

N° d'Ordre 696

50376
1986
119

50376
1986
119

THESE

PRESENTEE A

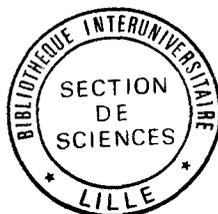
L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Abdallah KARIM



REDUCTIONS ASYMETRIQUES D'OLEFINES ET DE CETONES
CATALYSEES PAR DES COMPLEXES DU RHODIUM MODIFIES PAR
DE NOUVEAUX LIGANDS PHOSPHORES ARYLE ET ALKYLE AMPP CHIRAUX

Soutenu le 8 Juillet 1986 devant la commission d'examen

MM F. PETIT
H.B. KAGAN
J.A. OSBORN
A. LABLACHE-COMBIER
P. VIALLEFONT
A. MORTREUX

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, GLACET 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. BOUGHON 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. SEQUIER 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 atmosphériques
M. MAHIEU Jean-Marie	Physique atomique et moléculaire
M. MAIZIERES Christian	Automatique
M. MÉSMACQUE 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
M. MORTREUX André	Chimie organique appliquée
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	Spectrochimie Infrarouge et Raman
M. WARTEL Michel	Chimie inorganique
M. WATERLOT Michel	Géologie générale
M. WERNER Georges	Informatique fondamentale appliquée
M. WOSNIAK Michel	Hydrométallurgie
Mme ZINN Justin Nicole	Algèbre

A mes parents

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.

Monsieur H.B. KAGAN, Professeur à l'Université de Paris-Sud, 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 J.A. OSBORN, Professeur à l'université LOUIS PASTEUR de Strasbourg, et lui suis reconnaissant d'avoir bien voulu siéger à ce jury.

Je prie Messieurs A. LABLACHE-COMBIER , Professeur à l'Université de Lille I, et P. VIALLEFONT, Professeur à l'Université de Montpellier , de trouver ici l'expression de ma plus vive reconnaissance pour leur participation au Jury.

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

Je ne saurais oublier tous mes camarades de laboratoire, chercheurs et techniciens, pour l'ambiance amicale qu'ils y font régner. qu'ils soient assurés de mon souvenir.

- PLAN -

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : SYNTHESE DES COORDINATS CHIRAUX	5
I - Rappel bibliographique	
1 - Voies de synthèse des phosphines chirales	
2 - Principales formes structurales	
II - Coordinats aryles-aminophosphine phosphinites (AMPP)	12
2-1 - Synthèse des coordinats	
2-2 - Coordinats EPHOS	
2-3 - Coordinats AMPP cycliques	
2-4 - Coordinats AMPP acycliques	
III - Coordinats alkyles aminophosphine phosphinites (AMPP)	27
3-1 - Alkyles-AMPP acycliques	
3-2 - Alkyles AMPP-cycliques	
IV - Coordinats aminophosphinites (AP)	29
CHAPITRE II : HYDROGENATION ASYMETRIQUE DE PRECURSEURS D' α - AMINOACIDES	31
I - Rappel bibliographique	
1 - Mécanisme de la réduction en phase homogène	
2 - Hydrogénation asymétrique catalytique	
3 - Mécanisme de l'induction asymétrique	
4 - Conclusion	

II - Protocole et Techniques expérimentales	46
2-1 Réactifs et solvants	
2-2 Complexes catalytiques à base de rhodium	
2-3 Déroulement d'une réduction	
2-4 Rappel sur l'asymétrie	
III - Etude des différents paramètres réactionnels	56
1 : Influence de la nature du milieu	
- Réduction asymétrique catalysée par "Rh-(+)DIOP, Cl"	
- Réduction asymétrique catalysée par "Rh-EPHOS, Cl"	
- Réduction asymétrique catalysée par Rh-ProNOP	
2 : Effet de la pression	
3 : Effet de la température	
4 : Influence d'ajout de base organique	
5 : influence du rapport L/Rh	
Conclusion	
IV - Hydrogénation asymétrique catalysée par des systèmes Rh-AMPP	74
1 : Catalyse par les espèces "Rh-EPHOS"	
2 : Catalyse par les complexes formés avec les ligands issus d' α -aminoacides	
2-1 : coordinats acycliques tridentes	
2-2 : coordinats acycliques bidentes	
2-3 : coordinats cycliques	
3 : Catalyse par les complexes formés avec des alkyles AMPP et stéréosélectivité	
4 : Hydrogénation asymétrique de divers substrats prochiraux	
Conclusion	

I - Rappel bibliographique

- 1) Voies de synthèse d'alcools chiraux classiques
- 2) Hydrosilylation asymétrique

II - Hydrosilylation catalysée par les systèmes "Rh-(AMPP),Cl"

1) Protocole expérimental

- 1-1 : Réactifs et solvants
- 1-2 : Système catalytique
- 1-3 : Mise en oeuvre de la réaction d'hydrosilylation

2) Résultats expérimentaux

- 2-1 : Catalyse par les systèmes [Rh-AMP]
- 2-2 : Catalyse par les systèmes [Rh-AMPP]
- 2-3 : Influence de la nature du silane

Conclusion

I -Rappel bibliographique

- 1) Transfert d'hydrogène catalysé en phase homogène
- 2) Réduction par des systèmes Rh-arylphosphines
- 3) Réduction par des systèmes Rh-alkylphosphines

II - Synthèse asymétrique avec les divers coordinats AMPP

- 1) Réaction de transfert d'hydrogène
- 2) Réduction asymétrique de cétones catalysée
par les systèmes Rh-aryleAMPP
- 3) Réduction asymétrique catalysée par les
systèmes Rh-alkyle AMPP

3-1/ Protocole et Techniques expérimentales

3-2/ Résultats expérimentaux

Conclusion

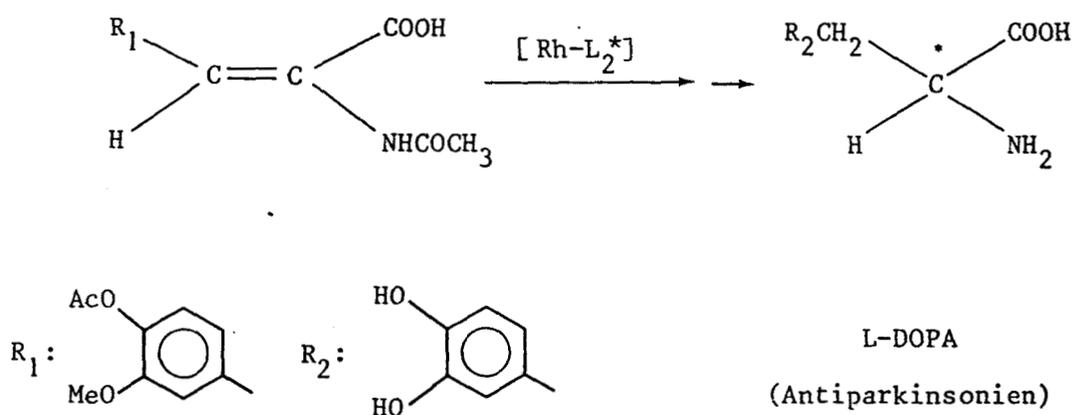
- PARTIE EXPERIMENTALE	161
- CONCLUSIONS GENERALES	163
- BIBLIOGRAPHIE	175

INTRODUCTION

La synthèse asymétrique catalysée en phase homogène par des complexes de métaux de transition connaît un engouement considérable, les nombreux travaux réalisés dans ce domaine visant à la fois l'application synthétique comme alternative à la biosynthèse et l'étude du mécanisme de l'induction de chiralité.

le champ d'application des composés organométalliques s'étend à une grande variété de réactions qui sont réalisées de manière très spécifique, la modification de ces systèmes par des coordinats chiraux permet d'atteindre le stade ultime de la sélectivité; en effet ils permettent dans de nombreuses synthèses, d'obtenir de manière hautement énantioselective l'un des deux antipodes.

Parmi celles-ci, la réduction asymétrique, en particulier l'hydrogénation des oléfines prochirales par des complexes à base de rhodium permet la synthèse de produits à haute valeur ajoutée d'intérêt biologique tels que les α -aminoacides.



La découverte par WILKINSON du système " $Rh(PPh_3)_3Cl$ " capable d'activer l'hydrogène moléculaire et de réduire dans des conditions douces les doubles liaisons carbone-carbone a permis de développer les réactions de transfert de chiralité catalytiques.

A partir de ce modèle, différentes approches ont été envisagées pour réaliser des complexes comportant un centre optiquement actif. L'agent inducteur est généralement un ligand organophosphoré mono ou bidenté. Ce type de coordinat asymétrique au niveau de l'atome de phosphore ou du squelette hy-

drocarboné est celui qui a conduit aux résultats les plus spectaculaires, particulièrement lors de la synthèse d' α -aminoacides à partir de précurseurs insaturés.

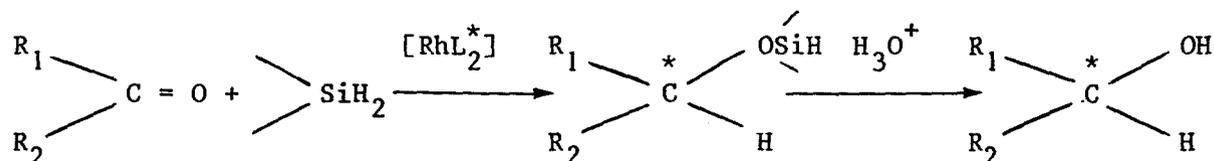
Si la création d'un centre chiral lors de l'hydrogénation de double liaison carbone-carbone est devenu une réaction modèle très étudiée, la réduction de liaison carbone-hétéroatome (C = O ou C = N) a été moins développée, en raison de la faible réactivité catalytique des complexes de type WILKINSON modifié par des aryles phosphines chirales.

Les réactifs de type GRIGNARD qui possèdent un centre d'asymétrie ou des hydrures mixtes de lithium et d'aluminium, les dérivés du bore modifiés par des alcools ou des alcaloïdes chiraux restent des voies de synthèse classique très étudiées qui permettent la synthèse d'alcools optiquement actifs par réduction de cétones prochirales.

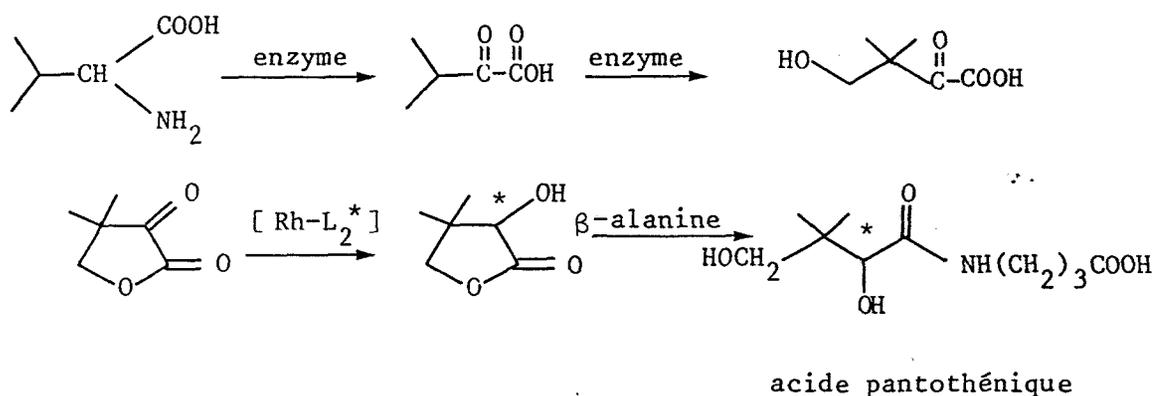
De la même manière, la réduction de cétoesters ou de cétoamides, comportant un centre d'asymétrie catalysée en phase hétérogène par le palladium est réalisée avec de bonnes énantiosélectivités et permet la synthèse de produits à intérêt biologique tel que l'acide lactique ou mandélique.

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.

La réaction d'hydrosilylation a pu être envisagée comme alternative pour la synthèse d'alcools, catalysée en phase homogène par des complexes à base de rhodium, le réducteur étant un organosilane.



La réduction de cétones par l'hydrogène moléculaire, par contre, est réalisée dans des conditions relativement sévères, les différents systèmes catalytiques qui ont été utilisés sont par ailleurs très spécifiques d'un type de substrat. D'excellentes performances sont néanmoins obtenues dans certains cas, comme lors de l'étape clef de la biosynthèse de l'acide pantothénique, important constituant du Co-enzyme "A" et composant de certaines vitamines "B" qui a été réalisée avec succès par des espèces à base de rhodium coordonnées par des diphosphines dérivés de l'hydroxyproline.



Pour ces réactions, les coordinats les plus performants dérivés du phosphore trivalent restent d'un accès difficile, nécessitant de nombreux stades réactionnels, comportant souvent des dédoublements de mélanges racémiques.

Nous avons donc envisagé la synthèse d'un nouveau type de ligands aisément accessibles à partir d' α -aminoalcools ou d' α -aminoacides naturels de structure très variée, comportant un ou plusieurs centres de chiralité, et qui possèdent des groupes alkyles ou aryles au niveau de l'atome de phosphore.

L'étude des réactions d'hydrogénation asymétrique d'oléfines précurseurs d' α -aminoacides, de cétones prochirales ainsi que l'hydrosilylation de ces dernières catalysée en phase homogène a été réalisée avec les complexes à base de rhodium formés avec ces chélates. Nous nous sommes particulièrement attachés à déterminer l'influence des divers paramètres réactionnels sur le contrôle de l'énantiosélectivité.

Des informations sur le mécanisme de l'induction asymétrique ont été recherchées par l'étude de certains complexes intermédiaires du cycle catalytique et à travers l'influence des facteurs structuraux, essentiellement celle des coordinats dans l'espoir d'apporter une contribution à sa compréhension.

CHAPITRE I

SYNTHESE DES COORDINATS

CHIRAUX

I - RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

La demande, de plus en plus importante, en énantiomères purs a stimulé les recherches dans ce domaine. Différentes voies ont été adoptées et explorées avec succès, pour lesquelles l'un des réactifs chiraux induit l'asymétrie au cours de la réaction.

En particulier, la synthèse asymétrique stoechiométrique a été étudiée de manière très approfondie. Ainsi les alcools optiquement actifs sont obtenus avec de bonnes énantiosélectivités en adoptant des voies classiques telles que la réduction par les hydrures modifiés chiraux. Elle a en outre permis d'élucider les processus stéréochimiques et de déterminer, par corrélation les configurations de produits chiraux.⁽³⁾

Contrairement au dédoublement des mélanges racémiques, elle permet souvent la synthèse quasi-quantitative d'un énantiomère. Ces différentes méthodes nécessitent le recours à un agent chiral en proportion stoechiométrique par rapport au substrat.

Le transfert de l'information chirale portée par une espèce catalytique s'avère, par suite, plus séduisant. Il a pu être réalisé avec succès en ayant recours aux complexes organométalliques modifiés par des coordinats chiraux.

Depuis 1970, date des premiers travaux de HORNER⁽¹⁾ et KNOWLES⁽²⁾ sur l'hydrogénation d'oléfines prochirales catalysée par des complexes à base de rhodium, la synthèse asymétrique a connu un développement considérable, étendue à un grand nombre de réactions telles que l'hydrosilylation, l'hydroformylation, l'époxydation, la codimérisation, l'hydroestérification,...

Les coordinats chiraux peuvent être des bases de SCHIFF, des sulfones, des amides, amines ou alcools chiraux ou des phosphines. Ce dernier type de ligand est celui qui a été le plus utilisé et nous en rapportons ici les grandes voies de synthèse couramment adoptées.⁽²⁵⁾

I.1 - Voies de synthèse des phosphines chirales

Les divers coordinats organophosphorés utilisés en synthèse asymétrique sont obtenus selon deux approches différentes qui peuvent être illustrées par les deux cas suivants :

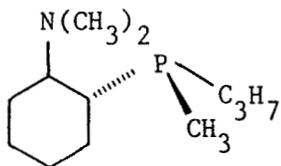
I.2 - Principales formes structurales

L'influence de nos connaissances actuelles relative au mécanisme de l'induction asymétrique rend encore empirique la recherche de nouveaux coordinaats.

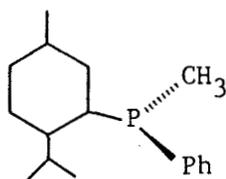
Dans ce contexte plusieurs approches ont été envisagées pour la synthèse de chelates organophosphorés chiraux.

I.2.1 - Coordinats monodentés

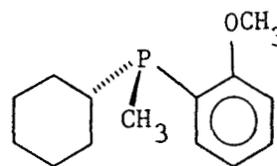
Le centre chiral peut être porté par l'atome de phosphore, c'est la voie choisie par HORNER⁽¹⁻⁹⁾ et KNOWLES⁽¹¹⁻¹²⁾. Il peut être localisé en même temps sur l'un des substituants comme c'est le cas de la phosphine 2 synthétisée par MOSHER⁽¹⁰⁾.



1 (1,9)
~

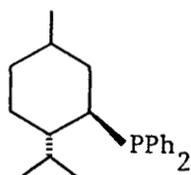


2 (10)
~

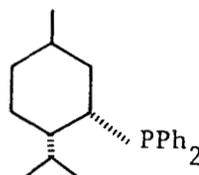


3 (11-12)
~

- Un second type de coordinat monodenté est obtenu par introduction d'un groupement diphénylphosphine sur une molécule chirale naturelle. MORRISON a ainsi préparé les menthyles et néomenthyle diphényl phosphine.⁽¹³⁻¹⁴⁾

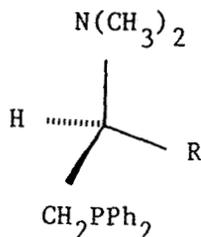


(-) MDPP

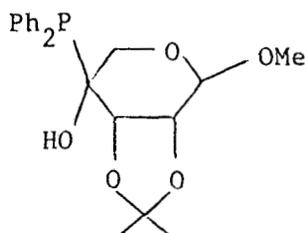


(+) NMDPP

KUMADA⁽¹⁵⁾ KACAN⁽¹⁶⁾ et INOKAWA⁽¹⁷⁾ ont, par ailleurs, respectivement synthétisé des monophosphines au départ d' α -aminoacides, d' α -hydroxyacides et de sucres.



(15-16)

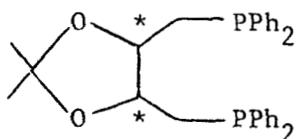


(17)

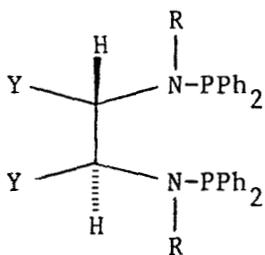
I.2.2 - Coordinats bidentés

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.

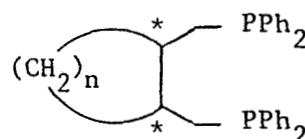
KAGAN⁽⁶⁻⁸⁾, FIORINI⁽¹⁸⁻¹⁹⁾ et COLLEUILLE⁽²⁰⁾ ont adopté cette méthode avec succès, avec respectivement les coordinats DIOP, PNNP et des diphosphines préparés à partir de trans-1, 2-cyclane diacides.



DIOP (6-8)

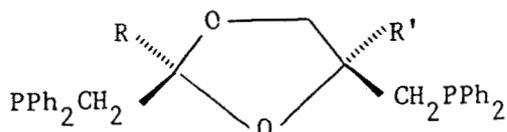


PNNP (18-19)

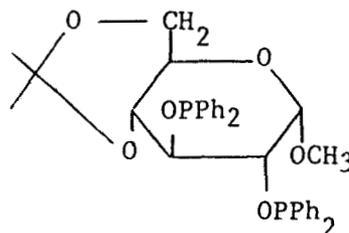


(20)

Tout comme SUGI⁽²⁴⁾ avec le ligand POOP, dérivé du D-Glucose, DESCOTES⁽²¹⁻²³⁾ à de même obtenu des rendements optiques de 80 % lors de la réduction de précurseurs d' α -aminoacides avec les coordinats DIOXOP issu du même sucre.

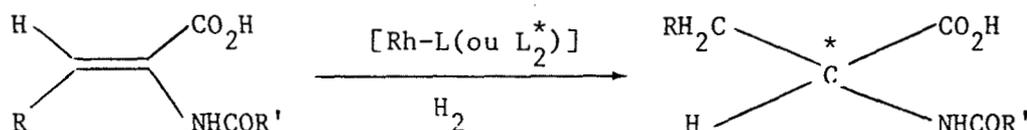


(21-23)



(24)

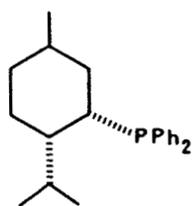
Dans les Tableaux I et II sont représentés les principaux coordinats organophosphorés⁽²⁵⁾ qui ont été utilisés avec succès en synthèse asymétrique et plus particulièrement en réduction de précurseurs d' α -aminoacides, réaction test souvent retenue.



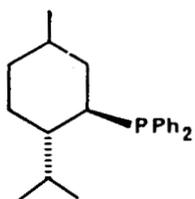
Certains systèmes se sont révélés très performant en induction asymétrique et semblent avoir atteint le stade industriel. Ainsi la DIPAMP dans la synthèse de l'aspartame, dipeptide comportant le motif phénylalanine obtenu par réduction du précurseur insaturé, et qui est utilisé comme édulcorant.

Néanmoins, la synthèse de la plupart des chélates reste difficile ; elle se fait en de nombreux stades réactionnels, comportant souvent des doublements de mélange racémique. Cet état de fait associé aux prix élevés des métaux nobles qui interviennent dans les entités catalytiques constituent un handicap à la synthèse catalytique énantiosélective comme alternative aux réactions asymétriques stoechiométriques voire enzymatiques.

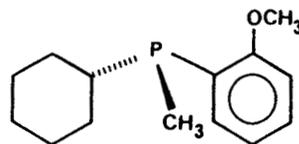
Tableau I ; Ligands utilisés en hydrogénation asymétrique



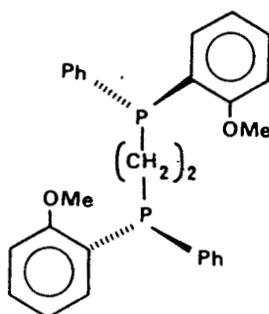
(+) NMDPP
(13-14)



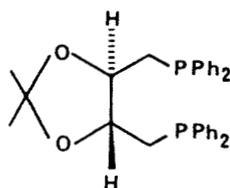
(-) MDPP
(13-14)



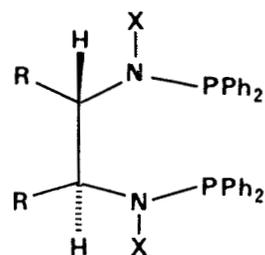
ACMP
(11)



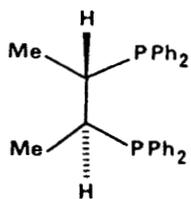
DIPAMP (26-73)



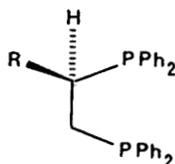
DIOP (6-8)



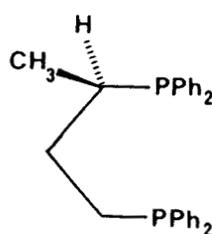
PNNP (18)



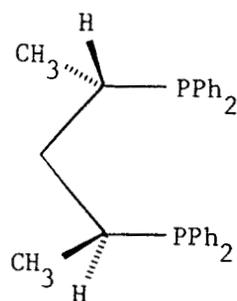
CHIRAPHOS
(27)



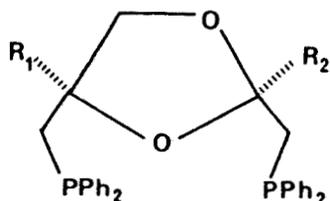
R:CH₃ PROPPOS
(28-16)



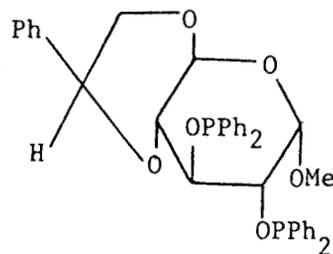
SKEWPPOS
(4)



CHAIRPHOS
(4-16)



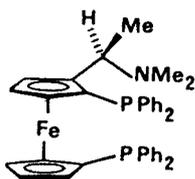
DIOXOP (21-36)



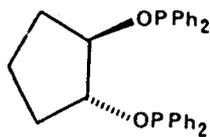
α -POOP (24)



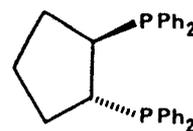
Tableau II : Ligands utilisés en hydrogénation asymétrique



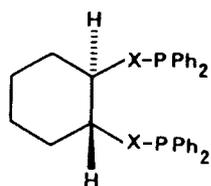
(S)-(R) BPPFA
(29)



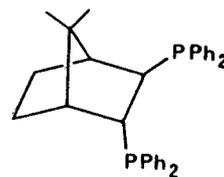
(S,S) BDPCP
(30)



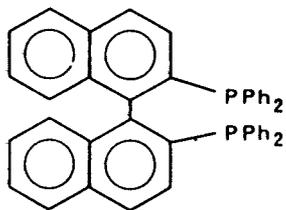
DPCP (75)



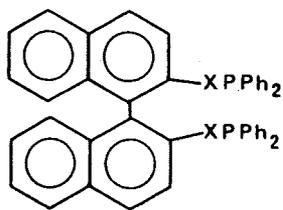
X = N(Me)₂ (32)
X = O BDPCH (31)



NORPHOS
(37)



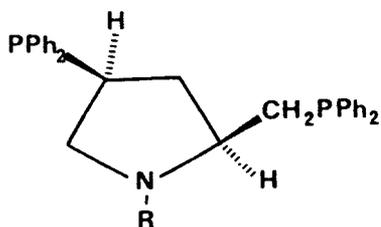
BINAP (33)



X: CH₂ (34)

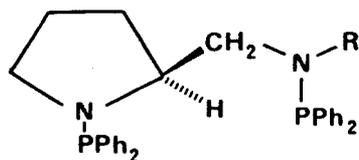
X: O (35)

X: N(Me)₂ (36)



- | | | |
|---|------------------------------------|-------|
| { | R: H | PPM |
| | R: CO ₂ tBu | BPPM |
| | R: COC ₆ H ₅ | BZPPM |
| | R: CHO | FPPM |

(38-72)



- | | | |
|---|---|-------|
| { | R: S(-)C ₆ H ₅ CH(CH ₃) | (I) |
| | R: R(+)C ₆ H ₅ CH(CH ₃) | (II) |
| | R: C ₆ H ₅ CH ₂ | (III) |

(19)



Il nous apparaît ainsi que la recherche de nouveaux coordinats chiraux doit obéir à un certain nombre de règles, à savoir :

- Le pouvoir chélatant du ligand doit être suffisamment important pour permettre un transfert effectif de chiralité.

- Elle doit conduire à des précurseurs catalytiques aussi performants sur le plan de l'activité que leur analogues achiraux.

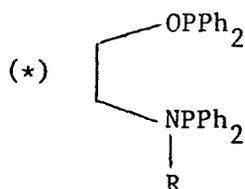
- Elle se fera à partir de produits naturels chiraux, facilement accessibles, pour éviter la séparation d'énantiomères.

- Enfin, de nombreuses variations de structures doivent être possibles à partir d'un même squelette de base, soit par la diversité des précurseurs ou par des modifications chimiques de ces derniers. Cela dans le but d'optimiser leur application aux divers substrats et types de réactions.

C'est, par suite, le but que nous nous sommes fixés dans la première partie de nos travaux.

II - COORDINATS ARYL-AMINOPHOSPHINEPHOSPHINITES

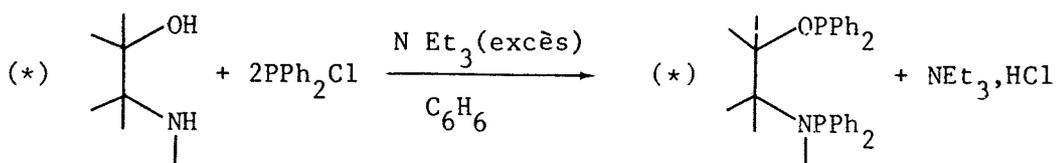
Les "aminophosphinephosphinites" mixtes notés AMPP, aisément accessibles à partir d' α -aminoalcools ou acides naturels nous ont paru être des coordinats ayant une chance sérieuse de présenter les qualités requises, l'activité optique pouvant être induite par la chaîne hydrocarboné et éventuellement par un groupement chiral porté par l'atome d'azote.



II.1 - Synthèse des coordinats

La synthèse de ce nouveau type de chélate s'effectue en une seule étape par action de la chlorodiphénylphosphine sur des aminoalcools ou obtenus par réduction des dérivés N-formylés des esters méthyliques d' α -aminoacides naturels. (39)

La réaction est réalisée dans le benzène anhydre en présence d'un excès de triéthylamine pour neutraliser l'acide chlorhydrique formé.

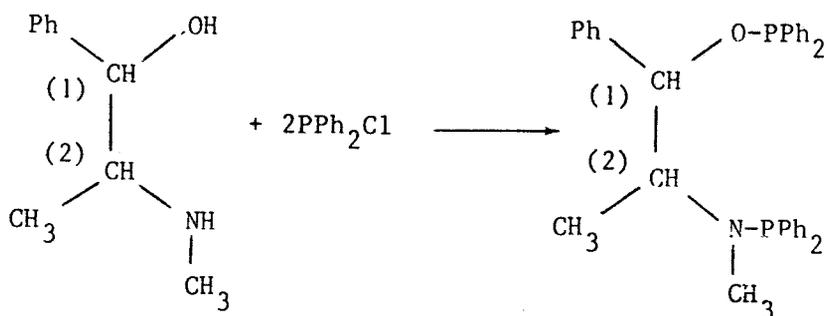


Ces coordinats sont préparés de manière quantitative avec une assez bonne pureté et peuvent être utilisés tels quels en synthèse asymétrique catalytique. Cependant, l'analyse par RMN du ^{31}P fait souvent apparaître des traces d'impuretés. Elles correspondent à des produits d'oxydation qui ont pu être isolés par cristallisation tel que $\text{PPh}_2(\text{O})\text{PPh}_2$ (F : 158-163° ; $\delta(\text{PPh}_2) : -23,2_{\text{ppm}}$; $\delta(-\text{P}(\text{O})-) : 35,5 \text{ ppm}$)

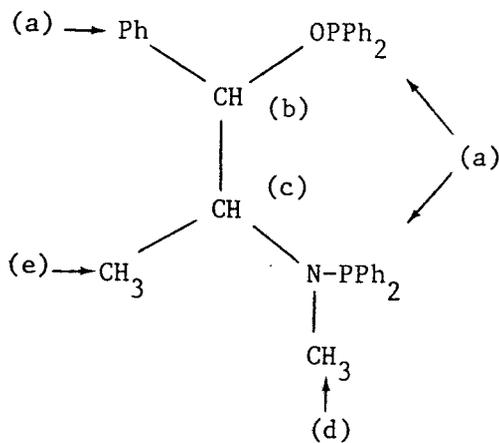
Des ligands totalement purs sont obtenus par chromatographie en phase liquide sur gel de silice, (83) avec comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle et de diéthylamine dans les proportions 98/2.

II.2 - Coordinats EPHOS

Nous avons synthétisé dans un premier temps les ligands aminophosphine-phosphinites mixtes dérivés des aminoalcools naturels de l'éphédra : les L(+) et D(-)EPHOS correspondant aux formes érythro (1R, 2S) et (1S, 2R) et les $\psi(-)$ et $\psi(+)$ pseudo EPHOS correspondant aux formes thréo (1R, 2R) et (1S, 2S).



