirales avec une assez bonne énantio-sélectivité⁽³⁹⁾.



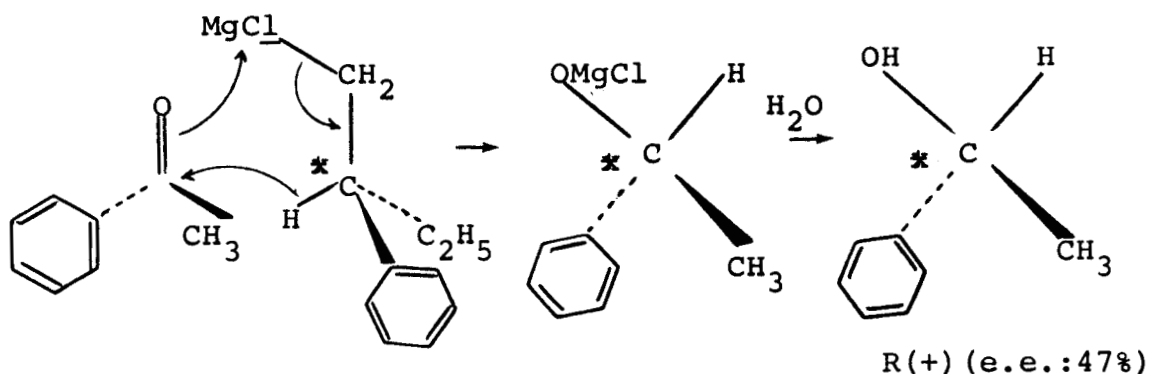
la discrimination entre les deux faces énantiotopiques de la cétone se fait directement par les interactions entre ses deux substituants et les groupements liés au métal dans l'état de transition.

Le même type de complexes formé avec des alcools ou des alcaloïdes de type amino-alcool ont été testés avec succès. Le système LiAlH_4 -(-)QUININE permet d'obtenir le phenyl-1-éthanol de configuration (R) avec un excès énantiomérique de 48 %⁽⁴⁰⁾.

2-2 : Réduction asymétrique de carbonyles par les réactifs de GRIGNARD et les alcoolates :

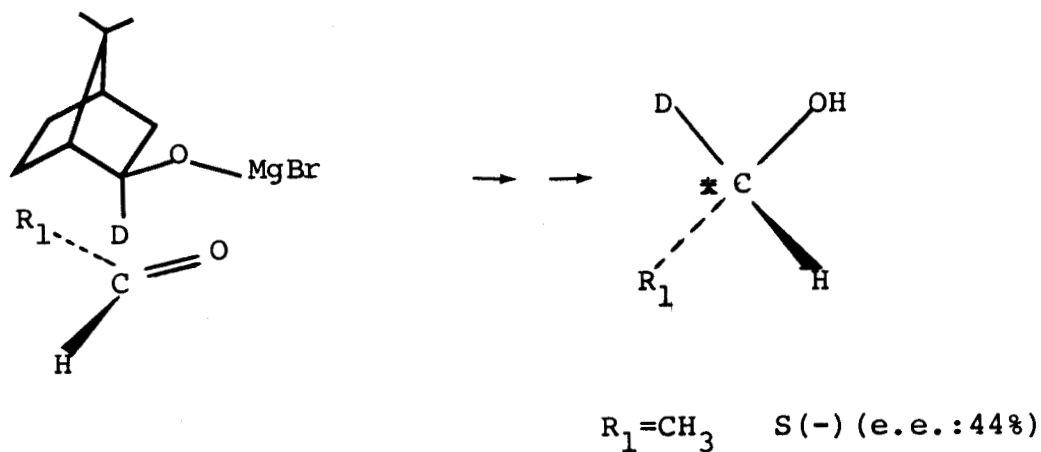
L'utilisation des organo-magnésiens chiraux pour la réduction de fonction carbonylée a été étudiée sous l'aspect du mécanisme du transfert d'asymétrie. Un modèle général basé sur les états de transition préférentiels a été proposé. Il permet de corréliser la configuration de l'alcool obtenu à celui du réactif.

Ainsi dans le cas de la réaction de l'acétophénone avec le (+) 1-chloro-2-phényléthyl magnésium⁽⁴¹⁾,

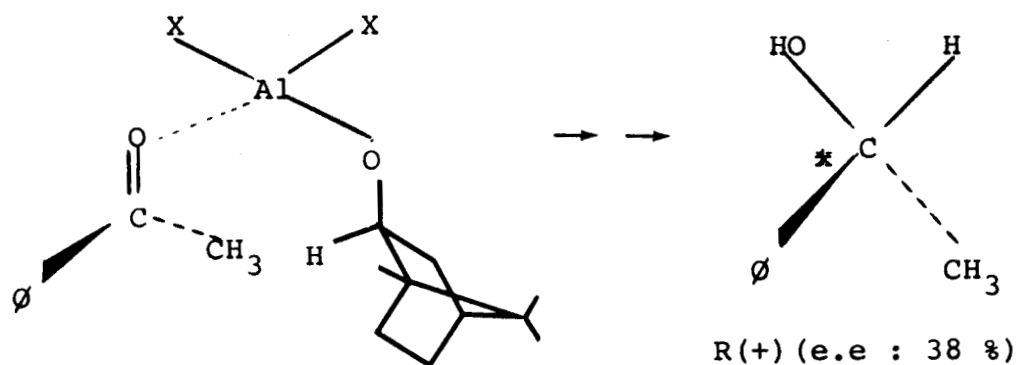


la conjugaison des interactions stériques et électroniques, en particulier dans les états de transition où la répulsion entre noyaux aromatiques intervient, est à l'origine de l'induction asymétrique.

Les alcoolates de magnésium ont aussi été utilisés pour l'obtention d'alcools optiquement actifs essentiellement dans le but de déterminer la configuration du produit obtenu au départ d'aldéhyde par deutériation par les deux voies possibles à savoir la réduction du substrat deutéré par le complexe métallique ou celle du composé carbonyle par le magnésien deutéré. La configuration du produit obtenu découle du modèle faisant intervenir un état de transition cyclique⁽⁴²⁾.



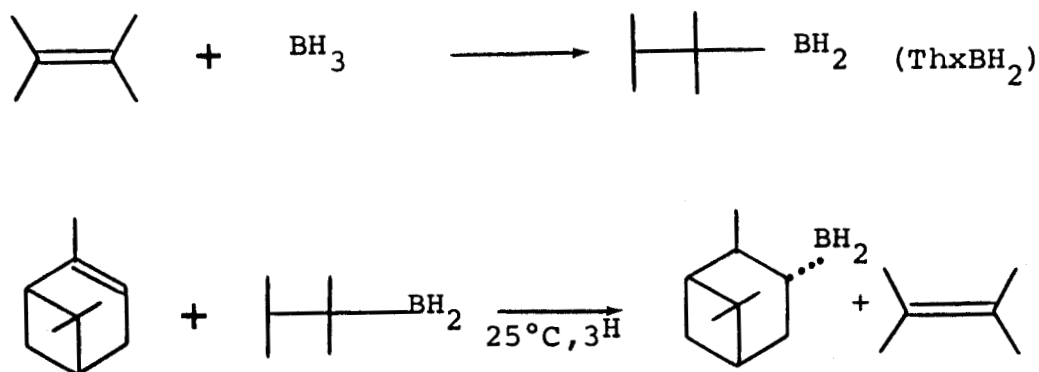
Des alcoolates d'aluminium et des halogénures d'alcoolates aluminium chiraux, selon un mécanisme proche, permettent d'obtenir d'assez bons rendements optiques, le phenyl-1-éthanol de configuration R (+) est obtenu par réaction de l'acétophénone avec le (-) dichlorure-isobornylalkoxy-aluminium⁽⁴³⁾.



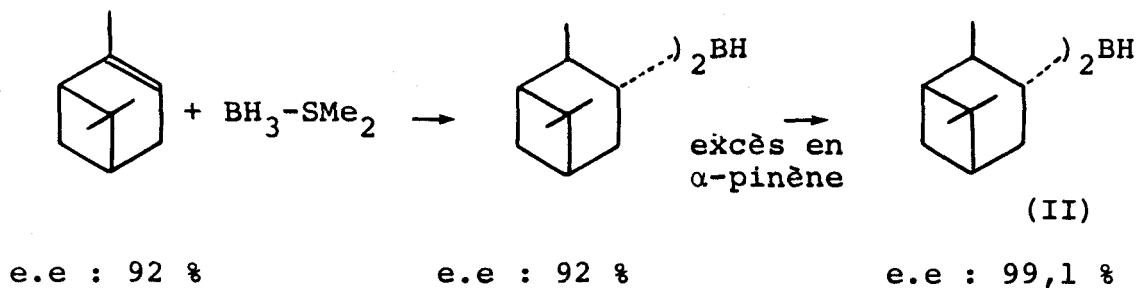
2-3 : Introduction d'asymétrie par les organoboranes optiquement actifs.

Plus récemment, la synthèse d'alcools chiraux a été envisagée par réduction d'oléfines par des dérivés du bore optiquement actifs⁽⁴⁴⁾.

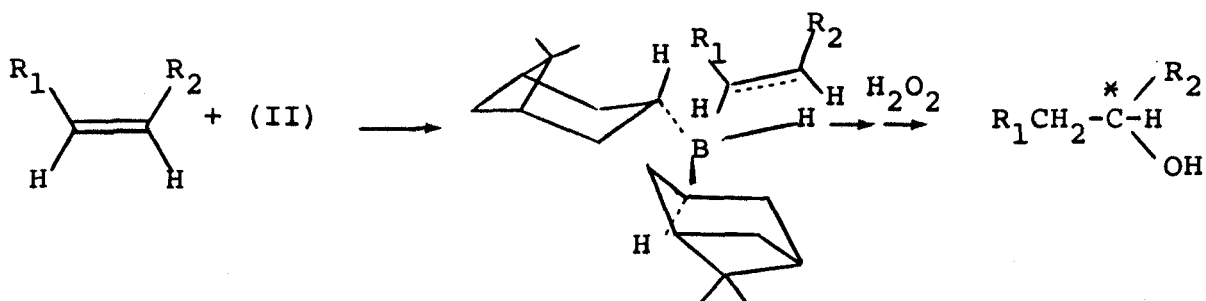
L'agent inducteur d'asymétrie généralement utilisé est le monoisocamphenylborane synthétisé par réaction du thexylborane (ThxBH₂), lui-même préparé au départ de diméthylsulfure borane et du diméthyl-2,3-butène 2, avec l' α -pinène :



Le diisopinocampheylborane⁽⁴⁵⁾ est obtenu par les séquences réactionnelles suivantes :



La réduction des oléfines CIS, à l'aide du borane (II), permet d'accéder à de bons rendements optiques avec l'Ipc₂BH dans le cas où l'encombrement stérique introduit par les substituants n'est pas trop important, en raison vraisemblablement de la structure de l'état de transition.



au départ du butène cis, le butanol 2 obtenu a une pureté optique de 98,1 %, alors que pour des oléfines plus encombrées telles que 4,4 cis diméthyl pentène-2, l'excès énantiomérique est de 60 %, la configuration est dans tous les cas (R). Les substrats insaturés TRANS disubstitués peuvent être aisément réduits par le monoisopinocampheylborane (I) avec une bonne énantiosélectivité.

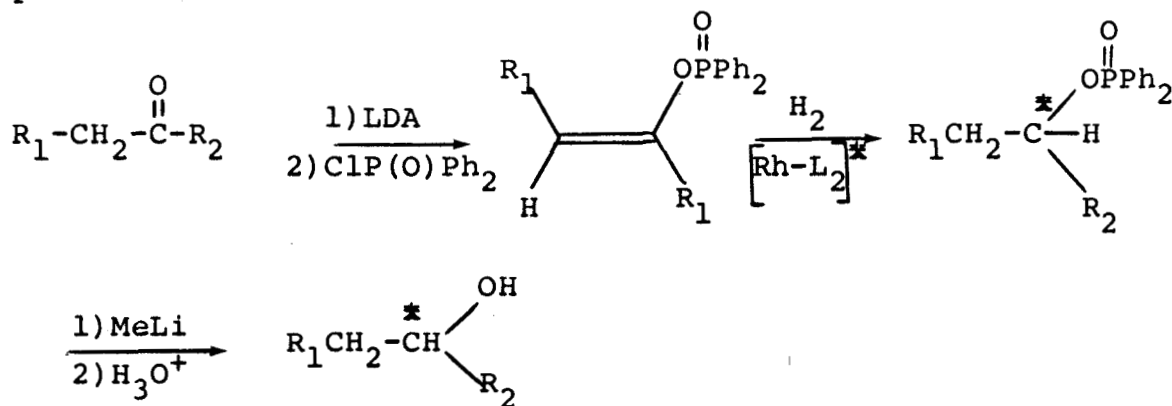
Si ces différentes approches, qui ont été décrites parmi les plus performantes, permettent d'avoir les dérivés hydroxylés avec de bons rendements optiques, elles présentent cependant l'inconvénient considérable de nécessiter la présence d'un agent inducteur d'asymétrie en *proportion stoechiométrique* par rapport au substrat.

C'est dès 1970⁽⁸¹⁾ que sont apparus les travaux relatifs à la synthèse d'alcools chiraux par des réactions catalysées par des complexes à base de rhodium.

2-4 : Complexe de métaux de transition en synthèse asymétrique d'alcools.

2.4.1. - Hydrogénation asymétrique d'éthers d'énols

Les complexes rhodiés comportant des ligands de type diphosphines chiraux, excellents catalyseurs pour la synthèse d' α -aminoacides optiquement actifs au départ de précurseurs insaturés, ont été utilisés avec succès en réduction asymétrique de la double liaison carbone-carbone d'éthers d'énol obtenu par phosphorylation des énolates de lithium des cétones correspondantes :



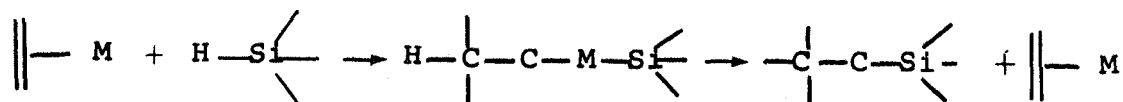
Cette voie permet d'obtenir des alcools secondaires avec de bons rendements optiques⁽⁴⁶⁾ (TABLEAU VI)

TABLEAU IV : Hydrogénation asymétrique de diphenylphosphinates d'énol

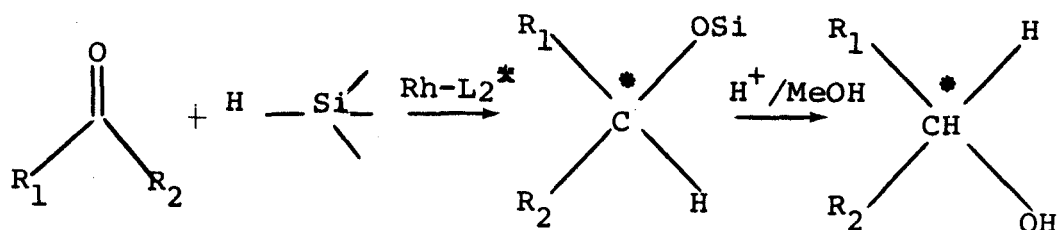
	Ligand	Rendement Optique
$\text{Ph-C(=O)-OP(O)Ph}_2$	(R)-(S)-BPPFOH	78
	(S)-(R)-BPPFA	43
	(-)-DIOP	80
	BPPM	57
	(S)-PROPHOS	-

2.4.2. - Hydrosilylation asymétrique

Les organo-silanes réduisent aisément les substrats insaturés en présence de sels de métaux de transition ; cette réaction a été utilisée en synthèse de dérivé du silicium fonctionnalisé⁽⁴⁷⁾.

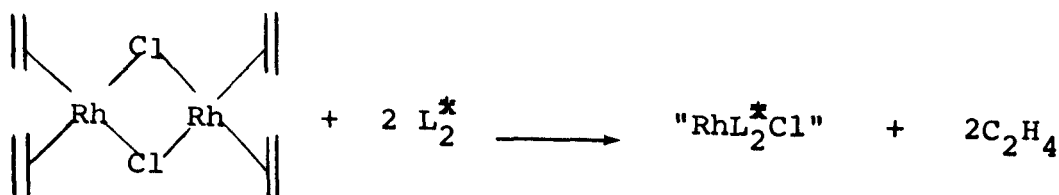


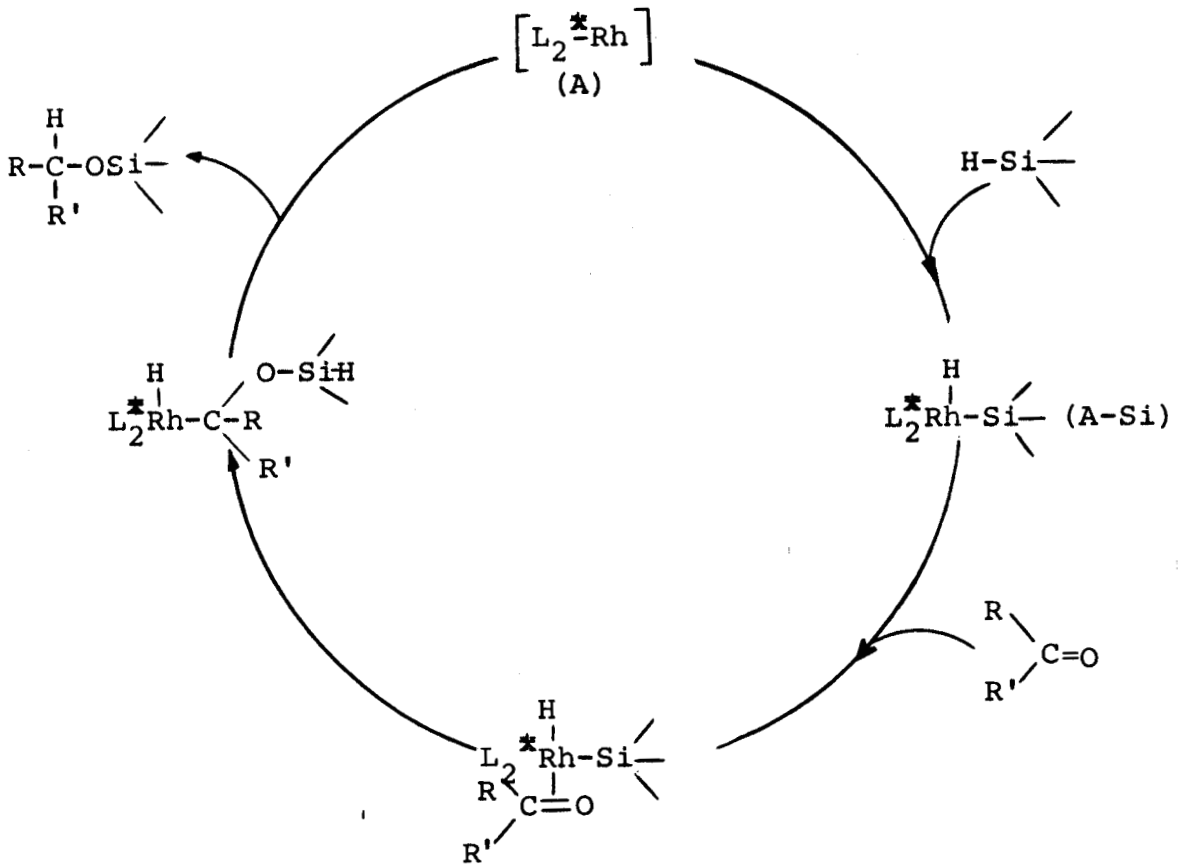
Les complexes du rhodium de type Wilkinson, s'ils se sont révélés peu actifs en réduction de fonction carbonyle par l'hydrogène moléculaire⁽⁴⁸⁾, conduisent au composé hydroxylé dans des conditions douces en présence d'hydrosilane⁽⁴⁹⁾ (50). Par suite la réaction d'hydrosilylation a pu être envisagée comme voie synthétique pour l'obtention d'alcools optiquement actifs en ayant recours à des coordinats chiraux (TABLEAUX II et III) de type monophosphine, diphosphine-diphosphinite (TAB. II et III) ou des bases de schiff.



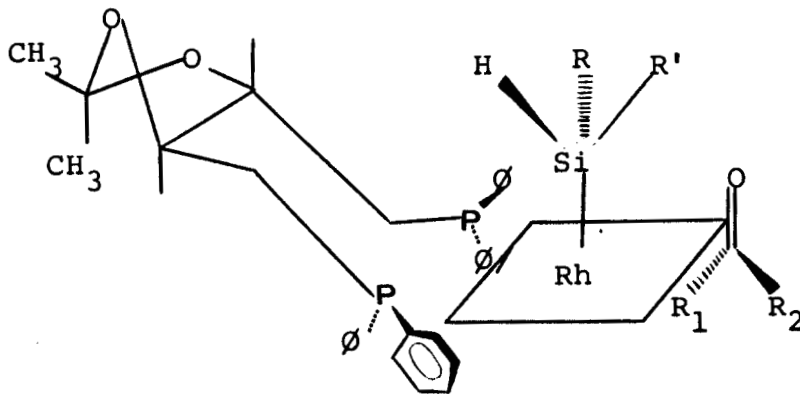
a)- Mécanisme réactionnel :

Les séquences réactionnelles suivantes intervenant dans le cycle catalytique ont été proposées⁽⁵¹⁾ pour l'entité générée "in-situ" :





Le transfert d'asymétrie, que ce soit avec des coordina-
 ts mono ou bidentates, est interprété en termes de contrainte
 stérique essentiellement, liée aux groupements substituant
 l'organosilane utilisé et le substrat prochiral. Les complexes
 intermédiaires silylhydrido-rhodium formés par addition oxy-
 dante du silane, coordinent la cétone par la face énantiotopique
 présentant le minimum d'interaction ; l'utilisation de modèles
 moléculaires permet en outre de prédire la configuration du
 produit obtenu :



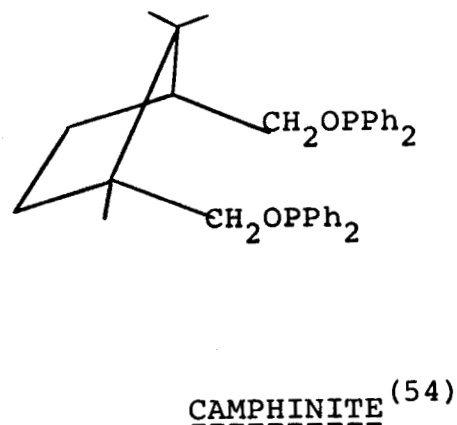
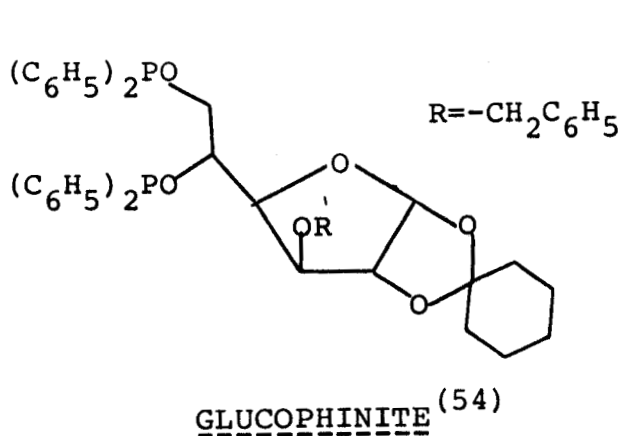
Rh-DIOP

$R' > R$ et $R_2 > R_1$ en termes d'encombrement stérique

b) - Influence de la nature du coordinat :

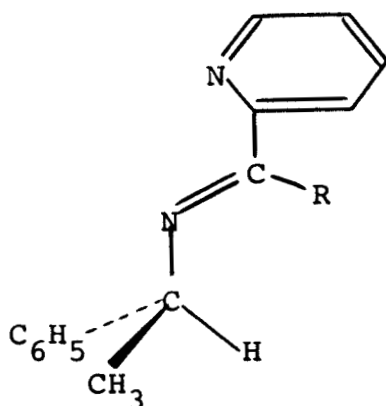
La réaction d'hydrosilylation asymétrique, si elle conduit à des rendements optiques relativement élevés, ne permet pas d'atteindre des résultats aussi spectaculaires que ceux obtenus en hydrogénation de précurseurs oléfiniques avec les coordinats chiraux dérivés du phosphore trivalent.