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 ¹³C

	(-) et (+) -EPHOS	(-) Ψ et (+) Ψ - EPHOS
(a)	129 - 134 (m,)	129 - 130 (m)
(b)	86,9 (d.d) ² Jcp = 18,4 ³ Jcp = 10,5	86,8 (d.d.) ² Jcp = 18 ³ Jcp = 10,5
(c)	65,8 (d.d.) ² Jcp = 37,9 ³ Jcp = 7,2	66,2 (d.d.) ² Jcp = 37,0 ³ Jcp = 7,8
(d)	31,8 (d) ² Jcp = 10,0	31,0 (d) ² Jcp = 10,0
(e)	17,1 (d) ² Jcp = 4,6	16,6 ² Jcp = 4,5

RMN ³¹P

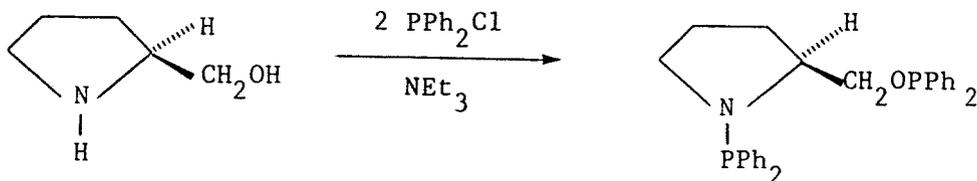
	(-) et (+) -EPHOS	(-) Ψ et (+) Ψ -EPHOS
δ (P-O)	111,1	110,5
δ (P-N)	63,8	63,7



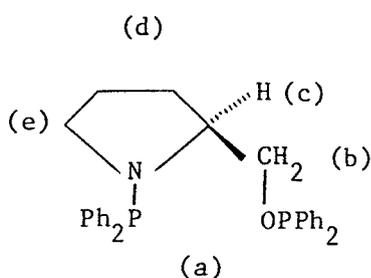
2.3 : COORDINATS AMPP CYCLIQUES

De la même manière, les ligands issus de la L-proline et de la L-hydroxyproline (2S,4R) ont été respectivement préparés par phosphinylation du (S)-prolinol et des dérivés esters ou amides de la L-hydroxyproline

- Coordinat ProNOP



RMN ¹H



δ (ppm/TMS)		multiplicité
δ (a)	7,1-8	m, 20H
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, 2H

RMN ¹³C

δ (ppm/TMS)		Multiplicité ; J (Hz)
δ (a)	128-133	(m)
δ (b)	73,1	(d.d.) ² J / 17,2 ³ J : 5,7
δ (c)	63,8	(d.d.) ² J : 19,3 ³ J : 8,1
δ (d)	25,5 29,6	(s) (d.) ² J : 5,6
δ (e)	47,2	(d) ² J : 9



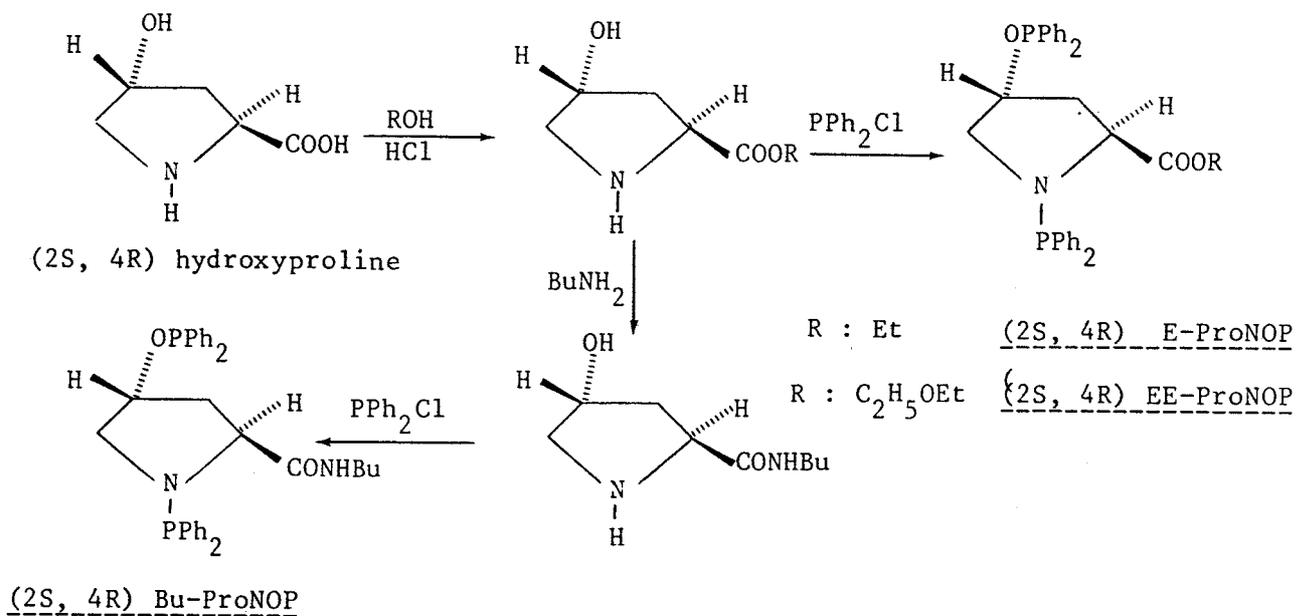
RMN ³¹P

δ (P-O) : 113,5 ppm

δ (P-N) : 45,6 ppm

Coordonnats dérivés de l'hydroxyproline

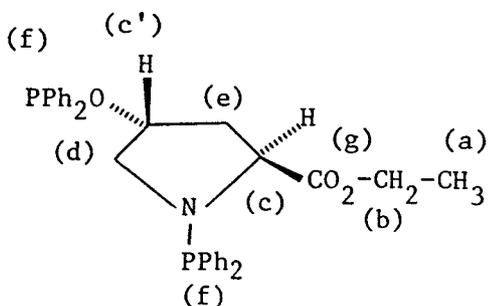
Les ligands E-ProNOP, EE-ProNOP et Bu-ProNOP ont été préparés à partir de l'acide aminé naturel (2S, 4R) hydroxyproline après estérification de la fonction carboxylique avec l'alcool éthylique ou l'éther mono éthylique de l'éthylène glycol ou sa transformation en groupement N-butylamide selon les schémas réactionnels suivants :



Les spectres RMN (¹H, ¹³C, ³¹P) de ces coordonnats ont été enregistrés pour identification

E-ProNOP

RMN ¹H



δ (ppm/TMS)		multiplicité
δ (a)	0,9	t (3H)
δ (b)	3,92	q (2H)
δ (c, c')	4,48	m (2H)
δ (d)	2,14	m (2H)
δ (e)	2,50	m (2H)
δ (f)	7,1-7,5	m (20H)

RMN ¹³C

δ (ppm/TMS)		Multiplicité
δ (a)	14,3	(s)
δ (b)	60,1	(s)
δ (c)	39,3	(d, mal résolu)
δ (c')	79,7	(m)
δ (d)	64,4	(d, ² J _{cp} : 30,5)
δ (e)	54	(s)
δ (f)	127,8-132,9	(m)
δ (g)	174,8	(s)

RMN ³¹P

δ (P-O) : 108,8 ppm

δ (P-N) : 46,63 ppm

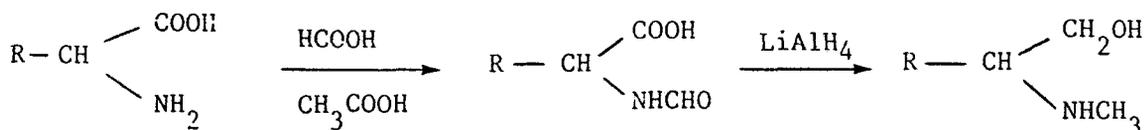
Les caractéristiques spectrales des coordinats E.E-ProNOP et Bu-ProNOP (RMN ¹H et ¹³C) ont été enregistrées pour identification (voir partie expérimentale). Les déplacements chimiques correspondant aux spectres de RMN ³¹P sont consignés dans le tableau suivant :

coordinat	δ (P-O)	δ (P-N)
E.E-ProNOP	108,7	46,7
Bu-ProNOP	109,1	49,6

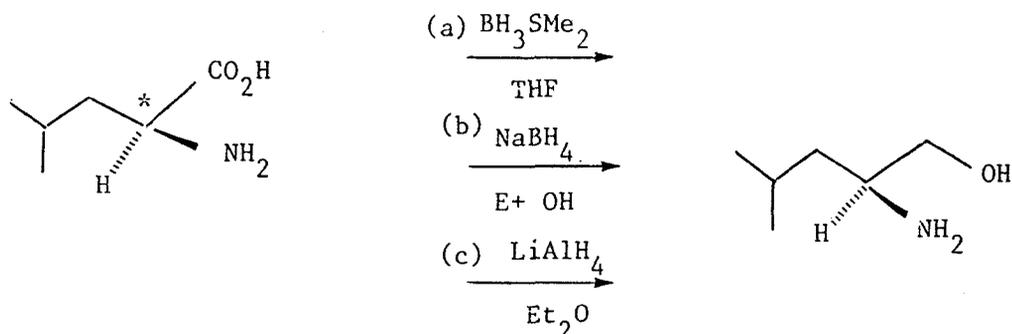


2.4 : COORDINATS AMPP ACYCLIQUES

Des amino-alcools précurseurs potentiels de ligands "AMPP" ont été préparés par réduction des dérivés N-formylés d' α -aminoacides. Ces derniers représentent une source abondante de produits chiraux.



Les études antérieures relatives à ce type de réduction réalisées par MEYERS et Coll. ⁽⁴⁰⁾ ont permis de constater que l'intégrité optique est préservée, pour différents types d'agents réducteurs utilisés pour la synthèse du (S) Leucinol au départ de la L-leucine.

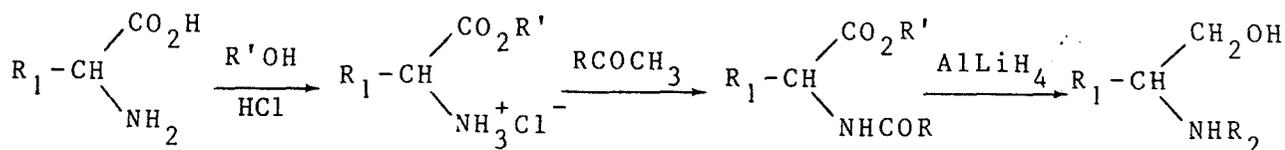


L'analyse par la méthode de MOSHER, utilisant la technique de RMN ¹⁹F, de l'amide formé avec l'acide R(+) α -méthoxy- α -trifluoro méthyl phényl acétique montre un pic unique pour l'aminoalcool obtenu par les trois méthodes.

	réaction	¹⁹ F(Hz)	intégration
	(a)	688	99 : 1
	(b)	688	99 : 1
	(R,S) Leucine	682 690	1 : 1

Ces résultats permettent de constater qu'avec ce type d'hydrure aucun degré de racémisation n'est observé. Une racémisation partielle rendrait ce type de précurseurs pour des chélates chiraux inutilisables en synthèse asymétrique catalytique du fait qu'elle procède d'un transfert de chiralité sur le substrat.

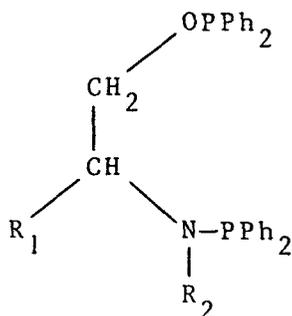
Cependant, en raison des faibles rendements chimiques obtenus, compte tenu de la faible solubilité des N-formyl aminoacides dans les solvants de réduction (THF, éther éthylique) nous avons envisagé une autre voie de synthèse, d'autant plus qu'une racémisation avait pu être mise en évidence avec la D-phénylglycine. La réduction des dérivés N-formylés des esters des acides aminés conduit généralement à de très bons rendements chimiques.



A partir de ces aminoalcools, analogues des éphédrines, deux types de chélates organophosphorés mixtes ont été synthétisés.

2.4.1 : AMINOPHOSPHINE-PHOSPHINITE BIDENTEES

Ces ligands sont obtenus selon un protocole expérimental identique à celui adopté pour la synthèse des EPHOS et possèdent la structure générale suivante qui diffère par la nature du groupement R qui est un radical aliphatique ou aromatique.



Les différents coordinats "AMPP" de ce type (R) ou (S)-1-diphénylphosphinoxy-2-N-méthyl-N-diphénylphosphino-amino alkyle et/ou aryle sont rassemblés dans le tableau I.

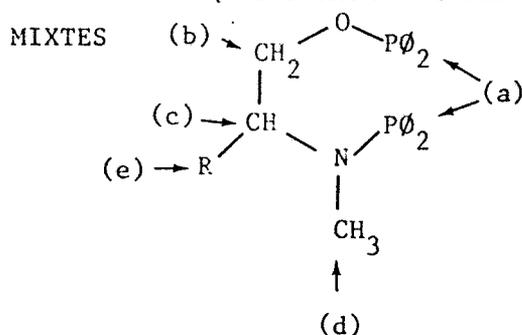
Tableau (I) : Coordinats issus d'aminoacides chiraux

R ₁	R ₂	ligand
- CH ₃	- C ₂ H ₅	Ala NOP (NMe)
- CH ₃	- CH ₃	Ala NOP (N Et)
- CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	- CH ₃	ValNOP
- CH ₂ -CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$		LeuNOP
- CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$ (S)		IleuNOP
- Ph		GlyNOP
- CH ₂ Ph		PhéNOP

Les caractéristiques spectroscopiques de ces divers coordinats ont été déterminées par RMN ³¹P, ¹³C et ¹H ainsi que leurs pouvoirs rotatoires (tableau II, III, IV).



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



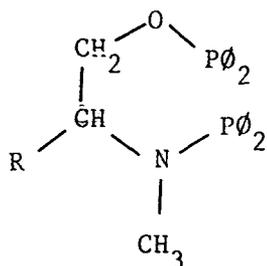
L	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)
(1) CH ₃	125 126 - (m)	72,6 (dd) 2 _{Jcp} : 17,70 3 Jcp : 8,25 74,2 (dd)	61,00 (dd) 2 _{Jcp} : 36,05 3 Jcp : 8,70 56,00(dd)	32,50 (d) 2 _{Jcp} : 8,50 45,00(d)	16,80 (CH ₃) 2 _{Jcp} : 7,70 15,6(d) CH ₃ 2J : 5
(2) CH-CH ₃ CH ₃	127 143 - (m)	2 _{Jcp} : 18,8 3 _{Jcp} : 9,7 71,2 (dd) 2 _{Jcp} : 18,40 3 _{Jcp} : 6,7	2 _{Jcp} : 31,7 3 _{Jcp} : 8,5 73,13 (dd) 2 _{Jcp} : 36,4 3 _{Jcp} : 9,3	2 _{Jcp} : 5 41,5 (s) 33,5 (d) 2 _{Jcp} : 10,3	21,30-20,34-(CH ₃) 29,00 CH-
CH ₃ CH ₂ -CH / CH ₃	126 142 - (m)	72,12 (dd) 2 _{Jcp} : 17,30 3 _{Jcp} : 6	64,0 (dd) 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 ₂ H ₅ -CH ₂ -CH (S) / CH ₃	127,7 133,3 -m	70,1 (dd) 2 _{Jcp} : 19,7 3 _{Jcp} : 9,8	71,3(d) 3 _{Jcp} : 8,3	33,6 (d) 2 _{Jcp} : 10,6	10,78(S)CH ₃ (CH ₂) 16,1 (S)CH ₃ (CH) 26,3 (S)-CH ₂ - 35,01(d)-CH ₂
-C ₆ H ₅	127 133 - (m)	69,5 (dd)	68,7 (dd)	33,4 (d) 2 _{Jcp} : 8,3	127-133 (m)
-CH ₂ -C ₆ H ₅	126,2 139,5	71,7 (dd) 2 _{Jcp} : 17,8 3 _{Jcp} : 5,8	66,7 (dd) 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 couplage en Hz, le solvant : CDCl₃.

(1) N(Me) AlaNOP ; (2) N(Et) AlaNOP

TABLEAU III : CARACTERISTIQUES RMN ¹H DES AMINOPHOSPHINE-PHOSPHINITES MIXTES

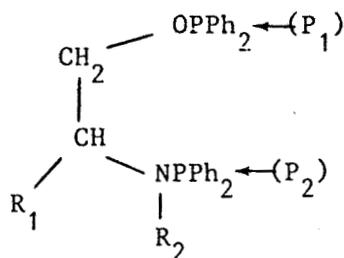


R :	RMN ¹ H (δ (ppm) ; J(H ₃))	α ²⁰ _D
CH ₃ (1)	7,60-7,00(m,20H) ; 4,20-3,50(m,3H)	+ 23,7° (c=1, C ₆ H ₆)
CH ₃ (2)	2,40(d,3H ; J : 3) , 1,15 (d,3H ; J : 6)	
CH ₃	7,3(m,20H) ; 3,8(m,2H) ; 3(m,2H)	+ 27,3 (c=1, C ₆ H ₆)
	2,5(m,1H) 1,3(d, J:6 3H) ; 0,7(t, J : 7,3H)	
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	7,30(s,20H) ; 4,00-3,60 (m,3H)	+ 2,4 (c=2, C ₆ H ₆)
	2,40(d,3H) ; 2,10-1,50 (m,1H)	
	0,90 (d,6H)	
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	7,30(s,20H) ; 4,00-3,50(m 3H)	+ 15(c=2, C ₆ H ₆)
	2,35(d,3H ; J=3) ; 1,60-1,10(m,3H)	
	0,90(d,6H)	
$\begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{---CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	7,1-7,6(m,20H) ; 4,8(d, J : 2,7, 3H)	+ 13(c=1, C ₆ H ₆)
	4,09(m,2H) ; 3,34 (m,1H) ; 0,84(m,9H).	
$\text{---C}_6\text{H}_5$	7,30(s,25H) ; 4,50-4,00(m,3H)	+ 1,4(c=2, C ₆ H ₆)
	2,35(d,3H ; J : 3)	
$\text{---CH}_2\text{---C}_6\text{H}_5$	7,30-7,00(m,25H) ; 4,00-3,60(m,3H)	+ 1,1(c=1, C ₆ H ₆)
	2,60(s,2H) ; 2,30(d,3H)	



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

TABLEAU IV : CARACTERISTIQUES RMN ^{31}P des AMPP



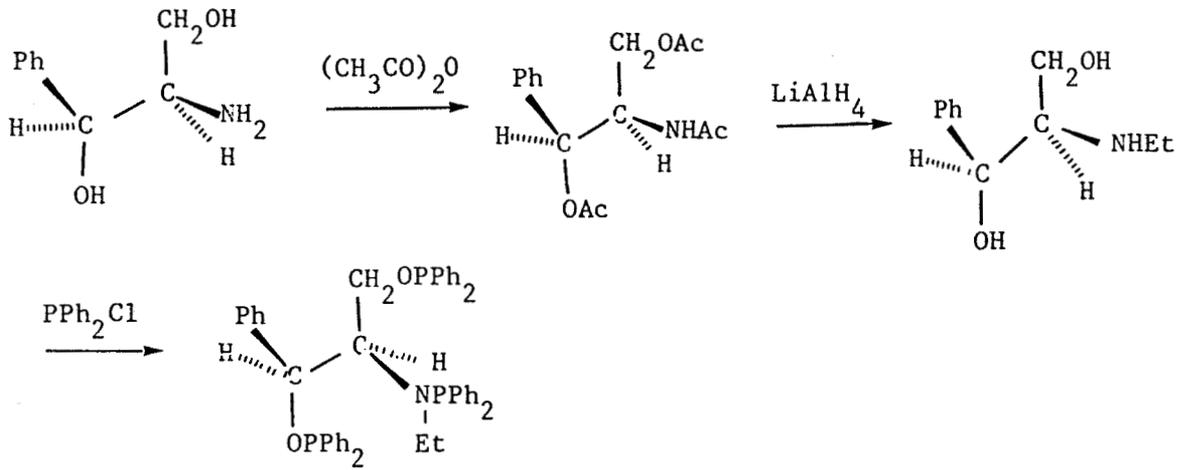
R_1	R_2	$\delta(\text{P}_1)$	$\delta(\text{P}_2)$
CH_3	CH_3	113,6	60
CH_3	C_2H_5	113,2	58,1
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	114,3	62
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	113,8	59,5
$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_3$	CH_3	112	58,7
Ph	CH_3	114,9	59,3
CH_2Ph	CH_3	114,2	60

Les déplacements chimiques sont donnés par rapport à H_3PO_4 (85%) solvant CDCl_3 .

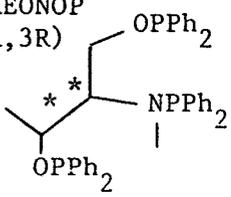
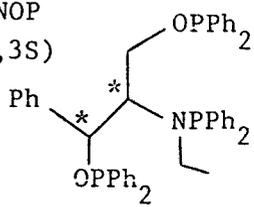
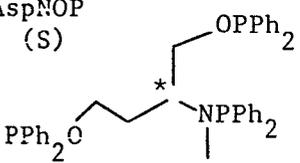
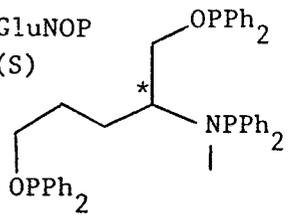
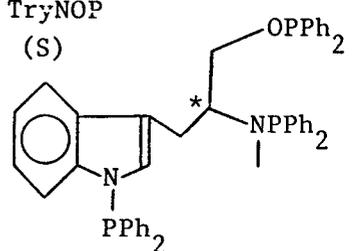
2.4.2 : AMINOPHOSPHINE-PHOSPHINITES TRIDENTEES

A partir des α -aminoacides naturels qui comportent une fonction acide ou amine supplémentaire, ou d'aminodiols chiraux, des coordinats possédant trois motifs chélatants potentiels peuvent être synthétisés selon un protocole expérimental identique à celui adopté pour les ligands issus des α -aminoacides à radical alkyle ou aryle.

A partir du (2S, 3S) amino-2-phényl-1-éthane diols-1,3, le coordinat SerNOP est synthétisé par phosphinylation après alkylation de la fonction amine :



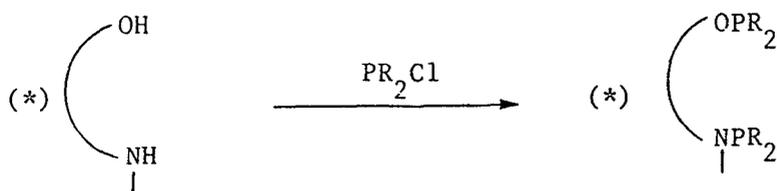
Les chélates de type diaminophosphine phosphinites ou aminophosphine-diphosphinites, comportant un ou deux centres de chiralité, possèdent les différentes structures représentées dans le tableau suivant :

Précurseur	coordinat	RMN ³¹ P (a) δ P(O) δ P(N)	²⁰ [α] _D (c=1, C ₆ H ₆)
Thréonine (1S, 2R)	<p>THREONOP (2R, 3R)</p> 	114,0 64,6 111,5	+13,8
amino-2-phenyl éthane diol-1 3 (2S, 3S)	<p>SerNOP (2S, 3S)</p> 	114,2 43,7 112,1	-3,9
Acide Aspartique (S)	<p>AspNOP (S)</p> 	114,0 57,5 111,7	-11,5
Acide Glutamique (S)	<p>GluNOP (S)</p> 	113,8 58,6 111,0	+1,4
Tryptophane (S)	<p>TryNOP (S)</p> 	59,1 113,5 16,8	-5,5

III - COORDINATS ALKYL-AMINOPHOSPHINEPHOSPHINITES

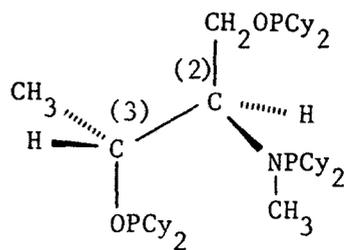
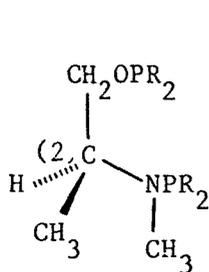
Des coordinats comportant des groupements alkyles au niveau du phosphore trivalent, (R) ou (S)-1-dialkyl phosphinoxy-2-N-méthyl-N-dialkylphosphino alkyleet/ou aryle ont été synthétisé par simple action de chlorodialkylphosphine selon un mode opératoire identique à celui adopté précédemment pour la préparation des AMPP.

Etant donné le grand nombre de précurseurs potentiels de coordinats alkyle-AMPP nous nous sommes volontairement limités à un représentant de chaque groupe structural d' α -aminoalcools, acyclique ou cyclique, comportant un ou deux centres d'asymétrie et de type bi ou tridentés.



3.1 : COORDINATS ALKYLES-AMPP ACYCLIQUES

Les chélates suivants ont été synthétisés au départ de la L-alanine et de la L-thréonine.

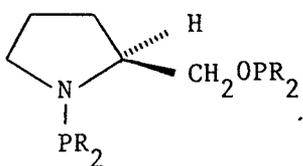


R : Cyclohexyle (2R,3R) Cy-ThréonOP

R : cyclohexyle (S) Cy-AlaNOP

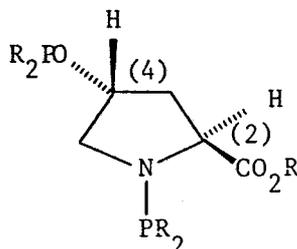
3.2 : COORDINATS ALKYLES-AMPP ACYCLIQUES

De la même manière des ligands comportant un squelette cyclique ont été préparé par phosphinylation des aminoalcools dérivés de la S(+) proline et de la L-(2S,4R)-hydroxyproline.



R : iPr i-Pr ProNOP

R : Cy Cy-ProNOP



R = iPr iPr-E-ProNOP

Les caractéristiques spectrales de RMN du ^{31}P des divers coordinats alkyles-AMPP sont rassemblés dans le tableau suivant:

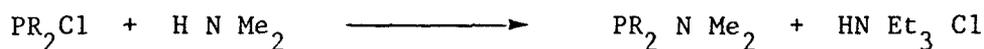
ligand	RMN ^{31}P (a)	
	$\delta(\text{P-O})$	$\delta(\text{P-N})$
Cy-AlaNOP	146,3	44,6
Cy-ThréoNOP	147,3 136,1	72,5
Cy-ProNOP	146,5	53,9
Ipr-ProNOP	151,2	62,8
Ipr-EProNOP	150,8	67,6



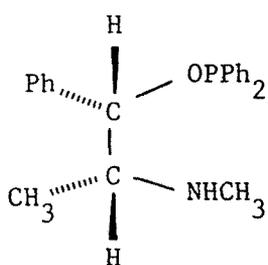
Les spectres ont été réalisés en solution dans C_6D_6 ; les déplacements chimiques sont donnés avec comme référence externe H_3PO_4 (85%).

IV - COORDINATS AMINOPHOSPHINITES (AP)

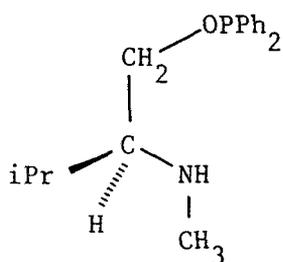
Les coordinats "aminophosphinites" comportant deux groupements chélates potentiels, phosphinites"-OPPR₂" et amine secondaire ont été synthétisés par réaction d'échange entre un aminoalcool chiral et la diméthyl-amino diphénylphosphine préalablement préparée à partir de diméthylamine et de chlorodiphényl phosphine.



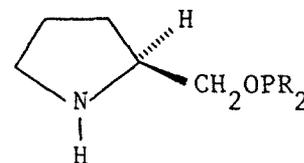
Les ligands suivants ont ainsi été synthétisés par cette voie au départ de la L-éphedrine, du prolinol et de N-méthyl valinol.



EPHOS-NH



ValNHOP



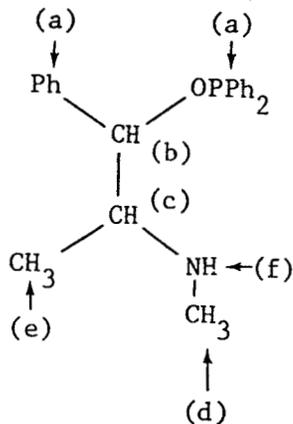
R=Ph ProNOP

R=Cy Cy-ProNHOP



RMN ¹H C₆D₆, δ(ppm/TMS)
=====

δ (ppm/TMS)		multiplicité
δ (a)	7,27	m, 15H
δ (b)	4,9	d, 1H
δ (c)	2,82	m, 1H
δ (d)	2,23	s, 3H
δ (e)	0,98	d, 3H
δ (f)	1,59	s, 1H



RMN ¹³C C₆D₆, δ(ppm/TMS)
=====

	δ (ppm/TMS)	J (Hz)	
(a)	127-132	(m)	
(b)	84,08	(d)	² J : 19,5
(c)	60,73	(d)	³ J : 6,15
(d)	33,68	(s)	
(e)	15,2	(s)	

RMN ³¹P
=====

δ P(O) : 113,5 ppm/H₃PO₄

coordinat	RMN ³¹ P	RMN ¹ H
PronHOP 	112,96	1,70 (4H) 1,70 (1H) 2,85 (1H) 3,1 (2H) 3,7 (2H) 7,4 (10H)
ValNHOP 	113	0,95 (6H) 1,31 (1H) 1,7 (1H) 2,3 (3H) 3,1-4,0 (3H) 7,3 (10H)

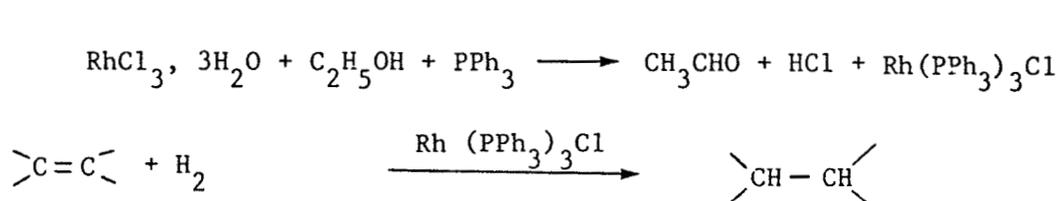


CHAPITRE II

HYDROGENATION ASYMETRIQUE
DE DEHYDROAMINOACIDES

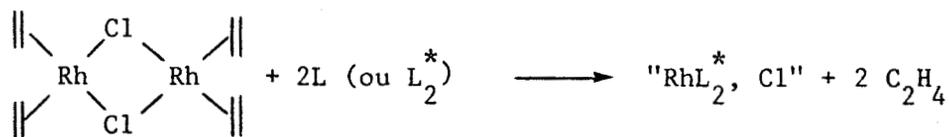
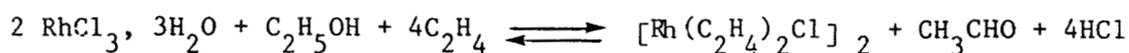
RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

La découverte du complexe catalytique de WILKINSON⁽⁴¹⁾ en 1966, capable d'activer l'hydrogène moléculaire et de réduire dans des conditions douces les substrats oléfiniques en phase homogène est à l'origine des récents progrès qu'a connus la réduction asymétrique.

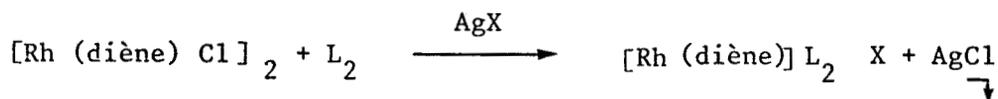


La réduction des précurseurs prochiraux a été envisagée avec des complexes de ce type. La substitution de la triphénylphosphine par des dérivés du phosphore trivalent chiraux, mono ou bidentate, (Chp. I) a été réalisée par deux voies, la synthèse directe à partir de trichlororhodium s'avérant impossible⁽⁴²⁻⁴³⁾

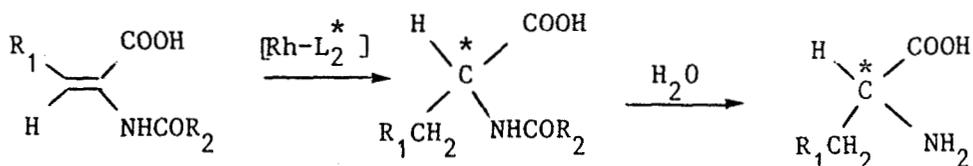
- Les espèces rhodiées sont générés dans le milieu réactionnel en ayant recours au complexe de CRAMER⁽⁴⁴⁾, par déplacement de l'oléfine par un ligand chiral. Cette méthode est utile pour des études préliminaires pour tester les performances d'un nouveau coordinat.



- Le catalyseur peut être un complexe ionique



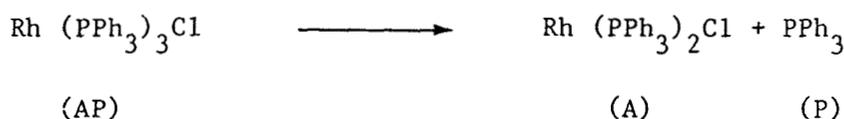
La synthèse d' α -aminoacides a ainsi été réalisée de manière hautement énantiosélective (ee 90)⁽⁴⁵⁻⁴⁹⁾.



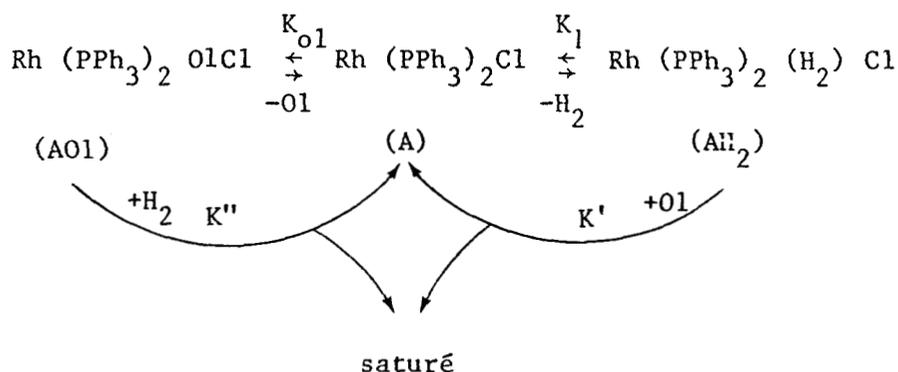
I - MECANISME DE LA REDUCTION EN PHASE HOMOGENE

De nombreux travaux (61,64) ont montré l'influence des voies réactionnelles adoptées par le cycle catalytique et les différents équilibres attendant sur l'énantiosélectivité ; les mécanismes suivants ont pu être établis :

1.1 : en milieu polaire : WILKINSON et Coll. ⁽¹⁾ ont étudié la cinétique de la réaction d'hydrogénation d'oléfines catalysée en phase homogène par le tris (triphenylphosphine) chlororhodium. Ils ont proposé un schéma faisant intervenir la dissociation complète du complexe précurseur avec formation de l'espèce catalytique "Rh (PPh₃)₂Cl".



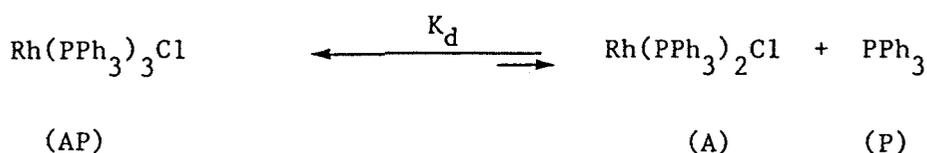
La réduction de l'oléfine peut ensuite se faire en suivant une voie dite hydride (K') ou insaturée (K'') selon le schéma (I)



Ol : Oléfine.

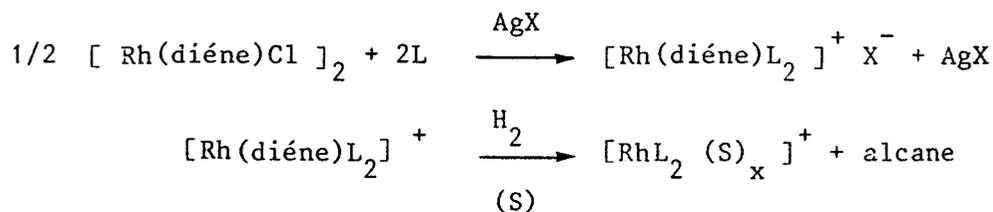
Schéma (I)

Des études spectroscopiques (UV, RMN du ³¹P) (50-51) et physiques (52) permettent d'affirmer que le complexe AP est en réalité peu dissocié en solution.