A ce jour, avec ce type de ligands, les meilleures énantiométries ont été obtenues avec un système généré "in-situ" avec des diphosphinites⁽⁵⁴⁾ issues du D-GLUCOSE et d'acide camphorique : le phényl-1 éthanol de configuration (S) est produit avec un rendement optique de 55 %.

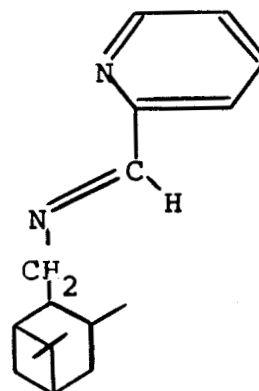


Des coordinats imines chiraux ont aussi été utilisés avec succès pour la réduction de cétones par des organosilanes ; cependant pour obtenir une énantiométrie acceptable, il est nécessaire d'utiliser un large excès de ligand par rapport au métal.

Les chélates du type pyridineimine suivants ont été synthétisés par⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾ condensation des dérivés carbonyles correspondants avec le S(-)-1-phenyléthylamine et le (-)-3-amino-méthylpinane.



(55) R=H(a) ; CH₃(b) ; C₆H₅(c)



(56)

c)- Influence de l'organosilane :

L'activité des systèmes à base de rhodium comme leur énantiosélectivité est fortement influencée par la nature du silane, les monohydrosilanes s'avèrent peu performant alors que les dihydrosilanes permettent d'atteindre de bons rendements optiques avec de meilleurs taux de conversions.

La substitution de l'organosilane par des groupements volumineux (phényl, naphtyl) améliore nettement l'induction asymétrique en raison des contraintes stériques apportées (Tableau V). On observe dans certains cas, une inversion de configuration liée uniquement à la nature du réducteur silylé utilisé. Ainsi le 2,2-diméthyl-1-phénylpropanol de configuration (R) est obtenu avec le système Rh-BMPP associé au triméthylsilane, l'autre énantiomère est synthétisé de manière prépondérante avec le diméthylphénylsilane⁽⁷⁸⁾.

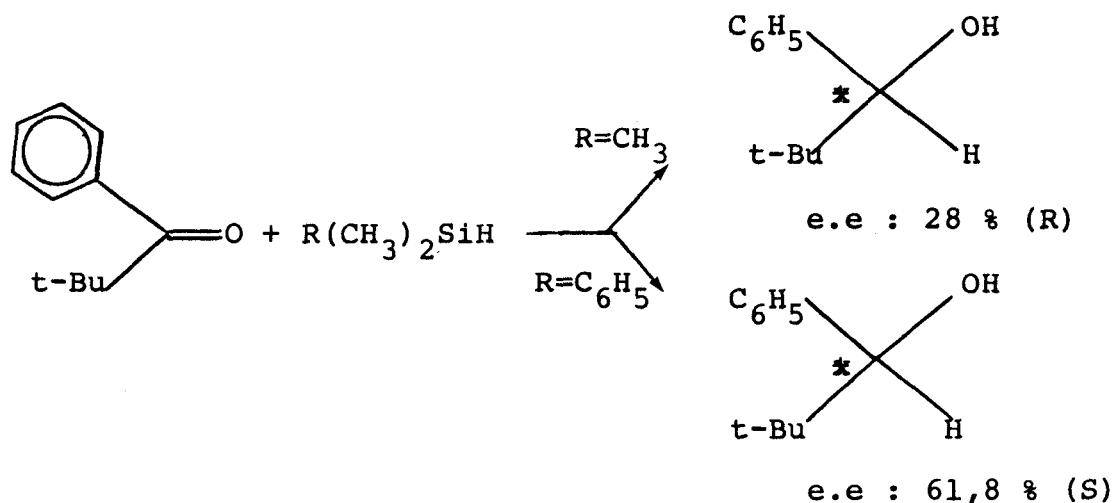


TABLEAU V :- Hydrosilylation asymétrique catalysée par des systèmes du type Rh-L₂*

Substrat	Hydrosilane	Ligand	Rendement Optique (Conf)	Ref.
CH ₃ COPh	Et ₂ SiH ₂	(R)-BMPP	16 (R)	(58)
CH ₃ COPh	PhMe ₂ SiH	(R)-BMPP	47 (R)	(58)
CH ₃ COPh	PhMe ₂ SiH	(S)-BMPP	44 (R)	(58)
CH ₃ COPh	PhMeSiH ₂	(+) DIOP	13 (S)	(86)
CH ₃ COPh	Ph ₂ SiH ₂	(+) DIOP	28 (S)	(86)
CH ₃ COPh	α-NpPhSiH ₂	(+) DIOP	58 (S)	(86)
CH ₃ COPh	Ph ₂ SiH ₂	Camphinite	42 (S)	(54)
CH ₃ COPh	Ph ₂ SiH ₂	Glucophinite	55 (S)	(54)
CH ₃ COPh	Ph ₂ SiH ₂	(R)-(S)-MPFA	49,2 (R)	(59)
CH ₃ COPh	Ph ₂ SiH ₂	(S)-(R)-BPPFA	28,6 (R)	(59)
CH ₃ COPh	Ph ₂ SiH ₂	Pyridineimine (a)	57,3 (R)	(55)
CH ₃ COPh	Ph ₂ SiH ₂	Pyridineimine (b)	8,9 (S)	(55)
CH ₃ COPh	Ph ₂ SiH ₂	Pyridineimine (c)	18,3 (R)	(55)
C ₂ H ₅ COPh	PhMeSiH	(R)-BMPP	43,1 (S)	(82)
i-PrCOPh	PhMeSiH	(R)-BMPP	56,3 (S)	(82)
t-BuCOPh	PhMeSiH	(R)-BMPP	61,8 (S)	(82)
CH ₃ COCOO (nPr)	Ph ₂ SiH ₂	(+) BMPP	60,3 (R)	(57)
CH ₃ COCOO (nPr)	Ph ₂ SiH ₂	(+) DIOP	75,3 (S)	(57)

- III -

- PROCOLE EXPERIMENTAL -

I - REACTIFS ET SOLVANTS

1-1 : Solvants

Après déperoxydation par passage sur alumine WOELM superactivée, les solvants apolaires tel que le benzène sont distillés sur hydrure de calcium et conservés sous azote.

Les alcools anhydres sont préparés par distillation magnésienne à partir d'un produit MERCK à 99 %.

Le THF est distillé sur CaH_2 ou LiAlH_4 avant usage.

1-2 : Substrats

Les acides acétamidocarboxyliques (acrylique et cinnamique) d'origine commerciale (ALDRICHT et FLUKA) sont employés sans purification particulière.

Les cétones sont purifiées par simple distillation sous vide et conservés sous atmosphère inerte en tubes de Schlenck.

II - COORDINATS CHIRAUX

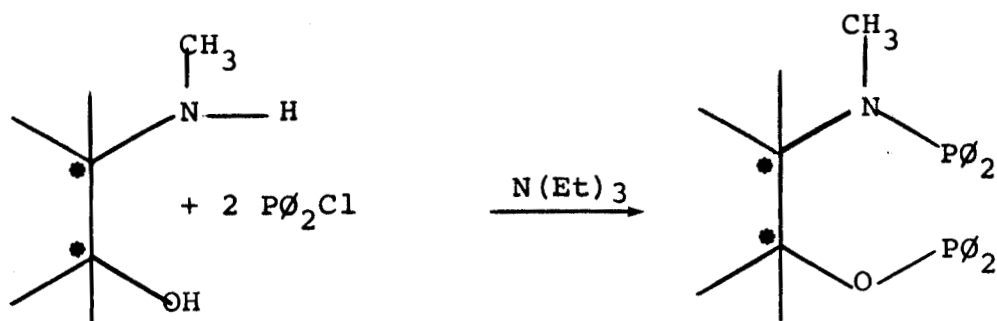
2-1 : Coordinats classiques

La DIOP a été fournie par Strem chemicals, les autres coordinats chiraux mono ou bidentates issus d'amino-alcools ont toujours fait l'objet de synthèses spécifiques.

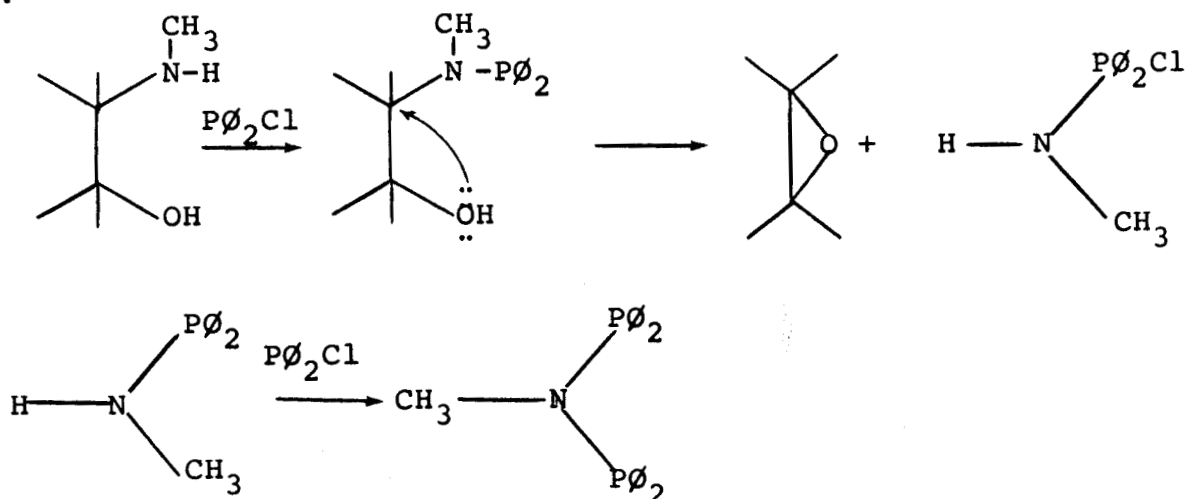
Les aminophosphine -phosphinites mixtes ont été préparés dans le laboratoire des organophosphorés du Professeur G. PEIFFER à MARSEILLE.

2-2 : Coordinats mixtes aminophosphine-phosphinites mixtes

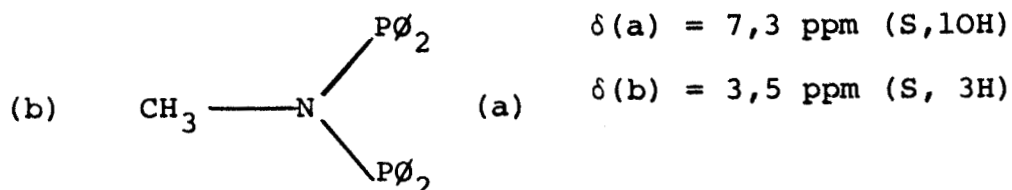
2.2.1. - La synthèse de ce nouveau type de chélates s'effectue en une seule étape par action de la chlorodiphénylphosphine sur des amino alcools naturels où produit par réduction d'acides aminés naturels. La réaction est réalisée dans le benzène anhydre en présence de triéthylamine pour neutraliser l'acide chlorhydrique formé.



Ces produits sont préparés de manière quantitative avec une assez bonne pureté. Les coordinats ainsi synthétisés peuvent être utilisés tels quels en réduction asymétrique. Cependant l'analyse R.M.N. du ^{31}P fait apparaître des traces d'impuretés correspondant à des produits d'oxydation qui ont pu être isolés par cristallisation tels que $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$ ($F=158-163'$, $\delta(-\text{Phh}_2) = -23,2$, $\delta(-\text{P}(\text{O})-) = 35,5$), $\text{PPh}_2(\text{O})-\text{PPh}_2(\text{O})$ ($F=165^\circ\text{C}$, $\delta = 22,5$). Un produit d'élimination peut se former par effet de la température.

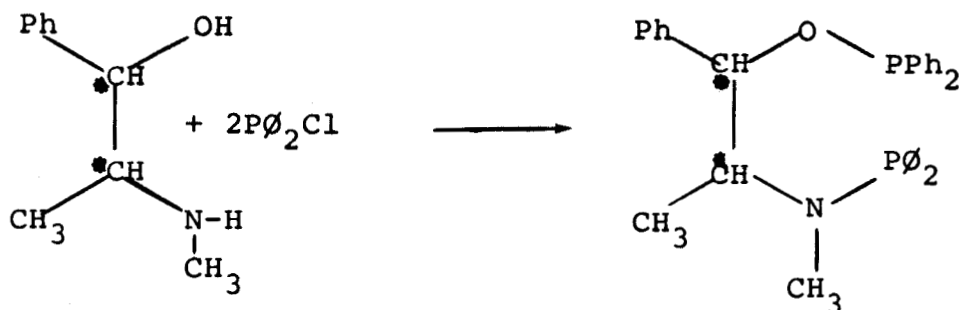


Ce produit indésirable a été identifié par RMN du proton :

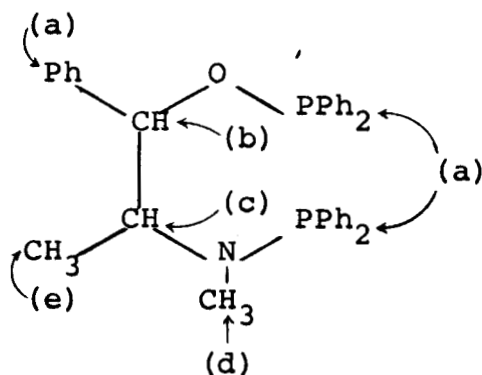


Des ligands totalement purs sont obtenus par chromatographie sur gel de silice avec comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle et de diéthylamine dans les proportions 98/2.

Nous avons ainsi synthétisé les ligands aminophosphine-phosphinites mixtes dérivés des aminoalcools naturels de l'éphédra : les L (+) et D (-) EPHOS correspondant aux formes érythro (1 R, 2 S) et (1 S, 2 R) et les Ψ (-) et Ψ (+) PSEUDOEPHOS correspondant aux formes thréo (1 R, 2 R) et (1 S, 2 S)



Ces différentes "ephos" possèdent les caractéristiques spectrales suivantes :



RMN ^1H

	(-) et (+) -EPHOS	(-) Ψ et (+) Ψ - EPHOS
(a)	7,4 (m , 25H)	7-8 (m , 25H)
(b)	4,8 (m , 1H)	4,95 (m , 1H)
(c)	4,0 (m , 1H)	4,0 (m , 1H)
(d)	2,2 (d , 3H)	2,3 (d , 2H)
(e)	1,3 (d , 3H)	1,15 (d , 3H)

RMN ^{13}C

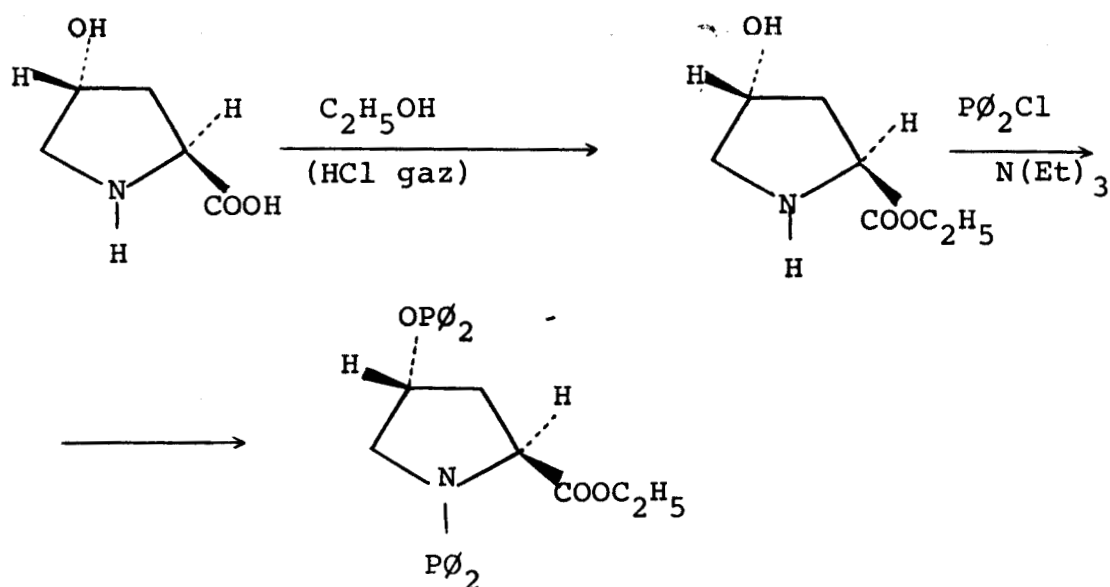
	(-) et (+) -EPHOS	(-) Ψ et (+) Ψ -EPHOS
(a)	129 - 134 (m,)	129 - 130 (m)
(b)	86,9 (d.d.) $^2\text{J}_{\text{Cp}} = 18,4$ $^3\text{J}_{\text{Cp}} = 10,5$	86,8 (d.d.) $^2\text{J}_{\text{Cp}} = 18$ $^3\text{J}_{\text{Cp}} = 10,5$
(c)	65,8 (d.d.) $^2\text{J}_{\text{Cp}} = 37,9$ $^3\text{J}_{\text{Cp}} = 7,2$	66,2 (d.d.) $^2\text{J}_{\text{Cp}} = 37,0$ $^3\text{J}_{\text{Cp}} = 7,8$
(d)	31,8 (d) $^2\text{J}_{\text{Cp}} = 10,0$	31,0 (d) $^2\text{J}_{\text{Cp}} = 10,0$
(e)	17,1 (d) $^2\text{J}_{\text{Cp}} = 4,6$	-16,6 $^2\text{J}_{\text{Cp}} = 4,5$

RMN ^{31}P

	(-) et (+) -EPHOS	(-) Ψ et (+) Ψ -EPHOS
δ (P-O-)	111,1	110,5
δ (P-N)	63,8	63,7

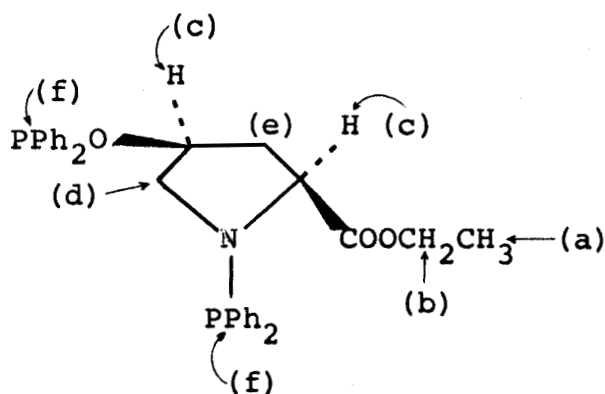
Les valeurs de δ , déterminés par rapport à H_3PO_4 85 % ont été attribués par comparaison respective avec $CH_3OP\emptyset_2$ ($\delta=115$ ppm) et $(CH_3)_2NP\emptyset_2$ ($\delta= 66,2$ ppm).

De la même manière, le ligand CARBETHOXYPROLIPHOS a été préparé par phosphinylation de la L-hydroxyproline naturelle après estérification de la fonction carboxylique avec l'alcool éthylique.



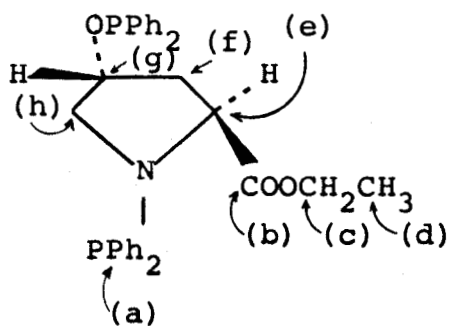
Les spectres RMN (1H , ^{13}C , ^{31}P) de ce coordinat de pouvoir rotatoire $\alpha_D^{25} = -96^\circ$ ($c=2$, C_6H_6) ont été enregistrés pour identification.

RMN proton



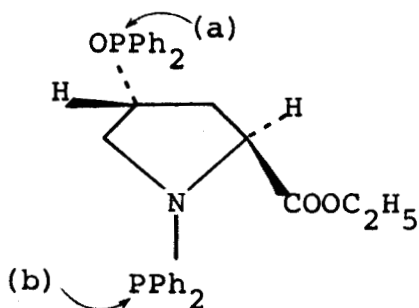
δ (a) :	0,9	(9, 2H)
δ (b) :	3,92	(t, 3H)
δ (c) :	4,48	(m, 2)
δ (d) :	2,14	(m, 2)
δ (e) :	2,5	(m, 2)
δ (f) :	7,1-7,5	(m, 20H)

RMN ^{13}C



δ (a')	: 127,8 - 132,9	(m ₇ C ₆ H ₅)
δ (b')	: 174,8	(S)
δ (c')	: 60,1	(S)
δ (d')	: 14,3	(S)
δ (e')	: 39,3	(m non résolu)
δ (f')	: 54	
δ (g')	: 79,7	(m)
δ (h')	: 64,4	(d, $^2J_{cp} = 30,5$)

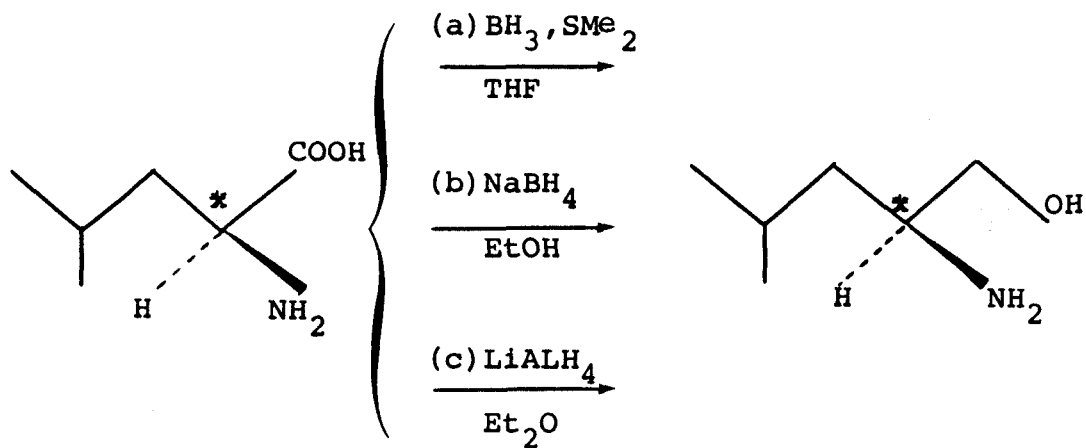
RMN du Phosphore 31



δ (a)	: 108,8 ppm
δ (b)	: 46,63 ppm

Par ailleurs des aminoalcools précurseurs potentiels de ligands aminophosphine-phosphinites ont été préparés par réduction d'acides naturels. Ces derniers représentent une source abondante de produits chiraux.

L'étude de ce type de réduction⁽⁶⁴⁾ a permis de constater que l'intégrité de l'activité optique est préservée. Pour différents types d'agents réducteurs utilisés pour la synthèse du (S) Leucinol au départ de la L-leucine, aucun degré de racémisation n'est observé.

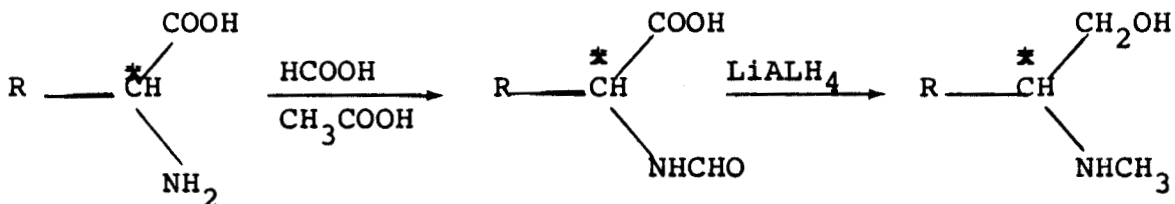


L'analyse par la méthode de MOSHER, utilisant la technique de RMN ¹⁹F, de l'amide formé avec l'acide R(+) α-méthoxy-α-trifluoro méthyl phényl acétique montre un pic unique pour l'aminoalcool obtenu par les trois méthodes :

	réaction	¹⁹ F (H ₃)	intégration
	(a)	688	99 <u>+</u> 1
	(b)	688	99 <u>+</u> 1
	(c)	688	99 <u>+</u> 1
	(RS) Leucine	682 690	1:1

Ces résultats permettent de constater qu'avec ce type d'hydrure aucune racémisation n'est observée. Une isomérisation partielle rendrait ce type de chelates inutilisables en synthèse asymétrique catalytique du fait qu'elle procède d'un transfert de chiralité sur le substrat.

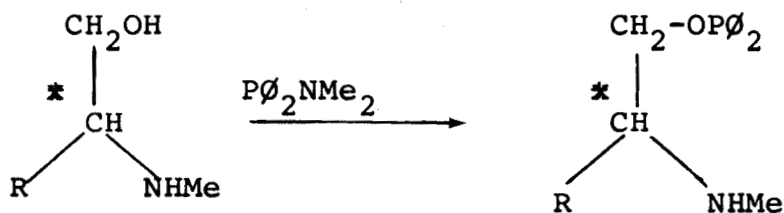
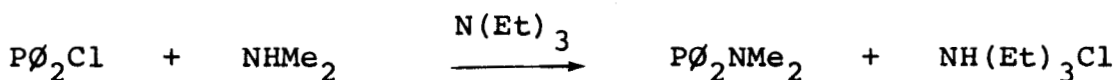
Les réductions ont par suite été réalisées avec l'hydrure double de lithium et d'aluminium après formylation des acides aminés naturels.



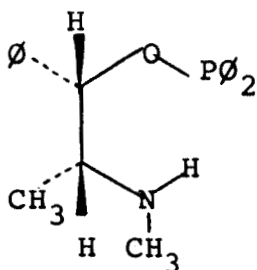
A partir de ces aminoalcools analogues des éphédri-
nes, deux types de chélates ont été synthétisés suivant leur nature
et la méthode utilisée.

- Coordinats aminophosphinites

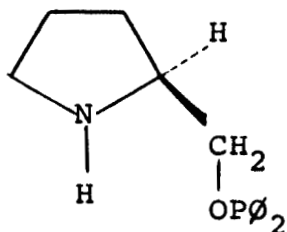
Ils sont synthétisés par action de diméthylaminodiphé-
nylphosphine préalablement préparée au départ de diméthylamine
et de chlorodiphénylphosphine.



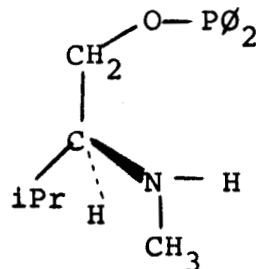
Des ligands de ce type ont été synthétisés à partir de
la L-EPHEDRINE, du prolinol et de N-méthyl valinol.



"EPHOS-NH"



"PROLIPHOS-NH"

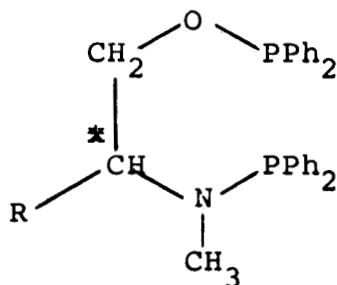


"VALIPHOS-NH"

Les spectres RMN du ^{31}P présentent un pic correspondant au phosphore de la liaison phosphinite dont le glissement chimique, par rapport à H_3PO_4 pris comme référence externe, est $\delta = 113,5$ ppm pour l' "EPHOS-NH", $\delta = 112,96$ ppm pour la "PROLIPHOS-NH" et $\delta = 113$ ppm pour la VALIPHOS-NH.

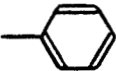

- Aminophosphine-phosphinite mixte :

Elles ont la structure générale suivante qui diffère par la nature du groupement R qui est un radical aliphatique ou aromatique sauf dans le cas du dérivé de la proline qui est un iminoacide cyclique.



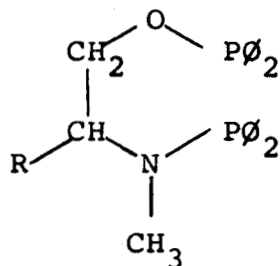
Les différentes aminophosphine-phosphinites mixtes de ce type (S)-(1)-diphénylphosphinoxy-2-Nméthyl-N-diphényl phosphino-amino alkyl et/ou aryl sont rassemblés dans le tableau VII

TABLEAU VII : COORDINATS DERIVES D' α -AMINOACIDES NATURELS

RADICAL	LIGAND
$-\text{CH}_3$	ALAPHOS
$-\text{CH} \begin{array}{l} / \text{CH}_3 \\ \backslash \text{CH}_3 \end{array}$	VALIPHOS
$-\text{CH}_2-\text{CH} \begin{array}{l} / \text{CH}_3 \\ \backslash \text{CH}_3 \end{array}$	LEUCIPHOS
	PHENYLGLYPHOS
$-\text{CH}_2-$ 	PHENYLALAPHOS

Les caractéristiques spectroscopiques de ces divers coordinats ont été déterminées, RMN ^{31}P , ^{13}C et ^1H ainsi que les pouvoirs rotatoires (TABLEAUX VIII et IX)

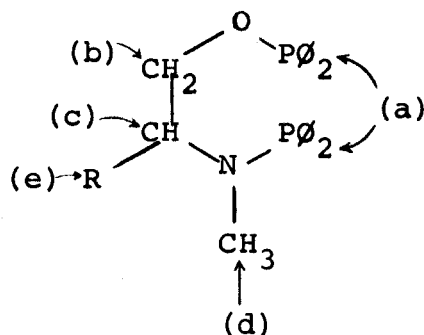
BLEAU VIII : CARACTERISTIQUES RMN ¹H DES AMINOPHOSPHINE-PHOSPHINITES MIXTES



R :	RMN'H (δ (ppm) ; J(H ₃))	α _D ²⁵
CH ₃	7,60-7,00 (m, 2OH) ; 4,20-3,50 (m, 3H) 2,40 (d, 3H ; J : 3) ; 1,15 (d, 3H ; J:6)	+23,7° (c=1, C ₆ H ₆)
$ \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{---CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} $	7,30 (S, 2OH) ; 4,00-3,60 (m, 3H) 2,40 (d, 3H) ; 2,10-1,50 (m, 1H) 0,90 (d, 6H ; J : 6)	+2,4 (c=2, C ₆ H ₆)
$ \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{---CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH}_2\text{---} \end{array} $	7,30 (S, 2OH) ; 4,00-3,50 (m, 3H) 2,35 (d, 3H ; J =3) ; 1,60-1,10 (m, 3H) 0,90 (d, 6H)	+15 (c=2, C ₆ H ₆)
-C ₆ H ₅	7,30 (S, 25H) ; 4,50-4,00 (m, 3H) 2,35 (d, 3H ; J : 3)	+1,4 (c=2, C ₆ H ₆)
-CH ₂ -C ₆ H ₅	7,30-7,00 (m, 25H) ; 4,00-3,60 (m, 3H) 2,60 (S, 2H) ; 2,30 (d, 3H)	+1,1 (C=1; C ₆ H ₆)

Les spectres ont été réalisés en solution dans CDCl₃ ; les déplacements chimiques sont donnés avec comme référence le TMS.

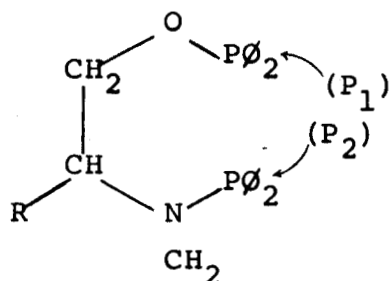
TABLEAU IX : CARACTERISTIQUES R.M.N. ¹³C DES AMINOPHOSPHINE-PHOSPHINITES
MIXTES



	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)
CH ₃	125 126 ⁻ (m)	72,6 (d.d.) ² Jcp:17,70 ³ Jcp: 8,25	61,00(d.d.) ² Jcp:36,05 ³ Jcp: 8,70	32,50(d) ² Jcp:8,50	16,80 ² Jcp : 7,70
CH ₃ CH CH ₃	126 ⁻ (m) 134 ⁻ (m)	71,2 (d.d.) ² Jcp:18,40 ³ Jcp:6,7	73,13(d.d.) ² Jcp:36,4 ³ Jcp: 9,3	33,5 (d) ² Jcp:10,3	21,30-20,34-(CH ₃) ₂ 29,00 CH-
CH ₃ CH ₂ CH CH ₃	126 ⁻ (m) 142 ⁻ (m)	72,2 (d.d.) ² Jcp:17,30 ³ Jcp: 6	64,0 (d.d.) ² Jcp:37,1 ³ Jcp: 8,4	38,2 (d) ² Jcp:10,2	21,90-23,5-(CH ₃) ₂ 24,6 -CH 39,8(d) ² Jcp : 8,33 -CH ₂ -
-C ₆ H ₅	127 ⁻ (m) 133 ⁻ (m)	69,5 (d.d.)	68,7 (d.d.)	33,4 (d) ² Jcp: 8,3	127-133(m)
-CH ₂ -C ₆ H ₅	126,2 ⁻ (m) 139,5 ⁻ (m)	71,7 (d.d.) ² Jcp:17,8 ³ Jcp: 5,8	66,7 (d.d.) ² Jcp:34,5 ³ Jcp: 8,3	32,7 (d) ² Jcp:9,6	37,54-CH ₂ - 126,2-139,5-C ₆ H ₅

Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS ; les constantes de couplages en Hz, (solvant : CDCl₃).

Les spectres RMN ^{31}P de ces différents coordinats issus d'acides aminés ont été tirés pour caractérisation :

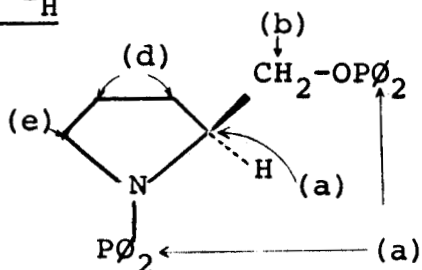


R	$\delta (P_1)$	$\delta (P_2)$
$-\text{CH}_3$	113,2	58,1
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	114,3	62
CH_3 $\text{CH}-\text{CH}_2$	113,8	59,5
CH_3 $-\text{C}_6\text{H}_5$	114,9	59,3
$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	114,2	60

les déplacements chimiques sont donnés par rapport à H_3PO_4 (85%)

Pour le coordinat "PROLIPHOS" les caractéristiques spectrales sont les suivantes :

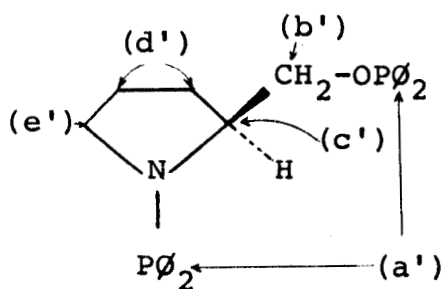
RMN ^1H



^1H (C_6D_6 , TMS, δ (ppm))

- δ (a) = 7,1-8 (m, 2OH)
- δ (b) = 3,3-4 (m, 2H)
- δ (c) = 2,7 (m, 1H)
- δ (d) = 1,5-2,1 (m, 4H)
- δ (e) = 3,05 (q, AB, 2H)

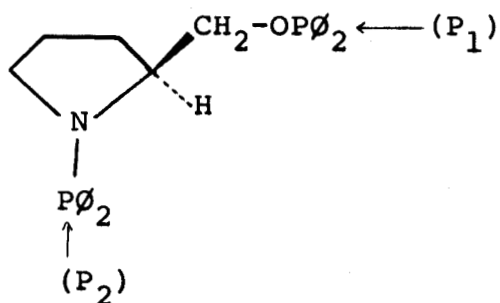
RMN ^{13}C



^{13}C (C_6D_6 , TMS, (ppm), J (Hz))

- δ (a') = 128-133,4 (m, $-\text{C}_6\text{H}_5$)
- δ (b') = 73,1 (d.d.; $^2\text{J}_{\text{cp}}:17,2$;
 $^3\text{J}_{\text{cp}}:5,7$)
- δ (c') = 63,8 (d.d.; $^2\text{J}_{\text{cp}}:19,3$;
 $^3\text{J}_{\text{cp}}:8,1$)
- δ (d') = 25,5 (s); 29,6 (d, $^2\text{J}_{\text{cp}} : 5,6$)
- δ (e') = 47,2 (d; $\text{J}_{\text{cp}}=9$)

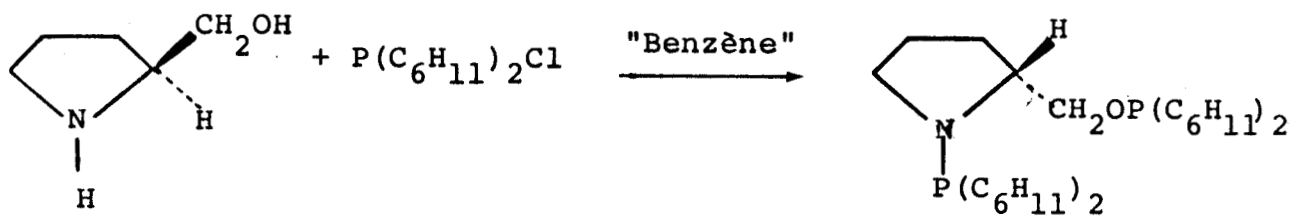
RMN ^{31}P



$\delta (\text{P}_1) : 113,5 \text{ ppm} / \text{H}_3\text{PO}_4 (85 \%)$

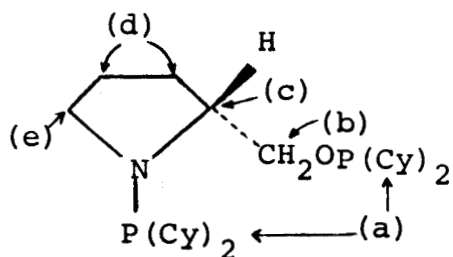
$\delta (\text{P}_2) : 45,6 \text{ ppm}$

Un coordinat phosphoré analogue à la PROLIPHOS, dérivé du L-prolinol a été synthétisé par action de la chlorodicyclohexylphosphine selon le protocole précédemment décrit pour les aryles-aminophosphine-phosphinites mixtes :



La (S)-N-(dicyclohexylphosphino)-2-dicyclohexylphosphinoxyméthyl-pyrrolidine ou Cy-PROLIPHOS ainsi préparé de pouvoir rotatoire spécifique $\alpha_D^{25} = -37,40$ ($c=2, \text{C}_6\text{H}_6$), possède les caractéristiques spectrales suivantes :

RMN ^{13}C



$\delta (\text{a}') = 22,4-30,4 \text{ (m)}$

$\delta (\text{b}) = 74,9 \text{ (m)}$

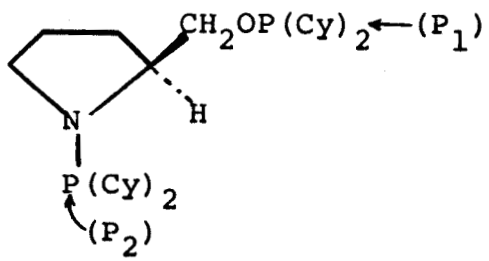
$\delta (\text{c}) = 64,4 \text{ (d.d. } ^2\text{J}_{\text{cp}} = 29,3$

$^3\text{J}_{\text{cp}} = 8,54)$

$\delta (\text{d}) = 24,4 \text{ (S)} ; 29,4 \text{ (d. } ^2\text{J}_{\text{cp}} = 6,1$

$\delta (\text{e}) = 47,2 \text{ (d. } ^2\text{J}_{\text{cp}} = 8,54)$

RMN ^{31}P



δ (P₁) : 146,5 ppm

δ (P₂) : 53,9 ppm

III - COMPLEXES CATALYTIQUES A BASE DE RHODIUM

Les précurseurs catalytiques sont synthétisés sous atmosphère inerte et justifient l'emploi d'une rampe mixte comportant une ligne à vide et une ligne à azote.

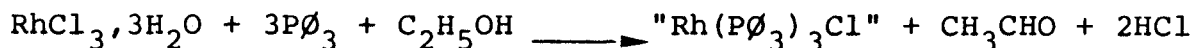
Les complexes mis en oeuvre dans les réactions de réductions asymétriques sont de deux types :

- covalents, générés "in situ" au départ de tétraéthylène dichlorodirhodium $[\text{Rh Cl} (\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ l'oléfine étant déplacée par un ligand phosphoré.
- ioniques, de type perchlorate, préparé à partir de diène acétylacétonate de rhodium

3-1 : Synthèse des précurseurs catalytiques

Les travaux antérieurs relatifs à l'hydrogénation des oléfines catalysée en phase homogène par des complexes rhodiés du type "RhL₃X" ou X est un halogène et "L" un dérivé du phosphore trivalent ont montré l'efficacité de tels systèmes tant sur le plan de l'activité que sur celui de la sélectivité.

La synthèse de tels complexes à partir de trichlorure de rhodium trihydraté n'est cependant réalisée que dans le cas de la triphénylphosphine en raison de son caractère réducteur (2-3) (27).



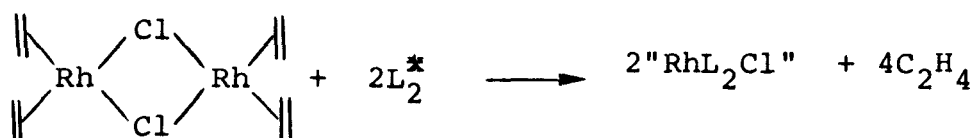
l'espèce active "Rh(P ϕ_3)₂Cl" est alors générée en solution par un équilibre de dissociation :



En synthèse asymétrique les espèces catalytiques sont synthétisées à partir de précurseurs rhodiés de valence (I)

3.1.1. : à partir du complexe de CRAMER

Avec les coordinats monophosphines, diphosphines, diaminodiphosphines ou diphosphites, des systèmes covalents et/ou ioniques, selon la polarité du milieu, sont obtenus par déplacement de l'oléfine sur le complexe de CRAMER⁽³⁾ synthétisé par action de l'éthylène sur $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ réduit en solution éthanolique⁽⁶⁰⁾



Lorsque cette dernière réaction est effectuée dans des solvants polaires un équilibre de dissociation peut de plus prendre place^{(29) (31)}



3.1.2. : préparation des complexes ioniques

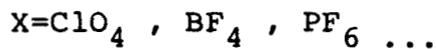
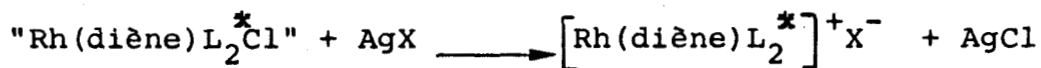
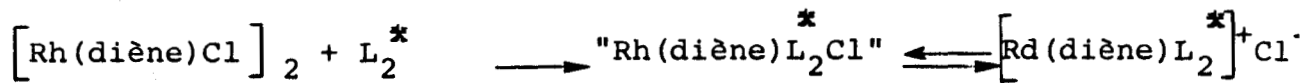
En opérant dans des solvants polaires tels que l'acétone, l'éthanol ou le THF; SHROCK et OSBORN ont obtenu des entités actives ioniques ayant pour formule $\left[\text{Rh}(\text{diène})\text{L}_2 \right]^+ \text{X}^-$ ^{(29) (31)}.

Ces complexes du rhodium(I) proviennent de précurseurs préparés à partir de RhCl_3 tels que $\left[\text{Rh}(\text{diène})\text{Cl} \right]_2$ ou $\text{Rh}(\text{diène})\text{Acac}$

- Synthèse au départ de $\left[\text{Rh}(\text{diène})\text{Cl} \right]_2$

Les complexes $\left[\text{Rh}(\text{diène})\text{Cl} \right]_2$ sont synthétisés selon la même méthode décrite pour le tétrakis éthylène dichlorodirhodium en remplaçant l'éthylène par une dioléfine. L'action de coordinats phosphorés conduit à deux espèces, ioniques et covalentes, en équilibre de dissociation.

L'ajout en quantités stoechiométriques de sel d'argent permet de déplacer totalement l'équilibre en faveur de l'espèce rhodiée cationique avec précipitation de chlorure d'argent.

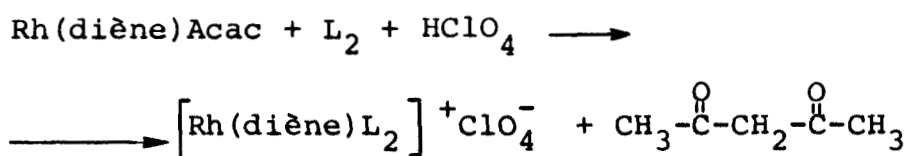
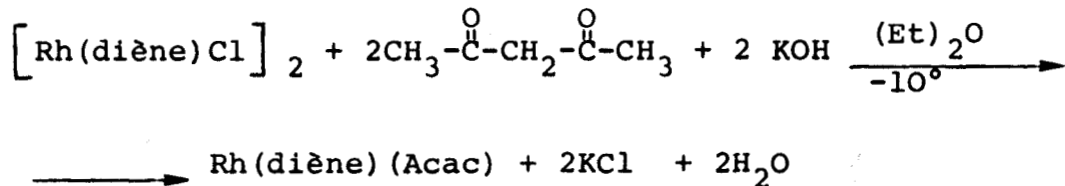


L ou L₂ sont des monophosphines ou des diphosphines chirales
diène : norbornadiène ou cyclooctadiène 1-5

- Synthèse au départ du diène acétylacétonate de rhodium⁽⁶¹⁾⁽⁶²⁾⁽⁶³⁾

L'acétylacétone réagit en solution dans l'éther avec les complexes du type CRAMER⁽³⁾ en présence d'hydroxyde de potassium pour donner un complexe du rhodium (I) : Rh(diène)(Acac), le diène pouvant être le norbornadiène ou le cyclooctadiène.

Les complexes ioniques hétérophosphinés sont alors préparés par action des coordinats A.P.P.M. en présence d'acide perchlorique.



L'action de l'hydrogène permet ensuite d'éliminer le diène et de faire apparaître l'espèce insaturée $\left[\text{RhL}_2(\text{S})_x \right]^+ \text{ClO}_4^-$ précurseur d'entités hydrido actives.