De plus, l'analyse de l'influence inhibitrice de PPh₃ et les variations de l'intensité de cette inhibition avec la concentration en oléfine et la pression d'hydrogène ont conduit DEMORTIER, AGUIRRE⁽⁵³⁾, PETIT et Coll.⁽⁵⁴⁾ 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.

1.2 : En milieu polaire : alcool éthylique, acétone, THF, ...) OSBORN et SCHROCK⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾ ont montré l'existence de formes ioniques et neutres quand le précurseur catalytique est une entité ionique $[\text{RhL}_2(\text{S})_x]^+$ synthétisé à partir de bis (diéne) dichlorodirhodium en présence d'un sel d'argent du type perchlorate ou hexafluorophosphate en présence d'un ligand L donneur de deux électrons :



diéne : COD -(1,5) ; NBD

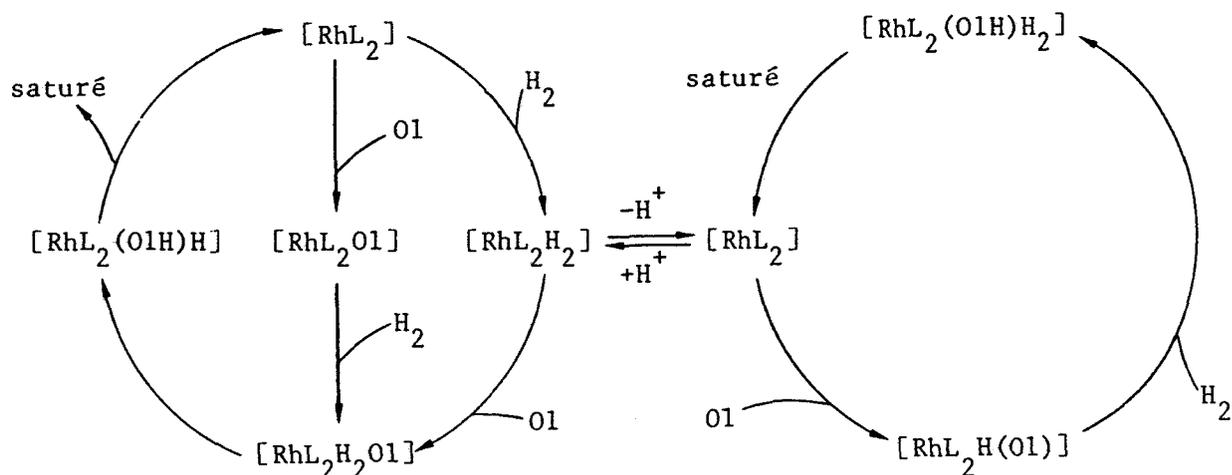
L : phosphine

X : PF₆⁻ ; ClO₄⁻

S : Solvant

Avec les coordinats L monophosphine (PPh₃) les entités dihydrido $[\text{RhL}_2\text{H}_2]^+$ ont été isolés ; avec les diphosphines (Ph₂(CH₂)_nPh₂), par contre, seules les espèces solvatées $[\text{RhL}_2(\text{S})_x]^+$ sont obtenus par traitement à l'hydrogène.

Ces observations suggèrent qu'avec les ligands monodentés, la voie hydrido est majoritaire alors que dans le second cas c'est la voie insaturée qui serait prédominante.



II - HYDROGENATION ASYMETRIQUE CATALYTIQUE

2.1 : PRINCIPAUX RESULTATS ANTERIEURS

Les principaux coordinats (Chp I, p.7-8) qui ont été utilisés dans la réaction de réduction asymétrique d'oléfinés prochirales, essentiellement les précurseurs d' α -aminoacides ont souvent conduit à de très bonnes énantiosélectivités (Tableau I et II).

Néanmoins, les performances atteintes varient parfois considérablement selon le type de coordiat, la nature des substrats et des différents paramètres réactionnels.

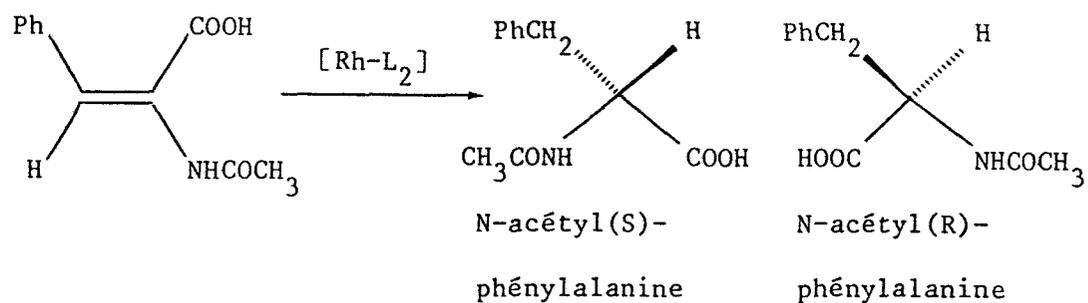
2.2 : INFLUENCE DE LA NATURE DU MILIEU

Le solvant participe d'une manière directe à l'élaboration de l'espèce catalytique puisque les entités " RhL_2, Cl " ou $[\text{RhL}_2]^+$ se coordinent aisément avec une ou deux molécules de solvants pour donner des complexes plans carrés, qui sous l'action de l'hydrogène ou du substrat donnent des complexes "dihydrido" ou "oléfiniques" octaédriques.

Il n'est donc pas étonnant de constater que le solvant influe sur la vitesse de réduction ainsi que sur la configuration de l'énantiomère produit.

Suivant la nature du milieu, KAGAN ⁽⁵⁸⁾ a noté, par exemple, une inversion de configuration de la N-Acétyle- α -phényléthylamine lors de la réduction catalytique de l'énamide acrylique à l'aide de la combinaison $\text{Rh}(+)\text{DIOP}$.

TABLEAU I : Réduction de l'acide acétamidocinnamique



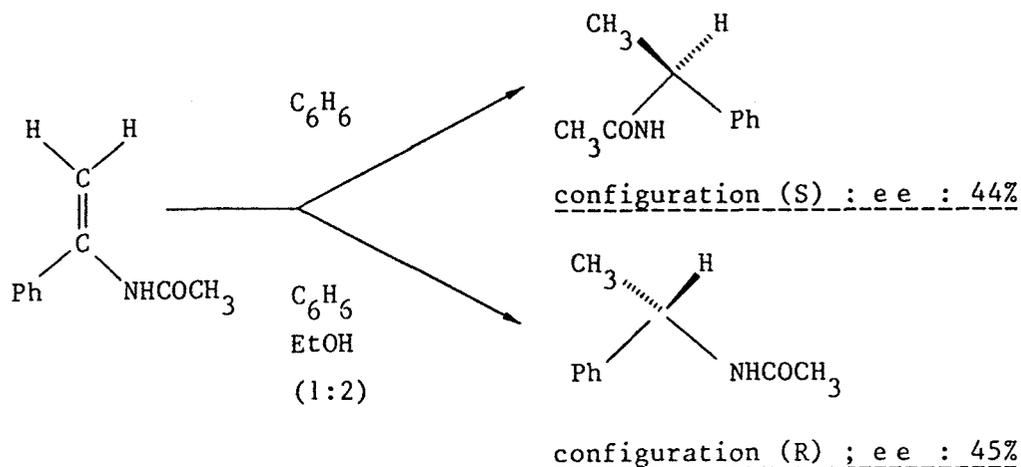
Coordinat CHIRAL	Configuration	Rendement Optique (%)
(+) ACMP (76)	S	85
DIPAMP (26)	S	96
(SS) Chiraphos (27)	R	89
(-) DIOP (6-8)	R	81
(-) PHENETHYL PNNP (18)	S	84
MENTHYL PNNP (18)	R	93
PNNP (A) (81)	S	67
(R) PROPHOS (26-16)	S	91
(SS) SKEWPPOS (4)	R	93
BPPM (72)	R	91
(+) BPPFA (29)	S	93
TRANS BDPCH (31)	S	69
POOP (24)	R	75
DIOXOP (21)	S	78
(-) NORPHOS (37)	S	96



TABLEAU II : Hydrogénation asymétrique d'oléfines prochirales

LIGAND	PRODUIT OBTENU	rendement optique (%)
BINAP (33)	Ph CH ₂ CH (NHCOPh) COOH	96 (R)
(+) NMDPP (13-14)	Ph CH (CH ₃) CH ₂ CO ₂ H	62 (S)
PN(Cy)PN (32)	Ph CH ₂ CH (NHCOPh) COOH	85 (S)
PN(Cy) ₂ PN (32)	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH (NHCOPh) COOH	93 (S)
(+) DIOP (6-8)	C ₂ H ₅ CH (NHAC)Ph	83 (R)
BPPM (38)	CH ₃ CH(COOH)CH ₂ COOH	84 (S)
BZPPM (38)	CH ₃ CH(COOH)CH ₂ COCH	88 (S)
FPPM (38)	CH ₃ CH(COOH)CH ₂ COOH	91 (S)
(SS) DPCP (75)	PhCH ₂ CH(NHCOPh)COOH	98
DIPAMP (73)	CH ₃ CH(CO ₂ CH ₃)CH ₂ COOH	88 (R)

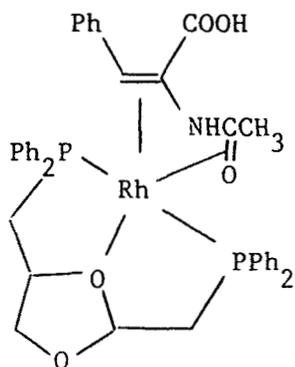




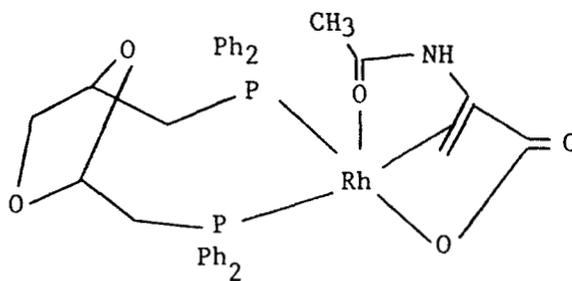
2.3 : INFLUENCE D'ADDITIFS

Il faut également noter l'influence bénéfique de trace d'ajout de base organique, généralement la triéthylamine dans le milieu réactionnel pour la réduction de précurseurs d' α -aminoacides.

KNOWLES (59.60) DESCOTES et Coll. (21-23) attribuent cet effet à la formation d'un anion carboxylate pouvant accéder plus rapidement au site de coordination du métal. Dans le 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 bidenté, ce qui entraînerait une modification des voies réactionnelles adoptées par le cycle catalytique, hydrido ou insaturée, et par suite de l'énantiosélectivité.

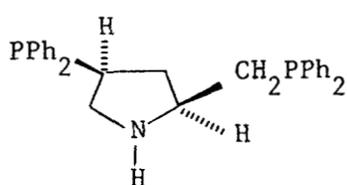


Rh - DIOXOP (I)



Rh - DIOXOP (II)

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

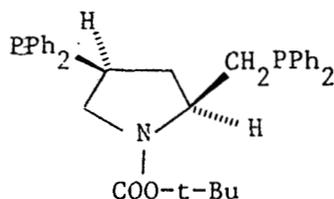


(S-S) PPM (38,72)

PPM (solvant CH_3OH)

sans NEt_3 ee : 6% (S)

avec NEt_3 ee : 6% (S)



(S-S) BPPM (38,72)

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

sans $\text{N}(\text{Et})_3$ ee : 30% (R)

avec $\text{N}(\text{Et})_3$ ee : 80% (R)

En fait, selon la structure du ligand utilisé, la triéthylamine semble intervenir au niveau même du mécanisme réactionnel (21-23)

2.4 : INFLUENCE DE LA NATURE DU COORDINAT

De l'ensemble des travaux relatifs à la réduction asymétrique de pré-curseurs d' α -aminoacides, il ressort que pour les diphosphines, la formation d'un cycle à cinq ou sept chaînons favorise l'énantiosélectivité.

Dans ce cas il est admis que le cycle adopte une conformation privilégiée déterminant la position des groupes aryles portés par l'atome de phosphore. Par suite, l'oléfine se coordonnera par la face énantiotopique qui présentera le minimum d'interaction lors de l'approche de la sphère de coordination du métal (schéma II).

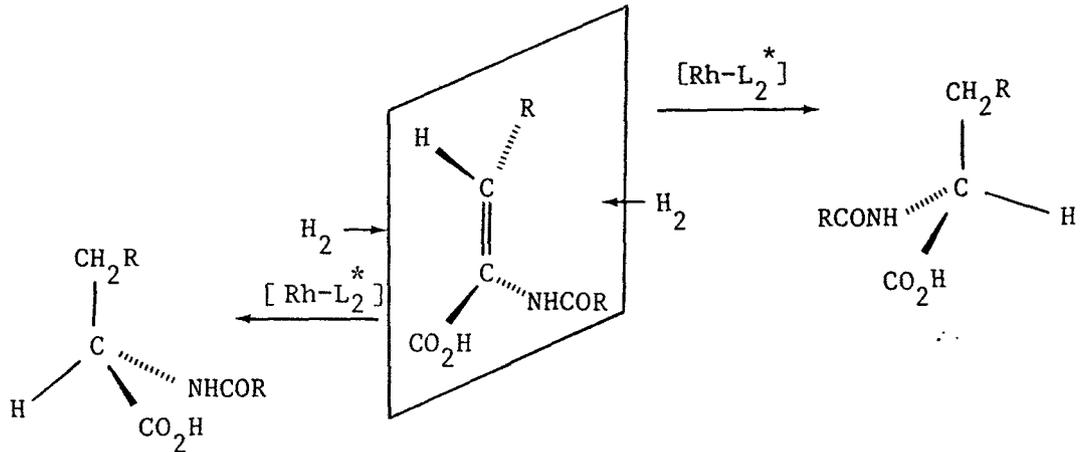
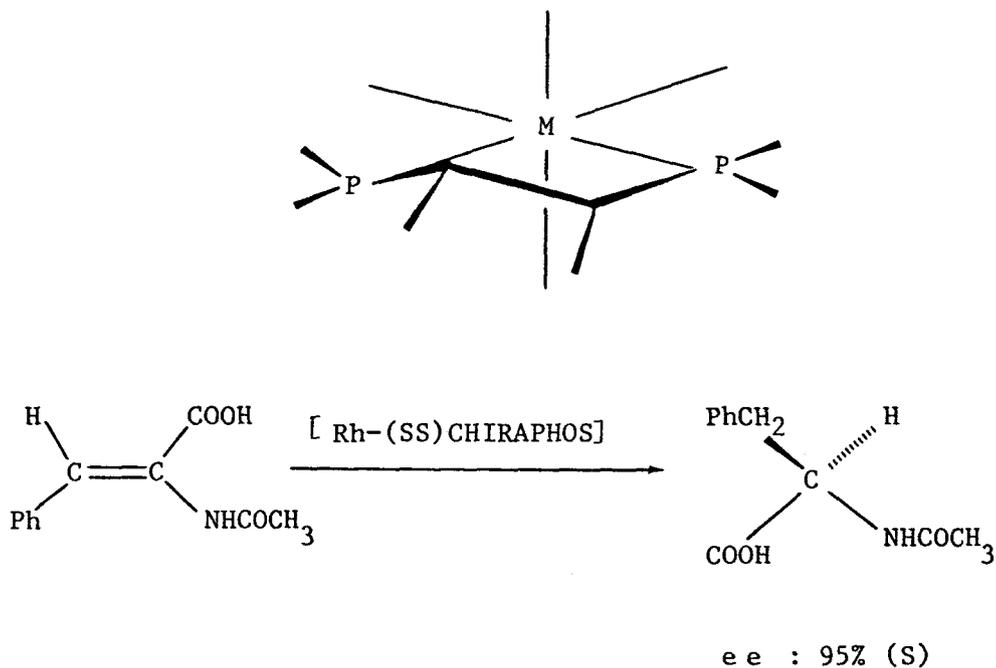


Schéma (II)

Ainsi la (SS)CHIRAPHOS (27) adopte dans l'éthanol la configuration chirale d'un cycle à 5 chaînons qui conduit à des excès énantiomériques élevés lors de la réduction de l'acide acétomidocinnamique.

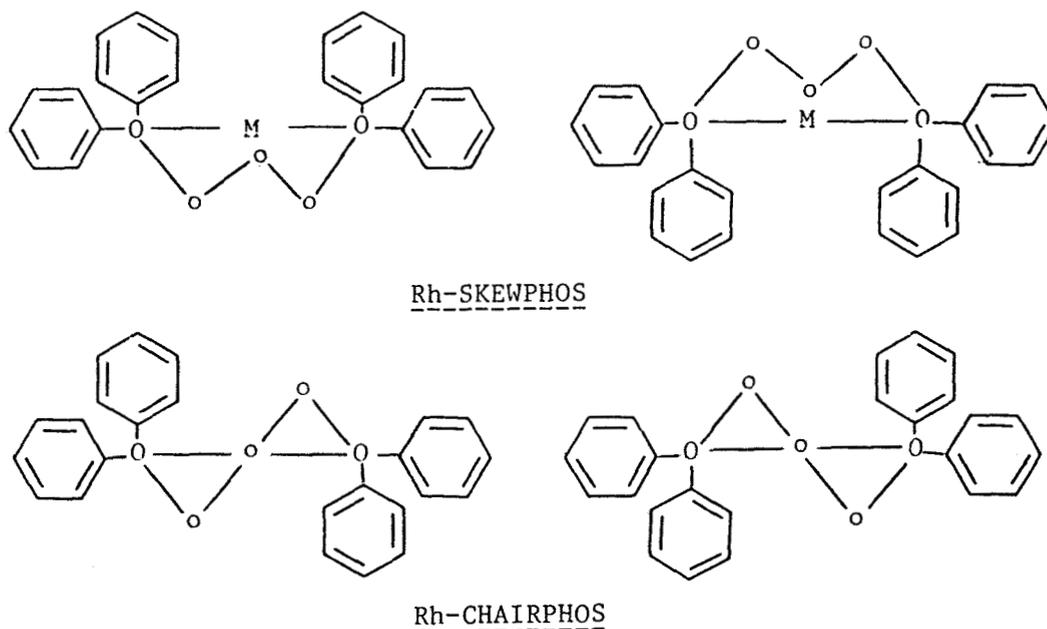


Par ailleurs, l'efficacité d'un ligand donné peut-être plus ou moins considérablement modifiée par de petits changements structuraux. Ainsi la PROPHOS (28,16) conduit à des résultats similaires à ceux obtenus avec la CHIRAPHOS

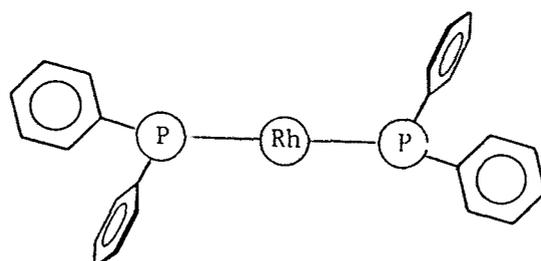
Pour les systèmes formant un cycle à six chaînons, si la CHAIRPHOS (4) conduit à une bonne énantiosélectivité, en revanche la SKEWPHOS (4) se révèle être un agent inducteur d'asymétrie médiocre.

BOSNISH et Coll. (4), se basant sur des études par dichroïsme circulaire, ont avancé une interprétation faisant intervenir des équilibres entre les diverses conformations adoptées par le système rhodium-coordinat. Les systèmes [Rh-CHAIRPHOS] et [Rh-SKEWPHOS] forment de manière prépondérante des cycles respectivement de conformation "chaise" et "bateau".

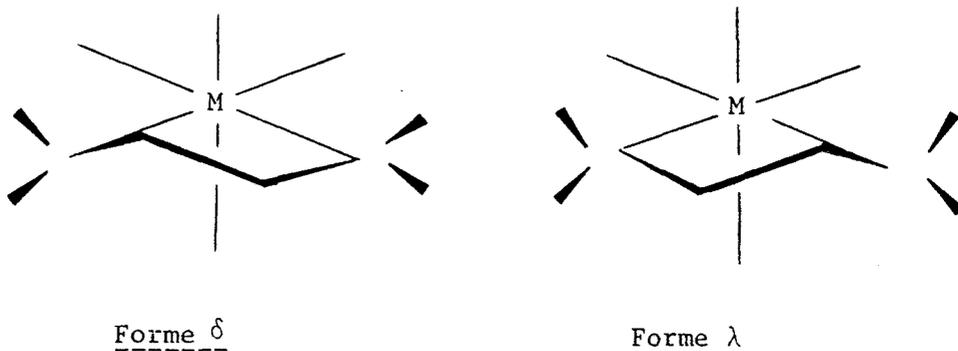
La SKEWPHOS conduit alors à un système cyclique de structure quasi-symétrique ce qui expliquerait les degrés d'énantiosélectivité peu élevés.



L'orientation dans l'espace des groupements phényles des coordinats semblent jouer un rôle fondamental comme l'ont montré les travaux de KNOWLES et Coll. Les études par R.X. des complexes précurseurs montre une orientation perpendiculaire des plans des noyaux aryles et une disposition, quasi-axiale ou équatoriale, des liaisons P-Ph



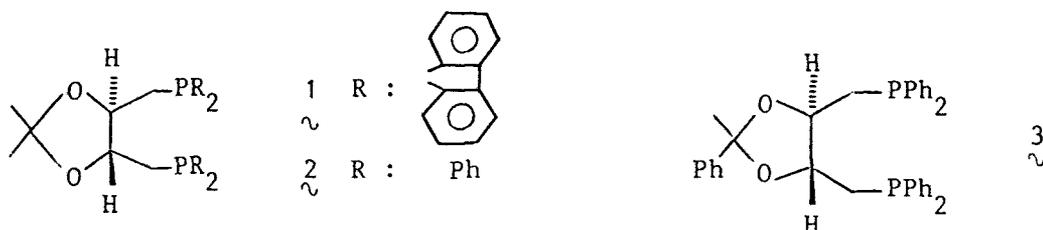
Les conformations ainsi obtenues possèdent une structure hélicoïdale chirale ⁽⁷⁹⁾ qui déterminerait l'énantiosélectivité. En effet les études par R.X. des complexes $[Rh L_2(S_x)]^+ X^-$ étendue à divers coordinats tel que la DIOP, la DIPAMP et la CHIRAPHOS permettent de constater que les cycles formés avec le métal adoptent de manière préférentielle des conformations de type enveloppe λ ou δ chirales en raison de l'arrangement spatial des noyaux phényles



Par ailleurs, il a pu être établi, d'une manière assez générale une corrélation entre ces formes structurales et la configuration du produit de réduction. ⁽⁵⁹⁾ Les formes δ et λ conduisent respectivement aux α -aminoacides de configuration R et S.

La diphosphine **1** conduit à la réduction de l'acide α -acétamidocinnamique en N-acétylphénylalanine $PhCH_2CH(NHAc)COOH$ de configuration (S) (ee : 28%) alors que son analogue (+) DIOP **2** conduit à la configuration R (ee : 81%) cette inversion de configuration et la baisse de l'énantiosélectivité s'explique par le fait que les phényles sont rendus coplanaires dans la structure **1** (20).

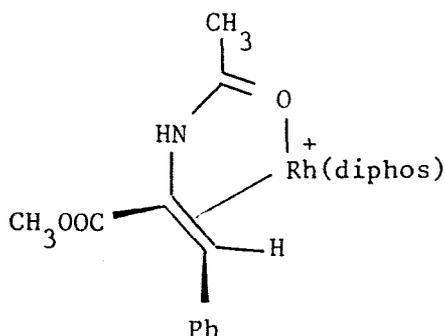
Par contre, le changement des groupements cétales diphosphines 2 et 3 n'apporte pas de modifications sensibles à la stéréosélectivité de la réduction asymétrique car ils ne perturbent pas l'environnement stérique au voisinage du centre de coordination.



2.5 : INFLUENCE DE LA NATURE DU SUBSTRAT

Les ligands cités précédemment sont généralement performant pour les oléfines comportant un ou deux groupements polaires (NHCOCH₃, COOH, ...). Ceci a pu être expliqué par HALPERN⁽⁸⁶⁾ qui a étudié par R.X. le complexe Rh-diphos et le substrat Z- α -acétamidocinnamate de méthyle.

Cet auteur a mis en évidence la coordination supplémentaire du groupement -NHCOR par le biais de l'atome d'oxygène qui entraîne une plus grande rigidité du système.

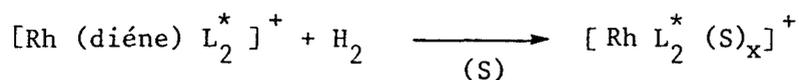


III - MECANISME DE L'INDUCTION ASYMETRIQUE

Les travaux rapportés précédemment ont permis de préciser les facteurs stériques et électroniques relatifs au substrat, au catalyseur et au milieu réactionnel qui déterminent la voie stéréochimique adoptée au cours de la réduction. Ces approches ont essentiellement permis l'optimisation des différents systèmes tant sur le plan de l'activité que sur celui de l'énantiosélectivité.

Cependant, le mécanisme du transfert d'asymétrie n'a pu être totalement élucidé, en raison de la complexité du cycle catalytique et du comportement très particulier des différentes entités $[\text{Rh-L}_2^*]$. Les études spectroscopiques (59-69) (RX ; RMN H, ^{13}C et ^{31}P) de certains intermédiaires qui ont pu être isolés ou caractérisés, ont néanmoins permis de préciser les points suivants :

- Avec les diphosphines (1,2) ou (1,4), l'entité catalytique est une espèce solvatée obtenue par déplacement de l'oléfine coordonnée au complexe pré-curseur



- La coordination du substrat conduit à deux complexes diastéréoisomères en équilibre d'interconversion qui évoluent pour donner les produits de réduction selon la figure (1).

Selon les entités qui ont été envisagées avec les dérivés de l'acide acétamidocinnamique, une seule forme diastéréoisomère est détectée (CHIRAPHOS, DIOP, BPPM). Avec la DIPAMP toutefois, les deux sont présentes dans un rapport 1/11 (67). D'autres substrats permettent de déceler des proportions variables (62).

- Avec le système ionique formé au départ du complexe $[\text{Rh-CHIRAPHOS}(\text{S})_x]^+$ et de l'acétamidocinnamate d'éthyle, la coordination de l'oléfine se fait par la face re et non si (schéma II) comme le montre l'étude par R.X.

L'addition de l'hydrogène par cette face devrait conduire au produit de configuration S. En fait ce coordinaat conduit à la configuration inverse, R (61).

Le rapprochement des deux derniers points ont conduit HALPERN à suggérer que si, l'étape initiale de coordination de l'oléfine prochirale par l'une ou l'autre des faces énantiotopes ne détermine pas le rendement optique, le stade irréversible de l'addition oxydante de l'hydrogène, qui serait l'étape cinétique, imposerait l'énantiosélectivité des entités catalytiques : la forme minoritaire, plus réactive que l'espèce diastéréoisomère majoritaire, conduit à la configuration prépondérante par déplacement de l'équilibre initial (fig. 1)

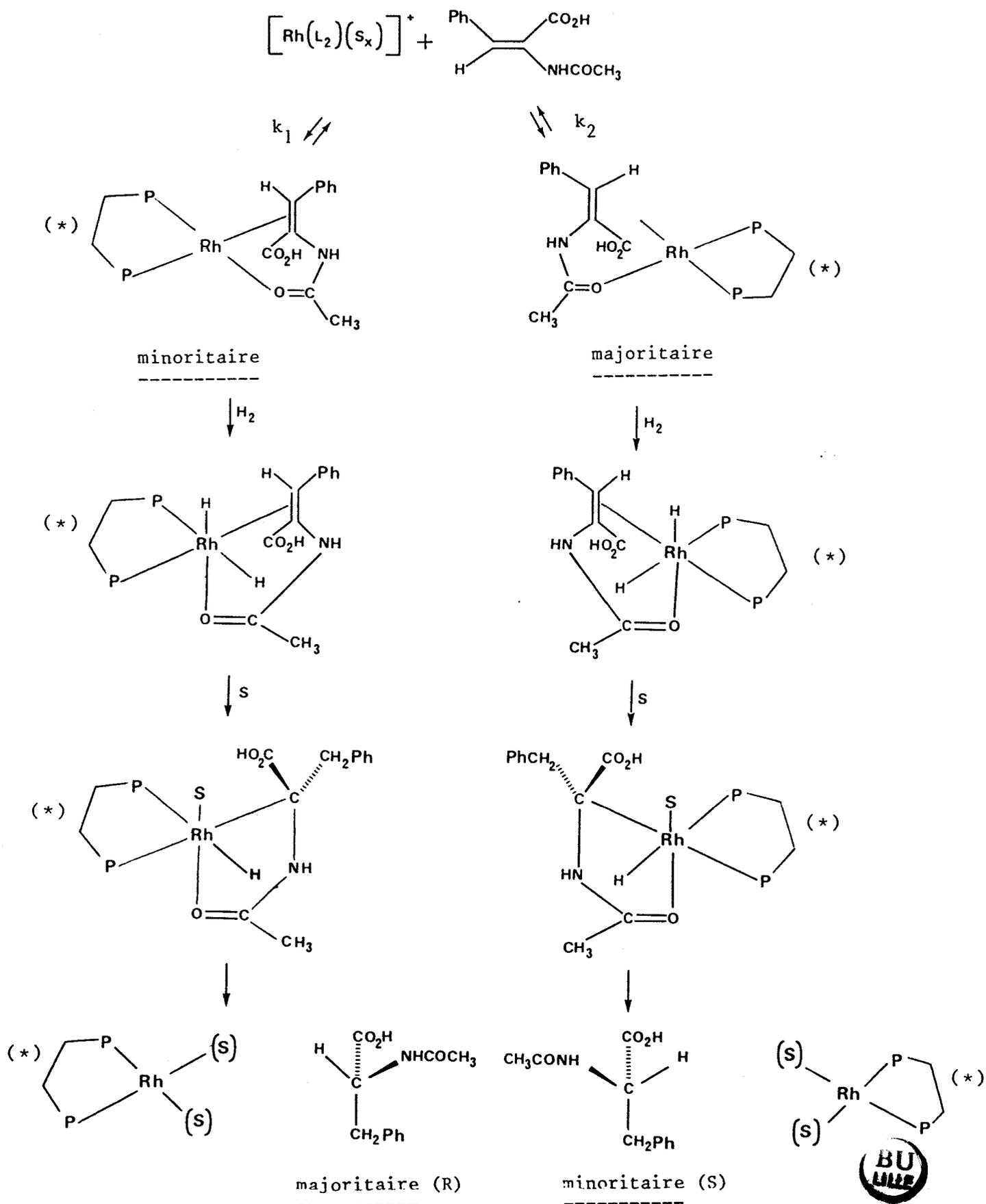


Figure 1 : Mécanisme de la réduction asymétrique de l'acide acétamidocinnamique

IV - CONCLUSION

Les travaux relatifs à l'hydrogénation asymétrique d'oléfines prochirales catalysée par des complexes à base de rhodium ont visé une meilleure compréhension du mécanisme de transfert d'asymétrie mais aussi la synthèse de produits à intérêt biologique susceptible d'applications industrielles.

Etant donné les performances obtenues à ce jour (Tableau I et II), une nouvelle recherche dans ce domaine devrait avoir pour but :

- l'extension de ces études à d'autres complexes de métaux de transition (Ru, Ir, ...) et la possibilité d'obtenir des excès énantiomériques similaires pour des rapports substrat/catalyseur très élevés (> 5000).

- La découverte d'autres coordinats aussi performants, mais d'accès beaucoup plus facile.

- L'élucidation du mécanisme intime de l'induction d'asymétrie.

2.1 - REACTIFS ET SOLVANTS

2.1.1. Solvants

Après déperoxydation par passage sur alumine WOELM superactivée, les solvants tels que le benzène sont distillés sur sodium et conservés sous azote.

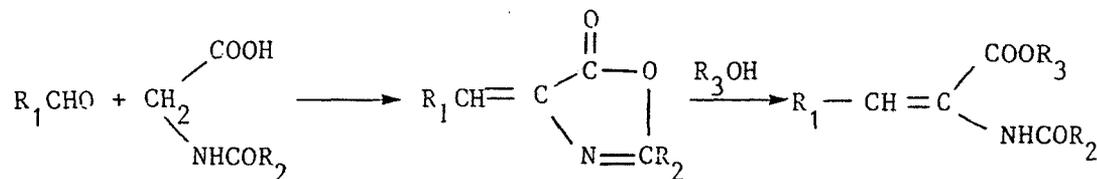
Les alcools anhydres sont préparés par distillation magnésienne à partir d'un produit MERCK à 99%.

Le THF est distillé sur LiAlH_4 avant usage.

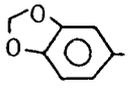
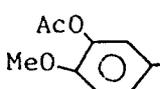
2.1.2. Substrats

Les acides acétamidocarboxyliques tel que le cinnamique et l'acrylique d'origine commerciale (ALDRICH et FLUKA) sont employés sans purification particulière.

Les autres dehydroaminoacides sont synthétisés par la méthode d'ERLENMEYER avec un dérivé de la glycine et de l'aldéhyde correspondant :⁽⁷⁾



Les différents substrats qui ont été préparés sont consignés dans le tableau suivant :

R_1	R_2	R_3	substrat
Ph	CH_3	CH_3	acétamidocinnamate de méthyle
H	CH_3	CH_3	acétamido acrylate de méthyle
Ph	Ph	H	benzamidocinnamate de méthyle
	CH_3	H	acide (3,4-méthylène dioxyphe-nyl) acétamidocinnamique
	CH_3	H	acide (4-acetoxy-3-méthoxyphé-nyl) acétamidocinnamique

2.1.3 : Coordinats Chiraux

Les (+) et (-) DIOP ont été fournis par Strem Chemicals ; les autres coordinats issus d' α -aminoalcools ont toujours fait l'objet de synthèses spécifiques (Chp. I).