3-2 : Caractérisation des complexes cationiques

Les complexes ioniques à base de rhodium chélatés par les différents ligands aminophosphine-phosphinites mixtes issus d'amino-alcools optiquement actifs ont été isolés et caractérisés par RMN ³¹P en solution dans le chloroforme deutéré. La référence externe utilisée est l'acide orthophosphorique à 85 %, les glissements chimiques sont donnés avec des valeurs positives pour les

signaux se trouvant du côté des champs faibles par rapport à H_3PO_4 (TABLEAU X)

Le spectre correspondant à l'un des complexes analysés (schéma 1) du type $[Rh(\text{diène})L_2]ClO_4$; diène : cyclooctadiène (1-5) ; L_2 : proliphos présente comme tous les autres huit pics correspondant à deux doublets dédoublés caractéristiques des couplages "Rh-P" et "P-P" et est représenté ci-dessous :

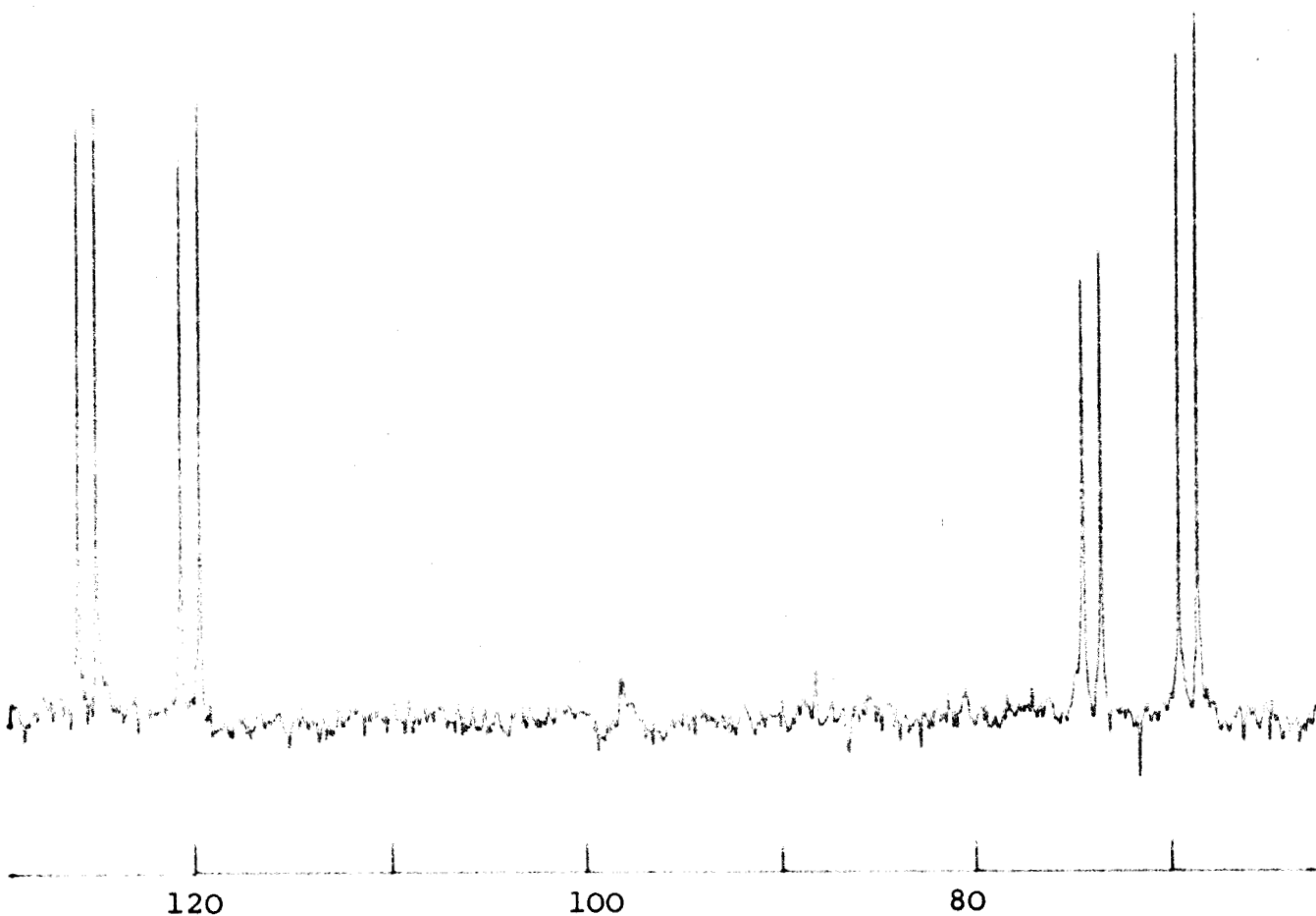


TABLEAU X : COMPLEXES IONIQUES DU TYPE $[\text{Rh}(\text{diène})\text{L}_2]^+ \text{ClO}_4^- \text{RMN } ^{31}\text{P}$

Ligand	S (P-1)	S (P-2)	$\text{J}_{\text{P}_1-\text{P}_2}$ (Hz)	$\text{J}_{\text{P}_1-\text{Rh}}$ (Hz)	$\text{J}_{\text{P}_2-\text{Rh}}$ (Hz)
L EPHOS	122,4	95,3	21,6	169,3	161,4
D EPHOS	120,9	90,8	25,6	171,3	161,4
PROLIPHOS	122,8	71,5	31,5	171,3	159
CARBETHOXYPROLIPHOS	110,4	96,4	17,7	171,3	167,3
ALAPHOS	119,5	87,3	27,5	171,3	159,5
VALIPHOS	119,5	88,8	25,6	171,3	161,4
LEUCIPHOS	118,8	87,8	25,6	171,3	159,5
GLYPHOS	110,7	85,5	27,9	128	128
PHENYLALAPHOS	116,7	88,5	23,6	171,3	159,5

IV - HYDROGENATION

Toutes les charges de réacteur sont effectuées sous atmosphère inerte.

4-1 : Hydrogénation sous pression atmosphérique

Nous avons utilisé un appareillage classique d'hydrogénation sous pression atmosphérique (shéma I). Le réacteur agité magnétiquement, est relié a une burette graduée contenant de l'hydrogène par l'intermédiaire d'un tube desséchant.

Pour assurer les purges, l'ensemble est mis en commu-
cation avec une rampe à vide.

Selon la nature du précurseur utilisé, le protocole expérimental adopté varie :

4.1.1 : catalyse par des entités issues de complexes ioniques :

Dans un tube de Schlenk, purgé, le complexe cationique $[\text{Rh}(\text{diène})\text{L}_2] \text{ClO}_4$ est introduit sous azote. Après dissolution dans le solvant de réaction on agite pendant 15 mn, éventuellement sous H_2 dans le cas où le catalyseur est prétraité.

L'oléfine est introduite dans un réacteur thermostaté à 20°C qui est purgé plusieurs fois par de l'hydrogène ; le solvant est alors injecté sous H_2 et la solution est agitée pendant 30 mn.

Le catalyseur est ensuite transféré dans le réacteur et la réduction, effectuée sous pression constante, est suivie par lecture du volume de gaz consommé.

4.1.2 : catalyse par des entités générées "in situ"

Le catalyseur est préparé "in situ" dans un tube de Schlenk sous azote de la manière suivante :

. dissolution du complexe de CRAMER (0,1 mmole) dans 10 cc de solvant.

Le ligand en solution (0,2 mmole) dans 10 cm³ de solvant est ensuite ajouté à l'aide d'un tube de transfert. L'ensemble est agité pendant 15 mn sous atmosphère inerte.

La solution catalytique est ensuite transférée dans le réacteur d'hydrogénation, préalablement purgé, et contenant le substrat (0,1 mole) dissout dans 40 cm³ de solvant.

L'agitation magnétique est alors mise en route. L'avancement de la réaction est suivi par la lecture du volume d'hydrogène absorbé.

4-2 : Hydrogénation asymétrique sous pression

4.2.1 : Appareillage -----

L'autoclave de 320 cm³ utilisé, agité magnétiquement, est équipé d'un tube plongeant permettant de faire des prises d'essais. Deux autres ouvertures tubulaires, munies de robinet-vannes permettent l'arrivée et la sortie des gaz et facilitent ainsi les purges. Une dernière rend possible l'introduction des réactifs (catalyseur, solvant, substrat).

4.2.2 : Mise en oeuvre -----

Après s'être assuré de l'étanchéité de l'autoclave, le substrat solide y est introduit et le réacteur est alors tiré plusieurs fois sous vide puis rempli et laissé sous flux d'hydrogène. Le catalyseur dissout dans du solvant préalablement dégazé est transféré sous hydrogène dans le réacteur.

L'autoclave est ensuite fermé hermétiquement puis rempli d'hydrogène dont on fixe la pression par l'intermédiaire d'un détendeur. L'agitation et le chronomètre sont déclenchés, la réaction est contrôlée par évolution de la pression.

4.2.3 : Traitement du milieu réactionnel -----

En fin de réaction, le produit de la réduction est récupéré selon le protocole ci-après.

A l'aide d'un évaporateur rotatif relié à une pompe à vide, on chasse le solvant. La dissolution du résidu obtenu dans

de l'eau tiède suivie d'une filtration, permet de séparer le catalyseur insoluble de l'acide aminé N-acétylé.

V - HYDROSILYLATION ASYMETRIQUE

5-1 : Appareillage

Le réacteur, comportant une double enveloppe dans laquelle circule un fluide caloporteur, est relié à une ligne à vide et une autre à azote. Les prises d'échantillon sont faites à l'aide d'une seringue au travers d'une pastille de néoprène maintenue par un bouchon à vis percé.

5-2 : Déroulement d'une réduction de cétone

Le catalyseur est un système généré "in situ", selon le même protocole adopté pour l'hydrogénation, au départ d'éthylène dichlorodirhodium et d'une quantité stoechiométrique de ligand par rapport au rhodium.

Dans le réacteur, tiré sous vide, et rempli d'azote à plusieurs reprises, on introduit sous flux de gaz inerte successivement le substrat (0,02 mole) dissout dans 30 cc de solvant (benzène) et l'organosilane (0,02 mole). La solution de catalyseur (20 cc) est ensuite transférée dans le réacteur.

L'évolution de la réaction est suivie par prises d'essais analysées par CPV après hydrolyse.

5-3 : Isolement du produit d'hydrosilylation

En fin de réaction, le solvant est évaporé sous vide. Le résidu contenant l'éther silylé est alors dissout dans 60 ml d'acétone et de solution aqueuse d'HCl (V/V = 4). L'ensemble est agité pendant 2 heures ; après hydrolyse, la phase organique est extraite à l'éther, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée sous vide. L'alcool et le substrat qui n'a pas réagi sont isolés par distillation du résidu. L'alcool est alors séparé par chromatographie préparative.

VI - RAPPELS SUR L'ASYMETRIE

L'origine la plus courante de la chiralité est la présence dans la molécule d'un carbone asymétrique C*.

6-1 : Configuration R et S

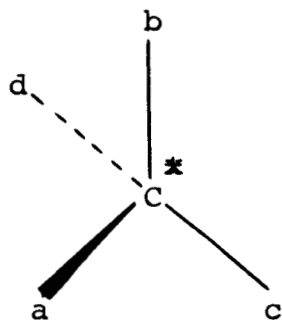
La règle de Cahn, Ingold et Prelog permet de déterminer la configuration absolue des différents groupements autour d'un carbone asymétrique. Les différents substituants sont classés dans un certain ordre de priorité a, b, c et d en fonction des 3 critères suivants :

- Nature de l'atome lié au carbone asymétrique : les atomes les plus lourds ont priorité.

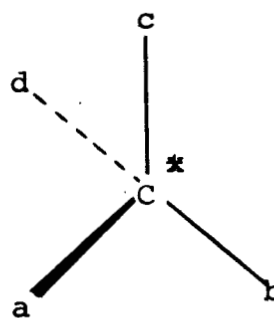
- Si les atomes liés au carbone sont identiques, on applique la règle précédente aux substituants portés par les atomes.

- Les liaisons multiples sont comptées comme autant de liaisons simples.

Si un observateur, regardant la projection de Fischer de la molécule dans l'axe Cd de façon à voir d'abord le C, voit la séquence des substituants a, b, c, tous plus lourds que d, dans le sens des aiguilles d'une montre, la molécule possède la configuration R. S'il le voit dans le sens inverse, la configuration est S.



Configuration R



Configuration S

6-2 : Pouvoir rotatoire

A priori, on ne peut pas prévoir à partir de la configuration R ou S, la variation du pouvoir rotatoire de la molécule.

En effet toute molécule chirale traversée par un faisceau de lumière polarisée plan (raie D du sodium), provoque une rotation du plan de polarisation de cette lumière. Si la rotation a lieu vers la droite, le composé est dit dextrogyre (d) ou (+) et lévogyre (l) ou (-) si elle s'effectue vers la gauche. Le mélange équimoléculaire de deux énantiomères forme un racémique optiquement inactif (dl) ou (+-). La mesure du pouvoir rotatoire $(\alpha)_D$ permet de définir la pureté optique PO d'un composé et d'en déduire les proportions relatives de chaque énantiomère :

$$PO (\%) = \frac{[\alpha]_D}{[\alpha]_O} \times 100$$

$[\alpha]_O$: pouvoir rotatoire de l'isomère optiquement pur.

6-3 : Détermination des puretés optiques

Le pouvoir rotatoire des produits a été obtenu comme suit :

- le produit, optiquement actif, est isolé du milieu réactionnel, puis son pouvoir rotatoire est mesuré en solution

- la mesure de α est effectuée sur un polarimètre Perkin Elmer 141, dans une cuve de 5 cm de longueur, traversée par une lumière de longueur d'onde $\lambda = 588,995$ nm (raie D du sodium)

$$\alpha = [\alpha]_D \times L \times C \longrightarrow [\alpha]_D = \frac{\alpha}{1 \text{ (dm)} C \text{ (g/cm}^3\text{)}}$$

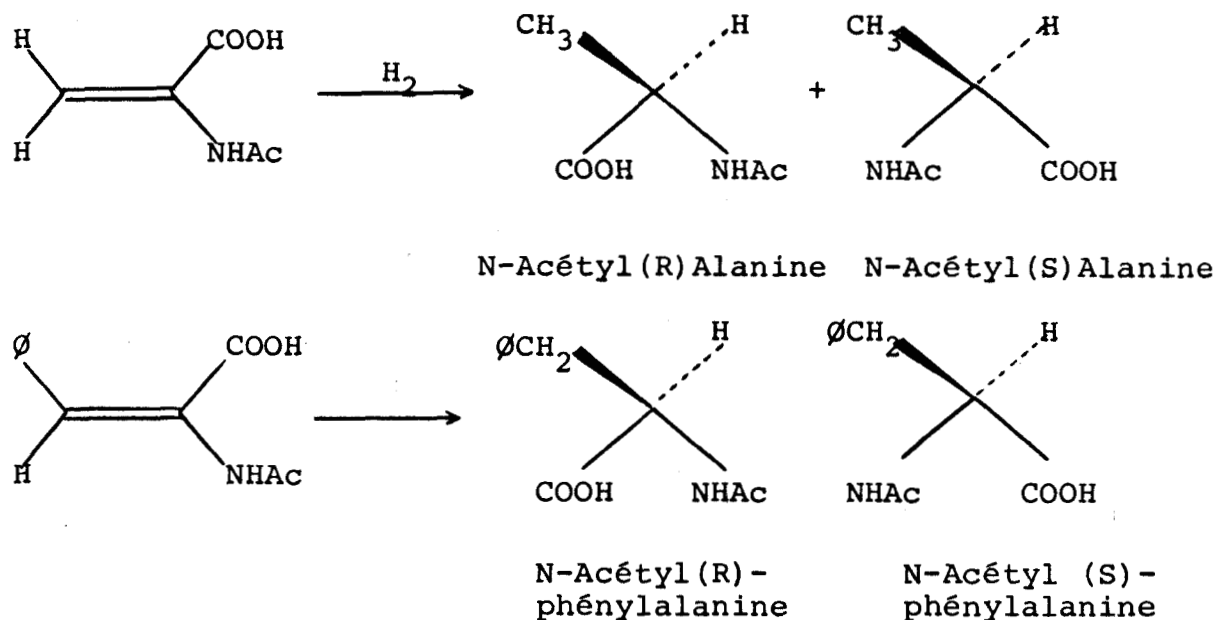
- IV -

- HYDROGENATION ASYMETRIQUE -

Les études antérieures relatives à la réduction asymétrique d'oléfines prochirales précurseurs d'acides aminés catalysée en phase homogène par des complexes de type Wilkinson montre une influence capitale des différents paramètres qui interviennent dans la réaction, tel que l'effet de solvant, l'influence d'additif, la nature du substrat, le type de coordinat (phosphine, aminophosphine, phosphinite ...).

Dans certains cas, selon la nature du solvant, on obtient de manière prépondérante l'un ou l'autre des énantiomères. Par suite, nous avons entrepris, dans un premier stade, de déterminer ou de préciser le rôle des différents paramètres susceptibles d'intervenir au niveau de la formation des espèces actives et du transfert d'asymétrie du système catalytique au substrat prochiral avec ce nouveau type de coordinats mixtes aminophosphine-phosphinites.

L'étude de l'hydrogénation asymétrique a été menée avec deux substrats classiques, l'acide acétamidoacrylique et l'acide acétamidocinnamique, respectivement précurseurs de la N-acétylalanine et de la N-acétylphénylalanine.



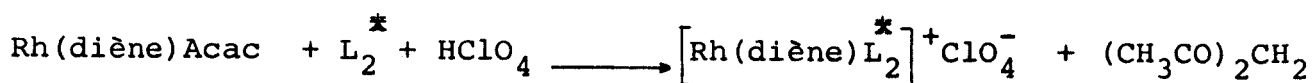
Les rendements optiques sont calculés par rapport au pouvoir rotatoires spécifiques des dérivés d'acides aminés énantiomériquement purs.

Substrat	Pouvoir rotatoire spécifique	Réf.
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH} \begin{cases} \text{COOH} \\ \text{NHAc} \end{cases}$ N-acétyl (R) phénylalanine	$\begin{matrix} 25 \\ \alpha & = -46^\circ (c=1, \text{EtOH}) \\ \text{D} \end{matrix}$	(62)
$\text{CH}_3-\text{CH} \begin{cases} \text{COOH} \\ \text{NHAc} \end{cases}$ N-Acétyl (S) alanine	$\begin{matrix} 25 \\ \alpha & = -66,5^\circ (c=2, \text{H}_2\text{O}) \\ \text{D} \end{matrix}$	(62)

Les entités catalytiques utilisées sont soit générées "in situ" à partir du complexe de CRAMER et de ligands bidentates par déplacement de l'éthylène dans le milieu réactionnel.



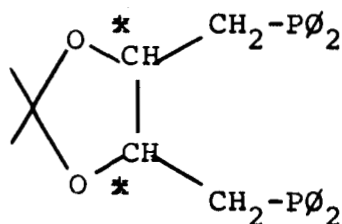
Les catalyseurs ioniques sont issus de précurseurs synthétisés au départ de diène acétylacétonate de rhodium et des coordinats aminophosphine-phosphinites mixtes en présence d'une quantité stoechiométrique d'acide perchlorique.



I - EFFET DE SOLVANT

1-1 : Réduction asymétrique catalysée par Rh-(+) DIOP

Une étude préliminaire a été réalisée avec la "DIOP" comme ligand chiral. Le choix de ce dernier est dû au fait qu'à l'instar des "A.P.P.M." il forme avec le rhodium un cycle de sept chaîons.



Il apparait au travers des excès énantiomériques obtenus avec différents rapports éthanol-benzène que l'effet de solvant est peu marqué, la vitesse de réduction se révèle indépendante de la polarité du solvant. La N-acétylalanine de configuration (S) est obtenue avec des rendements chimiques quasi quantitatifs (Tableau XI).

TABLEAU XI : Hydrogénation de l'acide acétamidoacrylique catalysée par des espèces du type "Rh(DIOP)Cl"

Solvant mixte C ₆ H ₆ -EtOH	2/1	1/1	1/2	1/3	(*)
Vitesse initiale de réduction (cm ³ H ₂ /mm)	12,15	11	12,6	10	17,6
α _D	-58,7	-57,7	-55,6	-53,6	-49,8
rendement optique	87,9	86,7	83,6	80,6	74,8

Conditions expérimentales : PH₂ = 1 Atm ; T : 20°C ; Solvant 60 ml
 Substrat : 10⁻² mole (0,166M) ; [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ : 0,1 mmole (1,66mM)
 DIOP : 0,2 mmole (3,32 mM)

(*) Ethanol à 95 %

1-2 : Réduction asymétrique catalysée par Rh-EPHOS et Rh - PROLIPHOS

Bien que la variation de la polarité du milieu réactionnel n'entraîne pas une évolution notable lors de l'hydrogénation de l'acide acétamidoacrylique avec un catalyseur généré "in situ", dans le cas de la (+) DIOP, il nous a semblé néanmoins judicieux d'entreprendre une étude analogue avec le ligand "EPHOS" dans des milieux identiques (Tableau XII)

TABLEAU XII: Hydrogénation de l'acide acétamidoacrylique catalysée par des espèces du type "Rh(L-EPHOS),Cl "générés in situ".

Solvant mixte $C_6H_6-C_2H_5OH$	1/0	2/1	1/1	1/2	1/3	0/1
Vitesse initiale de réduction V_0 (cm ³ H ₂ /mn	0	1,05	2	2,15	3	7,5
rendement opt- que % (e.e)	-	21,8	35,7	42,5	43	44,2

Conditions expérimentales : PH_2 : 1 Atm ; T : 20°C ;
Solvant : 60 ml ; Substrat : 10^{-2} mmole (0,166 M) ;
 $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$: 0,1 mmole ; L-EPHOS ($\alpha_D=+46,5$) 0,2 mmole

Les résultats obtenus lors de la réduction dans différents milieux benzène-éthanol laissent apparaître un net effet de la polarité du solvant sur le rendement optique ainsi que sur la vitesse initiale d'hydrogénation. En vue d'optimiser ce résultat, une étude similaire a été reprise dans les milieux éthanol-H₂O avec des systèmes issus de complexes ioniques. Le coordinat est dans ce cas la Proliphos (TABLEAU XIII)

TABLEAU XIII: Hydrogénation de l'acide acétamidoacrylique catalysée par des espèces du type "Rh-Proliphos" issus de complexes ioniques.

Solvant mixte C ₂ H ₅ OH-H ₂ O	95	85	75	65	55
Vitesse initiale de réduction Vo (cm ³ H ₂ /mn)	18,5	8,8	9,4	7,7	9,6
$\alpha_D^{(o)}$	-46,3	-36,9	-34,2	-32,6	-32,1
Rendement optique % (e.e)	69,7	55,4	51,4	49	48

Conditions expérimentales : PH₂ : 1 Atm ; T : 20°C ;
 solvant : 60 ml ; substrat : 10⁻² mole [Rh(NBD)L-PROLIPHOS] ClO₄
 0,2 mmole ; PROLIPHOS $\alpha_{402}^{25} = + 18,4^\circ$

Pour les différents rapports Ethanol-H₂O, l'influence d'une forte évolution de la polarité apparaît négative. Par ailleurs, la vitesse initiale d'hydrogénation chute très rapidement consécutivement à une insolubilisation du catalyseur qui devient totale pour des rapports supérieurs à 55% en H₂O.

L'ensemble des résultats obtenus avec les systèmes Rh-EPHOS générés "in situ" et Rh-PROLIPHOS issus de complexes ioniques lors de la synthèse asymétrique de la N-acétylalanine dans les solvants purs (benzène, éthanol, eau) et mixtes (éthanol-eau, benzène-éthanol) mettent en évidence :

- un effet positif de la polarité du milieu réactionnel. La meilleure performance dans cette étude, tant sur le plan cinétique que sur celui de l'énantiosélectivité est obtenue avec la proliphos ($\alpha_{402}^{25} = 18,4$) dans l'éthanol à 95 %. Cependant pour des milieux plus polaires, l'hétérogénéisation du milieu en raison de l'insolubilisation entraîne une chute rapide de la vitesse initiale de réduction et une baisse du rendement optique.

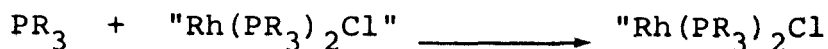
- une stabilisation de l'espèce active dans le cas où le catalyseur est formé "in situ" dans les milieux polaires. Dans le benzène et les mélanges éthanol-benzène on observe en effet l'apparition de rhodium métallique dont les agrégats, réputés pour favoriser la rupture des liaisons "-P-N" et " C-N ", sont par ailleurs de bons catalyseurs d'hydrogénation.

Vraisemblablement, la présence d'eau stabilise le catalyseur par occupation des sites vacants du métal lorsque ce dernier passe par les états critiques du cycle catalytique.

- d'autre part, indépendamment de la composition du milieu réactionnel et par suite de la polarité du solvant, la même configuration est induite par un coordinat APPM donné. C'est ainsi qu'avec la L-EPHOS ($\alpha_D = +55$) on réduit quantitativement l'acide acétamidoacrylique pour obtenir de manière prépondérante la N-acétyl-R-alanine, l'emploi de la PROLIPHOS ($\alpha_{402}^{25} = 18,4^\circ$) conduit quant à lui à l'acide aminé de configuration S. ⁽⁸⁷⁾

II - INFLUENCE DU RAPPORT L*/Rh

L'étude de la réduction d'oléfines simples catalysée par des complexes rhodiés coordinés par des alkylarylphosphines, montre qu'un excès de ligand (P/Rh) 2) inhibe fortement l'hydrogénation en raison de la basicité des radicaux alkyles et aryles; les équilibres de dissociation sont alors fortement déplacés en défaveur de la formation de l'espèce catalytique :



Par ailleurs, l'utilisation d'aminophosphines dans des proportions supérieures à la stoechiométrie (L/Rh=2) révèle un faible degré d'inhibition de la réaction en particulier pour les coordinats du type $\phi_x \text{P} \left(\text{N} \left\langle \right\rangle_{3-x} \right)$; $x = 1, 2$ ⁽³⁾ tel que la dipipéridinophénylphosphine.

Les ligands dérivés du phosphore trivalent comportant des groupements alkoxy se révèlent décevants en réduction catalytique. L'hydrogénation de substrats insaturés non fonctionnalisés par des espèces formées dans le milieu au départ du

complexe de CRAMER et de chelates provenant de la substitution des groupes aryles de la triphénylphosphine par des groupes alkoxy se fait avec une très faible activité.

Cela semble être essentiellement dû au fait que les phosphites $P(\emptyset_n)(OR)_{3-x}$ ($x=1,2,3$) présentent une faible basicité et par suite un grand pouvoir π accepteur par rapport aux arylphosphines ce qui rend les espèces catalytiques " RhL_2Cl " ou RhL_2^+ incapables d'activer l'hydrogène⁽³⁾.

L'utilisation de coordinats mixtes aminophosphine-phosphinites en hydrogénation asymétrique d'oléfines prochirales permet d'obtenir de manière hautement stéréosélective avec une bonne activité catalytique. La nature du substrat fonctionnalisé, mais vraisemblablement les effets antagonistes liés à la présence des liaisons " $\text{>P-N}<$ " et " >P-O- " conduisent à penser que le pouvoir fortement π accepteur du phosphore portant la fonction "aminé" est suffisamment important pour prédominer sur l'effet négatif de la fonction phosphinite et conduire à des espèces rhodiées actives.

Sur le plan de l'induction asymétrique PETIT et COLL. (82) ont mis en évidence une amélioration très nette du rendement optique avec le rapport ligand/métal dans la réaction de codimérisation "cyclohexadiène-éthylène" catalysée par des entités du type $[N_1HL_x]$ avec le coordinat (-)-R-N-méthyl-N-(1-diphényléthylamino) diphénylphosphine (TABLEAU XIV)

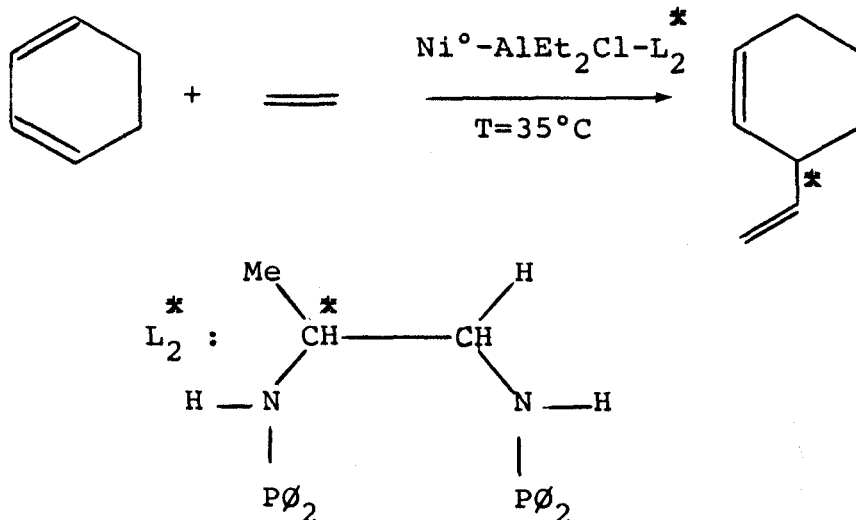


TABLEAU XIV: Codimérisation asymétrique avec différents rapports L_2/Rh

L_2/Rh	Conversion (%)	Rendement Optique
1	96,5	34,5
3	98,5	42
5	98	52
7	97,5	56,5
9	97,5	61
"	96,5	61,5

Dans notre cas, les espèces comportant les coordinats "APPM" dans les rapports $P/Rh = 2$ s'étant révélées dotées d'une bonne activité catalytique nous avons entrepris d'examiner si l'adjonction d'un excès de ligands (TABLEAU XV) pourrait avoir une influence sur l'énantiosélectivité et le degré d'activité, la présence de dérivé du phosphore libre pouvant permettre d'autre part, de capter les impuretés et principalement des traces d'oxygène qui pourraient se trouver dans le milieu réactionnel.

D'un point de vue pratique cela permettrait d'utiliser, sans perte d'activité, de l'hydrogène et des solvants sans qu'il soit nécessaire de les soumettre à de sévères purifications à condition d'utiliser un excès de coordinat.

TABLEAU XV : Hydrogenation de l'acide acétamidoacrylique catalysée par des espèces du type "Rh(L-EPHOS)Cl"

L_2/Rh	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
Vitesse initi. de réduction V_0 (cm ³ H ₂ /mn)	7,6	7,2	6,7	5	3,7	0	0
$\alpha_D^{(0)}$	17,6	13,2	14,1	/	8,5	/	/
rendement opt.	26,3	19,8	21,2	/	12,8	/	/

Conditions expérimentales : (cf. TABLEAU XIII)

Ligand : EPHOS $\alpha_D^{25} = 46,5^\circ$

Une première observation concerne la variation décroissante du rendement optique du produit saturé avec celui du ligand puisque la L-EPHOS de rotation spécifique $\alpha_D^{25} = +55$ utilisée dans l'étude précédente permet d'atteindre dans les mêmes conditions des excès énantiomériques de 44,2 % pour un rapport $L_2/Rh=1$.

Par ailleurs, on constate que la vitesse initiale d'hydrogénation chute avec l'ajout de coordinats et les meilleurs résultats sont obtenus pour les rapports $1 < L_2/Rh < 2$. Au-delà, l'activité diminue pour s'annuler pour les proportions $L_2/Rh = 3,5$, le rendement optique maximum est enregistré pour le rapport stoechiométrique.

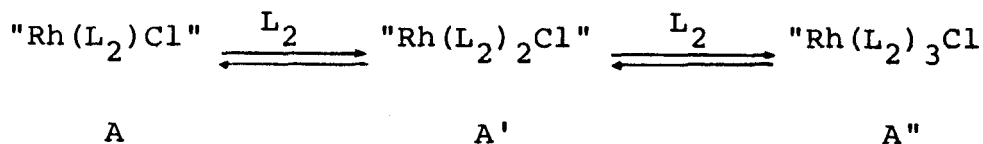
Une brève étude a été réalisée avec des complexes issus de précurseurs ioniques avec un coordinat "proliphos" ($\alpha_{402}^{25} = +22,9$). Elle nous confirme les observations faites précédemment (TABLEAU XVI).

TABLEAU XVI - Hydrogénation de l'acide acétamidoacrylique catalysée par des espèces du type $Rh(NBD)(PROLIPHOS)_x ClO_4$; $x = 1, 2$

L_2/Rh	1	2
Vitesse init. de réduction V_0 ($Cm^3 H_2/mn$)	26,2	5,4
$\alpha_D^{(0)}$	-45,2	-33
rendement opt.	67,9	50,9

Conditions expérimentales : PH_2 : 1 Atm ; T : 20°C ;
 solvant : EtOH 95 % (60 ml) ; substrat : 10^{-2} mole' (0,116, mM) ;
 $[RhL_2]^+$: 0,1 mmole. ; Ligand PROLIPHOS $\alpha_{402}^{25} = + 22,9$

Le degré d'inhibition assez marqué peut être interprété par la faible dissociation des complexes (A') et (A'') qui se forment avec les "A.P.P.M" en important excès et qui ne possèdent pas d'activité hydrogénante. Plusieurs équilibres seraient alors présents en solution :



III - EFFET DE LA PRESSION

La variation de la pression a été étudiée en utilisant un complexe ionique avec un ligand proliphos ($\alpha_{402}^{25} = 22,9^\circ$). Elle a conduit aux résultats consignés dans le Tableau XVII.

TABLEAU XVII: Hydrogénation de l'acide acétamidoacrylique catalysée par des espèces du type $[\text{Rh(NBD)PROLIPHOS}]\text{ClO}_4$

PH ₂ (Atm)	1	5	15	20
Vitesse initiale de réduction Vo (cm ³ H ₂ /mn)	26,3	62,74	71,5	132,8
α (°)	-45,2	-37,2	-34,5	-29,3
Rendement optique	67,9	55,9	51,8	44

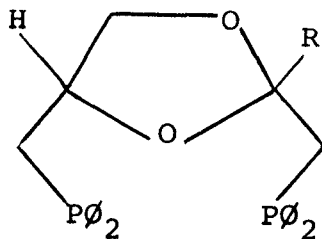
Conditions expérimentales : PH₂ = 1 Atm ; T : 20°C ;
 Solvant : 60 cc (EtOH 95 %) ; Substrat : 10⁻² mole ;
 [Rh(NBD) PROLIPHOS]ClO₄ : 2.10⁻⁴ mole

On peut remarquer, au vu des résultats, une chute de l'excès énantiomérique avec l'augmentation de la pression alors que l'on note une nette amélioration des performances sur le plan cinétique.

Contrairement aux résultats escomptés, à savoir une amélioration du rendement optique parallèlement à l'activité catalytique, l'induction asymétrique diminue.

L'interprétation de ce phénomène est assez délicate étant donnée la complexité du mécanisme réactionnel, néanmoins il est possible que l'élévation de la pression provoque une coupure des liaisons " $\overset{|}{-P-N-}$ "

Pour certains coordinats de type diphosphine l'effet de la pression d'hydrogène a été étudié par DESCOTES et COLL. (16) qui ont observé une inversion de la configuration de l'acide aminé obtenu et une augmentation de l'induction asymétrique avec la pression en utilisant comme agent inducteur de chiralité un ligand dérivé de D glucose, la DIOXOP : Tableau (XIV).



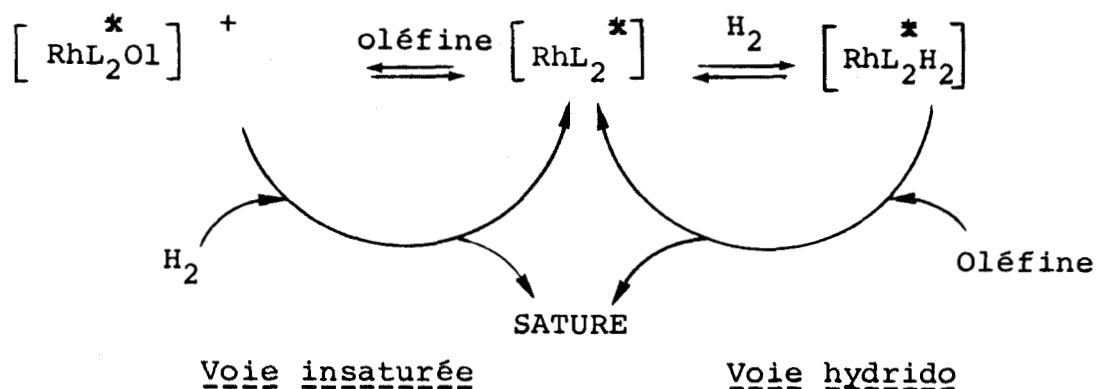
- I - R=H
- II - R=CH₃
- III - R=∅

DIOXOP

TABLEAU XVIII: Hydrogénation sous pression avec des espèces Rh-DIOXOP

Substrat	ligand	1 Atm.	5 Atm.	20 Atm.	50 Atm.	100 Atm.
Acide acétamido-acrylique	(I)	13 (S)	10 (R)	32 (R)	30 (R)	20 (R)
Acide acétamido-méthylester	(I)	1 (S)	10 (R)	23 (R)	33 (R)	18 (R)
Acide acétamido-acrylique	(I)	13 (R)	14 (R)	8 (R)	7 (R)	-

L'influence de la pression peut être interprétée par la compétition entre les deux voies possibles dites "dihydrido" et "insaturée".



L'élévation de la pression aurait comme effet de favoriser la voie dite hydrido avec formation d'un dihydrure suivie de l'addition de l'oléfine. Dans ce cas, la formation de liaison "Rh-énamide" ne pourrait se faire comme cela a pu être suggéré avec le coordinat DIOXOP (TABLEAU II) qui se comporte dans le complexe dihydrido en ligand trans trichelatant par les atomes de phosphores et l'hétéroatome du squelette.

Dans le cas des A.P.P.M. on observe un comportement similaire à celui observé généralement avec les diphosphines qui forment avec le métal un cycle à sept chaîons⁽⁶⁷⁾.

IV - EFFET DE LA TEMPERATURE

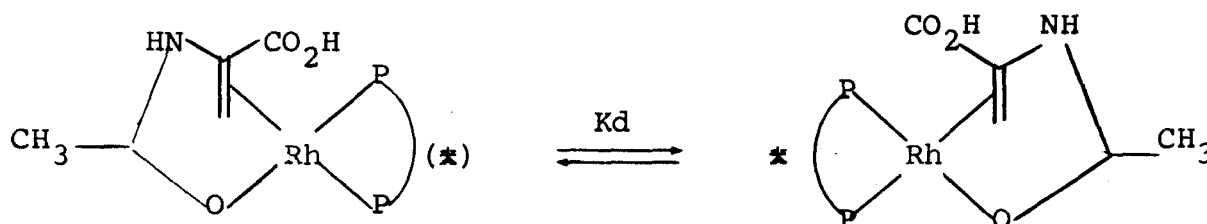
Cette étude a été réalisée avec un complexe ionique avec comme coordinat la PROLIPHOS ($\alpha_{402}^{25} = -18,4^\circ$)

TABLEAU XIX : Hydrogénation de l'acide acétamidoacrylique catalysée par des espèces du type $[\text{Rh}(\text{NBD})\text{PROLIPHOS}] \text{ClO}_4$

T°C	20	10	0	-10
Vitesse initiale de réduction V_0 (cm ³ H ₂ /mn)	26,3	22,2	12,5	9,2
$\alpha_D^{(^\circ)}$	-45,2	-43,4	-43,8	-39,3
Rendement optique	67,9	65,2	65,7	58,9

Conditions expérimentales : $P_{\text{H}_2} = \text{Atm}$; $T : 20^\circ\text{C}$,
Solvant : (Ethanol 95 %) 60 ml.; Substrat : 10^{-2} moles;
 $[\text{Rh}(\text{NBD})\text{PROLIPHOS}] \text{ClO}_4 : 2 \cdot 10^{-4}$ moles.

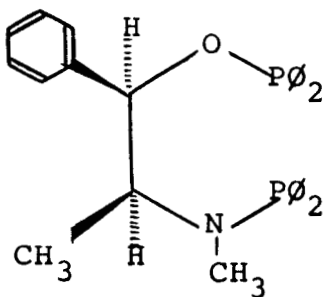
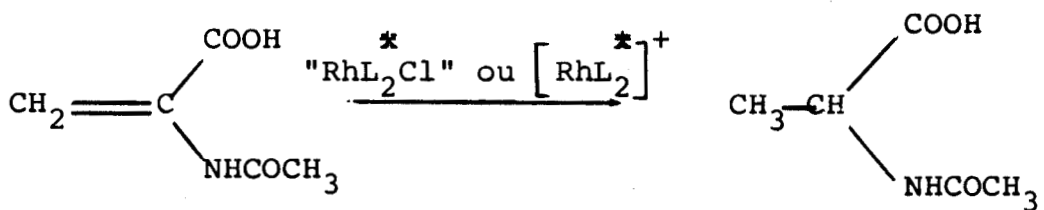
L'abaissement de la température pouvait être envisagée comme moyen permettant d'avoir préférentiellement les conformations les plus stables des espèces rhodiés chirales qui se forment aux différentes étapes du cycle catalytique et un effet sur les équilibres de dissociation⁽⁶⁶⁾ qui permettent de passer d'une configuration à son antipode optique :



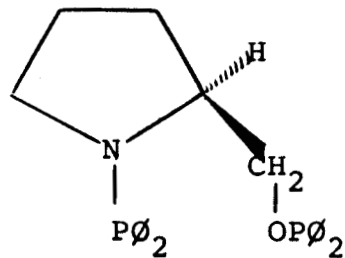
L'évolution du rendement optique avec la température met en évidence un effet peu marqué sur les équilibres précédemment décrits. Ce comportement peut être dû au fait que le ligand PROLIPHOS forme avec le rhodium un système bicyclique (bicyclo 7-5-0) rigide et de conformation bloquée, le facteur température n'a par suite guère d'influence.

L'étude de l'influence des différents paramètres intervenant dans la réduction avec les coordinats aminophosphine-phosphinites mixtes tel que la PROLIPHOS et l'EPHOS permet de dégager des effets plus ou moins marqués sur le plan de l'activité ainsi que sur celui du transfert d'asymétrie qui peuvent être résumés comme suit :

- l'hydrogénation du précurseur insaturé de la N-acétylalanine avec des espèces générées in-situ ou issues de précurseurs ioniques permet d'accéder à l'acide-amino de configuration (R) avec le ligand PROLIPHOS. La L-EPHOS conduit quant à elle au produit naturel de configuration (S)

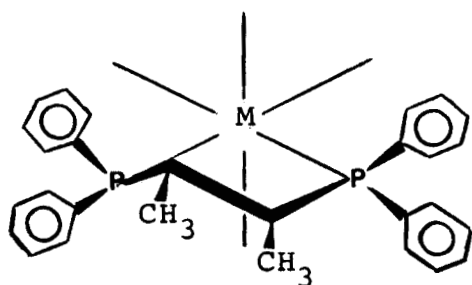


L-EPHOS

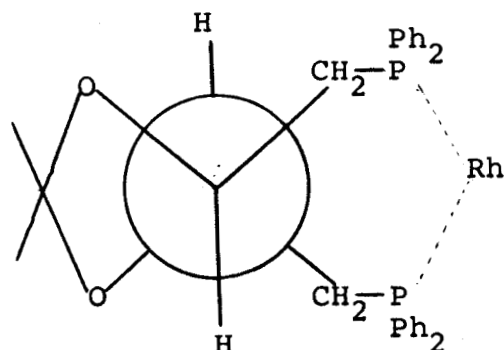


PROLIPHOS

- une influence néfaste de la pression et de la température. Cette constatation permet de proposer que les A.P.P.M formeraient avec le métal un cycle à sept chaînons de conformation bloquée. La rigidité de tels systèmes est en accord avec les études réalisées avec les diphosphines chirales bidentates à cinq ou sept chaînons telle que la chiraphos ou la diop pour lesquels les complexes formés ont une structure figée :

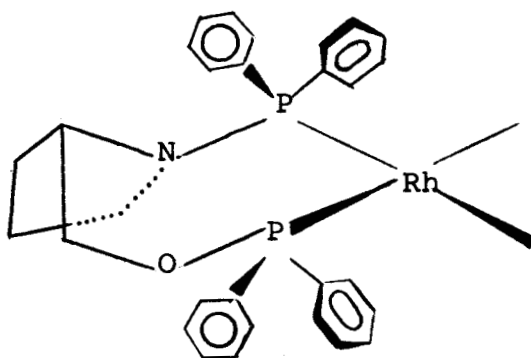


Rh-CHIRAPHOS



Rh-DIOP

la présence du cycle dioxolane qui forme une jonction trans avec le cycle rhodié augmente la rigidité du complexe. La faible influence de la pression et de la température tend à prouver que pour la PROLIPHOS l'espèce catalytique a la même rigidité en raison de sa forme bicyclique ; la présence de l'atome d'azote à la jonction avec la possibilité d'équilibre d'inversion ne semble pas intervenir du fait même de sa position bloquée.



Rh-PROLIPHOS

Ainsi les coordinats A.P.P.M. permettent d'enregistrer les meilleures énantiométries dans les conditions modérées de pression et de température ; la nature du solvant quant à elle a une influence capitale ; les milieux polaires ont pour effet d'exhalter le pouvoir inducteur du catalyseur asymétrique. Par ailleurs, la polarité du milieu réactionnel permet d'éviter la formation de rhodium métallique, catalyseur d'hydrogénation, qui aurait pour effet une diminution du rendement optique.

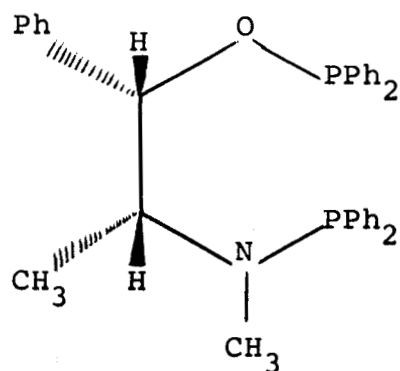
Cette étude préliminaire permet donc de dégager les conditions optimales parmi les différents paramètres qui se sont révélés avoir une grande importance dans le mécanisme de l'induction asymétrique. Les performances des nouveaux chélates aminophosphine-phosphinites seront par conséquent étudiées dans des milieux polaires (C_2H_5OH et C_2H_5OH/H_2O) à pression normale et à température ambiante.

V - HYDROGENATION ASYMETRIQUE CATALYSEE PAR Rh-APPM

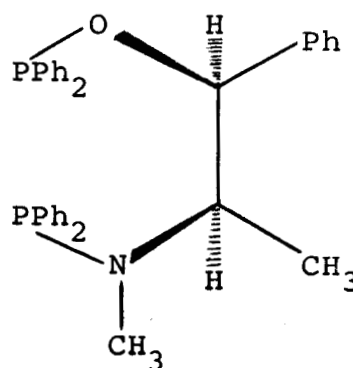
Les coordinats A.P.P.M. préalablement étudiés se sont révélés performants en réduction asymétrique dans des conditions déterminées qui ont fait l'objet de l'étude réalisée précédemment. La synthèse de coordinats de ce type, d'accès rapide et de structures très variées a donc été envisagée à partir d' α -aminoacides naturels qui constituent une source abondante de produits chiraux, pour étudier l'hydrogénation asymétrique de déhydroaminoacides avec les systèmes Rh-AMPP, en vue d'une approche des facteurs structuraux intervenant lors du transfert de chiralité.

5-1-Catalyse par les espèces Rh-EPHOS

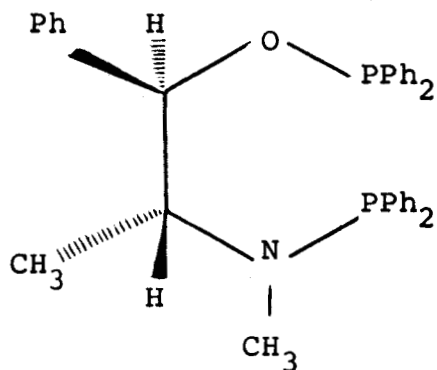
Puisque la L-EPHOS, dérivée de l'éphédrine a donné des résultats concluants, il nous a semblé intéressant d'examiner le comportement de ses isomères optiques la (-) EPHOS, la (-) ψ EPHOS et la (+) ψ EPHOS :



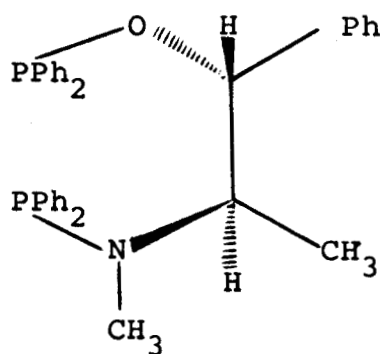
D(-)EPHOS



L(+)-EPHOS



(-)- ψ EPHOS



(+)- ψ EPHOS

La réduction avec ces deux couples d'ephos a conduit aux résultats consignés dans le tableau (XX)

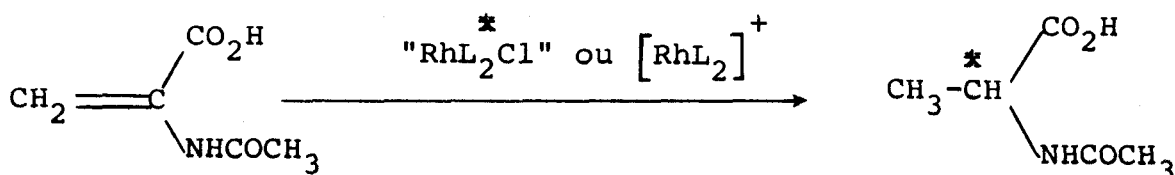


TABLEAU XX : Hydrogénation de l'acide acétamido-acrylique catalysée par des espèces Rh-EPHOS.