2.2 - COMPLEXES CATALYTIQUES A BASE DE RHODIUM

Les précurseurs catalytiques sont synthétisés sous atmosphère inerte. Les complexes mis en oeuvre dans les réactions de réductions asymétriques sont de deux types, préparés à partir de précurseurs rhodiés de valence (I).

- Covalents, générés "in situ" au départ de tétraéthylène dichlorodirhodium $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$, l'oléfine étant déplacé par un ligand phosphoré.

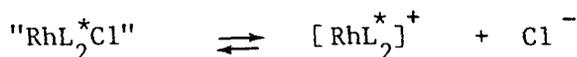
- ionique, de type perchlorate, préparé à partir de diène acétylacéto-nate de rhodium ou de complexe de type Cramer. ⁽⁴⁴⁾

2.2.1 : Synthèse à partir du complexe de CRAMER

Avec les coordinats AMPP (Chp.I) les entités actives sont obtenus dans le milieu réactionnel par déplacement de l'oléfine sur le complexe de CRAMER. ⁽⁴⁴⁾ Ce dernier est synthétisé par action de l'éthylène sur $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ réduit en solution éthanolique. ⁽⁴³⁾



Lorsque cette dernière réaction est effectuée dans des solvants polaires un équilibre de dissociation peut ne plus prendre place. ⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾



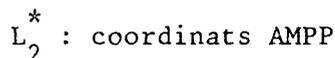
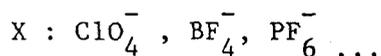
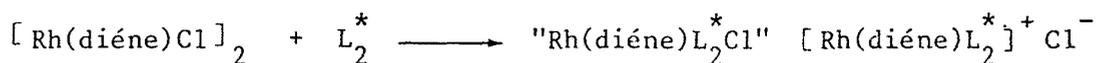
2.2.2 : Synthèse des complexes ioniques

Ces complexes du rhodium (I) proviennent de précurseurs préparés à partir de $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ tel que $[\text{Rh}(\text{diéne})\text{Cl}]_2$ ou $\text{Rh}(\text{diéne})(\text{Acac})$

- synthèse au départ de $[\text{Rh}(\text{diéne})\text{Cl}]_2$

Les complexes $[\text{Rh}(\text{diéne})\text{Cl}]_2$ 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.

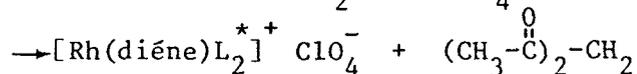
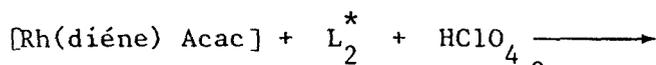
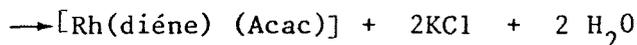
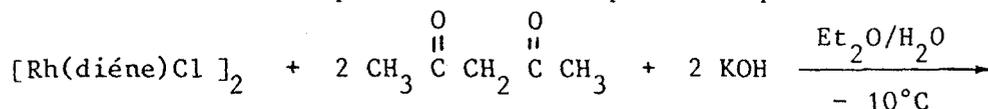
L'ajout en quantité stœchiométrique de sel d'argent permet de déplacer totalement l'équilibre en faveur de l'espèce rhodiée cationique avec précipitation de chlorure d'argent.



- synthèse au départ du diéne acétylacétonate de rhodium

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) : $\text{Rh}(\text{diéne})(\text{Acac})$.

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



L'action de l'hydrogène permet ensuite d'éliminer le diéne et de faire apparaître l'espèce active $[\text{RhL}_2(\text{S})_x]^+ \text{ClO}_4^-$.

2.2.3 : Caractérisation des complexes ioniques

Les complexes cationiques à base de rhodium chélatés par les différents ligands aminophosphine-phosphinites issus d' α -aminoalcools optiquement actifs ont été isolés et caractérisés par RMN ^{31}P 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 (I).

Le spectre correspondant à l'un des complexes analysés (figure 2) du type $[\text{Rh}(\text{diène})\text{L}_2^*]^+\text{ClO}_4^-$; diène : cyclooctadiène (1-5) ; L_2^* : ProNOP présente comme tous les autres huit pics correspondant à deux doublets dédoublés caractéristiques des couplages "Rh-P" et "P-P".

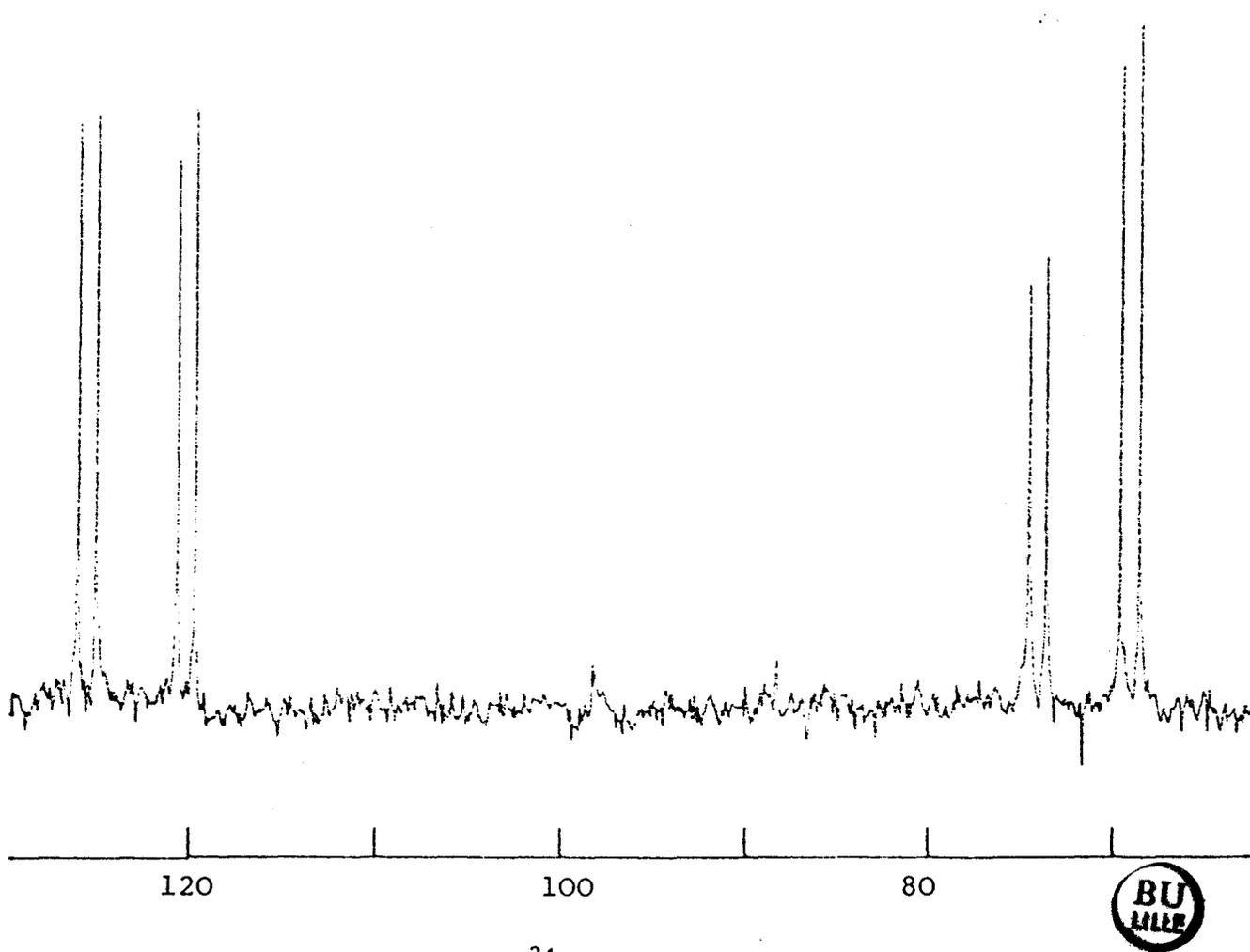
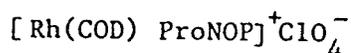


Fig. 2 : Spectre de RMN ^{31}P du complexe cationique



Le signal du phosphore du groupement aminophosphine est situé à champ plus élevé que celui portant l'atome d'oxygène.

2.2.3 : Caractérisation des complexes ioniques

Les complexes cationiques à base de rhodium chélatés par les différents ligands aminophosphine-phosphinites issus d' α - aminoalcools optiquement actifs ont été isolés et caractérisés par RMN ^{31}P 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 (I).

Le spectre correspondant à l'un des complexes analysés (figure 2) du type $[\text{Rh}(\text{diène})\text{L}_2^*]^+\text{ClO}_4^-$; diène : cyclooctadiène (1-5) ; L_2^* : ProNOP présente comme tous les autres huit pics correspondant à deux doublets dédoublés caractéristiques des couplages "Rh-P" et "P-P".

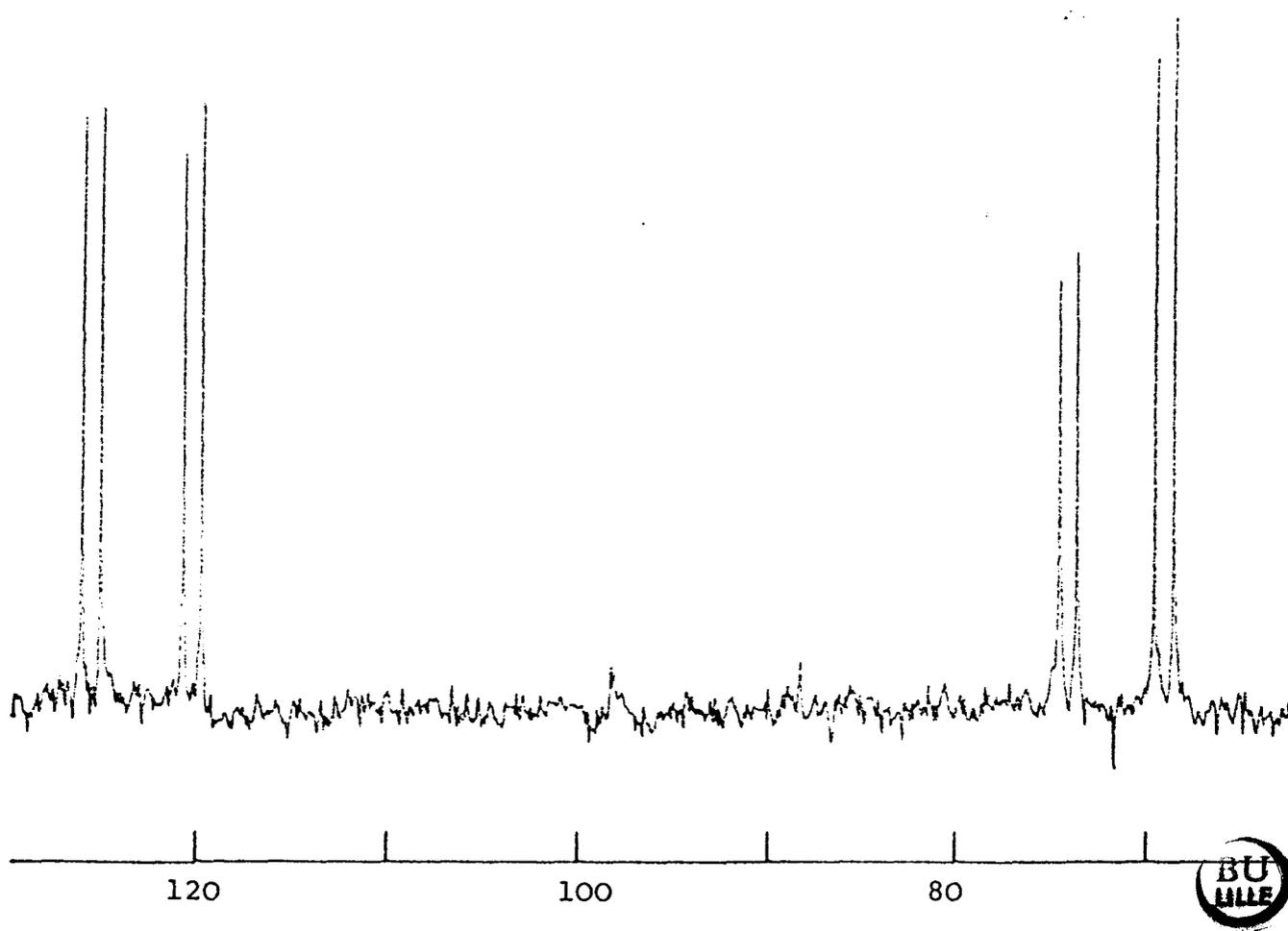
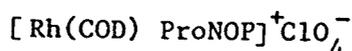


Fig. 2 : Spectre de RMN ^{31}P du complexe cationique



Le signal du phosphore du groupement aminophosphine est situé à champ plus élevé que celui portant l'atome d'oxygène.

TABLEAU I : COMPLEXES IONIQUES DU TYPE [Rh(diéne) L₂*] ⁺ ClO₄⁻ ; RMN ³¹P

Ligand	P ₁ (ppm)	P ₂ (ppm)	J _{P₁-P₂} (Hz)	J _{P₁-Rh}	J _{P₂-Rh}
AlaNOP	119,5	87,3	27,5	171,3	159,5
AlaNOP	119	86,4	25,7	171,9	159,8
ValNOP	119,5	88,8	25,6	171,3	161,4
LeuNOP	118,8	87,8	25,6	171,3	159,5
IleuNOP	116,8	86,5	27,6	171,3	161,5
GlyNOP	122	83,5	27,6	169,3	157,5
PheNOP	116,7	88,5	23,6	171,3	159,5
L-EPHOS	122,4	95,3	21,6	169,3	161,4
D-EPHOS	120,9	90,8	25,6	171,3	161,4
ProNOP	122,8	71,5	31,5	171,3	159
E-ProNOP	110,4	96,4	17,7	171,3	167,3
EE-ProNOP	110,5	96,8	19,7	169,3	167,3
i-Pr-ProNOP	156,6	94,1	15,7	165,4	159,4



2.3. : Déroulement d'une réduction

Toutes les charges de réacteur sont effectuées sous atmosphère inerte.

2.3.1. Hydrogénation sous pression atmosphérique

Nous avons utilisé une cellule classique d'hydrogénation sous pression atmosphérique

Appareillage

Le réacteur, agité magnétiquement, est relié à une burette graduée contenant de l'hydrogène par l'intermédiaire d'un tube contenant du tamis moléculaire.

Pour assurer les purges l'ensemble est mis en communication avec une rampe à vide.

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

Catalyse par des entités issues de complexes ioniques

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

Parallèlement, l'oléfine est introduite dans le réacteur thermostaté à 20°C qui est purgé plusieurs fois par l'hydrogène ; le solvant est alors injecté sous courant d'hydrogène 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.

Catalyse par des entités générées "in situ"

L'entité active est préparée "in situ" dans un tube de schlenck sous azote selon le protocole ci-après :

- 1) dissolution du complexe de CRAMER (0,1 mmole) dans 10 cc de solvant
- 2) addition de ligand (0,2 mmole) en solution dans 10 cc de solvant 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 dissout dans 40 cc 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.

2.3.2. Hydrogénation asymétrique sous pression

Appareillage

L'autoclave de 100 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 aussi les purges. Une dernière rend possible l'introduction des réactifs (catalyseur, solvant, substrat).

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 est déclenchée et la réaction est contrôlée par mesure de la pression.

2.3.3. Traitement du milieu réactionnel

En fin de réaction, le produit de la réduction est récupéré comme suit

A l'aide d'un évaporateur rotatif on chasse d'abord le solvant. Dans le cas de la N-acétylalanine et phénylalanine la dissolution du résidu obtenu dans de l'eau chaude suivie d'une filtration, permet de séparer le catalyseur insoluble de l'acide aminé N-acétylé.

Pour les différents autres substrats, l'extrait sec est repris dans

20 cc de solution de NaOH (10%) ; après filtration des complexes rhodiés insoluble, la solution aqueuse est acidifiée et est extraite à l'éther. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et le produit de réduction asymétrique est obtenu après évaporation du solvant.

2.4 : Rappel sur l'asymétrie

Un énantiomère est une molécule non superposable à son image spéculaire par translation ou rotation simple, mais coïncidant avec elle par une opération de deuxième espèce (réflexions sur un plan, inversions par rapport à un point ou réflexions rotatives).

Les différentes structures présentant des formes énantiomères sont celles présentant la chiralité centrale, axiale, planaire et hélicoïdale.

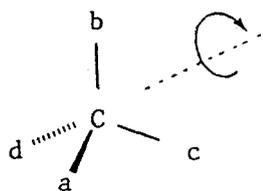
L'origine la plus courant de la chiralité est la présence dans la molécule d'un carbone asymétrique C^* .

Configuration R et S

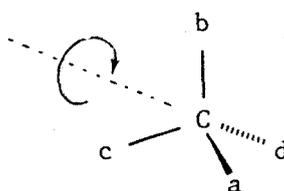
La règle de CAHN, INGOLD et PRELOG permet de déterminer la configuration absolue des différents groupements autour d'un carbone asymétrique. Les différents substituants sont classés dans un ordre de priorité a, b, c et d en fonction des trois critères suivants :

- nature de l'atome lié au carbone asymétrique : les atomes de numéro atomique le plus élevé 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 $C \rightarrow d$ de façon à voir d'abord le carbone, voit la séquence des substituants a, b et c, tous plus lourds que d, dans le sens des aiguilles d'une montre, la molécule possède la configuration R. Dans le cas inverse, la configuration est S.

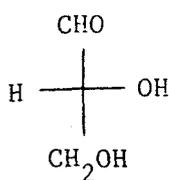


configuration R

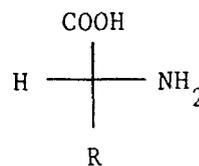


configuration S

Le système de désignation D et L, moins générale, correspondant respectivement aux formes R et S, n'est employé que pour les composés naturels (acides aminés, sucres, etc...) et ne prend en considération que l'un des centres de chiralité, le carbone asymétrique le plus bas dans la représentation de FISCHER pour les axes ou celui portant les fonctions carboxyliques et aminés pour les α -aminoacides. Les configurations sont attribuées par rapport à celle de l'aldéhyde glycérique.

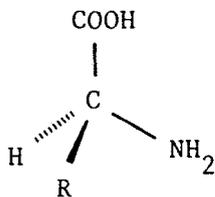


Aldéhyde D (+) glycérique

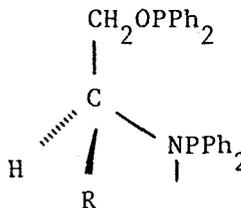


D α -aminoacide

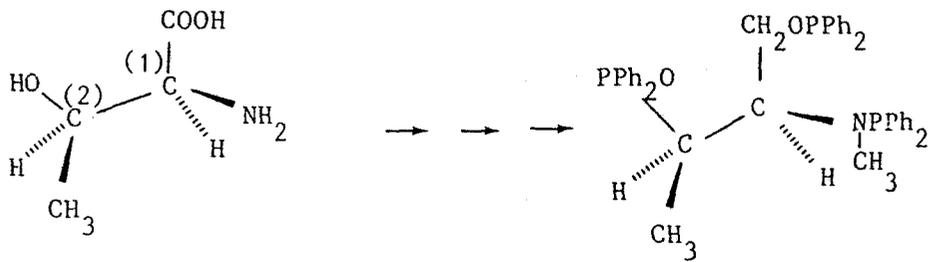
Une série de transformation chimique peut conduire à une modification de la priorité des groupements et par suite de la configuration. Ainsi pour les différentes aminophosphinephosphinites synthétisées (chpt. I) si la configuration reste identique à celle du précurseur sauf dans le cas de la thréonine.



(S) α -aminoacide



(S) AMPP



(1S, 2R) Thréonine

(1R, 2R) ThreonOP

Excès énantiomérique

Différents techniques sont utilisées pour la détermination de l'excès énantiomérique

$$ee = \frac{R - S}{R + S}$$

- La chromatographie, en phase gazeuse ou liquide ; le support chiral généralement permet de séparer un mélange d'énantiomère. L'intégration des surfaces de pics et leur rapport permet d'accéder à l'excès énantiomérique.

- La RMN (^{19}F , ^1H) combinée à l'utilisation des sels de lanthanides chiraux est de plus en plus souvent utilisée mais ne peut être retenue dans tous les cas en raison de la nécessité de la présence de groupes fonctionnels et de la priorité préférentielle des différentes fonctions.

- Le pouvoir rotatoire, mesuré par polarimétrie, reste la technique la plus simple et la plus générale pour accéder à l'enrichissement énantiomérique.

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 levogyre (l) ou (-) dans le cas inverse. Le mélange équimolaire de deux énantiomères forme un racémique optiquement inactif (dl) ou (+-). La mesure du pouvoir rotatoire permet de définir la pureté optique (PO) et d'en déduire les proportions relatives de chaque énantiomère.

$$PO (\%) : \frac{[\alpha]_D^T}{[\alpha]_0} \times 100$$

Détermination des puretés optiques.

Le produit de réduction asymétrique est isolé du milieu réactionnel et le pouvoir rotatoire est mesuré en solution sur un polarimètre PERKIN ELMER 141, dans une cuve de 10cm de longueur traversée par une lumière de longueur d'onde = 588,995nm (raie D du sodium).

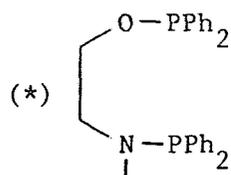
$$[\alpha]_{D}^{T} = [\alpha]_{D}^{T} \cdot l \cdot C \quad \rightarrow \quad [\alpha]_{D}^{T} = \frac{[\alpha]_{D}^{T} l u}{1 \text{ (dm)} \cdot C \text{ (g/cm}^3\text{)}}$$

III. ETUDE DES DIFFERENTS PARAMETRES REACTIONNELS

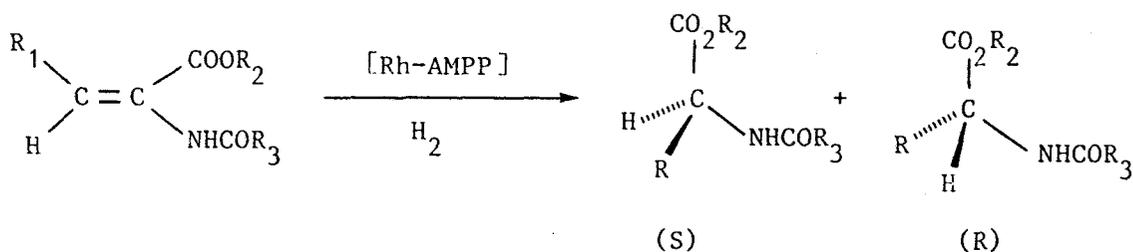
De l'ensemble des travaux antérieurs relatifs à la réduction asymétrique catalysée en phase homogène d'oléfines prochirales précurseurs d' α -aminoacides, il ressort une influence importante des conditions opératoires (nature du solvant, température, pression, rapport substrat/Rh, ajout d'additifs, etc...).

D'autre part la nature du substrat et la structure du coordinat (phosphine, phosphinite, aminophosphine) conditionne l'obtention prépondérante de l'une ou l'autre des configurations et le degré d'énantiosélectivité.

Compte tenu de cela, nous avons entrepris dans un premier stade de déterminer ou de préciser le rôle des divers paramètres susceptibles d'intervenir au niveau de la formation des espèces actives et du transfert d'asymétrie sur le substrat avec les chélates AMPP.

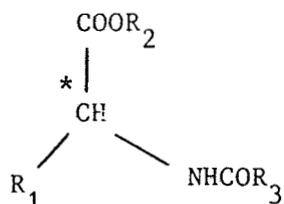


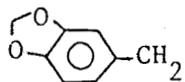
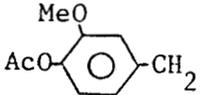
L'étude de l'hydrogénation asymétrique a été réalisée avec différents substrats, en particulier les acides acétamidoacryliques et cinnamiques.



Les excès énantiomériques sont calculés par rapport aux pouvoirs rotatoires spécifiques des dérivés d'acides aminés énantiomériquement purs (Tableau II).

TABLEAU II : POUVOIRS ROTATOIRES SPECIFIQUES DES DERIVES D' α -AMINOACIDES (72,80)



R ₁	R ₂	R ₃	configuration	[α] _D ^T
CH ₃	H	CH ₃	S	- 66,5 (c:2 ; H ₂ O)
CH ₃	CH ₃	H	S	- 91,7 (c:2 ; H ₂ O)
PhCH ₂	H	CH ₃	S	+ 46 (c:1 ; EtOH)
PhCH ₂	CH ₃	CH ₃	S	+ 21,4 (c:1,9;CH ₃ OH)
PhCH ₂	H	Ph	S	- 40,3 (c:1;CH ₃ OH)
	H	CH ₃	S	+ 53,4 (c:1,8;C ₂ H ₅ OH)
	H	CH ₃	S	+ 40,7 (c:1;CH ₃ OH)

3.1. EFFET DE SOLVANT

3.1.1. : Résultats

- Réduction asymétrique catalysée par "Rh-(+) DIOP Cl"

L'entité catalytique est générée à partir de $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ et d'une quantité stœchiométrique de ligand dans le milieu réactionnel.

Les coordinats AMPP forment avec le rhodium une structure cyclique à sept chaînons comme le ligand DIOP⁽⁷⁾, ce qui justifie le choix de ce dernier pour cette étude préliminaire (Tableau III).

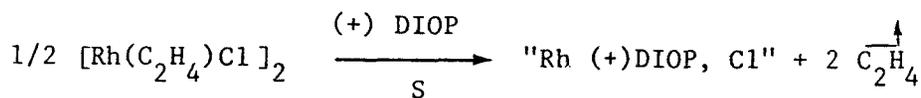
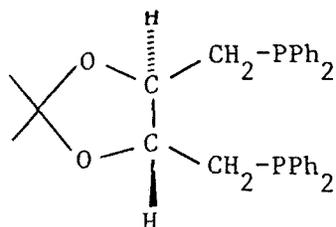


Tableau III : Hydrogénation de l'acide acétamidoacrylique catalysée par des espèces du type "Rh (DIOP), Cl"

solvant mixte C_6H_6 - $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	2/1	1/1	1/2	1/3	(*)
V_D ($\text{cm}^3 \text{H}_2/\text{mn}$)	12,15	11	12,6	10	17,6
20 [α] _D	- 58,7	-57,7	-55,6	-53,6	-49,8
e.e (%)	87,9	86,7	83,6	80,6	74,8

Conditions expérimentales : $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)\text{Cl}]_2$: 0,1 nmole (1,66 mM) ; (+) DIOP : 0,2 nmole (3,32mM) ; substrat : 10^{-2} mole (0,166M) ; solvant : 60 ml ; $P \sim 1$ Atm., T : 20°C, (*) Ethanol 95%.

Avec la (+) DIOP, le produit saturé est synthétisé avec des rendements chimiques quasi quantitatifs. Il apparaît au travers des excès énantiomériques obtenus avec différents rapports éthanol-benzène, une variation peu marquée sauf dans le cas de la réduction dans l'éthanol à 95% où l'on observe une augmentation rapide de la vitesse de réduction.

- Réduction asymétrique catalysée par "Rh (EPHOS), Cl"

Bien que la variation de la polarité du milieu réactionnel n'entraîne pas une évolution notable lors de l'hydrogénation de l'acide acétamido acrylique 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 IV)

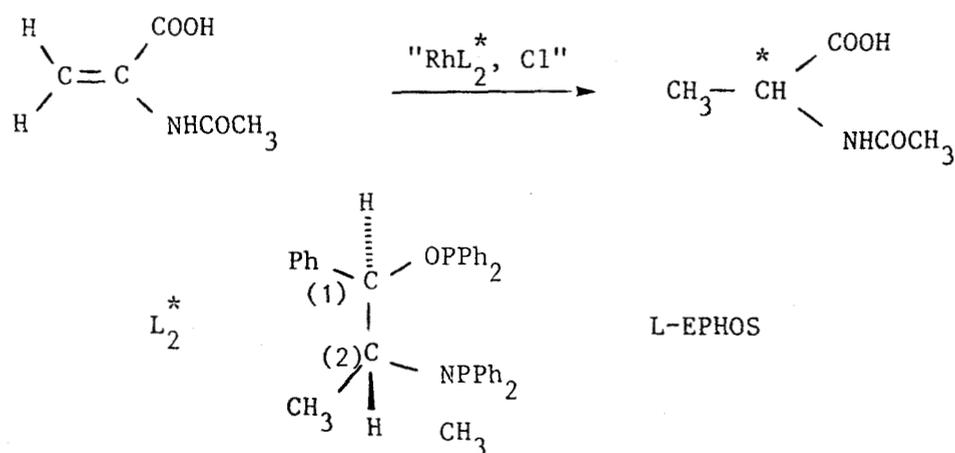


Tableau IV : Hydrogénation de l'acide acétamidoacrylique catalysée par des espèces "Rh(L-EPHOS), Cl"

solvant mixte C ₆ H ₆ -EtOH (V/V : %)	1/0	2/1	1/1	1/2	1/3	0/1
$\frac{V_0}{30}$ (cm ³ H ₂ /mn)	0	1,05	2	2,15	3	7,5
ee (%)	-	21,8	35,7	42,5	43	44,2

Conditions expérimentales : [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ : 0,1 nmole ; L-EPHOS : 0,2 nmole
substrat/Rh : 50 ; T : 20°C ; P ~ 1 Atm ; solvant : 60 cm³

Les résultats obtenus lors de la réduction dans différents milieux (C_2H_5OH/C_6H_6) laissent apparaître un net effet de la polarité du solvant sur le rendement optique et la vitesse de réduction. La N-acétylalanine est obtenue de manière quantitative avec la configuration R prépondérante.

Réduction asymétrique catalysée par [Rh-ProNOP]

En vue d'optimiser l'influence bénéfique de la polarité du milieu une étude analogue a été reprise dans les milieux mixtes éthanol- H_2O avec des systèmes issus de complexes ioniques $[Rh(COD) L_2^*]ClO_4^-$. Le ligand est dans ce cas la ProNOP (Tableau V).

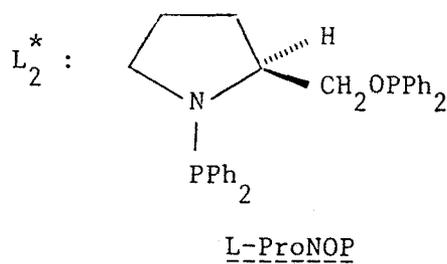


Tableau V : Hydrogénation de l'acide acétamidoacrylique catalysée par des espèces ioniques [Rh-ProNOP]

solvant mixte EtOH/ H_2O (V/V : %)	95	85	75	65	55
V_0 ($cm^3 H_2/mn$)	18,5	8,8	9,4	7,7	9,6
$[\alpha]_D^{25}$	-46,3	-36,9	-34,2	-32,6	- 32,1
e e (%)	69,7	55,4	51,4	49	48

Conditions expérimentales : $[Rh(COD)L_2^*]^+ ClO_4^-$: 10^{-5} moles ; substrat/Rh : 200
solvant : 60ml ; T : 20°C ; P ~ 1Atm.

Une forte évolution de la polarité du milieu conduit à une baisse de l'énantiosélectivité. Par ailleurs la vitesse initiale de réduction diminue rapidement. C'est vraisemblablement la conséquence de l'insolubilisation du catalyseur dans ces milieux qui devient totale pour des rapports supérieurs à 55%.

La réduction de l'acide acétamidocinnamique a été réalisée dans différents solvants avec le même complexe cationique $[\text{Rh}(\text{COD})\text{ProNOP}]^+ \text{ClO}_4^-$ (Tableau VI).

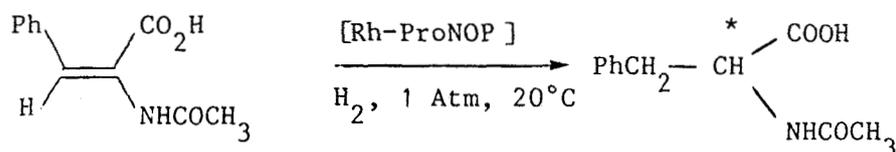


Tableau VI : Hydrogénation de l'acide acétamidocinnamique catalysé par des espèces ioniques ⁽²⁾.

solvant	V_o (cm ³ H ₂ /mn) ^(a)	e e (%)	configuration
Ethanol	40	86,5	S
THF	11	74,3	S
Dioxanne	10	74	S
Ethanol/Benzène (V/V : 2/1)	18	78	S

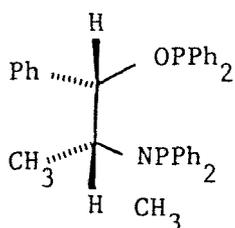
Conditions expérimentales : $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2^*]^+ \text{ClO}_4^- : 10^{-5}$ mole ; substrat /Rh : 200 ; solvant : 60 ml ; T : 20°C ; P ~ 1 Atm.

(a) Le complexe catalytique est prétraité par l'hydrogène (15mn)

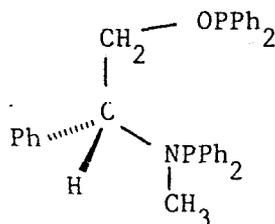
Les meilleurs performances, tant sur le plan de la vitesse de réduction

que sur celui de l'énantiosélectivité, sont réalisés dans l'éthanol absolu ; les milieux polaires aprotiques (THF, Dioxanne) conduisent à des résultats plus faibles.

Récemment, PRACEJUS et Coll. (78) ont obtenu des résultats différents avec les coordinats L-EPHOS(a) et (R) GlyNOP(b). Dans ce cas les meilleurs résultats sont obtenus dans le benzène et le dioxanne. (Tableau VII).