LIGAND	Vitesse initiale de réduction Vo (cm ³ H ₂ /mn)	Rendement chimique	α _D ^(o)	rendement optique
ψ(-) EPHOS	2,15	98,5	-8,8	13,2 (S)
ψ(+) EPHOS	1,86	99	+7,5	11,2 (R)
D(-) EPHOS (⊗)	13,2	98	-28,75	43,2 (S)
L(+) EPHOS (⊗)	23,8	97	+31,1	46,8 (R)

Conditions expérimentales : PH₂=1Atm ; T = 20°C ;
 Solvant EtOH 95 % ; substrat 10⁻² mmoles ; [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂=0,1 mmol.
 Ligand : 0,2 mmole

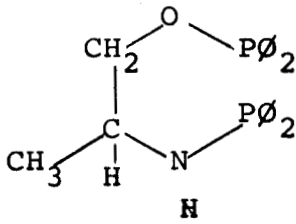
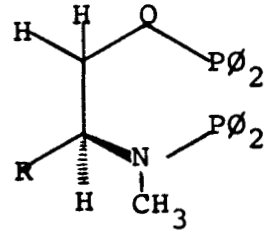
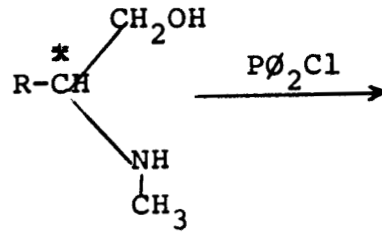
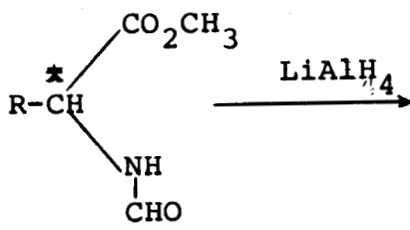
(⊗) Complexe ionique Rh(COD)EPHOS ClO₄ ; Substrat/Rh=200,
 Solvant EtOH absolu . Le complexe ionique est prétraité à l'hydrogène (15mn) selon la méthode préconisée par CESAROTTI et COLL.⁽⁸³⁾

5-2 : Catalyse par les complexes au Rhodium avec des ligands dérivés d'amino-acides

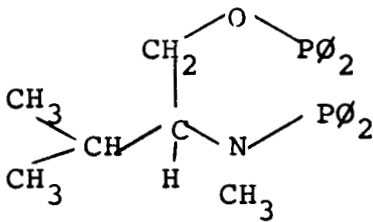
1 - Ligands dérivés d'acides aminés à radicaux aliphatiques

Trois coordinaats de ce type l'"ALAPHOS", la "VALIPHOS", la "LEUCIPHOS" ont été respectivement synthétisés au départ de l'alanine, de la valine et de la leucine par réduction à LiAlH₄

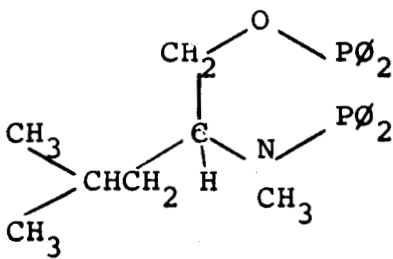
du dérivé formylé des acides aminés naturels



"ALAPHOS" $\alpha_D^{25} = + 23,7$ ($c=1, C_6H_6$)



"VALIPHOS" $\alpha_D^{25} = + 2,4$ ($c=2, C_6H_6$)



"LEUCIPHOS" $\alpha_D^{25} = + 15$ ($c=2, C_6H_6$)

Ces ligands ont été testés en réduction asymétrique du précurseur de la N-acétylalanine avec un catalyseur issu d'un complexe ionique. Ils ont conduit aux résultats consignés dans le tableau (XXI). Le produit saturé possède toujours la configuration (R)

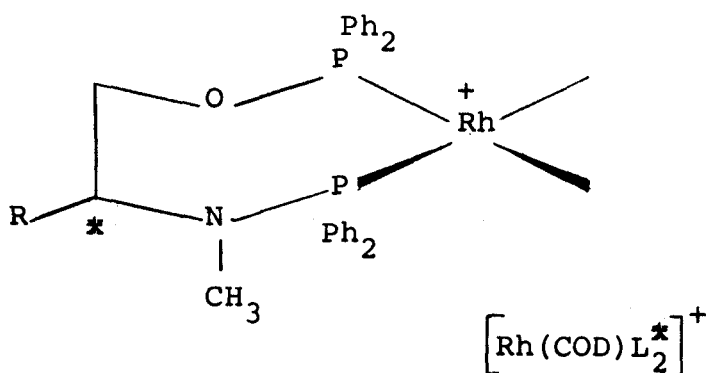
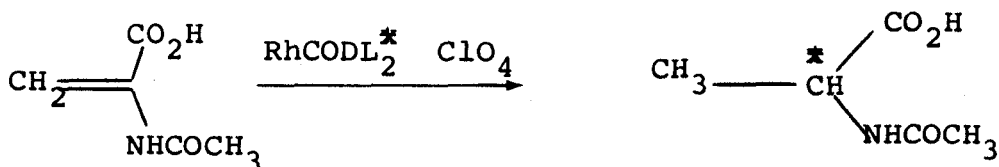


TABLEAU XXI : Hydrogénation de l'acide acétamidoacrylique catalysée par des espèces $\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2^* \text{ ClO}_4$

Coordinat	vitesse initiale de réduction V_0 (cm ³ H ₂ /mn)	$\alpha_D^{(o)}$	Rendement Optique
ALAPHOS	23,4	+49,6	74,7%
VALIPHOS	5,2	+34,4	51,7%
LEUCIPHOS	18	+24,43	36,7

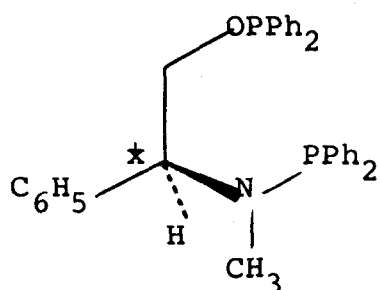
Conditions expérimentales : $\text{PH}_2 = 1 \text{ Atm}$;
 $T = 20^\circ\text{C}$; Solvant = Ethanol absolu (60 cc). Substrat/Rh = 200
 $\text{L}_2^* / \text{Rh} = 1$. Rh = $5 \cdot 10^{-5}$ mole.

Le précurseur de la N-acétylalanine est réduit de manière hautement stéréosélective puisqu'avec le ligand ALAPHOS on obtient 87% du produit de configuration R et 13 % de l'isomère de configuration S. Les variations dans les rendements optiques pour ces trois ligands A.P.P.M. peuvent être reliées à la nature des radicaux alkyles des amino-acides dont ils sont issus. Les résultats obtenus montrent que plus la longueur et l'encombrement de la chaîne carbonée diminuent, plus les performances sur le plan de l'énantiosélectivité augmentent.

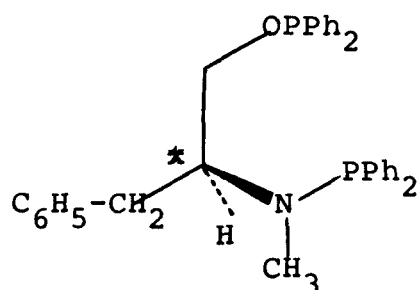
Les radicaux isopropyle et isobutyle peuvent se présenter sous différentes formes rotamères sur le complexe ; la rigidité du système inducteur d'asymétrie s'en trouve ainsi affectée.

2 - Ligands dérivés d'acides aminés à radicaux aromatiques

Les coordinats "PHENYLALAPHOS" et "PHENYLGLYPHOS" issus de la phénylalanine et de la phénylglycine ont été synthétisés et utilisés pour la préparation de complexes ioniques. L'utilisation des espèces Rh-PHENYLALAPHOS et Rh-PHENYLGLYPHOS en réduction asymétrique de l'acide acétamidoacrylique conduit aux produits saturés de configuration R.



"PHENYLALAPHOS"



"PHENYLGLYPHOS"

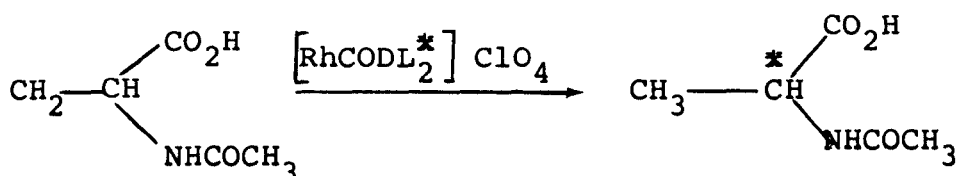


Tableau XXII : Hydrogénation de l'acide acétamidoacrylique catalysée par des espèces ioniques Rh-PHENYLALAPHOS et Rh-PHENYLGLYPHOS.

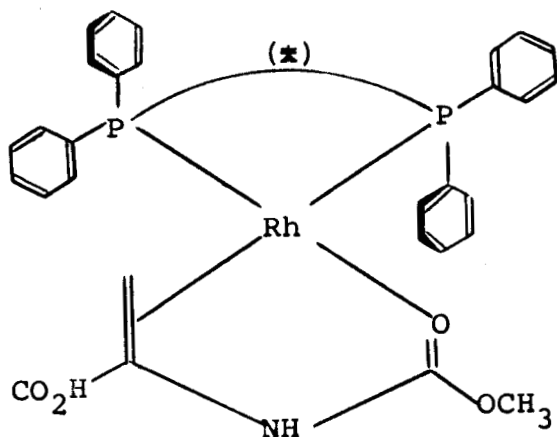
Ligand	Vitesse initiale de réduction V_0 (cm ³ H ₂ /mn)	$\alpha_D^{(o)}$	Rendement Optique	Configuration
PHENYLGLYPHOS	22,5	+ 5,1	7,7 %	R
PHENYLALAPHOS	11	+33,9	51 %	R

Conditions expérimentales : $P_{H_2} = 1$ Atm. ; $T = 20^\circ C$; $Rh = 5 \cdot 10^{-5}$ mole
Solvant = Ethanol absolu (60 cc). Substrat/Rh = 200 L₂^{*} /Rh=1

L'effet de substituant est nettement plus marqué dans le cas de radicaux aromatiques. La présence d'un noyau phényle sur le carbone asymétrique conduit à des excès énantiomériques modestes, dans le cas où R est un groupement benzyle la N-acétylamine est obtenue avec un bon rendement optique.

Les interactions des groupements aryles avec les noyaux phényles portés par le phosphore, qui sont à l'origine de cette variation de l'énantiosélectivité comme nous l'avons vu précédemment dans le cas des radicaux alkyles, interviennent de manière plus forte en raison de la présence de noyaux aromatiques.

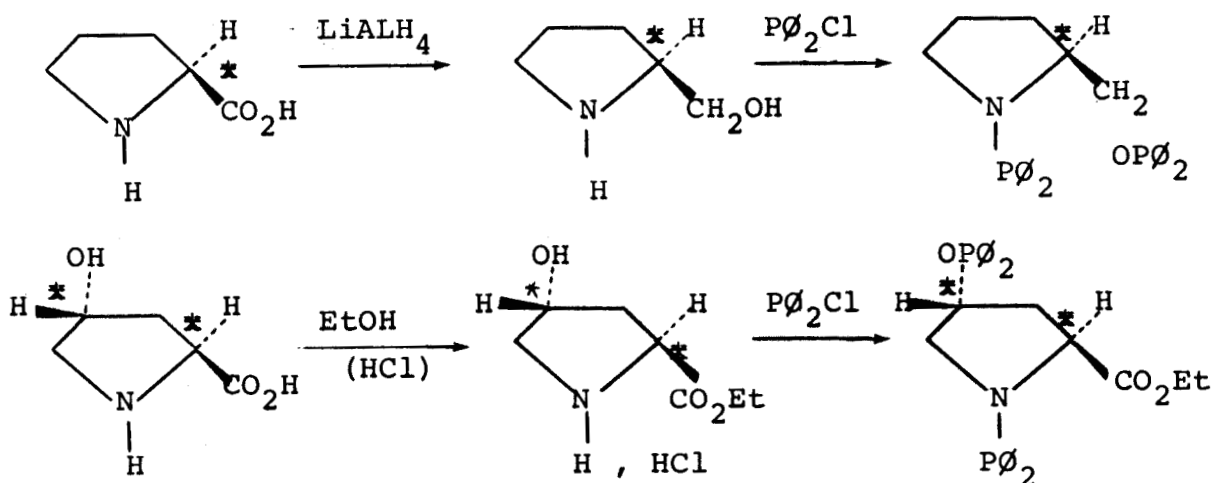
L'étude du mécanisme de transfert de chiralité en réduction asymétrique⁽⁸⁴⁻⁸⁵⁾ montre qu'il est essentiellement dû à la disposition spatiale (face-profil) des noyaux phényles portés par l'atome de phosphore, cet arrangement dans l'espace étant lui-même déterminé par la configuration du squelette du coordinat et la rigidité du cycle formé avec le rhodium, de telle sorte que les répulsions entre les phényles soient minimales. L'approche de l'oléfine se fera alors avec une discrimination entre les deux faces énantiotopiques.



la présence d'un radical aryle modifierait considérablement cet arrangement lorsque l'on passe d'un groupement benzyle à un noyau phenyle plus proche du phosphore, il s'en suit ainsi une modification importante du pouvoir énantiosélectif du complexe catalytique.

3 - Ligands dérivés d'acides aminés cycliques

Les hydrogénations ont été réalisées avec des complexes générés "in situ" du type "Rh L₂ Cl". Les coordinats utilisés sont la PROLIPHOS et la CARBETOXYPROLIPHOS issus respectivement de la proline et de l'hydroxyproline naturelles.



Les systèmes rhodiés formés avec ces chélates ont conduit aux résultats consignés dans le tableau XXIII.

TABLEAU XXIII: Hydrogénation de l'acide acétamido acrylique catalysée par les espèces Rh-PROLIPHOS et Rh-CARBETHOXYPROLIPHOS.

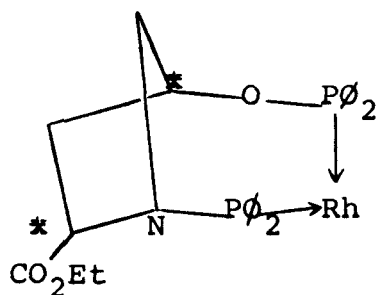
Ligand	Vitesse initiale de réduction $V_0(\text{cm}^3 \text{H}_2/\text{mn})$	$\alpha_D^{(0)}$	Rendement Optique	Configuration
PROLIPHOS	18,2	-47,7	69,8	(S)
CARBETHOXYPROLIPHOS	14,3	+56	84,2	(R)

Conditions expérimentales : $\text{PH}_2 = 1 \text{ atm}$; $T = 20^\circ\text{C}$;
 Solvant : EtOH 95 % (60 cc) ; Substrat = 10^{-2} mole ;
 $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2 = 0,1 \text{ mmole}$; "APPM" = 0,2 mmole.

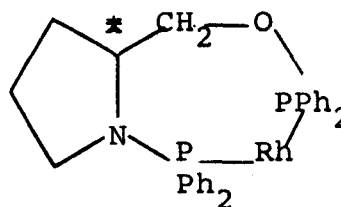
Ces coordinats se révèlent très performants tant sur le plan de l'activité que sur celui de l'énantiosélectivité. La "PROLIPHOS" conduit à la synthèse de N-acétylalanine de configuration S naturelle la "CARBETHOXYPROLIPHOS" quant à elle permet d'obtenir l'énantiomère de configuration R.

La haute stéréosélectivité atteinte avec ces deux ligands est due à la présence d'un cycle de 5 chaînons sur leur squelette carboné. Le système bicyclique formé avec le métal confère à l'ensemble une grande rigidité conformationnelle.

La meilleure sélectivité entre les énantiofaces du substrat avec la CARBETHOXYPROLIPHOS est à relier avec le fait qu'elle forme avec le rhodium un complexe bicyclo [4-1-2] ponté, la présence du groupement carbéthoxy apporterait des interactions stériques et électroniques en raison de la nature de ce groupe fonctionnel.

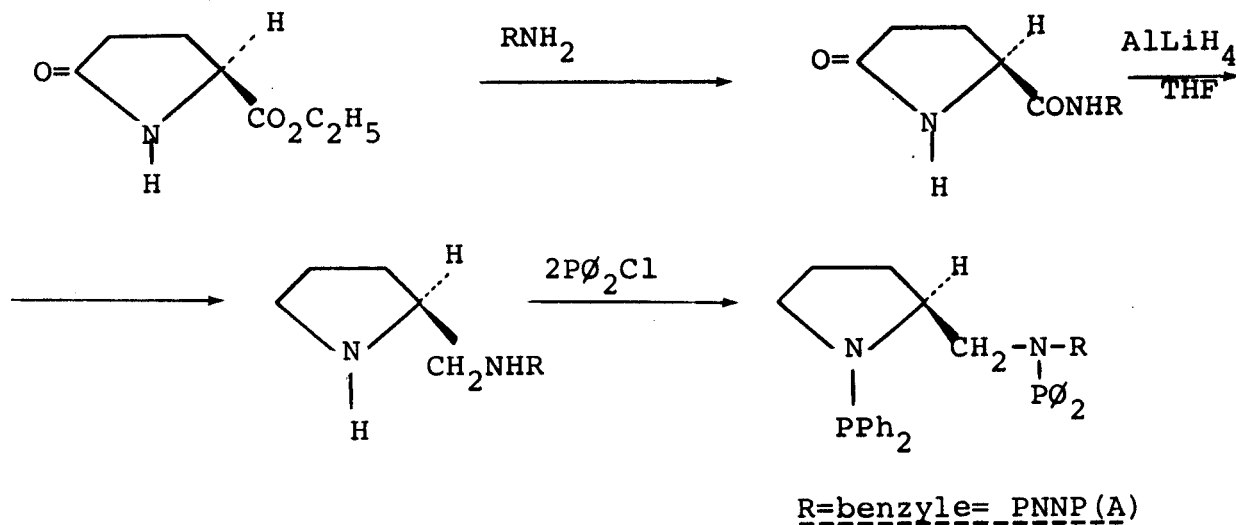


"Rh-CARBETHOXYPROLIPHOS"



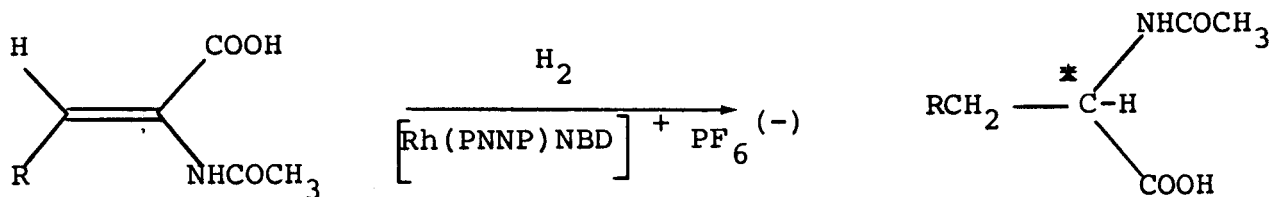
"Rh-PROLIPHOS"

FIORINI et COLL. (22) ont parallèlement réalisé des travaux portant sur la réduction asymétrique de précurseurs d'acides aminés avec des ligands diaminodiphosphines dont le squelette est proche de celui des aminophosphine-phosphinites mixtes. De bons résultats en énantiosélectivité ont été obtenus avec l'analogue de la Proliphos, la "PNNP" dérivée de la proline



Dans des conditions similaires, les performances atteintes avec ce coordinat sont comparables à celles obtenues avec la PROLIPHOS lors de la réduction de l'acide acétamidoacrylique. Avec le substrat précurseur de la N-acétyl-phénylalanine par contre les résultats sont nettement inférieurs puisque nous obtenons un rendement optique de 74 % (cf TABLEAU XXIV)

TABLEAU XXIV : Hydrogénation de dehydroaminoacides par des systèmes du type PNNP (A) (22) :



R	P_{H_2} (cm ³)	α_D^{25}	Rendement Optique	Configuration absolue
H	1	+44,90	67,5	R
H	4,5	+44,55	67	R
∅	1	-22,93	49	R
∅	4,5	-32,29	69	R

Conditions expérimentales : T : 25°C ; Solvant : Ethanol
Substrat/oléfine = 125.

La réduction d'un précurseur d'acides aminés trisubstitués tel que la déhydrophénylalanine dans les solvants polaires avec les espèces rhodiées comportant des coordinats "A.P.P.M." est réalisée dans certains cas avec de bonnes performances en énantio-sélectivité.

Il faut noter cependant un comportement particulier plus marqué selon la structure du coordinat utilisé. (TABLEAU XXV)

TABLEAU XXV : Hydrogénation de l'acide acétamidocinnanique catalysée par des espèces du type Rh-"AMPP"

Ligand	Vitesse initiale de réduction V_0 (cm ³ H ₂ /mn)	$\alpha_D^{(0)}$	Rendement Optique (%)
PROLIPHOS	20	+ 34	73,9 (S)
ALAPHOS	12,5	- 32,1	69,8 (R)
L-EPHOS	3,3	+ 10,1	21,9 (S)
CY-PROLIPHOS	2,3	+ 11,2	24,3 (S)

Conditions expérimentales : $P_{H_2} = 1$ atm ; T : 20°C ;
Solvant : EtOH 95 % (60 ml) ; $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$: 0,1 mmole ;
Substrat : 0,1 mole ; Ligand "A.P.P.M." : 0,2 mmole.

(*) Catalyseur : $Rh(COD)L_2 ClO_4$; Solvant : Ethanol absolu .

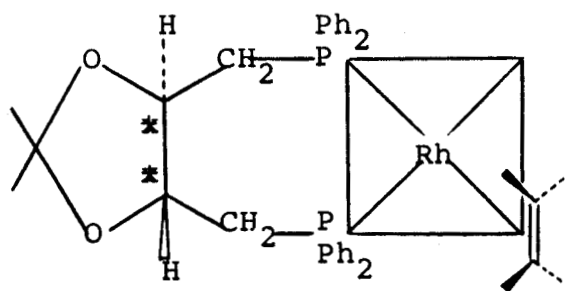
5.3 - Catalyse par les complexes rhodiés avec des alkyles APPM

Les différents coordinats du type "A.P.P.M." qui ont été synthétisés conduisent à des énantiosélectivités différentes qui ne peuvent être interprétées que par la nature des radicaux R des α -aminoacides dont ils sont issus. Le transfert de chiralité peut alors être envisagé de deux manières :

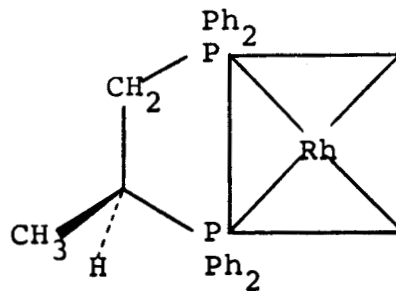
- directement par *intéraction du centre d'asymétrie*, porté par le ligand avec le substrat lors de l'approche de dernier de la sphère de coordination du métal.

- par le relais de *l'arrangement spatial des noyaux aromatiques*, induit par le centre chiral, et qui introduit une dissymétrie du cycle métal-chélate dans le cas des diphosphines (schéma A).