L-EPHOS (a)



(R) GlyNOP (b)

Tableau VII : Hydrogénation de précurseurs d' α -aminoacides $\text{PhCH}=\text{C}(\text{NHCOCH}_3)\text{CO}_2\text{R}$ par des espèces $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2^*]^+ \text{BF}_4^-$ (78)

ligand	solvant	e e % (Conf.)	
		R : H	R : CH ₃
EPHOS (1R, 2S)	CH ₃ OH	12(R)	12(R)
	Dioxanne	80(R)	75(R)
	benzène	—	82(R)
GlyNOP (R)	CH ₃ OH	0,5(S)	6(R)
	Dioxanne	24(R)	14(R)

Conditions expérimentales : $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2^*]^+ \text{BF}_4^-$ (1 mole %) ; P ~ 1 Atm. ; T : 25°C

3.1.2. : DISCUSSION

De l'ensembles des résultats obtenus avec les systèmes [Rh-EPHOS] générés "in situ" et [Rh-ProNOP] issus de complexes ioniques lors de la réduction asymétrique des précurseurs de la N-acétylalanine et la N-acétylphénylalanine dans des solvants purs (Ethanol, benzène, THF, dioxanne) et mixtes (Ethanol-benzène, Ethanol-H₂O) il ressort les points suivants :

- Avec les substrats acryliques et cinnamiques, les meilleurs performances tant sur le plan cinétique que sur celui de l'énantiosélectivité sont obtenues dans les milieux polaires (Ethanol absolu et à 95%). On notera que si la vitesse de réduction peut varier de manière importante selon la composition du milieu (C₂H₅OH-H₂O), son influence est moins marquée sur l'induction asymétrique.

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

De telles entités sont vraisemblablement stabilisées par occupation des sites vacants du métal par des molécules de solvant lorsqu'il passe par les états critiques du cycle catalytique.

- Indépendamment de la composition du milieu réactionnel, la même configuration est induite par un coordinaat AMPP donné. La L-EPHOS conduit à la N-acétyl -(R)-alanine de manière prépondérante. Le coordinaat ProNOP induit la configuration des produits naturels (S).

3.2. INFLUENCE DE LA PRESSION

L'influence de la pression sur l'énantiosélectivité est variable selon la nature du coordinaat. En effet, dans les quelques cas où ce paramètre a été étudié, on observe avec les coordinaats DIOP, DIOXOP et BPPM qui forment avec le métal un cycle à sept ou huit chaînons une variation importante de l'enan-

tiosélectivité et une inversion de la configuration. Par contre avec le système [Rh-DIPAMP], structure à cinq chaînons de conformation plus rigide, la variation est beaucoup moins marquée.

3.2.1. Résultats

Une étude a été réalisée en utilisant un complexe ionique $[\text{Rh}(\text{COD})\text{ProNOP}]^+ \text{ClO}_4^-$. Elle a conduit aux résultats consignés dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Hydrogénation de l'acide acétamidoacrylique catalysée par les espèces $[\text{Rh}(\text{NBD})\text{ProNOP}]^+ \text{ClO}_4^-$.

P_{H_2} (Atm)	1	5	15	20
$V_o(\text{cm}^3 \text{H}_2/\text{mn})$	18,3	62,7	71,5	132,8
$[\alpha]_D^{25}$	-45,2	-37,2	-34,5	-29,3
ee (%)	67,9	55,9	51,8	44

Conditions expérimentales : $[\text{Rh}(\text{NBD})\text{ProNOP}]^+ \text{ClO}_4^- : 2 \cdot 10^{-4}$;
Substrat/Rh = 50 ; solvant : 60 cm^3 (EtOH 95%) ; T : 20°C

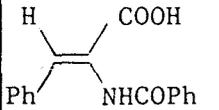
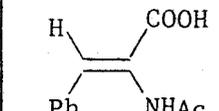
On observe une diminution des excès énantiomériques avec l'augmentation de la pression et une nette amélioration de l'activité catalytique. La même constatation a été faite lors de la réduction de l'acide acétamidocinnamique catalysée dans l'éthanol absolu par un complexe cationique $[\text{Rh}(\text{COD})\text{ProNOP}]^{(+)}$ la N- acétylphénylalanine de configuration S est obtenue avec des énantiosélectivités variables selon la pression ($P_{\text{H}_2} \sim 1 \text{ Atm}$, ee : 86,5 ; $P_{\text{H}_2} \sim 50 \text{ Atm}$, ee : 80%).

3.2.2. Discussion

Les variations des excès énantiomériques sont relativement faibles par rapport à celles observées avec des diphosphines (1-4) et (1-5). DESCOTES et

SINOUE (23) avec la DIOXOP et OJIMA (71) avec la DIOP, la DIPAMP et la BPPM (Chp. I, Tableaux 1 et 2) ont étudié l'influence de la pression dans la réaction de réduction de déhydroaminoacides ont observé une inversion de la configuration et une variation importante des excès énantiomériques (Tableau IX).

Tableau IX : Hydrogénation de précurseurs d' α -aminoacides catalysée par des systèmes $[Rh-L_2^*]$ (23,71)

substrat	ligand	1 Atm.	5 Atm	20 Atm	50 Atm	100 Atm
	DIOP (a)	55,2 (R)	8,4 (R)	0,5 (S)	4,9 (S)	
	DIOP		41,1 (R)	33,1 (R)	32,2 (R)	
	DIOXOP	0			16 (R)	
	BPPM	83,8 (R)	62,3 (R)	21,2 (R)	4,7 (S)	8,4 (S)
	BPPM (2)	93,3 (R)	83,5 (R)	78,7 (R)	66,2 (R)	64,2 (R)
	DIPAMP			63,6 (S)	29,9 (S)	
	DIOXOP	1 (S)	10 (R)	23 (R)	33 (R)	18 (R)
	BPPM	87,1 (R)		82,3 (R)		

(a) $NEt_3/Rh : 2$

L'interprétation de ce phénomène est assez délicate en raison de la complexité du mécanisme réactionnel. HALPERN suggère une modification de l'étape cinétique, qui déterminerait le degré d'énantiosélectivité et la configuration, sous l'influence de la pression (Fig. 1, p. 44).

Les deux entités diastéréoisomères formés au départ entre $[Rh-L_2^*]$ et l'oléfine, l'espèce majoritaire, et non plus l'espèce minoritaire comme se serait le cas à pression atmosphérique (k_1, k_2), conduirait alors au produit saturé de configuration inverse pour des pressions d'hydrogène élevées (61).

Par ailleurs, la compétition entre deux mécanismes compétitifs a été récemment proposée par SINOUE et Coll. (23) et OJIMA (71), pour rendre compte de l'évolution de la stéréosélectivité (schéma 1). Pour rendre compte des résultats, la voie dite "insaturée" pour laquelle l'oléfine est coordonnée préalablement à l'addition oxydante de l'hydrogène orienterait l'énantiosé-

Parallèlement à nos travaux KLABUNOVSKI et Coll. ont synthétisé le coordi-
nat PheNOP et EPHOS ; les complexes formés avec ces chélates ont été utilisées
pour une étude de l'évolution de l'énantiosélectivité en fonction de la tem-
pérature. Leurs résultats montre une variation importante des excès énantiomé-
riques (T : 5°C, ee : 95% (R) ; 20°C, ee : 54% (R) ; 50°C, ee : 36% (R) ;
solvant EtOH/C₆H₆ : 1/1)⁽⁸⁸⁾ lors de la synthèse de la N-acétylphénylalanine.

3.3.1. : Résultats

La réduction asymétrique à différentes températures a été étudiée avec
un complexe ionique avec le complexe [Rh-PrONOP] sur les acides acétamido-
acryliques et cinnamiques (Tableaux X et XI).

De l'ensemble des études de ce paramètre il ressort une influence mo-
dérée sur le degré de transfert de chiralité.

Tableau X : Hydrogénation de l'acide acétamidocinnamique catalysée
par des espèces [Rh(NBD)PrONOP]⁺ClO₄⁻.

T (°C)	20	10	-10	-20
V _o (cm ³ H ₂ /mn)	40	10	13	5
ee (%)	86,5	85,2	87,8	89,1

Conditions expérimentales : [Rh(NBD)ClO₄]⁺ClO₄⁻ : 10⁻⁵ mole ; substrat/Rh : 200 ;
solvant 60 ml (Ethanol absolu) ; P ~ 1 Atm.

Tableau XI : Hydrogénation de l'acide acétamidoacrylique catalysée par des
espèces [Rh(NBD)PrONOP]⁺ClO₄⁻.

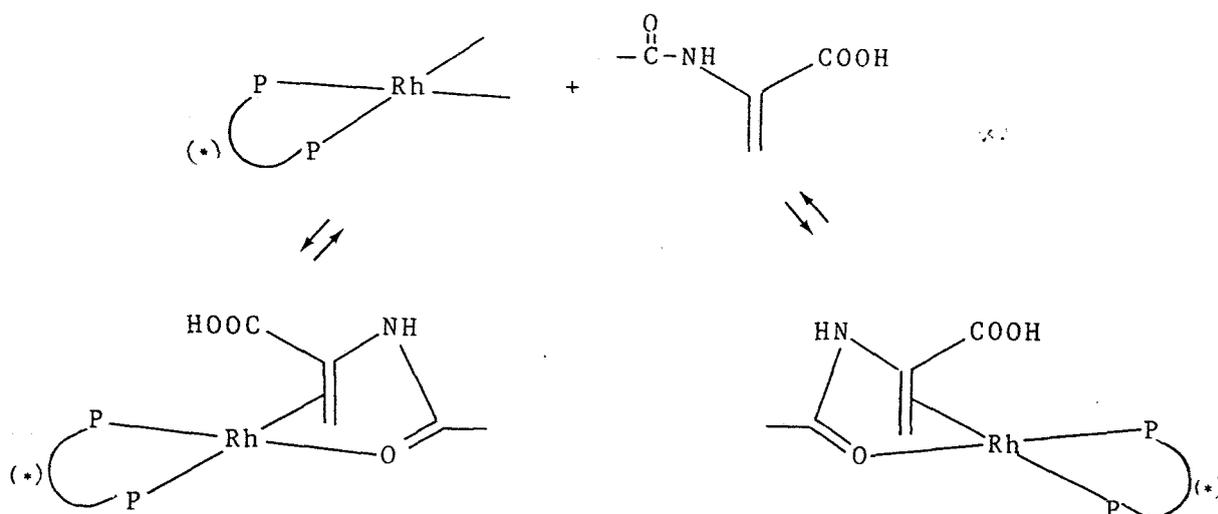
T (°C)	20	10	0	-10
V _o (cm ³ H ₂ /Mn)	26,3	22,2	12,5	9,2
ee (%)	67,9	65,2	65,7	58,9

Conditions expérimentales : [Rh(NBD)PrONOP]⁺ClO₄⁻ : 2.10⁻⁴ moles ;
substrat/Rh : 50 ; solvant : 60 cm³ (Ethanol 95%) ; P ~ 1 Atm.

3.3.2. Discussion

L'abaissement de la température pouvait être envisagée comme moyen permettant d'avoir préférentiellement les conformations les plus stables des complexes chiraux formé aux différentes étapes du cycle catalytique, et par suite une modification des équilibres entre les différentes formes diastéréoisomères.

Schéma : Interconversion par équilibre de dissociation entre les formes diastéréoisomères du complexe oléfinique



La variation de stabilité devrait logiquement avoir pour conséquence une réactivité différente et par suite une modification de la stéréosélectivité.

Avec le coordinaat ProNOP, 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 coordinaat ProNOP forme avec le rhodium un système bicyclique rigide et de conformation bloquée contrairement au cas de la PheNOP, coordinaat acyclique (88).

De même son pouvoir chélatant serait suffisamment important pour que le facteur température n'est guère d'influence sur les équilibres conformationnels et de dissociation.

On note d'autre part que ces faibles variations sont différentes selon la nature du substrat. On observe une légère baisse des excès énantiomériques avec l'acide acétamidoacrylique et une augmentation modérée lors de la synthèse de la N-acétylalanine en fonction de l'abaissement de la température.

3.4. : INFLUENCE D'AJOUT

Dans l'éthanol à 95% (60 ml), l'addition de triéthylamine ($\text{NEt}_3/\text{Rh} : 1,5$) ne modifie pratiquement pas la valeur des rendements optiques.

En effet, dans ces conditions, l'acide acétamidoacrylique (10^{-2} mole) se réduit quantitativement à 20°C sous pression normale d'hydrogène en présence de 0,2 mM de "Rh(EPHOS), Cl" en N-acétyl-(R)-alanine (ee : 41%). Dans les mêmes conditions, et en l'absence de base organique, l'excès énantiomérique est de 44% (Tableau IV). Cette influence est plus ou moins marquée selon la structure du coordinat comme le montre les travaux antérieurs (p.37).

3.5. : INFLUENCE DU RAPPORT L/Rh

3.5.1. Activité des complexes AMPP

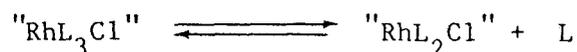
Dans nos études précédentes, l'utilisation des coordinats AMPP en réduction asymétrique par des complexes rhodiés permet d'obtenir de manière hautement énantiosélectivité les dérivés d' α -aminoacides.

Les vitesses de réduction sont dépendantes de la nature du substrat et de la polarité des solvants. L'activité observée avec les ligands AMPP, comparable à celle observée avec la DIOP, mène à penser que l'influence de la présence du groupe " P-N " prédomine sur l'effet négatif lié à celle du groupement phosphinite.

En effet, l'étude de la réduction d'oléfines simples catalysées par des complexes à base de rhodium, coordonnées par des dérivés du phosphore trivalent comportant des groupements alkoxy s'effectue avec une faible activité.

Ce comportement est lié au fait que les phosphites $\text{P}(\text{Ph})_x(\text{OR})_{3-x}$ ($x=1,2,3$) présentent un faible basicité et un fort pouvoir accepteur par rapport aux arylphosphines, ce qui rend les espèces catalytiques "RhL₂^{*}, Cl" ou [Rh-L₂^{*}] incapables d'activer l'hydrogène moléculaire.

Les alkylphosphines $P(Ph)_x(R)_{3-x}$ conduisent, par contre, à des complexes de type WILKINSON " RhL_3Cl " à partir desquels des entités dotés d'une bonne activité sont générées dans le milieu par un équilibre de dissociation :



Cependant, un excès de coordinat ($P/Rh > 2$) 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 stœchiométrie révèle un faible degré d'inhibition de la réaction pour les coordinats du type $P(Ph)_x(NR_2)_{3-x}$ en particulier la dipipéridinophénylphosphine en raison même de leur basicité et de leur faible pouvoir accepteur ⁽⁴³⁾.

3.5.2. Effet du Rapport L_2^*/Rh

Dans notre étude, nous avons donc entrepris d'examiner si l'adjonction d'un excès de ligand pouvait inhiber la réaction ou non et par suite son influence sur l'énantiosélectivité (Tableau XIII).

Parallèlement à ces travaux, une équipe de notre laboratoire a en effet pu montrer catalyser la réaction de codimérisation éthylène-cyclohexène par des systèmes à base de nickel avec un large excès d'un coordinat diaminodiphosphine chiral, les excès énantiomériques étant alors nettement améliorés (L_2^*/Ni : 1, ee : 34,5% ; L_2^*/Ni : 2, ee : 61,5%).

1 - Résultats

Tableau XIII : Hydrogénation de l'acide acétamidoacrylique catalysée par des espèces du type "Rh(L-EPHOS)Cl"

L_2^*/Rh	1	1,5	2	3	3,5	4
$V_o(\text{cm}^3/\text{H}_2)$	7,6	7,2	6,7	3,7	0	0
e.e. (%)	26,3	19,8	21,2	12,8	-	-

Conditions expérimentales : $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$: 0,1 mmole ;
 substrat /Rh : 50 ; solvant : 60 cm^3 (Ethanol 95%) ; P_{H_2} 1 Atm ;
 T : 20°C. L-EPHOS $[\alpha]_D^{20}$: + 46,5° (c=1, C_6H_6).

Une première observation concerne la variation importante du rendement optique en fonction de la pureté du coordinat : la L-EPHOS de rotation spécifique $[\alpha]_D^{20} = + 55$ (c=1, C_6H_6) permet d'atteindre des excès énantiomériques de 44,2% pour un rapport $L_2^*/Rh = 1$. Cette constatation relative à l'influence de trace d'impureté nous a amené à mettre au point une technique de purification par chromatographie en phase liquide (Chp. I).

Par ailleurs, on constate que la vitesse initiale d'hydrogénation chute considérablement avec l'ajout d'un excès de coordinat. Les meilleurs résultats sont obtenus pour les rapports $1 < L_2^*/Rh < 2$, au-delà, l'activité diminue pour s'annuler pour les rapports $L/Rh > 3,5$. L'excès énantiomérique maximum est enregistré pour le rapport stœchiométrique.

Une brève étude a été réalisée avec des complexes issus de précurseurs ioniques avec un coordinat ProNOP. Elle nous confirme les observations faites précédemment (Tableau XIV).

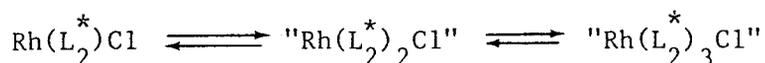
Tableau XIV : Hydrogénation de l'acide acétamidoacrylique catalysée par des espèces $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{ProNOP})_x] \text{ClO}_4^-$; (x = 1,2).

L_2^*/Rh	1	2
$V_o(\text{cm}^3/\text{H}_2/\text{mn})$	26,2	5,4
e e (%)	67,9	50,9

conditions expérimentales : $[\text{Rh}(\text{NBD})(L_2^*)_x] \text{ClO}_4^-$: 0,1 mmole ;
 substrat/Rh : 200 ; solvant : 60 ml (Ethanol 95%) ; T : 20°C ; P_{H_2} 1 Atm.

2. DISCUSSION

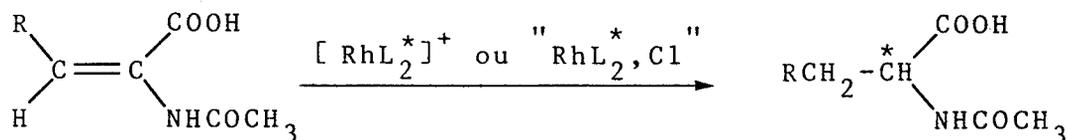
Le degré d'inhibition assez marqué peut être interprété par la faible dissociation des complexes (A') et (A'') qui se forment avec les ligands en excès par rapport à la stœchiométrie ($L_2^*/Rh = 1$) et qui ne possèdent pas d'activité hydrogénante. Plusieurs équilibres sont alors présents en solution ; le coordinat pouvant être coordonné par un des groupements, aminophosphine ou phosphinite.



CONCLUSION

Les différents paramètres intervenant dans la réaction d'hydrogénation asymétrique étudiés avec les coordinats ProNOP et EPHOS, conduisent à des effets plus ou moins marqués sur le plan de l'activité ainsi que sur celui de l'énantiosélectivité. Leurs influences peuvent être résumées comme suit :

- L'hydrogénation des acides acétamidoacryliques et cinnamiques catalysées par des entités générées "in-situ" ou issues de précurseurs ioniques permet d'accéder aux aminoacides de configuration (R) avec le ligand ProNOP. La L-EPHOS conduit quand à elle aux produits de configuration (S).



R : H acide acétamidoacrylique

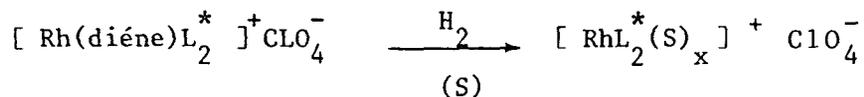
R : H N-acétylalanine

R : Ph acide acétamidocinnamique

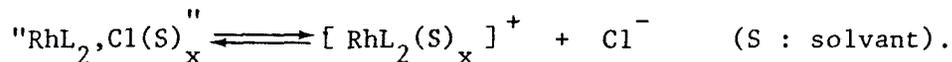
R : Ph N-acétylphénylalanine

- Une forte influence de la nature du solvant (polaire ou apolaire, protique ou aprotique). Il intervient à deux niveaux

. Par sa participation à la sphère de coordination du métal et la stabilisation du complexe ; en particulier le traitement par l'hydrogène du complexe précurseur conduit à une espèce solvatée



. D'autre part, pour les complexes générés "in-situ", un équilibre se forme dans le milieu entre formes ioniques et covalentes :



Il n'est donc pas étonnant d'observer des variations importantes des excès énantiomériques selon le solvant utilisé.

- La pression et la température, dans les domaines étudiés, n'ont pas un effet très marqué. Avec le coordinat ProNOP, le mécanisme réactionnel et par suite la voie stéréochimique sont peu modifiés par ces deux facteurs.

Cette étude préliminaire permet donc de dégager les conditions optimales parmi les différents paramètres qui se sont révélés avoir une influence sur le mécanisme de l'induction asymétrique.

Les performances des chélates aminophosphine phosphinites, étudiés dans la partie suivante, seront testées dans des milieux polaires tels que l'éthanol absolu, à la pression atmosphérique et à la température ambiante.

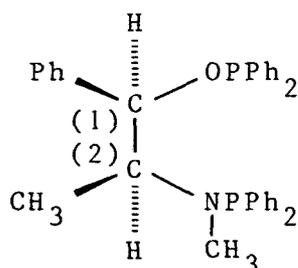
IV. HYDROGENATION ASYMETRIQUE CATALYSEE PAR Rh-AMPP

Les coordinats ProNOP et EPHOS qui ont été utilisés dans les différentes études précédentes se sont révélés performants en réduction asymétrique. La synthèse de coordinats du même type, a été envisagée par la suite à partir d' α -aminoacides naturels qui constituent une source abondante de produits chiraux ou à partir d' α -aminoalcools naturels (Chap. I).

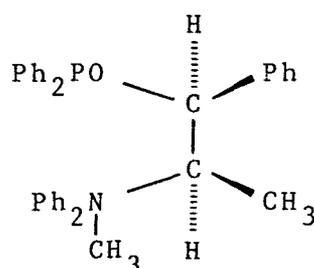
Leur variété de structure permettrait d'autre part une approche des facteurs stériques et/ou électronique intervenant lors du transfert de chiralité dans la réaction d'hydrogénation catalysée par les systèmes Rh-AMPP.

4.1 : Coordinats EPHOS

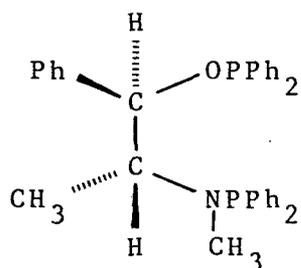
La L-EPHOS, dérivée de l'éphédrine a conduit à des excès énantiomériques intéressants . Nous avons envisagé d'examiner le comportement de ces isomères optiques, la D(-)EPHOS et le couple (-) EPHOS et (+) EPHOS dans le but d'examiner l'orientation de l'énantiosélectivité en fonction de la chiralité portée par les quatre formes diastéréoisomères.



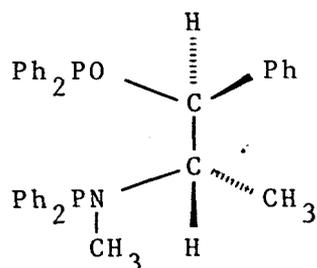
D(-) EPHOS
(1R, 2S)



L(+) EPHOS
(1S, 2R)



(-) Ψ EPHOS
(1R, 2R)



(+) Ψ EPHOS
(1S, 2S)

Ces quatre coordinats présentent l'avantage d'être accessibles en une étape réactionnelle. D'autre part ils possèdent deux centres d'asymétries les carbones C₁ et C₂ proche du centre métallique du complexe attendant.

La réduction avec ces deux couples d'EPHOS à conduit aux résultats consignés dans le tableau (XV)

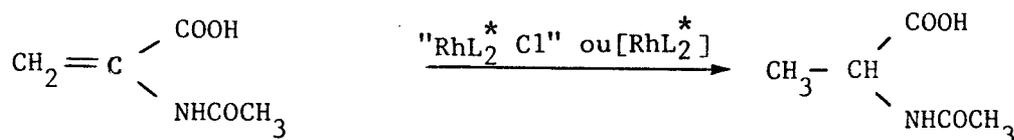


Tableau XV : Hydrogénation de l'acide acétamidoacrylique catalysée par des espèces [Rh-EPHOS] .

ligand	configuration	V ₀ (cm ³ /mn)	ee (%)
Ψ (-) EPHOS	(1R,2R)	2,1	13,2 S
Ψ (+) EPHOS	(1S,2S)	1,8	11,2 R
D (-) EPHOS	(1S,2R)	3,5	38,9 S
D (-) EPHOS ^(a)	(1S,2R)	13,2	43,2 S
L (+) EPHOS	(1R,2S)	7,5	44,2 R
L (+) EPHOS ^(a)	(1R,2S)	23,8	46,8 R

Conditions expérimentales : [Rh(C₂H₄)Cl]₂ : 0,1 nmole ; substrat/Rh : 200 ; solvant : 60 cm³ (Ethanol 95%).

a) Complexe ionique [Rh(COD)EPHOS]ClO₄ ; solvant : éthanol absolu le complexe cationique est prétraité à l'hydrogène.

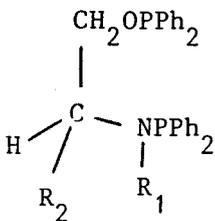
Les excès énantiomériques obtenus dans les conditions expérimentales adoptés restent faibles ; le couple issu des D et L éphédrines conduit à de meilleures énantiosélectivités que ceux réalisés avec Ψ (-) et Ψ (+) EPHOS.

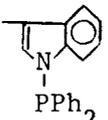
Les configurations obtenues correspondent à l'inverse de celle du centre C_2^* du coordinat.

4.2. Coordinat issus d' α -aminoacides

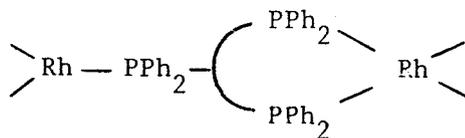
4.2.1. Coordinats tridentés

Cinq coordinats de ce type issus d' α -aminoacides d' α -aminoalcools chiraux, ont été synthétisés. Ils possèdent les structures suivantes :

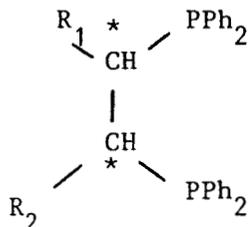


R_1	R_2	
CH_3	$-(CH_2)_2-OPPh_2$	AspNOP
CH_3	$-(CH_2)_3-OPPh_2$	GluNOP
CH_3	$-CH(CH_3)OPPh_2$	ThreoNOP
C_2H_5	$-CH(Ph)OPPh_2$	SerNOP
CH_3	$-CH_2-$ 	TryNOP

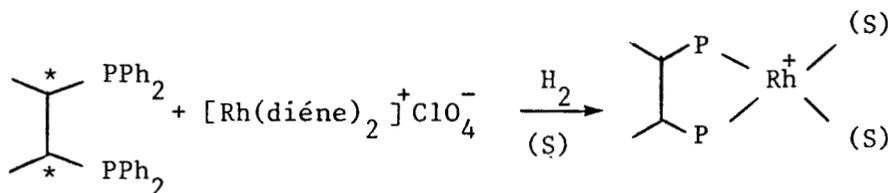
Les complexes cationiques attenants sont très peu solubles dans les solvants organiques usuels. L'analyse par RMN du ^{31}P révèle des spectres compliqués caractéristiques de la présence d'espèces polymériques dans la plupart des cas.



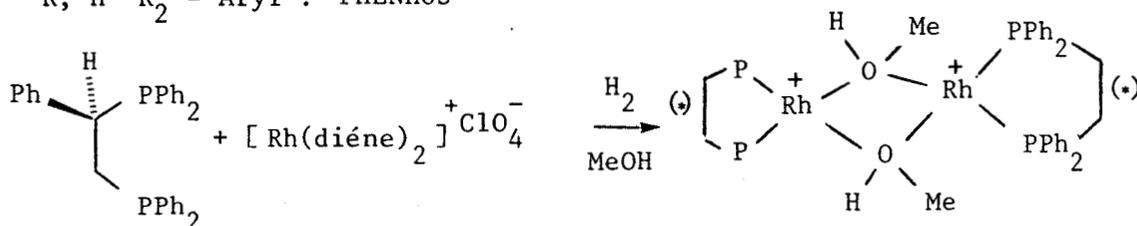
Ces deux caractéristiques, faible solubilité et complexité des spectres RMN ^{31}P dû à la nature polynucléaire des complexes a été rencontré aussi pour des diphosphines 1-2. Trois cas de structure pour les espèces à base de rhodium peuvent exister selon la nature des substituants de ces coordinats bidentés (84-85)



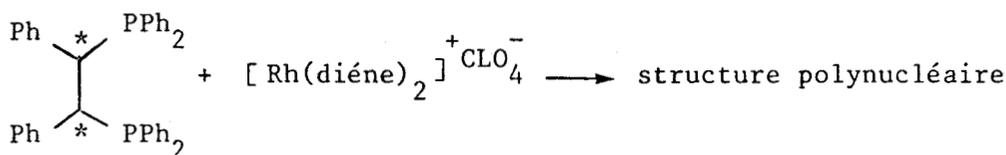
- $R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{Alkyl}$ PROPHOS⁽⁶²⁾ CycPHOS⁽⁶³⁾
- $R_1 = R_2 = \text{Alkyl}$: CHIRAPHOS⁽⁶⁰⁾



- $R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{Aryl}$: PHENHOS⁽⁸⁴⁻⁸⁵⁾



- $R_1 = R_2 = \text{Aryl}$ (85)



Dans le coordinat ThréonOP, le spectre obtenu montre cependant sans ambiguïté une coordination du même type que celle relative aux ligands bidentés, dans laquelle interviennent un groupement aminophosphine et un groupement phosphinite (p.50)

$[\text{RhL}_2^*(\text{COD})]^+\text{ClO}_4^-$	$\delta_{\text{P}_1(\text{O})}$	$\delta_{\text{P}_2(\text{N})}$	$J_{\text{P}_1\text{P}_2}$	$J_{\text{P}_2\text{Rh}}$	$J_{\text{P}_1\text{Rh}}$
$\text{L}_2^*:\text{ThréonOP}$	117,7	88,2	25,6	159,5	171,3

δ (ppm/ H_3PO_4); J(Hz); solvant: CDCl_3

Résultats

Les complexes ioniques formés avec ces coordinats tridentés, ont été utilisés dans la réaction de réduction de l'acide acétamidoacrylique. Bien qu'il soit peu soluble le catalyseur en suspension est doté d'une assez bonne activité (Tableau XVI).

Tableau XVI : Hydrogénation de l'acide acétamidoacrylique catalysée par des entités $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2^*]^+ \text{ClO}_4^-$.

ligand	configuration	(V ₀ cm ³ H ₂ /mn)	ee %	configuration
Aspar NOP	S	5,5	9	S
Threo NOP	(2R, 3R)	8	31,4 (33) ^(a)	R
Glu NOP	S	7,5	11,5 (10,5) ^a	R
Try NOP	S	4,4	29,7	R
Seri NOP	(2S, 3S)	11	20 ^(a)	S

Conditions expérimentales : $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2^*]\text{ClO}_4^-$: 0,1 mmole ; substrat/Rh⁺ : 50
 solvant : 60 cm³ (Ethanol 95%) ; P ~ 1 Atm ; T : 20°C

(a) Solvant : Ethanol absolu

Discussion

Les performances réalisées avec les coordinats SeriNOP et ThreoNOP, de structure similaire, sont différentes. On observe que la modification du groupement substituant le squelette, phényle ou méthyle, entraîne une nette variation de l'énantiosélectivité.

On notera que ces deux coordinats qui possèdent deux centres de chiralité respectivement de configuration S et R induisent la même configuration alors que nous avons vu précédemment, en ce qui concerne

les EPHOS, les formes (-) (1R, 2R) et (+) (1S, 2S) conduisent à la configuration inverse de celles du squelette de ces coordinats ; le rapprochement de ces différences de comportements montre le rôle déterminant des groupements substituants le squelette et la position des centres d'asymétrie.

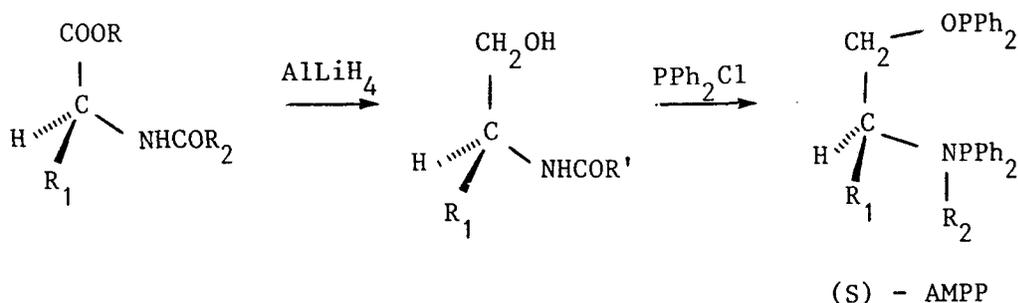
Il est cependant vraisemblable que le comportement particulier de ces coordinats soit dû à l'hétérogénéisation du milieu. ^(a)

En raison de la faible solubilité de ces complexes et des excès énantiomériques décevants auxquels ils conduisent, les coordinats comportant trois motifs chélatants ne pouvant être envisagés comme des agents inducteurs d'asymétrie dans la réaction d'hydrogénation. On notera cependant que dans la réaction de codimérisation asymétrique, les meilleures performances (ee : 90%) sont obtenues avec ces ligands. ⁽⁸⁸⁾

4.2.2. Coordinats acycliques bidentés

-Ligands à radical aliphatique

Les coordinats de ce type, AlaNOP 1 et 2, ValNOP, LeuNOP et IleuNOP ont été respectivement synthétisés au départ de l'alanine, de la valine, de l'isoleucine et de la leucine naturelle après réduction par $AlLiH_4$ des esters des dérivés formylés ou acétylés des acides aminés naturels (S) (Chp I).



(a) En raison de l'insolubilité des complexes dans le milieu, nous avons mené la réaction de réduction dans les conditions habituelles (Tableau XVI) avec l'espèce $[Rh(COD)AsparNOP]^+ ClO_4^-$; en fin de réaction la solution contenant le produit de réduction est filtré et le catalyseur est recyclé avec une quantité équivalente de substrat. On observe dans ce cas une solubilisation du catalyseur en cours de réaction ; La N-acétylalanine est obtenue avec un excès énantiomérique de 51% (R).

R ₁	R ₂	coordinat
CH ₃	C ₂ H ₅	AlaNOP 1
CH ₃	CH ₃	AlaNOP 2
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	ValNOP
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CHCH}_2 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	LeuNOP
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \\ \text{(S)} \end{array}$	CH ₃	IleuNOP

Résultats

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 XVII

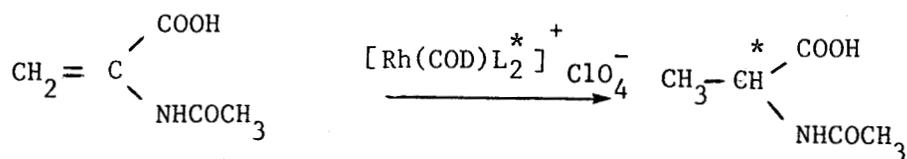


Tableau XVII : Hydrogénation de l'acide acétamidoacrylique catalysée par des espèces $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2]^+\text{ClO}_4^-$

coordinat	$v_0 \text{ cm}^3 \text{H}_2/\text{mn}$	ee (%)	configuration
(S)-AlaNOP 1	25	80	R
(S)-AlaNOP 2	15,2	75	R
(S)-ValNOP	20	52	R
(S-S) IleuNOP		48	R
(S) LeuNOP	18	37	R

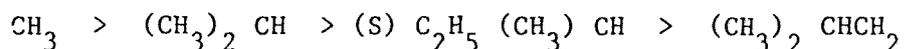
Conditions expérimentales : $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2]^+\text{ClO}_4^-$: $5 \cdot 10^{-5}$ moles : substrat/Rh : 200
 solvant : 60 ml (Ethanol) ; P \sim 1 Atm ; T : 20°C.

Discussion

Le produit saturé possède dans tous les cas la configuration R qui correspond à l'inverse de celle du centre chiral (S) du carbone C_2 de l'agent inducteur d'asymétrie.

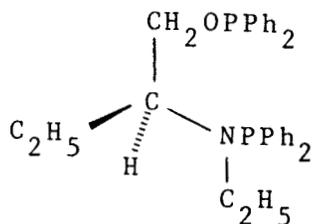
Dans le cas de l'IleuNOP qui possède deux carbones asymétriques, si les excès énantiomériques sont plus élevés que dans le cas de la LeuNOP, la présence d'un second centre d'asymétrie sur la chaîne latérale n'entraîne pas une augmentation très importante. Cela est vraisemblablement dû au fait qu'il est trop éloigné du métal pour avoir une influence sur l'induction asymétrique.

Par ailleurs, les excès énantiomériques obtenus sont liés à la longueur de la chaîne carboné du radical et à l'encombrement stérique introduit par les substituants. Cette corrélation se fait dans le sens décroissant suivant :



Les groupes isopropyle, isobutyle et néobutyle peuvent se présenter sous différentes formes rotamères sur le cycle à sept chaînons du complexe, la rigidité du système inducteur d'asymétrie s'en trouvant affectée.

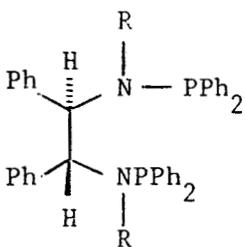
Les ligands AlaNOP 1 et 2 qui possèdent un radical méthyle symétrique conduisent aux meilleures performances; il est à remarquer que la substitution de l'atome d'azote par un groupement éthyle ou méthyle affecte peu l'énantioselectivité; la configuration du produit saturé restant la même dans les deux cas. CESAROTTI et Coll. ⁽⁸³⁾ ont, au cours de notre travail, synthétisé le coordinat Butaphos qui possède un squelette identique à celui des AMPP.



(S)-BUTAPHOS

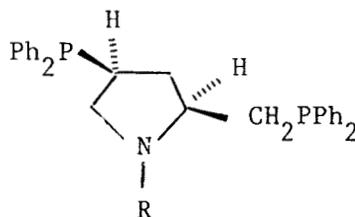
Curieusement, la configuration des produits de réduction de l'acide acétamidoacrylique est dans ce cas (S), le degré d'énantioselectivité (ee : 55%) étant par ailleurs comparable à celui atteint avec les coordinats APPM de nature similaire (Tableau XVII).

D'autres cas ont pu être observés avec des ligands diaminodiphosphines ⁽⁸¹⁾ et les diphosphines dérivés de l'hydroxyproline tel que la BPMM et la PPM ⁽³⁸⁾.



R = H PNNP 1

R = CH₃ PNNP 2



R = H PPM

R = (CH₃)₃CO PPPM

Selon la nature du substituant de l'atome d'azote du squelette la configuration R ou S est obtenue de manière prépondérante (81, 38).

ligand	e.e.	configuration
PPM	6	S
BPPM	59	R
PNNP 1	89,5	S
PNNP 2	86,3	R

Dans le cas de diaminodiphosphines dérivés de la S-ornithine une telle inversion liée à la nature des substituants n'est pas observée. La présence d'un atome d'azote à la jonction des cycles sur le complexe peut en être la cause. (82)

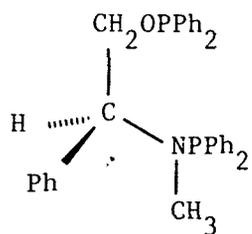
Une interprétation de ces différences de comportement observées serait la disposition préférentielle axiale ou équatoriale du radical R porté par l'hétéroatome. Cela entraînerait l'adoption d'une conformation privilégiée par le complexe (voir p.90)

Cette hypothèse ne pourrait pas s'appliquer dans le cas des coordinats AlaNOP 1 et 2 ; par ailleurs la configuration identique obtenue avec les autres coordinats (Tableau XVII) et les faibles différences de structure entre l'AlaNOP 1 et le ligand Butaphos ne permettent pas d'expliquer le fait que l'on obtienne la configuration (S) avec ce dernier.

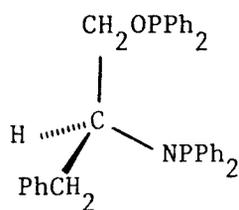
-Ligands à radical aromatique

Les coordinats GlyNOP et PheNOP respectivement issus de la D-phénylalanine et de la L-phénylglycine, comportant des radicaux aromatiques phényle et benzyloxy ont été utilisés comme agent inducteurs d'asymétrie dans la réduction de

l'acide acétamidoacrylique par des complexes ioniques (Tableau XVIII).



GlyNOP



PheNOP

Résultats

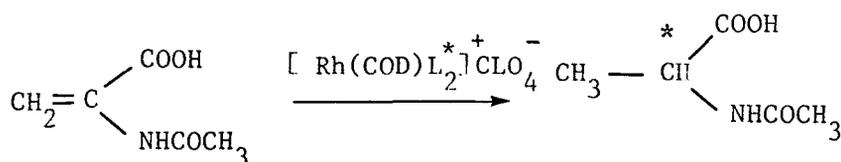


Tableau XVIII : Hydrogénation de l'acide acétamidoacrylique catalysée par des espèces $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2]^+ \text{ClO}_4^-$

ligand	$V_o(\text{cm}^3 \text{H}_2/\text{mn})$	ee (%)	configuration
(R)-GlyNOP	22,5	7,7	R
(S)-PheNOP	11	51	R

Conditions expérimentales : $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2]^+ \text{ClO}_4^-$: $5 \cdot 10^{-5}$ mole

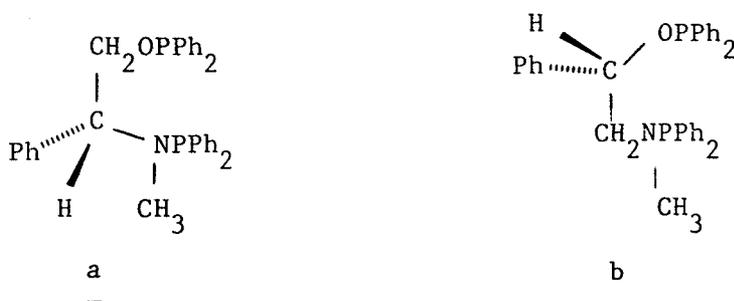
Substrat/Rh = 200 ; solvant : 60 cm^3 (éthanol) ; $P \sim 1$ Atm ; T : 20°C.

Dans les conditions usuelles, on observe un effet de substituant nettement plus marqué. Dans le cas où R est un groupement benzyle, la N-acétyl alanine de configuration R est obtenue avec des excès énantiomériques comparables à ceux obtenus avec les ligands à radicaux alkyles telle que la ValNOP. Par contre, lorsque le noyau phényle est porté directement par le centre chiral

du coordinat, les excès énantiomériques sont faibles. Il est vraisemblable que pour la même raison la configuration du produit majoritaire soit dans ce cas particulier identique à celle du chélate.

KLABUNOVSKI et Coll. ont récemment synthétisé le coordinat PhNOF qui conduit à des résultats identiques dans les mêmes conditions. (88)

D'autre part, les isomères de la GlyNOP ont été utilisés comme agent inducteur de chiralité en réduction asymétrique. La présence de noyaux aryles sur le carbone C₁ ou C₂ conduit à des excès énantiomériques modérés. L'effet est plus ou moins marqué selon la position du radical Ph. (a, ee : 24 % (R) ; b, ee : 56 % (R)) ; la configuration étant dans les deux cas la même. (78)



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.

L'étude du mécanisme de transfert de chiralité en réduction asymétrique montre qu'il est essentiellement dû à la disposition spatiale, face-profil, des noyaux phényles portés par l'atome de phosphore (fig. a)

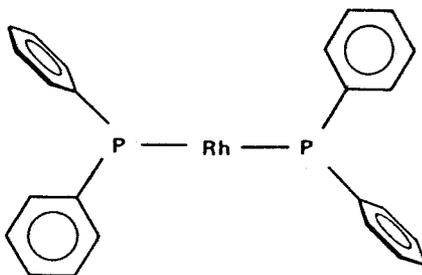
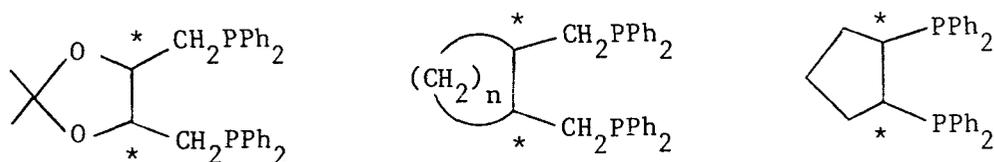


Fig. a : Structure spatiale des systèmes Rh-L₂*

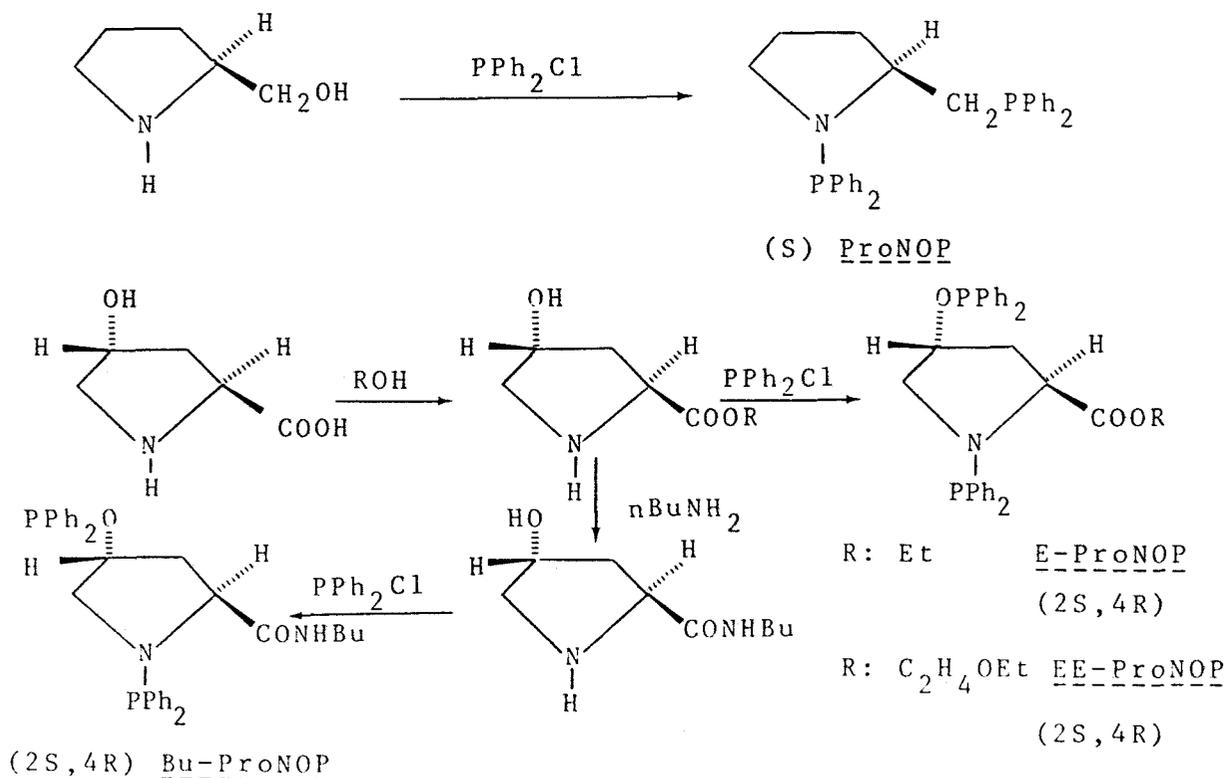
Cet arrangement spatial serait considérablement modifié lorsque l'on passe d'un groupement benzyle à un noyau phényle sur le centre chiral du ligand proche de l'atome du phosphore. IL s'en suit ainsi une modification importante du pouvoir énantiosélectif du complexe catalytique. Une étude par R.X. permettrait d'en confirmer l'hypothèse.

4.2.3. Coordinats AMPP cycliques

L'ensemble des travaux antérieurs qui portent sur l'hydrogénation asymétrique de précurseurs d'acides aminés ont montré l'importance de la présence d'un cycle sur le squelette du coordinat sur le degré de transfert d'asymétrie. Dans ce cas le système bicyclique formé, avec une jonction trans, possède une conformation figée. C'est le cas avec la DIOP⁽¹⁷⁾, les diphosphines dérivées d'acides carboxyliques cycliques⁽²⁰⁾, de la diphosphine-1,2-cyclopentane⁽⁷⁵⁾.



La facilité d'accès à des coordinats AMPP cycliques à partir d' α -aminoacides naturels nous a conduit à envisager leurs synthèses et leur utilisation en réduction asymétrique. Les ligands issus de la L-proline et de la L-hydroxyproline ont été préparés.



Résultats

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

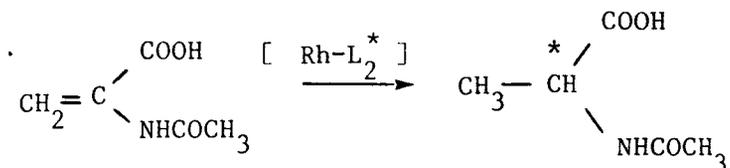


Tableau XIX : hydrogénation de l'acide acétamidoacrylique catalysée par les espèces $[\text{Rh-L}_2^*]$

Coordinat	configuration	$V_o(\text{cm}^3 \text{H}_2/\text{mn})$	ee (%)	configuration
ProNOP	S	2,3	74	S
E-ProNOP	(2S,4R)	14,3	84	R
EE-ProNOP	(2S,4R)	16	92	R
Bu-ProNOP	(2S,4R)	13,5	77	R

Conditions expérimentales : $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2^*]\text{ClO}_4$: $5 \cdot 10^{-5}$ mole, substrat/Rh : 200 ; solvant : 60 cm^3 (éthanol) ; $P \sim 1 \text{ Atm}$; $T : 20^\circ\text{C}$

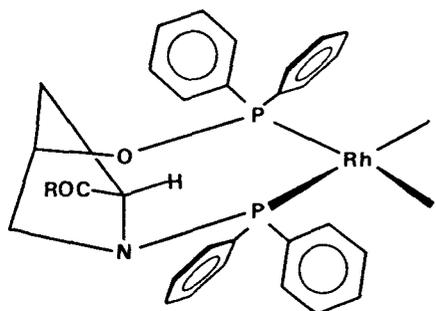
DISCUSSION

Dans le cas du coordinat ProNOP, l'énantiomère majoritairement obtenu lors de la réduction de l'acide acétamidoacrylique possède la configuration du carbone C_2^* . Avec les ligands dérivés de l'hydroxyproline, la configuration est identique à celle du carbone C_1^* ; le second carbone asymétrique du cycle, portant la fonction carbéthoxy ou amide est vraisemblablement trop éloigné du centre métallique pour avoir une forte influence sur l'induction comme

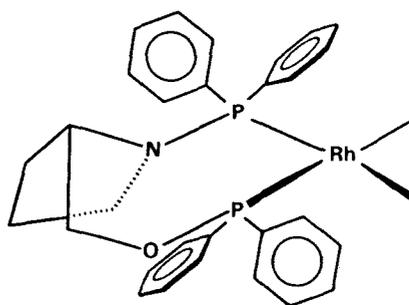
nous avons pu le constater précédemment avec les coordinats LeuNOP et IleuNOP.

Ces coordinats se révèlent très performants sur le plan de l'énantiosélectivité tout en ayant une très bonne activité catalytique. Les excès énantiomériques élevés atteints avec ces coordinats sont dus à la présence d'un cycle à cinq chaînons sur leur squelette hydrocarboné. Le système bicyclique formé avec le métal confère au complexe une grande rigidité conformationnelle.

Les ligands issus de l'hydroxyproline conduisent à des espèces relativement plus énantiosélectives. Cela est à relier au fait qu'ils forment avec le rhodium un complexe bicyclique ([4-1-2] ponté), la présence d'un groupe fonctionnel pouvant en outre apporter des interactions stériques et/ou électroniques.

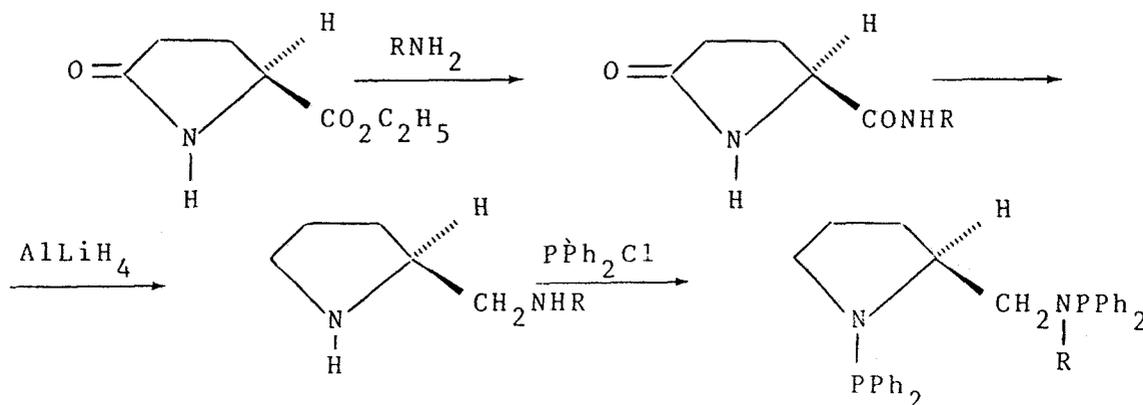


Rh-(R)-ProNOP



Rh-ProNOP

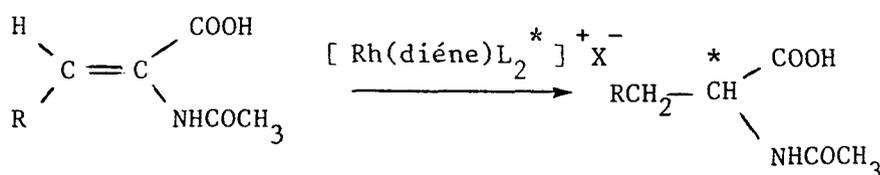
FIORINI et Coll. (19) ont parallèlement réalisé des travaux portant sur la réduction asymétrique de précurseurs d' α -aminoacides avec des ligands diaminodiphosphines, dont le squelette à une structure proche de celui des aminophosphines phosphinites. De bons résultats en énantiiosélectivité ont été obtenus avec l'analogue de la ProNOP, la "PNNP" dérivé de la proline (Tableau XX).



R : benzyle PNNP A

Dans des conditions similaires, les performances atteintes avec ce coordinat sont comparables à celles obtenues avec la ProNOP lors de la réduction de l'acide acétamido-acrylique. Avec le substrat précurseur de la N-acétylphénylalanine par contre leurs résultats sont nettement inférieurs puisque nous obtenons un rendement optique de 86% (R).

Un fait notable concerne l'inversion de configuration selon la nature de l'hétéroatome ; ce qui nous confirme l'influence des modifications structurales sur les excès énantiomériques et l'induction vers l'une ou l'autre des configurations.



L_2^* : ProNOP ; R = H Configuration S

L_2^* : PNNP A ; R = H Configuration R

Tableau XX : Hydrogénation de dehydroaminoacides par des espèces $[\text{Rh}(\text{NBD})\text{PNNP}]^+ \text{PF}_6^-$ (19)

R	P_{H_2} (bar)	ee (%)	configuration
H	1	67,5	R
H	4,5	67	R
Ph	1	49	R
Ph	4,5	69	R

Conditions expérimentales : substrat/Rh = 125 ; solvant : éthanol ; T : 25°C

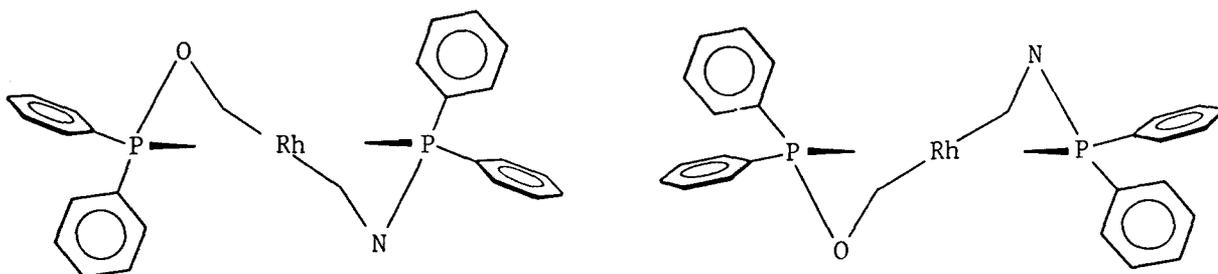
4.3. Catalyse par les complexes [Rh-Alky] AMPP] et stéréosélectivité.

4.3.1. Approche structurale

Les différents coordinats de type aminophosphine phosphinites qui ont

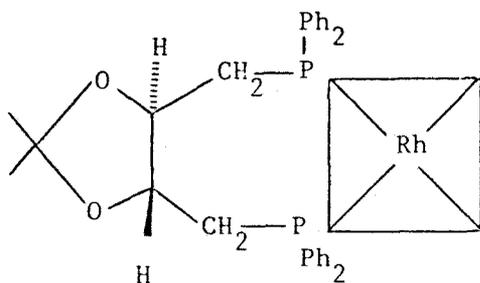
été synthétisés cycliques ou acycliques, comportant un ou plusieurs centres de chiralité, conduisent à des énantiosélectivités très différentes qui ne peuvent être interprétées que par la nature des radicaux R et de la structure des α -aminoacides ou alcools dont ils sont issus. Le transfert d'asymétrie peut alors être envisagé de deux manières :

- Soit par une approche stériquement contrôlée, directement par les interactions du ou des centres asymétriques portés par le ligand avec le substrat prochiral lors de la coordination de ce dernier ou par le relais de l'arrangement spatial des noyaux aromatiques sur le cycle coordinat-métal, lui-même chiral en raison de l'hélicité des dispositions conformationnelles.

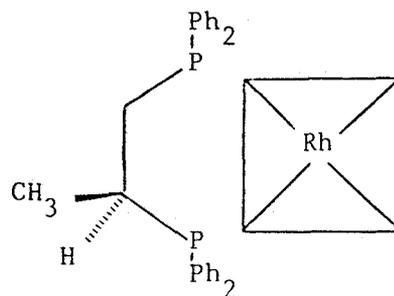


- Par un contrôle cinétique lié à la stabilité et par suite à la réactivité des espèces diastéréoisomères qui se forment à chaque étape du cycle catalytique, les complexes intermédiaires les plus réactifs conduisant au produit de configuration prépondérante.

Pour le complexe "Rh-DIOP", les atomes portants un centre chiral sont distants du substrat prochiral par quatre liaisons interatomiques soit 6 Å, pour les coordinats formant un cycle à cinq chaînons telle que la PROPHOS, l'oléfine n'est plus séparée du centre chiral inducteur du ligand que par trois liaisons ; dans les deux cas la distance est trop importante pour qu'un transfert direct de chiralité puisse être envisagé.

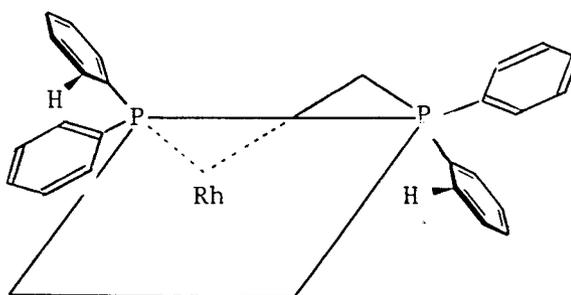


Rh - (+) DIOP



Rh-Prophos

Par ailleurs, le fait que le cycle formé avec le métal ne soit pas plan a pour conséquence une disposition des noyaux phényles de telle sorte que les angles formés entre l'axe des liaisons phosphore-phényle et le plan moyen comportant le métal sont différents dans les cas des positions, quasi équatoriale et quasi axiale. A cela s'ajoute le fait que pour des raisons de répulsions électroniques, les noyaux phényles sont dans des plans pratiquement perpendiculaires, l'ensemble cyclique possédant ou non un axe de symétrie C_2 selon le squelette du coordiat. De nombreuses études structurales ont permis d'établir sans ambiguïté ces formes structurales (59).



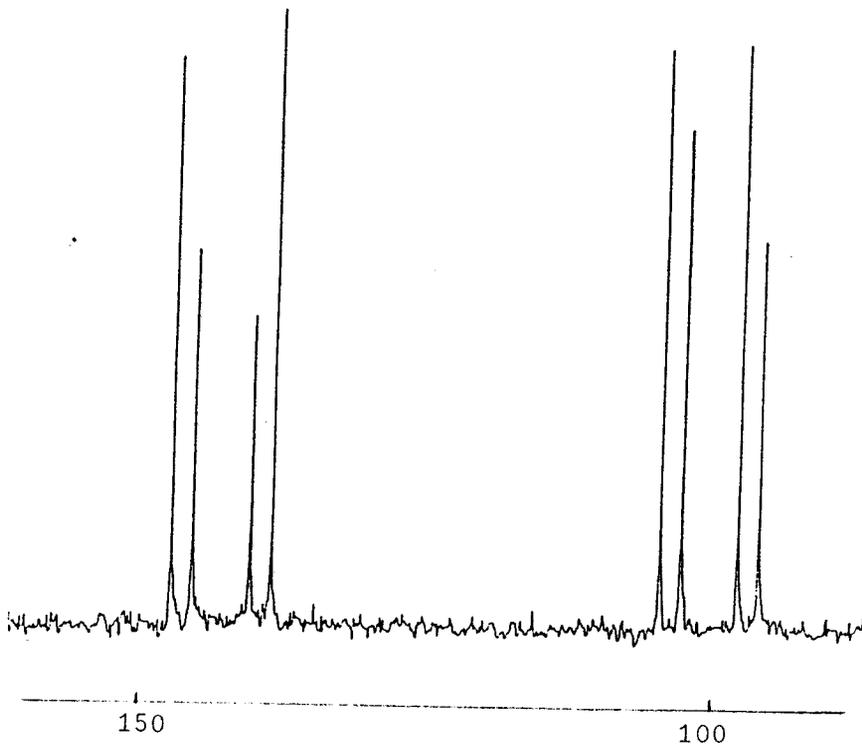
L'arrangement spatial des noyaux phényles est lié aux formes λ ou δ adoptées par le complexe, elles-mêmes conditionnées par la structure des coordi-nats, celle des substituants de leur squelette et éventuellement la nature de l'hétéroatome portant le groupement PPh_2 .

4.3.2. Etude spectroscopique

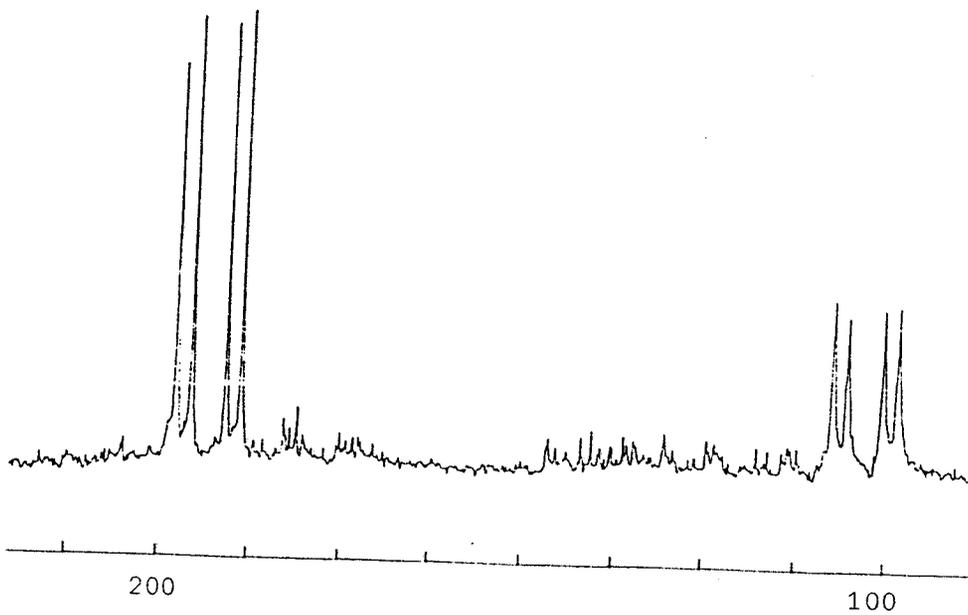
L'approche de l'oléfine se fera essentiellement par la face énantiotopi-que qui présentera le minimum d'interaction avec les noyaux phényles, comme on peut l'observer par les spectres RMN du ^{31}P des complexes Rh-AMPP.

Les différentes entités sont préparées comme suit : le complexe catio-nique ($5 \cdot 10^{-5}$ moles) est dissout dans 1 cm^3 de méthanol d_4 et le diène est déplacé par agitation sous atmosphère d'hydrogène pendant 15 mn. Le complexe oléfinique est formé par transfert de la solution du complexe solvaté sur l'acide acétamidoacrylique sous atmosphère inerte (N_2).

Les constantes spectroscopiques sont rassemblées dans le tableau XXI.