Le degré d'énantioselectivité élevé observé avec les différents coordinats de type monophosphine, diphosphine, diphosphinite ou diaminodiphosphine a été relié à la présence de noyaux phényles sur le phosphore trivalent. Les études R.M.N. et cristallographiques ont permis d'établir que la disposition spatiale des noyaux aromatiques avait un rôle fondamental. Pour le complexe "Rh-DIOP" l'atome de carbone possédant l'asymétrie est distant du substrat prochiral par quatre liaisons soit 6 Å, pour les coordinats formant un cycle à cinq chaînons tel que la norphos l'oléfine prochirale n'est plus séparé du centre chiral inducteur du ligand que par trois liaisons intéroatomiques. Dans les deux cas la distance est trop importante pour que l'on puisse supposer un transfert direct de chiralité.



"Rh-DIOP"



"Rh-PROLIPHOS"

Le fait que le cycle formé avec le métal ne soit pas plan a pour conséquence une disposition des noyaux phényles de tel sorte que les angles formés entre les liaisons "P-C" et le plan moyen comportant le métal sont différents dans le cas des positions axiales ou équatoriales à celà s'ajoute le fait que pour des raisons de répulsions électroniques les noyaux phényles (des groupements PPh_2) sont dans des plans pratiquement perpendiculaires (schéma A).

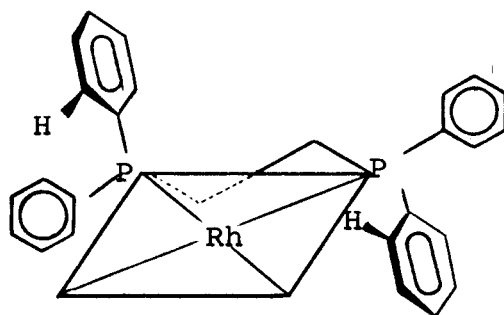
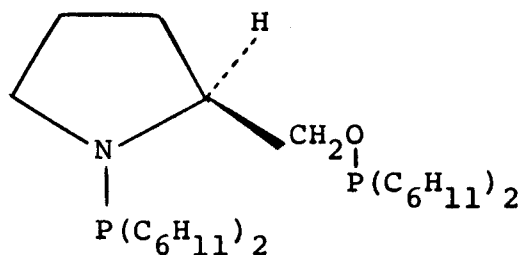


Schéma (A)

Chaque groupement PPh_2 possède alors un groupe phényle équatorial à face dans le plan et l'autre axial hors du plan. Ces positions sont induites par la conformation des carbones chiraux de la chaîne joignant les deux atomes de phosphores et la rigidité du cycle. Le transfert d'asymétrie se fait alors du centre optiquement actif au substrat à travers les groupes PPh_2 en raison de contraintes stériques. L'approche de l'oléfine se fera par la face énantiotopique qui présentera le minimum d'interactions avec les noyaux phényles et les atomes d'hydrogène qu'ils portent.

Néanmoins, la présence de noyaux phényles sur l'atome de phosphore n'est pas déterminante puisque nous avons pu constater que leur substitution par des groupements alkyles cycliques conduisait à la réduction asymétrique de précurseurs d'acides aminés avec une bonne activité catalytique et une énantiosélectivité élevée.

L'analogue de la proliphos, comportant des radicaux cyclohexyles sur le phosphore a été synthétisée. L'hydrogénation de l'acide acétamido-acrylique avec un catalyseur généré "in situ" a permis d'obtenir (dans les conditions habituelles) la N-acétylanine de configuration (S) avec une vitesse $V_0 = 14 \text{ cm}^3 \text{H}_2 / \text{mn}$ et une pureté optique de 73 % ($\alpha_D^{25} = 48,5$).



"CY-PROLIPHOS"

5.4 - Conclusion

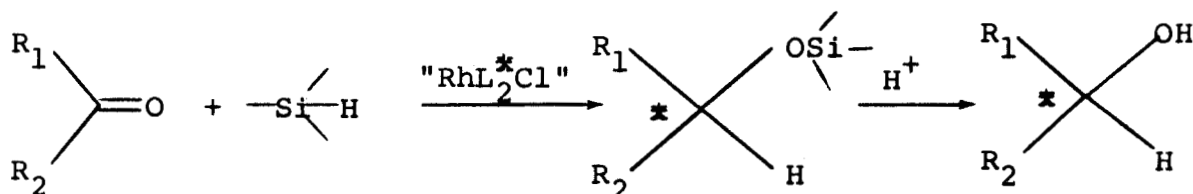
Les coordinats aminophosphine-phosphinites mixtes comportant des radicaux alkyles ou aryles au niveau du phosphore trivalent s'avèrent performants en synthèse asymétrique d' α -aminoacides par réduction des précurseurs insaturés catalysée en phase homogène par des espèces à base de rhodium.

La source abondante de ce nouveau type de chélates variés a permis d'envisager et de préciser le rôle des facteurs stériques et électroniques à travers leurs différences structurales qui influent sur l'énantiosélectivité des espèces Rh-APPM. Selon la forme cyclique ou linéaire, la nature des substituants de type alkyles et/ou aryles et leur longueur de chaîne, la fonctionnalisation du squelette carboné, le degré de transfert d'asymétrie au substrat prochiral se trouve affecté de manière plus ou moins marquée.

Les coordinats aminophosphine-phosphinites mixtes se sont révélés être de bons agents inducteurs d'asymétrie en hydrogénation de précurseurs d'acides aminés dans les milieux polaires. En effet, les rendements optiques obtenus avec certains A.P.P.M. sont comparables à ceux atteints avec des ligands plus classiques tels que la DIOP par ailleurs d'accès plus difficile.

Les catalyseurs en phase homogène à base de rhodium utilisés pour la réduction de substrats prochiraux éthyléniques s'avèrent peu actifs en hydrogénation de cétones (81). Toutefois, les complexes de type WILKINSON sont d'excellents catalyseurs pour la réaction d'addition d'hydrosilanes sur les fonctions carbonyles.

L'hydrosilylation peut être ainsi envisagée comme voie synthétique pour l'obtention d'alcools chiraux via la formation d'un éther silylé qu'il suffit d'hydrolyser :



Dans ce chapitre, nous avons entrepris d'étudier le comportement des coordinats "A.P.P.M.", avec l'acétophénone comme substrat prochiral. Le catalyseur est généré "in situ" à partir de tétrakis éthylène dichlorodirhodium et une quantité stoechiométrique de ligands par rapport au métal ($L_2^*/Rh=1$)

I - MECANISME DE LA REACTION D'HYDROSILYLATION ASYMETRIQUE

1-1 : Mécanisme réactionnel

Si les différentes espèces intervenant dans le cycle catalytique n'ont pas toutes été mises en évidence, la première étape consiste vraisemblablement en l'addition de l'organosilane sur le complexe rhodié pour former un intermédiaire connu (86). Les séquences réactionnelles suivantes ont été proposées :

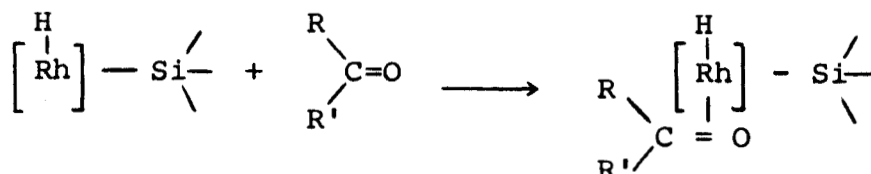
- V -

- HYDROSILYLATION ASYMETRIQUE -

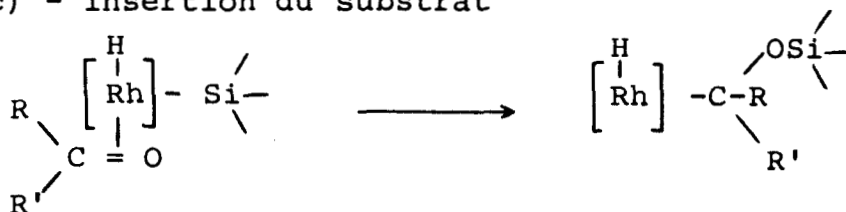
(a) - addition oxydante du silane



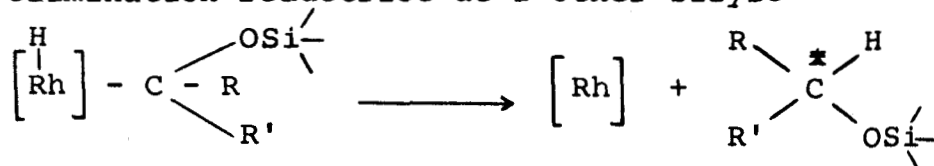
(b) - coordination de la cétone prochirale



(c) - insertion du substrat



(d) - élimination réductrice de l'éther silylé



1-2 : Mécanisme de transfert d'asymétrie

Le comportement des différents systèmes rhodiés qui ont été étudiés en hydrosilylation, avec des mono-et biphosphines, a permis de dégager un mécanisme d'induction asymétrique qui tient compte essentiellement des interactions stériques entre les groupements substituant le substrat et ceux du complexe organométallique.

L'étape clef déterminant le degré d'énantiosélectivité serait alors la coordination et l'addition de la cétone. Cette approche est suggérée par l'influence importante de la nature du silane sur le rendement optique. Les dihydrosilanes se révèlent plus réactifs que les monohydrosilanes. D'autre part ces derniers conduisent à ces excès énantiomériques plus élevés. La substitution des silanes par des groupements volumineux entraîne systématiquement une nette amélioration du rendement optique (TABLEAU III).

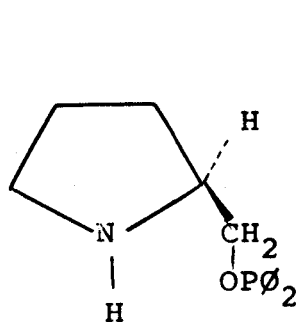
L'utilisation des modèles moléculaires permet de prévoir de manière assez précise la configuration du produit obtenu (53) en faisant appel à la méthode de PRELOG relative aux inductions asymétriques dans les réactions 1,4-intramoléculaires. L'étude du complexe permet en effet d'observer que l'approche du substrat se fait de telle sorte qu'il y ait le minimum d'interactions stériques, la disposition spatiale du silane préalablement coordonné étant déterminée par l'encombrement stérique du ligand chiral.

II - RESULTATS EXPERIMENTAUX

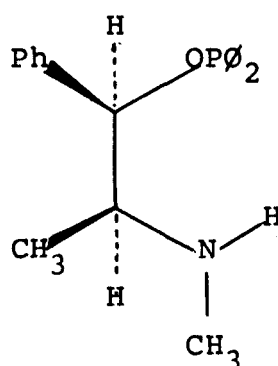
2-1 : Catalyse par Rh-aminophosphinite

Différents types de coordinats "A.M.P.P." et Phosphinite ont été testés avec comme réducteur le diphénylsilane.

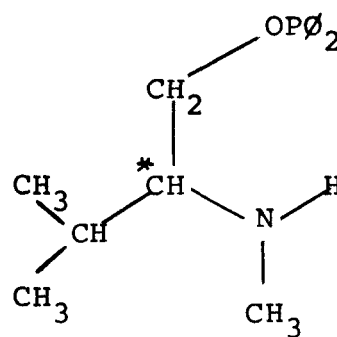
Les coordinats monodentates dérivés de la proline, de l'éphédrine et de la valine ont conduit aux résultats consignés dans le tableau XXVII.



"PROLIPHOS-NH"



"EPHOS-NH"



"VALIPHOS-NH"

TABLEAU XXVI : Hydrosilylation de l'Acétophénone catalysée par des systèmes du type "Rh(L')₂Cl"

Ligand	Taux de Conversion(%)	$\alpha_D^{(o)}$	P.O. (%)
"PROLIPHOS-NH"	80 %	- 2,03	3,8 (S)
"L-EPHOS-NH"	88 %	+ 4,45	8,5 (R)
"VALIPHOS-NH"	92,5 %	-13,6	26 (S)

Conditions expérimentales : T=20°C ; solvant : (50cc) benzène ; durée : 12 h ; Substrat : 0,02 mole (0,4M) ; $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$: 0,2 mmole (4 mM) ; silane : 0,02 mole (0,4 M) ; Ligand : 0,4 mmole.

L'utilisation des ligands monochélatants, si elle s'avère peu performante en énantiosélectivité en raison du manque de rigidité de l'espèce catalytique. Cependant la "Valiphos-NH" permet d'atteindre les excès énantiomériques obtenus avec la DIOP.

L'hydrosilylation a aussi été réalisée avec des espèces formées avec les coordinats-bidentates issues de l'éphédrine ou d'acides aminés naturels. Elle a conduit à des rendements modestes mais cependant encore similaires à ceux obtenus avec des ligands du même type.

2-2 : Catalyse par Rh-aminophosphine-phosphinite mixte

TABLEAU XXVII: Hydrosilylation de l'acétophénone catalysée par des espèces du type "RhL₂Cl"

	Taux de conversion	α	Rendement Optique
(+) DIOP	90 %	- 13,7	26 (S)
L-EPHOS	85 %	- 8,5	18,8 (S)
PROLIPHOS	88,5 %	- 4,6	8,8 (S)
(*) CARBETHOXYPROLIPHOS	91 %	-13,5	25,7 (S)
GLYPHOS	75 %	+ 1,6	2,7 (R)
ALAPHOS	87 %	- 6,7	11,2 (S)
PHENYLALAPHOS	88 %	- 3,8	6,4 (S)
VALIPHOS(a)	91,5 %	- 11,6	19,5 (S)
LEUCIPHOS	88 %	- 5,6	9,4 (S)

Conditions expérimentales : T : 20°C ; durée : 12-20 H ;
 Solvant : Benzène (50 cc) ; Substrat : 0,02 mole (0,4M) ;
 $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$: 0,2 mmole (4mM) ; Silane : 0,02 mole (0,4M) ;
 Ligand : 0,4 mmole ;

(*) : durée : 4 heures.

(a) : une réserve est à mettre sur la pureté de ce ligand, à savoir que lors de la formation du complexe ionique, il s'est avéré qu'il se comportait en monodentate.

2-3 : Influence de la nature du silane

Les rendements optiques en hydrosilylation asymétrique de cétones prochirales varient de manière assez importante avec la structure de l'organosilane utilisée pour la réduction.

Les valeurs mentionnées dans le tableau XXVIII indiquent que les dihydrosilanes comportant des groupements volumineux (phényl, naphtyl) permettent une induction plus conséquente, ce qui tend à montrer que l'approche du substrat par l'une ou l'autre des faces diastéréotopes, qui conduirait à des formes diastérisomères intermédiaires durant le cycle catalytique, est essentiellement régie par des facteurs stériques apportés par les substituants du silane.

TABLEAU XXVIII:Hydrosilylation de l'acétophénone en présence de divers types de dihydrosilanes catalysés par des espèces "Rh(CARBETHOXYPROLIPHOS)Cl"

Silane	Taux de Conversion	$\alpha_D^{(o)}$	Rendement Optique(%)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SiH}_2$	88,5 %	- 3,4	6,4 (S)
$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{SiH}_2$	91,5 %	-13,5	25,7 (S)
$\alpha\text{-NpSiH}_2$	96 %	-22,4	42,6 (S)

Conditions expérimentales : T : 20°C ; durée 12 H ;
 Solvant : (50 ml) Benzène ; Substrat : 0,02 mole (0,4 M) ;
 $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$: 0,2 mole (4 mM) ; Silane : 0,02 mole (0,4M) ;
 Ligand : 0,4 mmole.

La réaction d'hydrosilylation qui a été étudiée dans cette partie permet d'illustrer l'intérêt de ce nouveau type de chélates dont la synthèse est très simple et qui s'avère efficace dans diverses réactions asymétriques catalysées en phase homogène. L'obtention d'alcools chiraux par cette voie synthétique se fait avec des rendements optiques comparables à ceux réalisés avec des coordinats bidentates similaires.

L'encombrement stérique, introduit par le coordinat et par l'organosilane utilisé comme agent réducteur, joue un rôle fondamental dans le mécanisme de transfert d'asymétrie, puisque les meilleurs performances sont réalisées avec le système

Rh-CARBETOXYPROLIPHOS - α Naphtylsilane (P.O. : 42 %).

- VI -

- CONCLUSION -

excès énantiomérique de 84 % avec une espèce Rh-CARBETHOXYPROLIPHOS; la réduction de l'acide acétamidoacrylique avec une entité [Rh-PROLIPHOS] conduit à la N-acétylphénylalanine de configuration (S) (e.e. : 74 %).

La variété de structure des différents chélates a permis de dégager une corrélation entre les substituants du ligand et le degré d'énantiosélectivité atteint. Un compromis entre la rigidité du cycle à sept chaînons formés avec le rhodium et les interactions stériques dans le cas des radicaux linéaires et/ou cycliques, et électroniques en ce qui concerne les groupements aromatiques et fonctionnalisés, apparaît déterminant dans l'étape de transfert de chiralité.

Par ailleurs, le rendement optique et la configuration de l'énantiomère obtenu sur ces entités rhodiées $Rh-L_2^*$ sont différents dans les cas qui ont été étudiés selon la combinaison "Ligand A.P.P.M." - substrat prochiral envisagée.

Cette constatation conduit à penser que l'utilisation d'un chélate aminophosphine-phosphinite mixte de structure donnée pourrait conduire à des complexes chiraux spécifiques pour l'hydrogénation asymétrique de substrats déterminés.

La réaction d'hydrosilylation de cétones prochirales sur des systèmes " RhL_2^*Cl " formés avec ce nouveau type de chélate a conduit, quant à elle, à des excès énantiomériques modestes mais comparables aux meilleures performances obtenues avec des coordinats classiques qui restent d'accès difficile.

En tout état de cause, l'étude de ces deux réactions avec les "A.P.P.M." a montré que leur efficacité était comparable, voire supérieure, à d'autres coordinats plus sophistiqués dont la synthèse limite l'application comme alternative à la catalyse enzymatique. La pléthore de ligands de ce genre accessibles à partir d' α -aminoalcools et d' α -aminoacides naturels disponibles et les résultats obtenus permettent d'envisager leur utilisation avec succès dans d'autres réactions catalytiques asymétriques.

- VII -

- PARTIE EXPERIMENTALE -

I - SOLVANTS ET REACTIFS

1-1 : Les solvants

- le benzène est distillé sur hydrure de calcium et sous azote.

- l'éthanol absolu est obtenu à partir d'éthanol commercial à 99 %. Dans un ballon de 2 litres muni d'un réfrigérant, on introduit 5 g de tournure de magnésium, 0,5 g d'iode et 30 ml d'éthanol à 99 %. Le mélange est chauffé jusqu'à ce que le magnésium soit transformé en éthylate. On ajoute ensuite 900 ml d'alcool qu'on laisse à reflux pendant 30 mn, l'alcool est ensuite distillé sous azote.

1-2 : Les gaz

L'hydrogène C, l'azote U, l'acide chlorhydrique proviennent de l'air liquide. L'hydrogène et l'azote sont utilisés après le passage sur tamis moléculaire.

1-3 : Les substrats

- Les acides acétamidoacrylique et cinnamique sont d'origine commerciale (Produit Aldrich). Vu leur degré de pureté souvent supérieur à 98 % ; ils ont été utilisés sans purification supplémentaire.

1-4 : Les coordinats

- La DIOP a été achetée chez "STREM CHEMICALS"

- Quant aux ligands hétéroosphinés, aminophosphinites, aminophosphine-phosphinites, ils ont été, pour le plupart, synthétisés à l'Université de Marseille soit dans le laboratoire de Chimie des Organophosphorés (Pr G. PEIFFER) ou dans celui de l'Ecole de Chimie (Dr G. BUONO).

1-5 : Complexes et sels

La plupart ont été fournis par le département Métaux Précieux et catalyseurs de la Société "JOHNSON MATTEY".

II - SYNTHESE DES COORDINATS

2-1 : Synthèse des aminophosphinites

2.1.1 - Synthèse de la diméthylaminodiphénylphosphine

En maintenant la température à 5° C, 0,44 mole de $P\emptyset_2Cl$ dissout dans 150 ml d'éther sont additionnés lentement (2h) à une solution de 3,9 mole de diméthylamine dans 400 cm³ du même solvant. On agite à température ambiante pendant 12 h sous azote, puis on filtre, lave le précipité de chlorhydrate avec de l'éther. Les différentes solutions étherées sont réunies, le solvant est chassé et le produit est distillé sous vide ($Eb_{0,1\text{ mmHg}} = 110-120^\circ\text{C}$; Rdt 80 %).

2.1.2 - Condensation de l'aminophosphine

Les aminophosphinites sont préparées à 0°C par action dans le toluène de $P\emptyset_2N(CH_3)_2$ sur un aminoalcool en quantité stoechiométrique. Les coordinats "VALIPHOS-NH" "PROLIPHOS-NH" et "EPHOS-NH" ont ainsi pu être synthétisés.

2-2 : Synthèse des aminophosphine-phosphinites mixtes

2.2.1 - Préparation des Ephos

Dans le vase à réaction, l'éphédrine (0,025 mole) dissoute dans 50 ml de benzène anhydre est ajoutée à 50 mmoles de triéthylamine. Le tout, agité énergiquement à 5°C, est maintenu sous azote.

On additionne le chlorure de diphénylphosphine (0,05 mole) goutte à goutte, dilué dans un volume égal de C_6H_6 . Une fois l'addition terminée, l'agitation est maintenue pendant 12 h à 20°C. On filtre ensuite le chlorhydrate formé et on chasse le solvant ; le produit obtenu que l'on reprend avec du benzène chaud est laissé 12 h au réfrigérateur. Le produit cristallisé résultant est filtré ($F = 190^\circ\text{C}$, la RMN indique qu'il s'agit de $\emptyset_2P-NCH_3-P\emptyset_2$). Du filtrat évaporé, on récupère enfin le produit recherché. Sur celui-ci, il a été effectué une mesure de pouvoir rotatoire et tiré les spectres de RMN (^{13}C , 1H , ^{31}P) nécessaires à sa caractérisation.

Des traces d'impureté du type $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})-\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$, $\text{Ph}_2\text{P}^-\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$ décelable par RMN du ^{31}P sont éliminées par chromatographie sur gel de silice avec un mélange acétate d'éthyle-diéthylamine (98 %) comme éluant.

Des synthèses ont été réalisées avec des éphédrines (L,D,(-) ψ ,(+) ψ) commerciales avec un certain succès (Rdt 70%).

2.2.2 - Préparation de la CARBETOXYPROLIPHOS

- Chlorhydrate de l'hydroxyproline éthyl ester

Dans un tricol on introduit 30 g (0,23 mole) de L-hydroxyproline qui est mise en suspension dans 180 ml d'éthanol. De l'acide chlorhydrique sec est mis à bullier jusqu'à saturation, le mélange est ensuite porté à reflux pendant 2 h. Après refroidissement à 0°C, le chlorhydrate de l'éthyl ester précipite sous forme de fines aiguilles qui sont filtrées, lavées à l'éther et séchées sous vide. L'ester est ainsi doté avec un rendement de 94,1 %.

- "CARBETOXYPROLIPHOS"

Ce coordinat a été préparé à partir du chlorhydrate de la carbétoxy-L-hydroxyproline selon un protocole analogue à celui adopté avec les éphédrines.

2.2.3 - Synthèse des A.P.P.M. dérivés des L- α -aminoacides

- Chlorhydrates des esters méthyliques des α -aminoacides.

On additionne 6,5 ml de chlorure de thionyl à une solution de 0,5 mole d'acide aminé dissout dans 350 ml de méthanol anhydre. Le mélange réactionnel est maintenu entre 0°C et 5°C pendant la durée du transfert. Ensuite on laisse sous agitation à température ambiante pendant 2 h puis on porte à reflux pendant 90 mn. Le solvant est chassé à l'évaporateur rotatif et le produit de la réaction est recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

. Chlorhydrate de l'alaline méthyl ester : Rdt = 93 % ;

$\alpha_{\text{D}}^{25} = + 7,8$ (c=1, HCl 2 %) ; F : 88° C

. Chlorhydrate de la valine méthyl ester : Rdt = 95 % ;
 $\alpha_D^{25} = + 14,1$ (c = 1, H₂O) ; F = 180°C

. Chlorhydrate de la leucine méthyl ester : Rdt = 85 % ;
 $\alpha_D^{25} = + 11,7$ (c = 1, HCl2%) ; F = 155°C

. Chlorhydrate de la phenylglycine méthyl ester : Rdt = 72 % ;
 $\alpha_D^{25} = - 11,2$ (c = 1, H₂O) ; F = 260°C

. Chlorhydrate de la phenylalanine méthyl ester : Rdt = 85 % ;
 $\alpha_D^{25} = - 5^\circ$ (c = 1, H₂O) ; F = 163°C

- Dérivés formylés des esters méthyliques des
 α -aminoacides.