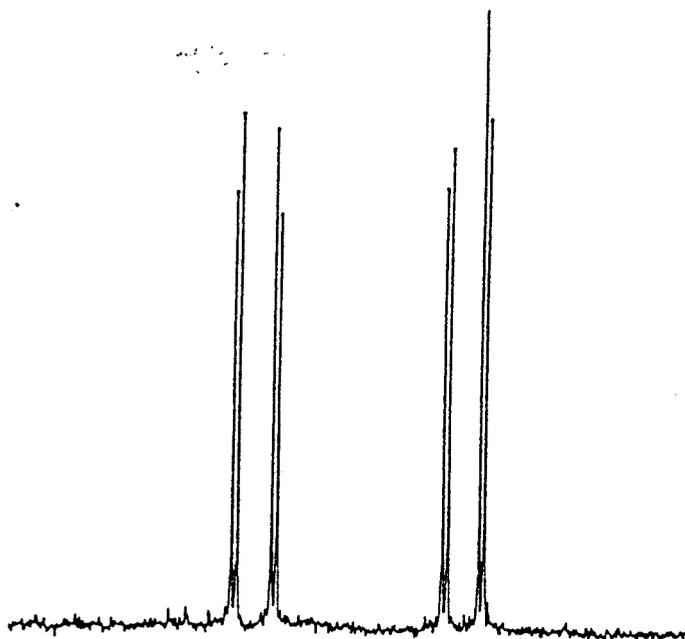


[Rh(ProNOP) (CD₃OD)_x]⁺ClO₄⁻ (B)

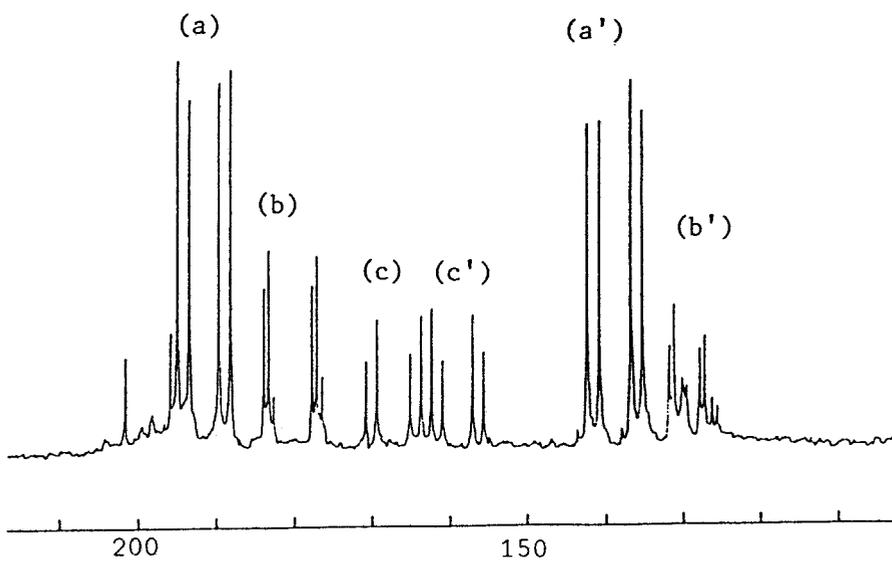


[Rh(ProNOP) (O1)]⁺ClO₄⁻ (C)

O1 : acide acétamidocinnamique



[Rh(COD)AlaNOP]⁺ClO₄⁻ (D)



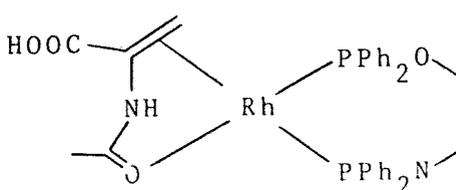
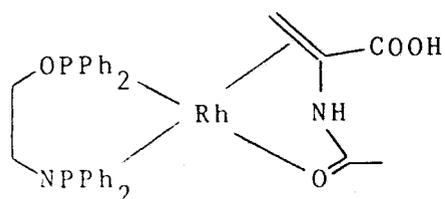
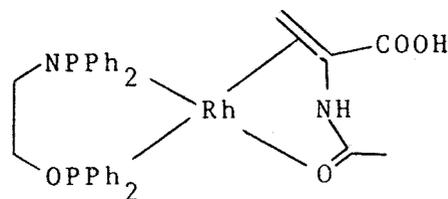
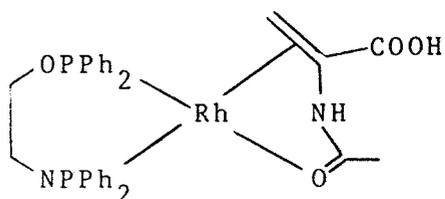
[Rh(AlaNOP)(O1)]⁺ClO₄⁻ (E)
O1 : acide acétamidocinnamique

Tableau XXI : Caractéristiques spectrales de complexes intermédiaires
 RMN ^{31}P (CD_3OD) ; ppm/ H_3PO_4 (85%) ; J(Hz)

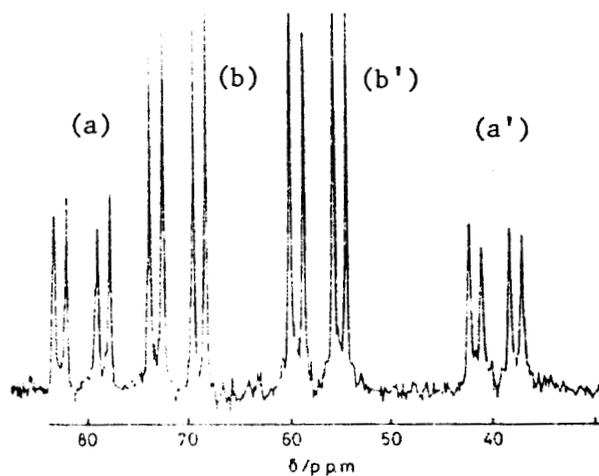
complexe	T(°C)	$\text{P}_1(\text{O})$	$\text{P}_2(\text{N})$	$\text{J}_{\text{Rh}-\text{P}_1}$	$\text{J}_{\text{Rh}-\text{P}_2}$	$\text{J}_{\text{P}_1\text{P}_2}$
(A) (*)	25	71,5	122,8	171,3	159	31,5
(B)	25	100,6	143,2	223	217	59
(C)	-20	122,4	194,3	173,2	173,2	51,2
(D) (*)	25	87,5	119,5	171,3	159,5	27,5
(E) (a)		138,9	191,5	176	171,3	47,2
(b)	-20	129,5	180,5	198	130	19,7
(c)		159	167,3	184	173,2	45,3

(*) Solvant CDCl_3 (p.49 et 50)

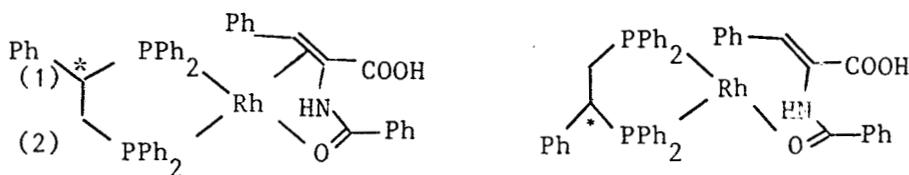
Etant donné la nature dissymétrique des coordinats AMPP divers cas de figure peuvent se présenter avec les formes diastéréoisomères et régioisomères.



L'analyse des spectres de RMN du ^{31}P montre dans le cas de la PronOP la formation d'une seule espèce donc une seule forme diastéréoisomérique. Dans le cas de l'AlaNOP le spectre obtenu est plus complexe (*). Cependant les systèmes (a,a') et (c,c') majoritaires, correspondant de manière très probable aux formes régioisomères. De telles structures ont pu aussi être observé par BROWN et Coll. (85) avec le coordinat bis diphényl phosphino-(S-phényléthylamine :



$$[a\ a']/[b\ b'] = 3$$



	T°C	δP_1	δP_2	$J_{\text{Rh-P}_1}$	$J_{\text{Rh-P}_2}$	$J_{P_1-P_2}$
(a-a')	25	73,1	57,5	158	141	49
(b-b')		81,7	42,1	165	157	47



(*) Le système (b,b') correspond au complexe de départ, sur lequel le diène n'a pas été déplacé en raison de la faible solubilité du complexe de départ dans le méthanol comme l'indiquent les caractéristiques spectrales.

Dans les deux cas une forme diastéréoisomère est présente en solution majoritaire dans le cas de la ProNOP et en mélange avec une forme régioisomère dans le cas de l'AlaNOP. Cette constatation ne permet cependant pas d'affirmer, si l'énantiosélectivité est réalisée à ce stade ou à une étape ultérieure.

En tout état de cause, il semble que d'une manière générale et quelque soit le type de coordinat, la configuration du produit saturé est déterminée à l'une des deux étapes irréversibles suivantes, l'addition oxydante de l'hydrogène ou l'élimination réductrice de l'oléfine ce qui suppose une réactivité très importante de l'une des deux formes à ce stade.

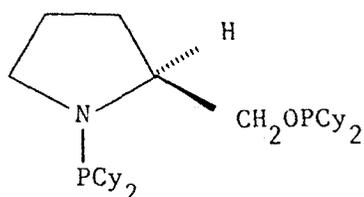
Une étude cristallographique permettrait d'étayer l'étude précédente. En effet, si l'on suppose que la même forme diastéréoisomère existe à l'état solide et en solution, il serait possible de vérifier si le produit d'hydrogénation possède la même configuration que celle qui serait déduite de la coordination de l'oléfine dans le monocristal. Malheureusement les complexes oléfiniques avec les ligands AMPP se sont révélés trop instables en solution pour permettre l'isolement d'une espèce cristallisée. Il aurait été possible, de conclure de manière générale si l'étape de coordination de l'oléfine est déterminante selon que la configuration obtenue correspond ou non à celle prévisible à partir de la structure cristalline.

4.3.3. Rôles des substituants de l'atome de phosphore

Un argument en faveur d'un contrôle de l'énantiosélectivité par la stabilité et par suite la réactivité des espèces intermédiaires ou encore de la formation prédominante d'une forme diastéréoisomère prépondérante pour les complexes oléfiniques serait donc lié à la présence de noyaux phényles sur l'atome de phosphore.

Elle déterminerait l'arrangement spatiale λ ou δ évoqué précédemment en raison de répulsions stériques et électroniques.

Eu égard à la méthode de synthèse de nos ligands, qui implique l'introduction du groupement diphénylphosphine à la dernière étape nous avons voulu contrôler si le recours à des groupes PPh_2 dans le coordinat était absolument nécessaire à l'induction. A cet effet, le coordinat analogue de la ProNOP a été synthétisé par action de la chlorodicyclohexyle phosphine.



(S) Cy-ProNOP

L'utilisation du ligand Cy-ProNOP dans la réaction d'hydrogénation de l'acide acétamido acrylique avec un catalyseur généré "in situ" a permis d'obtenir dans les conditions usuelles (Tableau III), la N-acétylalanine de configuration S avec une vitesse initiale V_0 : $14 \text{ cm}^3 \text{H}_2/\text{mn}$ et un excès énantiomérique de 73%.

Ce résultat tend à montrer que si dans le cas des aryle phosphines la structure hélicoïdale chirale déterminé oriente vers l'une ou l'autre configuration du produit saturé, l'arrangement spatial face-profil des noyaux phényles ne serait pas déterminant.

4.4. INFLUENCE DE LA NATURE DU SUBSTRAT

La réduction de précurseurs d'acides aminés trisubstitués tels que l'acide acétamidocinnamique dans l'éthanol avec des espèces rhodiées comportant des coordinats AMPP est réalisée avec des énantiosélectivités très variées selon la structure du ligand comme nous avons pu le constater précédemment dans le cas de l'acide acétamidoacrylique.

Il faut noter cependant des comportements très différents en fonction de la substitution de l'oléfine en particulier avec la Cy-ProNOP, beaucoup moins performante dans ce cas et les ligands dérivés de l'hydroxyproline (Tableau XXII).

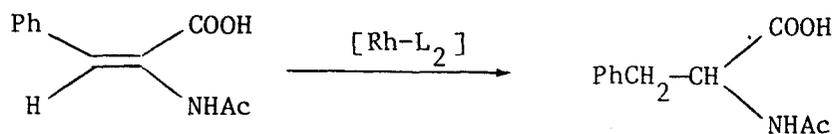
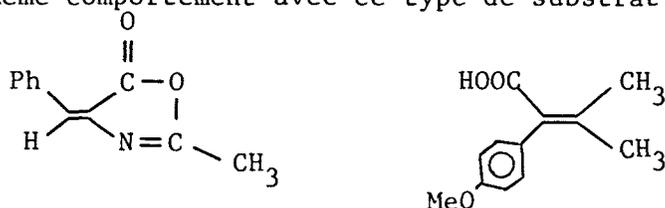


Tableau XXII : Hydrogénation de l'acide acétamidocinnamique catalysée par des espèces du type [Rh-AMPP]

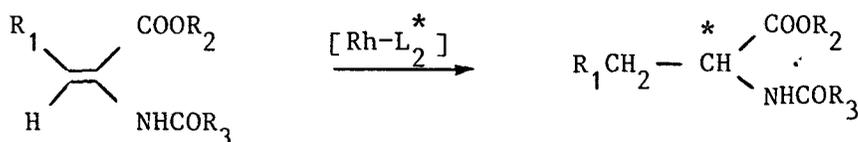
Ligand	configuration	$V_o(\text{cm}^3 \text{H}_2/\text{mn})$	ee(%)	configuration
EPHOS	(1R,2S)	3,3	21,9	S
AlaNOP	S	12,5	69,8	R
ProNOP	S	20	86,5	S
Cy-ProNOP (*)	S	2,3	24,3	S
EE-ProNOP	(2S,4R)	16,5	61,4	R

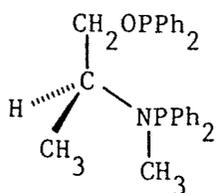
Conditions expérimentales : $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2^*]\text{ClO}_4$: $5 \cdot 10^{-5}$ mole, substrat/Rh : 200 ; solvant : 60 cm^3 (éthanol) ; P 1 Atm ; T : 20°C . * Catalyseurs générés in situ.

Les azalactones précurseurs de dehydroaminoacides et les oléfines tétrasubstitués ne sont pas réduites par les espèces Rh-AMPP, KAGAN a observé le même comportement avec ce type de substrat. (7)

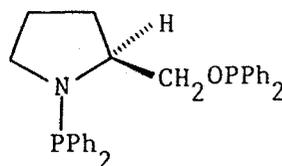


Par ailleurs, les coordinats AlaNOP et ProNOP ont d'autre part été utilisés pour la réduction de dérivés de la dehydrophénylalanine. Les résultats sont consignés dans le tableau XXIII.



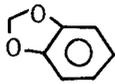
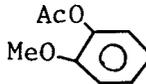


(S) AlaNOP



(S)-ProNOP

Tableau XXIII : Hydrogénation asymétrique de précurseurs d' α -aminoacides par les systèmes $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2]^+ \text{ClO}_4^-$.

R_1	R_2	R_3	ligands	ee (%)	configuration
H	CH_3	CH_3	AlaNOP ProNOP	66,1 67	R S
Ph	H	CH_3	AlaNOP ProNOP	69,8 86,5	R S
Ph	CH_3	CH_3	AlaNOP	48	R
Ph	H	Ph	AlaNOP ProNOP	53 61	R S
	H	CH_3	AlaNOP ProNOP	78 81	R S
	H	CH_3	AlaNOP ProNOP	82,8 82,1	R S

Conditions expérimentales : $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2]\text{ClO}_4 : 5 \cdot 10^{-5}$ mole ; substrat/Rh = 200
 Solvant : 60 ml (éthanol/Bz : 2/1 ; $P \sim 1$ Atm ;
 T : 20°C.



L'hydrogénation des divers substrats dérivés de l'acide acétamidocinnamique conduit à l'un ou l'autre des énantiomères avec de bonnes énantiosélectivités. On notera cependant que la présence d'un groupe ester méthylique ou benzylamide sur l'oléfine entraîne une baisse des excès énantiomériques.

La configuration du dérivé d' α -aminoacides obtenu par réduction asymétrique dépend de la nature cyclique du ligand, la ProNOP issue de la S-Proline conduit aux acides aminés naturels. L'AlaNOP, qui possède un centre chiral de même configuration, induit quand à elle la configuration inverse.

Cette constatation est à relier à la présence d'un atome d'azote sur le squelette du coordinat, avec la possibilité d'inversion qui ne semble pas intervenir. Selon la structure du coordinat, la conformation différente adoptée par les complexes cycliques, bicycliques dans le cas de la ProNOP, est alors figée.

Chacune de ces conformations privilégiées déterminent la configuration du produit d'hydrogénation, il ne semble pas qu'il y est interconversion entre elles vu les énantiosélectivités élevées obtenues avec ces deux coordinats.

CONCLUSION

Les coordinats aminophosphine phosphinites envisagés comme agent inducteur d'asymétrie en catalyse d'hydrogénation se sont révélés très performants aussi bien sur le plan de l'activité que sur celui de l'énantiosélectivité, en particulier ceux comportants deux motifs chélatants, dérivés d' α -aminoacides ou alcools à radicaux aliphatiques

L'étude des différents paramètres réactionnels a permis de dégager les facteurs qui influencent le degré de transfert de chiralité, essentiellement la polarité du milieu. Avec les ligands qui ont été utilisés dans cette étude les variations de pression de température, l'ajout de base organique entraînent des variations peu marquées de l'énantiosélectivité.

D'autre part, la plethore de précurseurs potentiels de ces nouveaux ligands a permis la synthèse de chélates de structures très variées. Nous avons

ainsi pu préciser le rôle des facteurs stériques et électroniques qui influent l'énantiosélectivité des systèmes Rh-AMPP . Selon la nature des substituants de type alkyle et/ou aryle la présence d'un ou plusieurs centres de chiralité et leur position sur le cycle à sept chaînons, la forme cyclique ou linéaire, la fonctionnalisation du squelette du ligand, affecte de manière plus ou moins marquée les excès énantiomériques obtenus et la configuration induite.

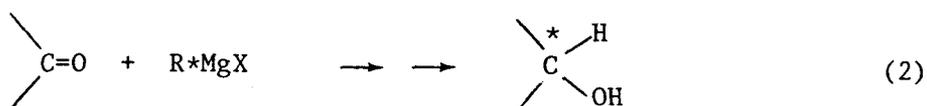
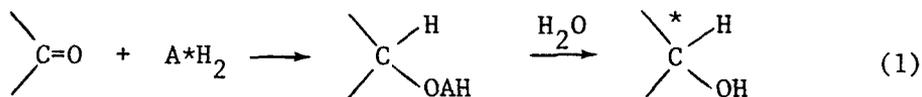
CHAPITRE III

HYDROSILYLATION ASYMETRIQUE

I Rappel bibliographique

L'obtention d'alcools chiraux a pu être réalisée selon deux approches :

- La réduction de cétones prochirales a été étudiée de manière intensive en ayant recours à des hydrures modifiés ou des réactifs de GRIGNARD eux-mêmes optiquement actifs. (3)

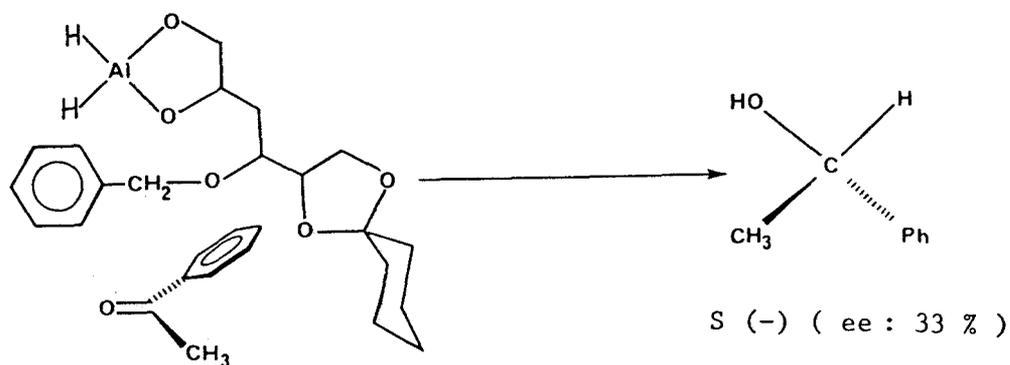


- Elle peut être réalisée de la même manière (1) en présence d'un dihydrosilane, catalysée par des complexes de métaux de transition, coordonnés par des ligands chiraux. (89)

1. Voies de synthèse d'alcools chiraux classiques

1.1. Réduction asymétrique par les hydrures modifiés

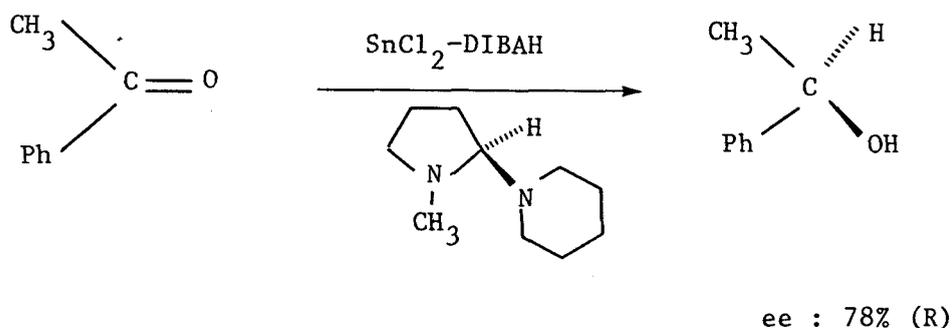
Les complexes obtenus par réaction de LiAlH_4 avec un dérivé d'un sucre conduisent à la réduction de cétones prochirales avec une assez bonne énantiosélectivité (90)



La discrimination entre les deux faces énantiotopiques de la cétone se fait selon une approche stériquement contrôlée, directement par les interactions entre ses deux substituants et les groupements liés au métal. Le même type de complexes formé avec des alcools ou des alcaloïdes de type amino alcools ont été testés avec succès, le système LiAlH_4 -(-) quinine permet

d'obtenir le phényl -l-éthanol de configuration (R) avec un excès énantiomérique de 48%.⁽⁹¹⁾

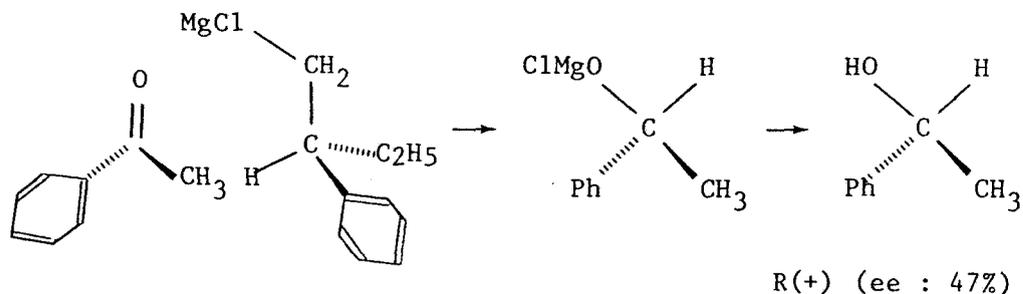
La réduction de cétones prochirales a pu être réalisée avec la combinaison chlorure d'étain-hydrure de diisobutylaluminium en présence d'amines chirales⁽⁹⁴⁾.



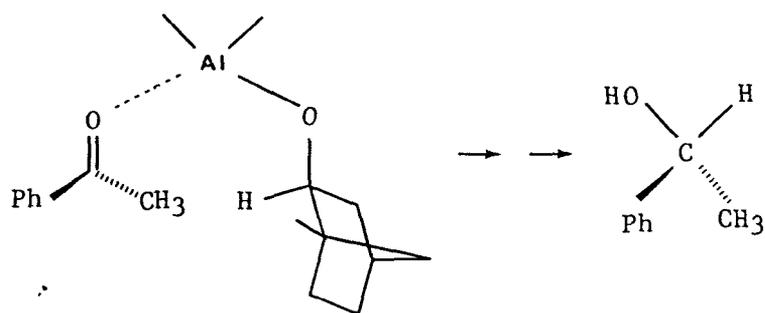
1.2 Réduction asymétrique par les réactifs de GRIGNARD et les alcoolates

L'utilisation des organomagnésiens chiraux en réduction de fonctions carbonyles a été étudiée sous l'aspect du mécanisme de transfert d'asymétrie. Un modèle général basé sur les états de transition préférentiels a été proposé. Il permet de corrélérer la configuration de l'alcool obtenu à celui du réactif.

Dans le cas de la réaction de l'acétophénone avec le (+) 1-chloro-2-Phényléthyl-magnésium,⁽⁹²⁾ le complexe de transition se forme de telle sorte que la conjugaison des interactions stériques et électroniques soit minimale. L'arrangement spatiale qui en découle est à l'origine de l'induction asymétrique lors de la migration de l'hydrogène.



Des alcoolates d'aluminium et des halogénures d'alcoolates d'aluminium chiraux, selon un mécanisme similaire, permettent d'obtenir d'assez bons excès énantiomériques, le phényl-l-éthanol de configuration R(+) est obtenu par réaction de l'acétophénone avec le dichlorure du (-) diisobornylalkoxyde d'aluminium.⁽⁹³⁾

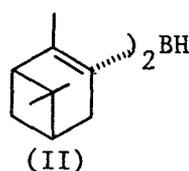
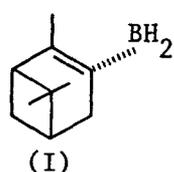


R(+); ee : 38%

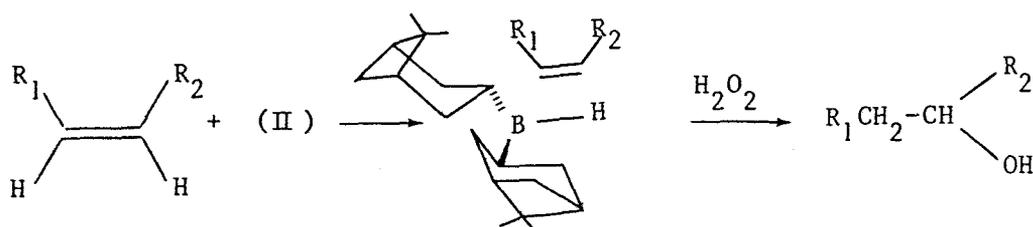
1.3 Réduction asymétrique par les organoboranes

Plus récemment, la synthèse d'alcools chiraux a été envisagée par réduction d'oléfines par des boranes optiquement actifs.

L'agent inducteur d'asymétrie généralement utilisé est le dérivé mono ou le diisocamphenyl de bore.⁽⁴⁵⁾



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



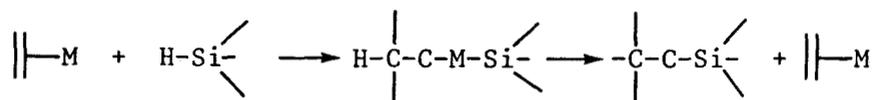
Au départ du butène cis, le butanol-2 obtenu à une pureté optique de 98,1% ; dans le cas des oléfines plus encombrées telles que 4,4-cis diméthyl pentène-2, l'excès énantiomérique est de 60%, la configuration est dans les différents cas R.

Les substrats insaturés TRANS trisubstitués peuvent être aisément réduits par le monoisocamphenylborane (I) avec de bonnes énantiosélectivités.

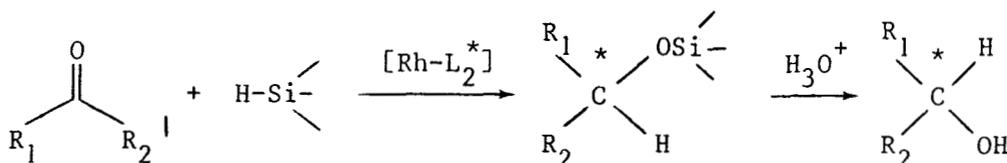
Si ces différentes approches qui ont été décrites, parmi les plus performantes, permettent d'avoir les dérivés hydroxylés avec de bons rendements optiques, elles présentent cependant l'inconvénient considérable de nécessiter la présence d'un agent inducteur d'asymétrie en *proportion stoechiométrique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

2. Hydrosilylation asymétrique

Les organosilanes réduisent aisément les substrats insaturés en présence de sels de métaux de transition ; cette réaction a été utilisée en synthèse de dérivés du silicium fonctionnalisés.⁽⁹⁷⁾

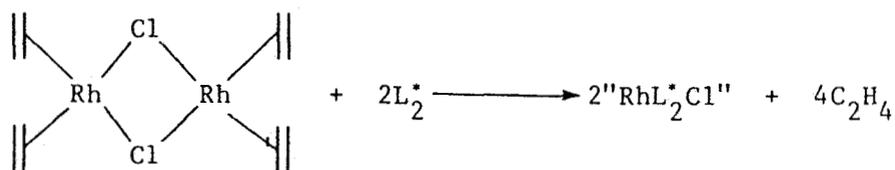


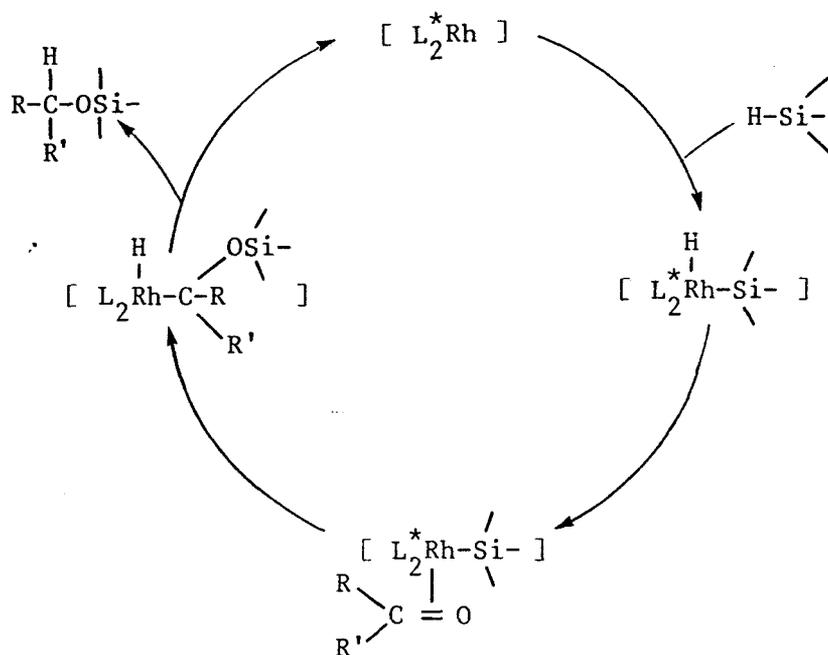
Les complexes du rhodium de type WILKINSON, s'ils se sont révélés peu actifs en réduction de fonction carbonyle par l'hydrogène moléculaire (98,99) ; conduisent au composé hydroxylé dans des conditions douces en présence d'hydrosilane⁽¹⁰⁰⁾. Par suite, la réaction d'hydrosilylation a pu être envisagée comme voie synthétique pour l'obtention d'alcools optiquement actifs en ayant recours à des coordinats chiraux (chp. I tab. 1 et 2) de type monophosphine, diphosphine, diphosphinite ou de bases de SCHIFF.



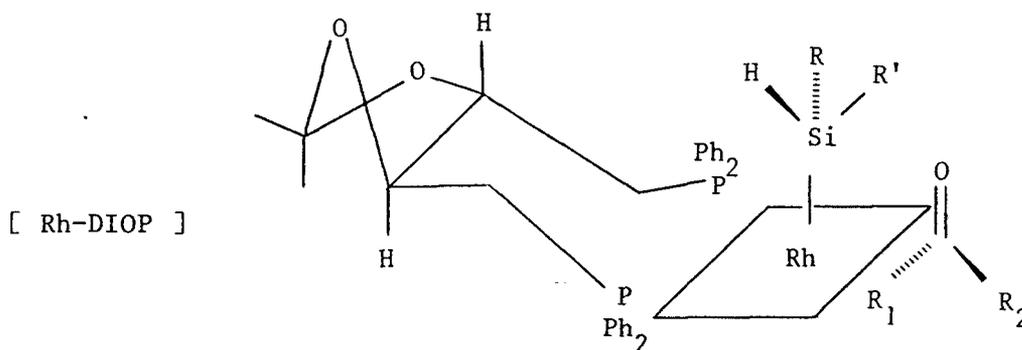
2.1. Mécanisme réactionnel :

Les séquences réactionnelles suivantes intervenant dans le cycle catalytique ont été proposées⁽¹⁰¹⁾ pour l'entité générée "in situ" :





Le transfert d'asymétrie, que ce soit avec des coordinats mono ou bidentates, est interprété en termes de contraintes stériques essentiellement, liée aux groupements substituant l'organosilane utilisé et le substrat prochiral. Les complexes intermédiaires silylhydrido-rhodium formés par addition oxydante du silane, coordinent la cétone par la face énantiotopique présentant le minimum d'interaction ; l'excès énantiomérique est alors déterminé par une approche stériquement contrôlée à ce stade (89).



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

2.2. Influence de la nature du coordinat

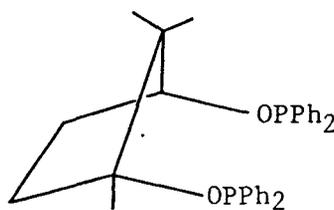
La réaction d'hydrosilylation asymétrique, si elle conduit à des rendements optiques relativement élevés, ne permet pas d'atteindre des résultats

tats aussi spectaculaires que ceux obtenus en hydrogénation de précurseurs oléfiniques d'acides aminés (45-49) avec les coordinats dérivés du phosphore trivalent mono ou bidentés (chp I, tableaux 1 et 2)

A ce jour, avec ce type de ligands, les meilleurs énantiosélectivités ont été obtenues avec un système généré "in situ" avec des diphosphinites (103) issues du D-Glucose et de l'acide camphorique ; le phényl-1-éthanol de configuration S est produit avec des excès énantiomérique atteignant 55% avec comme réducteur le diphénylsilane.

R : CH₂Ph

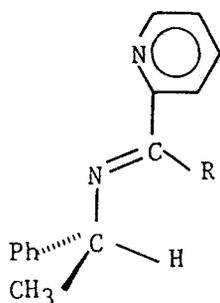
GLUCOPHINITE (103)



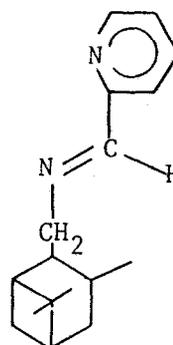
CAMPHINITE (103)

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

Les chélates de types pyridineimine suivants ont été synthétisés par condensation des dérivés carbonylés correspondants avec la (S)-1-phényléthylamine et le (-)-3-aminométhylpinane (104-105).

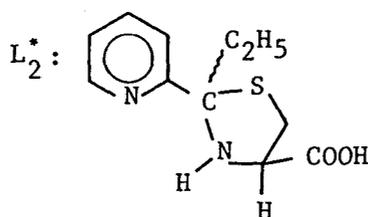
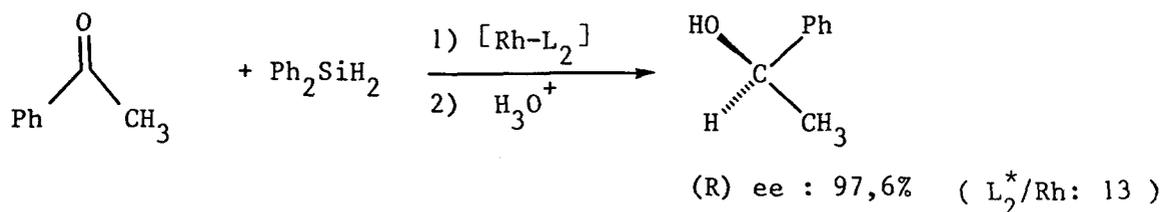


(104) R : H (a) ; CH₃ (b) ; Ph (c)



(105)

Les mêmes auteurs ont aussi récemment synthétisés des coordinats de type thiazolidines qui sous forme de mélange diastéréoisomères conduisent à des excès énantiomériques dans certain cas quasi quantitatifs selon les conditions opératoires et le rapport L_2/Rh (106).