A 0,1 mole des chlorhydrates des esters méthyliques précédemment préparés en suspension dans 200 ml de chloroforme, on additionne 10 g (0,1 mole) de triéthylamine dans un égal volume du même solvant. La température durant l'addition est maintenue entre 0°C et 10°C, on ajoute simultanément 10 g (0,1 mole) d'anhydride mixte formique acétique et 10 g (0,1 mole) de triéthylamine. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 3 h à température ambiante. On lave la phase organique obtenue avec 2 fois 100 ml d'eau et elle est ensuite séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé et le produit obtenu pur comme l'indique la RMN du proton. Dans le cas où le dérivé formylé est un solide il est recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-chloroforme (1/1).

. N-formylalanine méthyl ester : Rdt = 50 % ;
 $\alpha_D^{25} = + 31,6^\circ$ (c=2, CHCl₃), liquide

. N-formylvaline méthyl ester : Rdt = 98 % ;
 $\alpha_D^{25} = + 28,2$ (c=1, CHCl₃) ; F = 72°C

. N-formylleucine méthyl ester : Rdt = 97 % ;
 $\alpha_D^{25} = + 4,1$ (c= 1, CHCl₃) ; liquide

. N-formylphenylglycine méthyl ester : Rdt = 80 % ;
 $\alpha_D^{25} = 200,3$ (c=1, CHCl₃) ; F = 68°C

. N-formyl phénylalanine méthyl ester : Rdt = 78 % ;
 $\alpha_D^{25} = + 96,4$ (c=2, CHCl₃) ; liquide

- *N*-méthyl aminoalcools

A une suspension de 8 g (0,215 moles) de LiAlH_4 dans 100 ml de THF rigoureusement anhydre, on ajoute 0,1 moles de dérivé formylé des esters méthyliques des α -aminoacides. La solution est portée à reflux pendant 3 h, puis on laisse sous agitation à température ambiante pendant 12 h. On hydrolyse ensuite, tout en refroidissant, avec une solution de potasse à 30 %. On filtre et le précipité est lavé avec un mélange éther éthylique -THF (1/1). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, l'aminoalcool est distillé sous pression réduite.

N-méthyl-L-alaninol : Rdt = 50 % ; $\alpha_D^{25} = + 54^\circ$ (c=1, CHCl_3) ;
 $\text{Eb}_{\text{mmHg}} = 80^\circ\text{C}$

N-méthyl-L-valinol : Rdt = 72 % ; $\alpha_D^{25} = + 25,9^\circ$ (c=1, CHCl_3) ;
 $\text{Eb}_{\text{mmHg}} = 90^\circ\text{C}$

N-méthyl-L-Leucinol : Rdt = 69 % ; $\alpha_D^{25} = + 40,5^\circ$ (c=1, CHCl_3) ;
 $\text{Eb}_{\text{mmHg}} = 90^\circ\text{C}$

N-méthyl-L-phenylglycinol : Rdt = 59 % ; $\alpha_D^{25} = - 88,9$ (c=1, CHCl_3) ;
 $\text{Eb}_{\text{mmHg}} = 150^\circ\text{C} - \text{F} = 62^\circ\text{C}$

N-méthyl-L-phenylalaninol : Rdt = 72 % ; $\alpha_D^{25} = + 17,1^\circ$ (c=2, CHCl_3) ;
 $\text{F} = 68^\circ\text{C}$

- Synthèse des "A.P.P.M."



Les différents coordinats ont été synthétisés à partir des α -aminoalcools précédemment préparés selon un procédé analogue à celui adopté avec les éphédrines :

ALAPHOS : Rdt : 47 % ; $\alpha_D^{589} = + 23,7$, (c=1 , C_6H_6)
VALIPHOS : Rdt : 69 % ; $\alpha_D^{589} = + 2,4$, (c=2 , C_6H_6)
LEUCIPHOS : Rdt : 80 % ; $\alpha_D^{589} = + 15,4$, (c=2 , C_6H_6)
PHENYLGLYPHOS:Rdt : 84 % ; $\alpha_D^{589} = + 1,4$, (c=2 , C_6H_6)
PHENYLALAPHOS:Rdt : 95 % ; $\alpha_D^{589} = + 1,1$, (c=2 , C_6H_6)

2.2.4 - Synthèse de la Cy-PROLIPHOS

Ce coordinat est obtenu selon le même protocole adopté lors de la synthèse des EPHOS au départ du L-prolinol et de chlorodicyclohexylphosphine $\alpha_D^{25} = -37,40$ (c=2, C₆H₆)

III - SYNTHESE DES COMPLEXES

3.1 : Synthèse du complexe de CRAMER (60)

Dans un ballon de 250 ml purgé à l'azote, on introduit 2g de trichlorure de rhodium, 90 ml de méthanol dégazé puis saturé d'azote, et 8 ml d'eau distillée. On agite pour homogénéiser la solution qui devient rouge. De l'éthylène est mis à buller par l'intermédiaire d'un capillaire en verre pendant une nuit. Des cristaux rouges sont récupérés par filtration et séchés sous vide. Le tétrakiséthylénedichlorodirhodium est ensuite conservé sous azote (Rdt = 71 %).

3.2. : Synthèse de Rh(Diène)Cl₂

1,4 g de trichlorure de rhodium trihydraté et (0,04 mole de diène sont mis à agiter à reflux dans 20 ml d'éthanol à 95 % pendant 2 jours. Le dépôt âcre formé est recristallisé à partir d'une solution chaude de chloroforme et d'éther de pétrole. Après lavage avec ce dernier solvant, le dimère est obtenu après séchage (Rdt : 95 %).

3.3. : Synthèse de Rh(diène)(Acac) (62)

Un mélange de 14 mmoles de Rh(diène)Cl₂ 30 mM d'acétylacétone (3g 3 ml) est agité sous azote à - 20°C dans 50 ml d'éther éthylique. A cette température, on ajoute rapidement (15 mn) une solution aqueuse de potasse (10g KOH, 30ml H₂O) bien dégazée et saturée d'azote. Une fois l'addition faite, on laisse agiter sous N₂ à - 10°C pendant 30 mn.

Après avoir ajouté 50 ml d'éther éthylique et filtré, on récupère la phase étherée et on extrait la phase aqueuse à l'éther (5 x 25 ml). L'ensemble des extraits organiques (250 ml)

est concentré à 200 ml sous vide. On refroidit alors par paliers jusque -80°C pour qu'il y ait recristallisation. On filtre et récupère le produit attendu.

On concentre de nouveau le filtrat, refroidit à -80°C et récupère ainsi par filtration du solide. On obtient de cette façon 6,17 g de complexe (Rdt : 75 %) stable à l'air que l'on stocke à 0°C .

3-4 : Synthèse de $\text{Rh}(\text{diène})\text{Cl}_2 \cdot \text{ClO}_4$

3.4.1 - à partir de $\text{Rh}(\text{diène})(\text{Acac})$ (81)

A 0,85 mmole de $\text{Rh}(\text{diène})(\text{Acac})$ et 1 mmole de coordinat L_2 dissout dans 3 ml de tétrahydrofurane, on ajoute une solution composée de 1 mmole de HClO_4 à 70 % (120 mg) et de 2 ml de THF. Dès que la couleur de la solution devient orange, des cristaux apparaissent ; le phénomène s'amplifiant par addition d'éther éthylique. On filtre, lave au méthanol puis à l'éther éthylique et on sèche (Rdt 80 %).

3.4.2 - à partir de $\text{Rh}(\text{diène})\text{Cl}_2$ (3)

A 230,4 mg de $\text{Rh}(\text{Diène})\text{Cl}_2$ dissout dans 50 ml de méthanol contenant 2 mmoles de coordinat, on ajoute 1,1 mmole d' AgX (250 mg pour $\text{X} = \text{ClO}_4$). Après 15 mn d'agitation, on filtre le précipité d' AgCl apparu. Le filtrat est évaporé, lavé au benzène puis à l'éther et finalement séché. Des cristaux de $\text{Rh}(\text{Diène}) \text{L}_2^+ \text{ClO}_4^-$ peuvent ainsi être obtenus avec un bon rendement (Rdt 80 %).

IV-HYDROGENATION D'ACIDES ACETAMIDOCARBOXYLIQUES

4-1 : Sous pression atmosphérique

Les entités catalytiques sont préparées sous N_2 dans un tube de Schlenk dans 60ml de solvant à partir de 0,2 mM de complexe ionique ou par un procédé "in situ" nécessitant 0,1 mM de complexe de Cramer (38,9 mg) et 0,2 mM de coordinat bidentate (ephos : 106,7 mg). Après 15 mn d'agitation, la

solution vire au jaune orangé. Elle est alors transférée dans le vase réactionnel contenant 10 mM d'acide (1,2912g d'acide acétamidoacrylique) partiellement dissous dans l'alcool. Après une série classique de purges, on commence la réduction par mise en route de l'agitation.

Pour récupérer le produit final, on reprend par 25 ml d'eau chaude après avoir éliminé le solvant à l'évaporateur rotatif. On filtre pour éliminer le complexe et on évapore sous vide à sec. Pour obtenir un produit bien blanc, on peut recommencer la dernière opération avec de l'eau froide. Le rendement est ainsi pratiquement quantitatif.

4.2. : Sous pression

La bombe de 320 ml de capacité est purgée, mise sous hydrogène et testée à 25 bars pendant une dizaine de minutes pour s'assurer de son étanchéité. Parallèlement, dans un tube de Schlenck sont dissous sous H_2 , 38,9 mg de $Rh(C_2H_4)_2Cl_2$ et 92,7 mg de PROLIPHOS dans 30 ml d'éthanol à 95 %.

Par un tube creux en inox, cette solution est ensuite transférée dans l'autoclave où le substrat (1,2912 g d'acide acétamidoacrylique) a été préalablement introduit à l'aide d'une tulipe. Le réacteur est ensuite tiré sous vide, puis mis sous pression d'hydrogène voulue. L'agitation est déclenchée en même temps que le chronomètre dès que la température réactionnelle désirée est atteinte. La réaction est alors suivie par variation de la pression du gaz réducteur ; le produit hydrogéné étant récupéré comme précédemment.

HYDROSILYLATION ASYMETRIQUE

Le catalyseur est généré "in situ" dans un tube de Schlenk à partir de 0,2 mmole (77,8 mg) de complexe de Cramer et 0,02 mmole de ligand "A.P.P.M" en solution dans 20 cc de solvant et agité pendant 15 mn.

Dans le réacteur préalablement purgé on introduit successivement et sous azote 0,02 mole (2,3 cm³) d'acétophénone 0,02 mole de silane et 30 cc de benzène. La solution de complexe catalytique est ensuite transférée sur le mélange réactionnel à l'aide d'un tube creux en inox. L'évolution de la réaction est suivie par analyse en chromatographie en phase gazeuse d'échantillon prélevé périodiquement et hydrolysé.

L'éther silylé obtenu est hydrolysé par un mélange acétone - HCl en solution aqueuse (v/v=4,5) après évaporation du solvant. L'alcool optiquement actif est extrait à l'éther à plusieurs reprises. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et les solvants chassés sous vide. Le résidu contenant le produit de la réaction est distillé sous vide et le phényl-1-éthanol est séparé de la cétone restante par chromatographie préparative (Carbowax 20 m, 17 ml H₂/mn, 160°C).

ANALYSES ET CARACTERISATION

- Analyses élémentaires

La plupart des microanalyses ont été faites par la Société ATX (6 rue S. Allende, 92000 NANTERRE)

- Mesure des points de fusion

Les températures de fusion des coordinats et de leurs précurseurs sont déterminés à l'aide d'un banc Kofler

- Rotations spécifiques

Les pouvoirs rotatoires sont mesurés sur un polarimètre PERKIN-ELMER, 141 dans une cuve de 5 cm de longueur, le produit étant pur ou en solution

- Spectres de résonance magnétique nucléaire

Les études par spectroscopie de RMN ^{13}C , ^{31}P et ^1H des coordinats phosphorés et des complexes catalytiques ont été réalisées sur :

- Analyses infra-rouge

Les spectres I.R. ont été tirés sur un appareil PERKIN-ELMER 683- P.E. 3500 - Data Station.

- Analyses chromatographiques

Les produits de réactions sont analysés par chromatographie en phase vapeur (GIRDEL 75 FS 2). Les chromatogrammes obtenus sont directement exploités par un calculateur intégrateur.

- BIBLIOGRAPHIE -

- J. A. OSBORN, F.H. JARDINE, J.F. YOUNG, G. WILKINSON, J. Chem. Soc(A) 1711 (1966)
- M. A. BENNET, P.A. LONGSTAFF, Chem. and Ind, 846 (1965)
- Y. CHEVALIER, Thèse Ingénieur Docteur, Paris (1970)
- H.B. KAGAN, J.C. FIAUD, Topics in stereochemistry, Vol. 10, Wiley Interscience (1978)
- P. PINO, G. CONSIGLIO in M. TSUTSUI (Ed), Fundamental research in homogeneous catalysis, Vol. III, Plenum press, New-York and London p. 519 (1979)
- B.R. JAMES, advances in organometallic chemistry, Vol. 17, Academic Press, New-York, p. 319 (1979)
- L. MARKO, J. BAKOS, Aspects of homogeneous catalysis, Vol. 4, Reidel, Dordrecht and Boston, p. 145 (1981)
- B. BOSNICH, N.K. ROBERTS ; Adv. chem. ser. 196, 337, (1982)
- W.S. KNOWLES, M.J. SABACKY, B.D. VINEYARD, Chem. Technology, 591, (1972)
- L. HORNER, H. STEGEL ; Phosphorus, 1, 199 (1972)
- C. FISHER, A. MOSHER, Tetrahedron letters, 29, 2487, (1977)
- W. KNOWLES, M.J. SABACKY, B.D. VINEYARD, D.J. WEINKAUFF, J. Am. Chem. Soc., 97, 2569 (1975)
- A.M. AGUIARR, C.J. MORROW, J.D. MORISSON, R.E. BURNETT, W.F. MASLER, N.S. BHACCA, J. Org. Chem., 41, 1545 (1976)
- D. LAFONT, D. SINOUE, G. DESCOTES, J. Organometal. Chem., 169, 87 (1979)
- D. LAFONT, D. SINOUE, G. DESCOTES, J. Of. Mol. Catal., 10, 305, (1981)
- D. LAFONT, D. SINOUE, G. DESCOTES, Nouveau J. de Chimie, 7-5, 283 (1983)
- H. CULLEN, T. SUGI, Tetrahedron Letters, 19, 1935, (1978)
- T.P. DANG, H.B. KAGAN, JCS, Chem. Comm., 481, (1971)
- T.P. DANG, J.C. POULAIN, H.B. KAGAN, J. Organometal. Chem., 91, 105 (1975)
- H.B. KAGAN ; Pure Appl. Chem., 43, 401, (1975)
- M. FIORINI, F. MERCATI, G.M. GIONGO, J. of Mol. Catal., 4, 125, (1978)
- C. VALENTINI, E. CERNIA, M. FIORINI, G.M. GIONGO, J. of Mol. Catal., 23, 81, (1984)

- 23 - P. AVIRON-VIOLET, Y. COLLEUILLE, J. VARAGNAT, J. of Mol. Catal., 5, 41, (1979)
- 24 - H. ARAI, J. HALPERN, J.C.S. Chem. Comm., 1751, (1971)
- 25 - C.A. TOLMAN, P.Z. MEAKIN, D.L. LINDNER, J.P. JESSON, J. Amer. Chem. Soc. 96, 2762, (1974)
- 26 - J. HALPERN, T. OKAMOTO, A. ZAKHARIEU, J. of Mol. Catal., 2, 65, (1977)
- 27 - Y. DEMORTIER et I. DE AGUIRRE, Bull. Soc. Chim. Fr., 1614, (1974)
- 28 - C. ROUSSEAU, M. EVRARD, F. PETIT, J. of Mol. Catal., 3, 309, (1977-1978)
- 29 - R.R. SCHROCK, J.A. OSBORN, J. Amer. Chem. Soc., 98, 2134, (1976)
- 30 - R.R. SCHROCK, J.A. OSBORN, J. Amer. Chem. Soc., 98, 2143, (1976)
- 31 - R.R. SCHROCK, J.A. OSBORN, J. Amer. Chem. Soc., 98, 4450, (1976)
- 32 - H.B. KAGAN, N. LANGLOIS, T.P. DANG, J. Organometal. Chem., 90, 353, (1975)
- 33 - M.D. FRYZUCK, B. BOSNICH, J. Amer. Chem. Soc., 99, 6292, (1977)
- 34 - J.M. BROWN, P.A. CHALONER, J.C.S. Chem. Comm., 613, (1979)
- 35 - W.S. KNOWLES, M.J. SABACKY, B.D. VINEYARD, Ann. N.Y. Acad. Sci., 172, 232, (1970)
- 36 - W.S. KNOWLES, M.J. SABACKY, B.D. VINEYARD, Chem. Eng. News, 48, 29 (1970)
- 37 - D. SINOU, D. LAFONT, G. DESCOTES et T. DAYRIT, Nouv. J. Chim., 5, 291, (1983)
- 38 - K. ACHIWA, Chem. Lett., 561, (1978)
- 39 - S.R. LANDOR, A.R. TATCHELL, J. Chem. Soc., 2280, (1966)
- 40 - O. CERVINKA, Coll. Czech. Chem. Comm., 30, 1684, (1965)
- 41 - J.S. BIRLWISTLE, K. LEE, J.D. MORRISON et H.S. MOSHER, J. Org. Chem., 29, 37, (1964)
- 42 - A. STREITWIESER, M.R. GRANGER, J. Org. Chem., 32, 1528, (1967)
- 43 - D. NASIPURI, G. SARKAR, J. Ind. Chem. Soc., 44, 165, (1967)
- 44 - C. BROWN, P.K. JADHAV, A.K. MANDAL, J. Org. Chem., 47, 5074, (1982)
- 45 - H.C. BROWN, M.C. DESAI, P.K. JADHAV, J. Org. Chem., 47, 5065, (1982)
- 46 - T. HAYASHI, K. KANEHIRA, M. KAMUDA, Tetrahedron. Lett., 22-24, 4417, (1981)
- 47 - C. EABORN, R.W. BOTT, Organometallic compounds of the group. IV éléments A.G. MACDIARMID, (Ed), Vol. 1, part. 1, M. DEKKER, New-York, (1968)
- 48 - K. TANI, K. SUWA, E. TANIGAWA, T. YOSHIDA, T. OKANO, Chem. Lett., 261, (1982)

- R.J.P. CORRIU, J.J.E. MOREAU, J. Organometal. Chem., 114, 135, (1976)
- C. EABORN, K. ODELL, A. PIDCOCK, J. Organomet. Chem., 63, 93, (1974)
- I. OJIMA, K. YAMAMOTO, M. KUMADA, "Aspects of homogeneous catalysis", Vol. 3, R. UGO, (Ed) D. REIDEL, (1977)
- I. OJIMA, T. KOGURE, M. KUMAGAI, J. Org. Chem., 42, 1671, (1977)
- R. GLASER, Tetrahedron Lett., 2127, (1975)
- T.H. JOHNSON, K.C. KLEIN, S. THOMEN, J. of Mol. Catal., 12, 37, (1981)
- H. BRUNNER, G. RIEPL, Angew. Chem. Int. Ed. Eng., 21, 377, (1982)
- H. BRUNNER, G. RIEPL, H. WEITZER, Angew. Chem. Int. Ed. Eng., 22, 331, (1983)
- I. OJIMA, T. KOGURE, Tetrahedron Lett., 22, 1889, (1974)
- I. OJIMA, T. KOGURE, Y. NAGAI, Chem. Lett., 541, (1973)
- T. HAYASHI, K. YAMAMOTO, M. KUMADA, Tetrahedron Lett., 49-50, 4405 (1974)
- R. CRAMER, Inorg. Chem., 722, (1962)
- R.R. SHROCK, J.A. OSBORN, J. Amer. Chem. Soc., 93, 2397, (1971)
- D. SINOUE, H.B. KAGAN, J. Organometal. Chem., 114, 325, (1976)
- R.R. SCHROCK, J.A. OSBORN, JCS., Chem. Com., 567, (1970)
- G.S. POINDEXTER, A.I. MEYERS, Tetrahedron Lett., 40, 3527, (1977)
- C. VALENTINI, E. CERNIA, M. FIORINI, G.M. GIONGO, J. of Mol. Catal., 23, 81, (1984)
- P.A. MAC. NEIL, N.K. ROBERTS, B. BOSNICH, J. Amer. Chem. Soc., 103, 2273, (1981)
- J. ALPERN, Science, 217, 401, (1982)
- W.C. CHRISTOPFEL, B.D. VINEYARD, J. Amer. Chem. Soc., 101, 4406, (1979)
- J.M. BROWN, P.A. CHALONER, J. Amer. Chem. Soc., 102, 3040, (1980)
- T. HAYASHI, T. MISE, S. MITACHI, K. YAMAMOTO, M. KUMADA, Tetrahedron Lett., 14, 1133, (1976)
- M. TANAKA, I. OGATA, JCS Chem. Comm., 735, (1975)
- K. ACHIWA, J. Amer. Chem. Soc., 98, 8265, (1976)
- D.L. ALLEN, V.C. GIBSON, M.L.H. GREEN, J.F. SKINNER, J. BASHKIN, P. GREBENK, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 895, (1983)

- H. GRIBBS, J. DEVRIES, *Tetrahedron Lett.*, 22, 1871, (1977)
- K. HANACKI, K. KASHIWABARA, J. FUJITA, *Chemistry Lett.*, 489, (1978)
- M.D. FRYZUK, B. BOSNICH, *J. Amer. Chem. Soc.*, 100, 5491, (1978)
- A. MIASHITA, H. TAKAYA, T. SOUCHI, R. NOYORI, *Tetrahedron Lett.*, 40, 1248, (1984)
- K. YAMAMOTO, T. HAYASHI, M. KUMADA, *J. Organometal. Chem.*, 54, C45, (1973)
- T. HAYASHI, K. YAMAMOTO, M. KUMADA, *Tetrahedron Lett.*, 3, (1975)
- I. OJIMA, T. KOGUERRE, Y. NAGAI, *Chem. Lett.*, 985, (1975)
- R.R. SCHROCK, J.A. OSBORN, *JCS, Chem. Comm.*, 567, (1970)
- G. BUONO, G. PEIFFER, F. PETIT, A. MORTREUX, *JCS, Chem. Comm.*, 937, (1980)
- E. CESAROTTI, A CHIESA, G. SIANI, A. SIRONI, *J. Organometal. Chem.*, 251, 79, (1983)
- B.D. VINEYARD, W.S. KNOWLES, M.J. SABACKY, G.L. BACHMAN, D.J. WEINKAUFF, *J. Amer. Chem. Soc.*, 99, 5946, (1977)
- J.M. BROWN, D. PARKER, *J. Org. Chem.*, 47, 2722, (1982)
- H.B. KAGAN, J.F. PEYRONEL, T. YAMAGISHI ; advances in chemistry series II, N° 173, 50, (1979)
- Un effet de solvant important a par ailleurs été mis en évidence lors de la réduction de dehydroaminoacides avec des systèmes Rh-EPHOS et Rh-GLYPHOS par H. PRAJECUS et Coll. dans des travaux récemment publiés G. PRAJECUS, H. PRAJECUS, *J. of Mol. Catal.*, 24, 227, (1984)
- M. PETIT, A. MORTREUX, F. PETIT, G. BUONO, G. PEIFFER *Nouveau J. de Chimie*, 7, 10, 593, (1983)