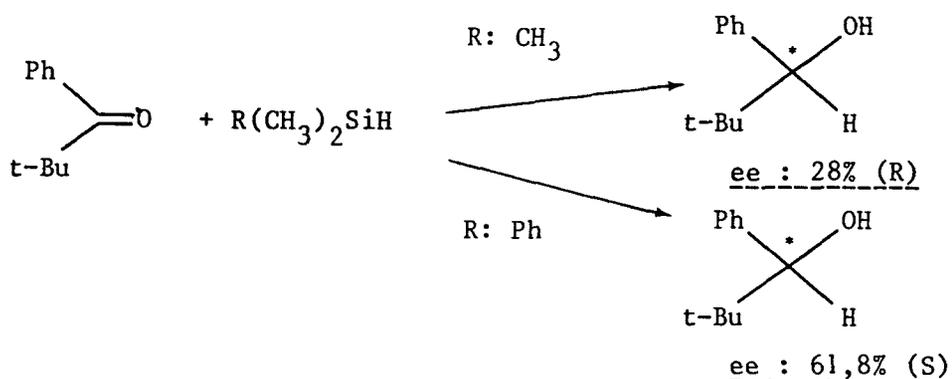


Thiazolidine I (2R,4R)/(2S,4R) : 1/1 (106)

2.3. Influence de la nature 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 performants, les dihydrosilanes permettent d'atteindre de bons rendements optiques avec de meilleurs taux de conversions.

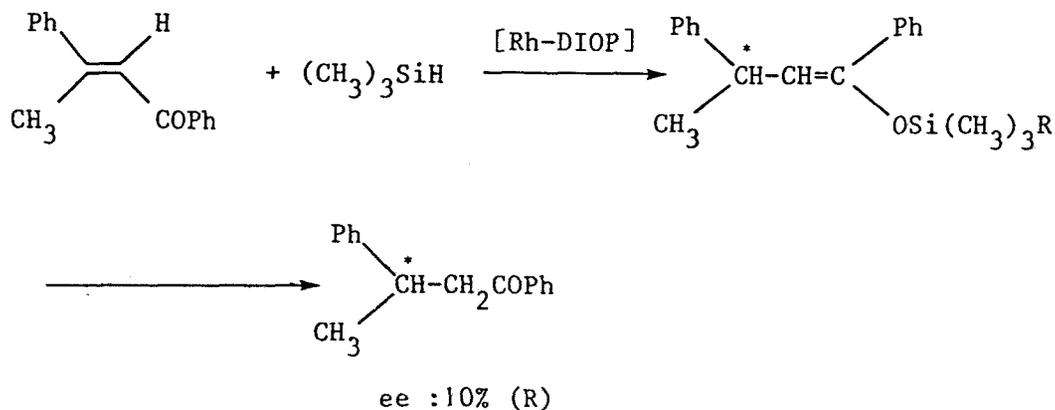
La substitution de l'organosilane par des groupements volumineux (phényle naphyle) améliore nettement l'induction asymétrique en raison des contraintes stériques introduites (tableau 1). On observe dans certains cas, une inversion de configuration liée uniquement à la nature du réducteur silylé utilisé. Ainsi le 2,2-diméthyl-1-phénylpropanol de configuration (R) est obtenu avec le système Rh-BPPM associé au triméthylsilane. L'autre énantiomère est synthétisé de manière prépondérante avec le diméthylphénylsilane (107).



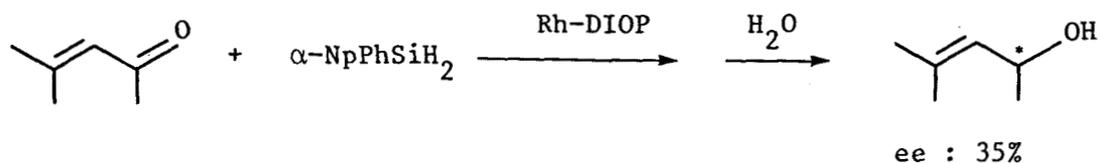
2.4. Influence de la nature du substrat

Les composés de type α -cétosters conduisent aux produits saturés avec de meilleurs excès énantiomériques que les cétones non fonctionnalisées (tableau 1) en raison vraisemblablement de la coordination de la seconde fonction au métal qui augmente la rigidité conformationnelle du complexe catalytique lors de l'étape de transfert d'asymétrie comme cela a été mis en évidence pour la réaction d'hydrogénation asymétrique de déhydroaminoacides (86).

Les substrats carbonylés, α -insaturés se comportent de manière différente selon le type d'organosilane utilisé. Avec les monohydrosilanes, en général, l'addition en 1,4 conduit aux cétones optiquement actives (108).



L'utilisation de dihydrosilane, par contre, permet d'accéder aux alcools optiquement actifs insaturés (109).



2,5. Principaux résultats antérieurs

Avec les coordinats de type diphosphines ou diphosphinites (Chp. I, tableau 1 et 2) des excès énantiomériques souvent élevés ont pu être obtenus. Ils restent cependant moins spectaculaires que ceux atteints en hydrogenation d'olefines prochirales. Les principaux résultats obtenus en hydrosilylation asymétrique de substrats carbonyles sont rassemblés dans le tableau I.

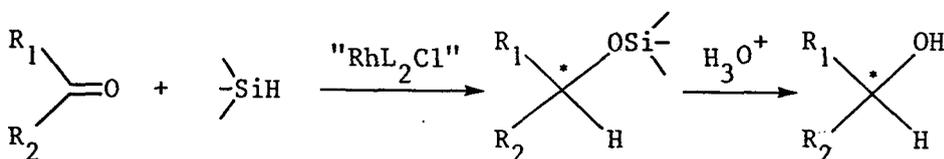
TABEAU I : - Hydrosilylation asymétrique catalysée par des systèmes du type [Rh-L₂]

Substrât	Hydrosilane	Ligand	Rendement optique (Conf)	Réf.
CH ₃ COPh	Et ₂ SiH ₂	(R)-BMPP	16 (R)	111
CH ₃ COPh	PhMe ₂ SiH	(S)-BMPP	44 (R)	111
CH ₃ COPh	PhMeSiH ₂	(+) DIOP	13 (S)	110
CH ₃ COPh	Ph ₂ SiH ₂	(+) DIOP	28 (S)	110
CH ₃ COPh	-NpPhSiH ₂	(+) DIOP	58 (S)	110
CH ₃ COPh	Ph ₂ SiH ₂	Camphinite	42 (S)	103
CH ₃ COPh	Ph ₂ SiH ₂	Glucophinite	55 (S)	103
CH ₃ COPh	Ph ₂ SiH ₂	(R)-(S)-MPFA	49,2 (R)	114
CH ₃ COPh	Ph ₂ SiH ₂	(S)-(R)-BPPFA	28,6 (R)	114
CH ₃ COPh	Ph ₂ SiH ₂	Pyridineimine (a)	57,3 (R)	104
CH ₃ COPh	Ph ₂ SiH ₂	Pyridineimine (b)	8,9 (S)	104
CH ₃ COPh	Ph ₂ SiH ₂	Pyridineimine (c)	18,3 (R)	104
CH ₃ COPh	Ph ₂ SiH ₂	Thazolidine	97,6	106
C ₂ H ₅ COPh	PhMeSiH	(R)-BMPP	43,1 (S)	114
i-PrCOPh	PhMeSiH	(R)-BMPP	56,3 (S)	114
t-BuCOPh	PhMeSiH	(R)-BMPP	61,8 (S)	114
CH ₃ COCOO(nPr)	Ph ₂ SiH ₂	(+) BMPP	60,3 (R)	113
CH ₃ COCOO(nPr)	Ph ₂ SiH ₂	(+) DIOP	76,5 (S)	113

II' HYDROSILYLATION CATALYSEE PAR LES SYSTEMES "Rh(AMPP)₂Cl"

Dans le chapitre précédent, les coordinats aminophosphinephosphinites mixtes se sont révélés être de bons agents inducteurs d'asymétrie en hydrogénation de précurseurs d' α -aminoacides dans les milieux polaires. En effet, les excès énantiomériques obtenus avec certains ligands AMPP, en particulier, ceux à structure cyclique, sont comparables à ceux atteints avec les coordinats classiques les plus performants tels que la DIOP, DIDAMP, CHIRAPHOS (chpI, tableaux 1 et 2) par ailleurs d'accès plus difficiles.

Les complexes de type WILKINSON, $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$, utilisés avec succès pour la réduction des oléfines prochirales s'avèrent peu actifs en hydrogénation de cétones. Toutefois, les catalyseurs à base de rhodium permettent de réaliser l'addition d'hydrosilanes sur les fonctions carbonyles.



L'hydrosilylation peut être ainsi envisagée comme voie de synthèse d'alcools chiraux via la formation d'un éther silylé qu'il suffit d'hydrolyser.

Nous avons entrepris dans ce chapitre d'étudier le comportement des coordinats AMPP dans cette réaction avec l'acétophénone comme substrat prochiral. Le recours à des silanes de diverses natures a aussi été envisagé dans cette étude.

2.1 Protocole expérimental

2.1 1) Réactifs et solvants

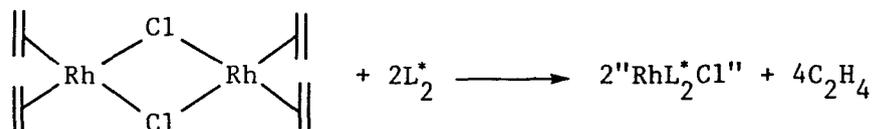
Le solvant de réaction est purifié comme précédemment décrit, l'acétophénone d'origine commerciale (FLUKA) est distillée sous vide et conservée sous azote.

Le diphénylsilane fournit par ALDRICHT est utilisé sans purification particulière.

Les autres silanes, α -NpPhSiH₂ et PhCH₃SiH₂, ont été préparés au laboratoire des Organométalliques du Professeur CORRIU à Montpellier.

2.1. 2) Système catalytique

Le catalyseur est une entité générée "in situ" à partir du complexe de CRAMER et d'une quantité stoechiométrique de ligand par rapport au métal



A partir de cette espèce, un complexe hydridosilylé est formé dans le milieu en présence d'organosilane dans la première étape du cycle catalytique :



2.1 3) Mise en oeuvre d'une hydrosilylation

Appareillage

Le montage utilisé est identique à celui précédemment décrit pour l'hydrogénation des précurseurs d' α -aminoacides (ChpII, p.51) ; la cellule en verre est reliée à la ligne à azote de la rampe mixte. Les prises d'échantillons sont faites à l'aide d'une seringue à travers une pastille de néoprène.

Déroulement d'une réduction de cétone

Le catalyseur est généré dans le milieu réactionnel selon le même protocole adopté pour l'hydrogénation d'oléfine, à partir d'éthylène dichloro- μ - μ' -dirhodium (0,2 mmoles) et de ligand AMPP (0,4 mmoles).

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

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

traitement du milieu réactionnel

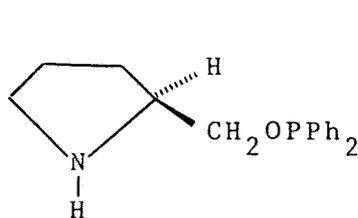
En fin de réaction, le solvant est évaporé sous vide. Le résidu contenant l'éther silylé est alors dissout dans 60ml d'acétone et de solution aqueuse d'HCl (V/V :4).

L'ensemble est agité pendant 2 heures ; après hydrolyse, la phase organique est extraite à l'éther, neutralisé, 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.

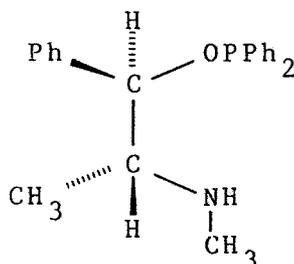
2.2 Résultats expérimentaux

2.2. 1) Catalyse par les systèmes [Rh-AMP]

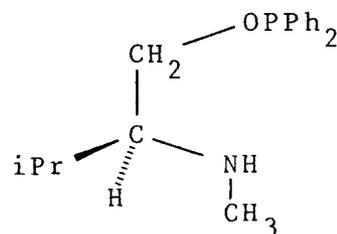
Les coordinats comportant un motif phosphinite dérivés de la proline, de la valine et de l'éphédrine ont été utilisés comme agents inducteurs d'asymétrie avec comme réducteur le diphénylsilane. Ils conduisent aux résultats consignés dans le tableau II.



ProNHOP



EPHOS-NH



ValNHOP

TABLEAU II : - hydrosilylation de l'acétophénone catalysée par des systèmes du type "RhL₂,Cl"

Ligand	Taux de conversion (%)	ee (%)	configuration
PronHOP (S)	80	3,8	S
EPHOS-NH (1R,2S)	82	8,5	R
ValNHOP (S)	92,5	26	S

Conditions expérimentales : $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$: 0,2 mmole (4mM) ; ligand : 0,4 mmole ; substrat : 0,02 mole (0,4M) ; silane : 0,02 mole (0,4M) ; solvant : 50 cm³ (benzène) ; T : 20°C ; durée : 12H.

La configuration prédominante du phényl-1-éthanol obtenu correspond à celle du centre chiral du coordinat, dans le cas de l'EPHOS-NH elle est identique à celle du centre C₁ le plus proche du centre métallique.

L'utilisation de ces ligands conduit à des énantiosélectivités modestes en raison du manque de rigidité de l'espèce catalytique. Néanmoins, la ValNHOP permet d'atteindre des excès énantiomériques comparable à ceux obtenu avec la DIOP.

2.2. 2) Catalyse par les systèmes Rh-AMPP

L'hydrosilylation a été réalisée avec des espèces coordonnées par des chélates aminophosphinephosphinites issus d' α -aminoacides ou alcools acycliques, ou cycliques, comportant un ou deux centres de chiralités (ChpI). Les excès énantiomériques restent faibles mais cependant encore similaires à ceux obtenus avec des ligands de même structure en particulier les diphosphines 1-4.

TABLEAU III : Hydrosilylation asymétrique de l'acétophénone catalysée par les espèces du type "RhL₂,Cl"

Ligand	configuration	Taux de conversion(%)	ee(%)	configuration
(+)DIOP		90	26	S
L-EPHOS	(1R,2S)	85	18,8	S
AlaNOP	S	87	11,2	S
ValNOP	S	91,5	19,5	S
LeuNOP	S	88	9,4	S
IleuNOP	S	95	23,5	S
GLYNOP	R	75	2,7	R
PhéNOP	S	88	6,4	S
ProNOP	S	88,5	8,8	S
E-ProNOP	(2S,4R)	91	25,7	S
EE-ProNOP	(2S,4R)	95	23,9	S
Bu-ProNOP	(2S,4R)	96	16,2	S



Conditions expérimentales : [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ : 0,2 mmole (4mM) ; ligand : 0,4 mmole ; substrat : 0,02 moles (0,4M) ; solvant : 50 cm³ (benzène) ; T : 20°C ; durée : 12-20H.

Les coordinats AlaNOP et ProNOP conduisent à des inductions d'asymétrie faibles alors que la réduction de précurseurs d' α -aminoacides avec ces mêmes chélates permet d'atteindre d'excellentes énantiométries. Par contre les ligands qui introduisent de fortes interactions stériques de par leurs structures et les radicaux substituants leur squelette donnent les meilleurs résultats à l'exception de la LeuNOP.

La PhéNOP et la GlyNOP, qui comportent des radicaux aryles sur leur squelette, conduisent, comme lors de l'hydrogénation d'oléfines prochirales (ChpII, p 84) aux excès énantiomériques les plus faibles ; en raison

vraisemblablement des interactions de ces substituants avec à la fois les noyaux phényles portés par les atomes de phosphores et ceux de l'organosilane. Dans ce cas, la somme des contraintes stériques s'avère néfaste au transfert de chiralité.

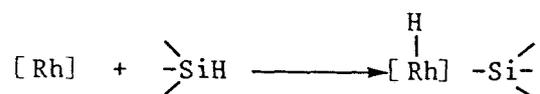
Pour ce qui est des configurations obtenues, elles correspondent systématiquement à celle du centre chiral portant le groupement "amino-phosphine". Ce comportement est à rapprocher du fait déjà relevé concernant l'EPHOS-NH qui, elle, induit la configuration du centre asymétrique qui porte le motif "O-PPh₂" chélatant, inverse de celle obtenue avec l'EPHOS.

2.2 3) Discussion du mécanisme de transfert de chiralité

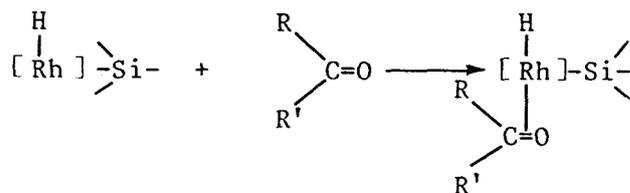
Le comportement des différents systèmes à base de rhodium formés avec les ligands AMPP montre que le mécanisme du transfert de chiralité est essentiellement déterminé par les interactions stériques entre les groupements substituant le substrat et le complexe hydrosilylé.

L'étape clef déterminant l'énantiosélectivité dans le cycle catalytique serait alors la coordination de la cétone.⁽⁸⁹⁾

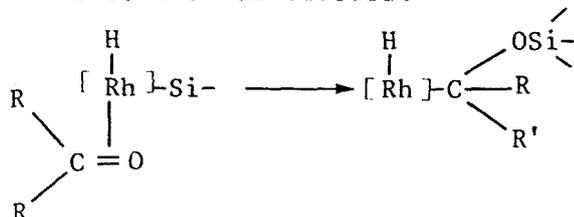
(a) - addition oxydante de l'organosilane



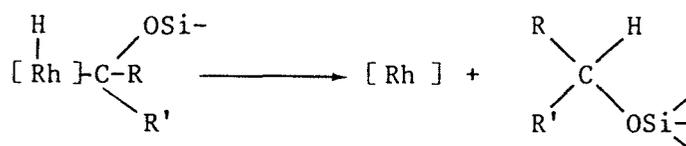
- coordination de la cétone prochirale



- Insertion du substrat



- élimination réductrice de l'éther silylé



L'utilisation de modèles moléculaires permet de prévoir de manière assez précise la configuration du produit d'hydrosilylation ⁽¹⁰²⁾ en faisant appel à la méthode de PRELOG relative aux réactions 1,4-intramoléculaire. L'étude du complexe permet en effet d'observer que l'approche du substrat se fait de telle sorte que les interactions stériques soient minimales, la disposition spatiale de l'organosilane préalablement coordonné détermine la coordination de la cétone par l'une des deux faces énantiotopes.

2.2. 4) Influence de la nature du silane

Les déhydrosilanes se révèlent plus réactifs que les monohydrosilanes pour la réduction des cétones. D'autre part, ils conduisent à des excès énantiomériques plus élevés. La substitution du silane par des groupements volumineux entraîne systématiquement une nette amélioration du rendement optique (Tableau I).

Les valeurs mentionnées dans le tableau IV indiquent que les dihydrosilanes comportant des groupements volumineux (phényle, naphthyle) permettent d'obtenir une induction d'asymétrie plus conséquente. Cela tend à montrer que l'approche du substrat par l'une ou l'autre des faces énantiotopiques, qui conduirait de manière prépondérante à une forme diastéréoisomère intermédiaire durant le cycle catalytique, est essentiellement régie par des facteurs stériques.

TABLEAU IV : Hydrosilylation de l'acétophénone catalysée par des espèces
"RhL₂,Cl"

Ligand	Silane	Taux de conversion(%)	ee(%)
E-PrONOP	PhCH ₃ SiH ₂	88,5	6,4 (S)
E-PrONOP	Ph ₂ SiH ₂	91,5	25,7 (S)
E-PrONOP	α-NpPhSiH ₂	96	42,6 (S)
EE-PrONOP	Ph ₂ SiH ₂	95	23,9 (S)
EE-PrONOP	α-NpPhSiH ₂	95	37 (S)

conditions expérimentales : [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂: 0,2 mole (4mM) ;
Ligand : 0,4 mmole ; substrat : 0,02 mole (0,4M) ; solvant :
50cm³ (benzène) ; T : 20°C ; durée : 12H.

Conclusion:

Ces résultats permettent d'illustrer l'efficacité de ces coordinats mixtes, les systèmes à base de rhodium formés avec ces chélates permettent de réaliser l'hydrosilylation avec une bonne activité. Les excès énantiomériques obtenus restent modérés mais cependant comparables à ceux auxquels conduisent des coordinats organophosphorés bidentés similaires.

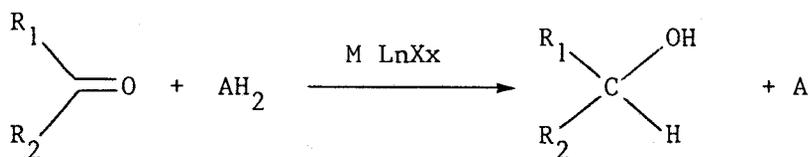
L'encombrement stérique, introduit par le coordinat et l'organosilane utilisé comme agent réducteur, joue un rôle fondamental pour le transfert de chiralité puisque les meilleures performances sont réalisées avec la combinaison [Rh-E.PrONOP- α-Naphtylsilane].

CHAPITRE IV

HYDROGENATION ASYMETRIQUE

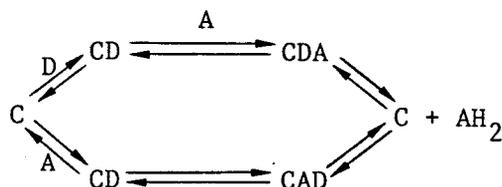
DE CETONES

d'oxydation suffisamment bas pour permettre la réduction du substrat, généralement un alcool (122).



L'entité active est à base de rhodium (117) d'iridium (118) ou de ruthénium (119) coordonné par des phosphines ou des bases de SCHIFF, les chélates à atome d'azote donneur de type phénantroline et bipyridine conduisent aux systèmes les plus actifs. (118)

Le schéma réactionnel suivant a été proposé qui tient compte de deux voies réactionnelles possibles (120).



C : catalyseur ; A : cétone ; D : alcool donneur d'hydrogène

Un grand nombre de travaux qui portent sur le mécanisme de cette réaction ont été réalisés, mais peu concernent l'aspect du transfert d'asymétrie par cette voie de synthèse.

Les excès énantiomériques restent cependant modestes, vraisemblablement en raison des conditions opératoires assez sévères : reflux de l'alcool donneur généralement l'isopropanol et présence de base minérale (KOH).

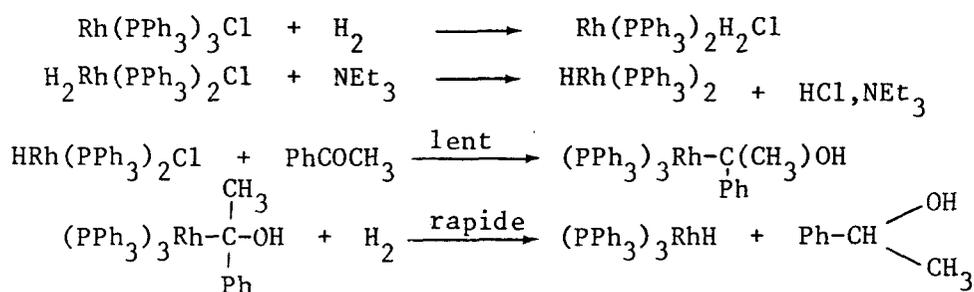
catalyseur	substrat	ee(%)	références
$H_4Ru_4(CO)_8 [(-)DIOP]_2$	$PhCOCH_2CH(CH_3)_2$	9,8 (S)	(119)
$Ir(I)Phen(COD)Cl$	$PhCOCH_2CH_3$	33 (R)	(122)
$[Ir(COD)Cl]_2 + NMDPP$	$PhCOCH_3$	18,2 (R)	(123)
$[Ir(COD)R-PROPHOS]PF_6$	$PhCOCH_3$	30 (R)	(123)
$[Ir(COD)(S-S)CHIRAPHOS]PF_6$	$PhCOCH_3$	28 (R)	(123)
$Ir(COD)(+)-DIOP PF_6$	$PhCOCH_3$	14 (R)	(123)

1.2 Réduction par des systèmes "Rh-Arylphosphine"

Les premiers travaux relatifs à la réduction catalytique de fonctions cétoniques ont été réalisés par SCHROCK et OSBORN (98-99) par des complexes solubles à base de rhodium coordonnés par des ligands basiques de type arylalkylphosphine.

Les complexes de WILKINSON s'avèrent peu actifs ; de telles entités catalysent la réaction de réduction de cétones en présence de base organique, souvent la triéthylamine, vraisemblablement par la formation d'espèces hydridorhodium (124). Ils nécessitent cependant une activation thermique et des pressions relativement élevées.

Le mécanisme suivant a pu être proposé à partir des études des conditions expérimentales.



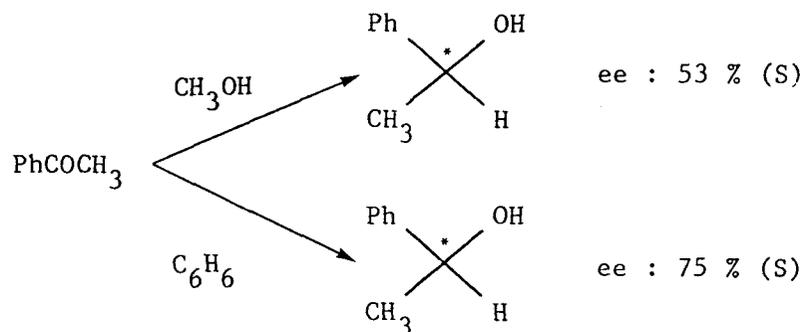
1.2. 1) Hydrogénation de l'acétophénone par les systèmes "Rh(DIOP),Cl"

Les paramètres expérimentaux ont été étudiés par MARKO et COLL. avec les systèmes "Rh-DIOP-NEt₃" particulièrement avec l'acétophénone. Leur optimisation conduit à d'excellentes performances (ee 80%) (125). Il est à noter cependant que, contrairement à la réduction des précurseurs d'acides aminés, les conditions nécessaires pour obtenir une bonne activité sont relativement sévères. On observe par ailleurs une influence considérable des conditions opératoires :

(a) - milieu réactionnel

La réduction de l'acétophénone, catalysée par le système

"Rh(+)*DIOP*,Cl"- NEt_3 , selon qu'elle est réalisée en milieu polaire (CH_3OH) ou apolaire (benzène) conduit à une modification significative de l'énantiosélectivité (125-126). Ce phénomène est observé de manière plus spectaculaire pour l'hydrogénation des substrats oléfiniques, dans ce cas on observe une inversion de configuration (ChpI, p.34). L'influence de la nature du solvant peut être interprétée par la participation des molécules de solvant dans la sphère de coordination du métal.



(b) - influence d'additifs

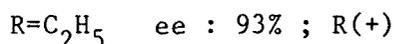
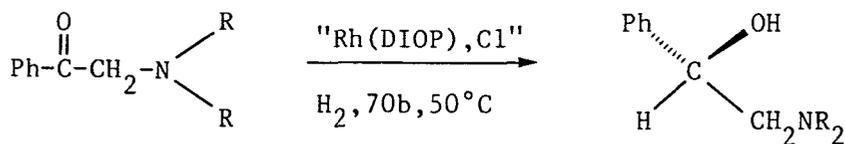
L'ajout d'une base organique, s'il permet l'accès à des entités catalytiques actives à partir de complexes de type CRAMER $[\text{Rh}(\text{diène})\text{Cl}]_2$ et de phosphines a par ailleurs un effet important sur l'énantiosélectivité. Le rapport molaire NEt_3/Rh entraîne une orientation de la réduction vers l'une ou l'autre des énantiomères de manière prépondérante (126).

TABLEAU I : Influence du rapport NEt_3/Rh sur le taux de conversion et l'énantiosélectivité. (126)

NEt_3/Rh	Rdt (%)	ee (%)	configuration
0	6	38	S(-)
0,3	12	19	S(-)
0,4	12	0	-
0,5	14	53	R(+)
1	51	43	R(+)
5	99	11	R(+)

Il est à remarquer que si des rapports élevés amine/Rh permettent d'obtenir une meilleure activité, ils entraînent une baisse considérable des rendements optiques. L'inversion de configuration observée conduit à suggérer la présence de différentes espèces catalytiques ; la présence majoritaire de l'une ou l'autre de ces entités selon le rapport molaire base/Rh oriente l'induction vers l'une ou l'autre des énantiomères.

Par ailleurs, la réduction de substrats de type α -(N,N-dialkyl-amino) alkylaryl-cétones, est réalisée par le système $[\text{Rh}(\text{NBD})\text{Cl}]_2$ -DIOP avec d'excellents rendements optiques (ee 90%). (127)



Dans ce cas, l'énantiosélectivité élevée atteinte est interprétée par les auteurs par la présence de la fonction basique qui, outre qu'elle favorise l'activité, permet la coordination supplémentaire par l'azote ce qui augmente la rigidité de la structure des complexes diastéréoisomériques intermédiaires du cycle catalytique, comme cela a été mis en évidence pour les substrats oléfiniques (ChpII, p.42).

1.2. 2) Réduction asymétrique de cétones activées

ACHIWA, OJIMA et COLL. ont réalisé la réduction des α -cétotoesters dérivés de l'acide pyruvique par des complexes neutres à base de rhodium coordonné par les ligands DIOP ou BPPM, dans des conditions relativement douces (128).

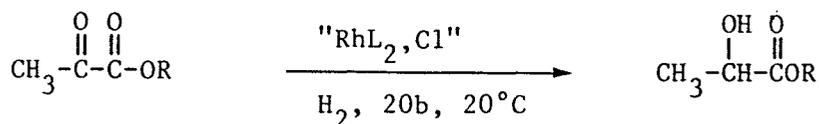


TABLEAU II : Influence de la nature du substrat et de la basicité des phosphines sur l'activité des complexes cationiques $[\text{Rh}(\text{diène})\text{L}_2]^+\text{X}^-$ (131)

RCOCH ₃	conversion (%)			
	P(Et) ₃	P(Me) ₃	PPh ₃	(PPh ₂ CH ₂) ₂
Me	39,7		0	0
Et	22,1		0	0
nPr	16,2			
MeOCH ₂	100			
Ph	23,6	5		
PhCH ₂	52,7	11,7		
Ph(CH ₂) ₂	11,5			
Ph ₂ CH	195			

D'autre part une corrélation entre la vitesse de réduction et la nature du groupement R de la cétone comparable à celle observée par TAFT a été mise en évidence (131). (fig. a)

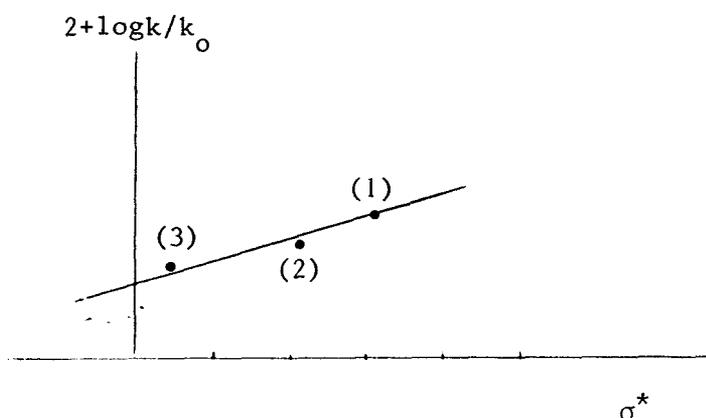
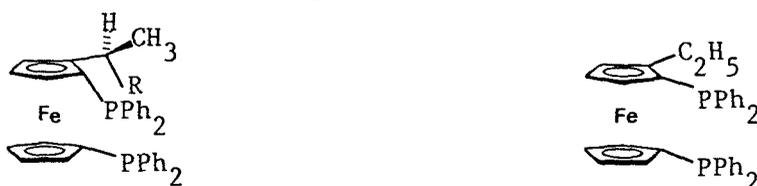


fig. a: Influence de la nature du groupement R sur l'activité
 - (1) PhCOCH₃, (2) PPh₂CHCOCH₃, (3) PhCH₂CH₂COCH₃

$$\text{Log}k/k_0 : \sigma\rho + \delta E_s$$

Les auteurs observent une influence importante de la nature du solvant sur l'énantiosélectivité et l'activité. Les solvants aprotiques (THF, benzène) s'avèrent plus performants que les milieux protiques, ce qui conduit à envisager un mécanisme de réduction différent de celui proposé par SCHROCK et OSBORN qui obtiennent avec des monophosphines une meilleure activité dans l'alcool, la présence de trace d'eau dans le milieu ayant un effet bénéfique (98).

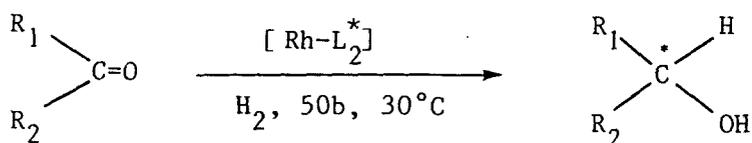
KUMADA et COLL. (129) ont utilisé avec succès des coordinats de type ferrocenylphosphine comme agent inducteur d'asymétrie.



R : OH (RS)BPPFOH

R : NMe₂ (RS)BPPFA

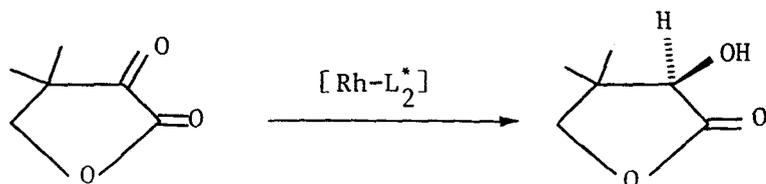
(S) - BPPEF



R₁=CH₃, R₂=COOH ; L₂ : (R-S)BPPFOH ; ee : 83% (R)

La présence d'un groupe hydroxyle sur le coordinat (R, S) BPPFOH détermine l'énantiosélectivité ; dans le cas du ligand (S)-BPPEF qui comporte un substituant alkyle l'acide lactique de configuration inverse est obtenu avec un faible excès énantiomérique (ee : 16% (S)).

ACHIWA (130) a réalisé la synthèse du D(+) pentothénate d'éthyle, dont l'étape clef est la réduction asymétrique de la céto lactone par un complexe [Rh-BPPM] qui s'avère être un modèle biomimétique très performant aussi bien pour les substrats oléfiniques que pour les cétones.



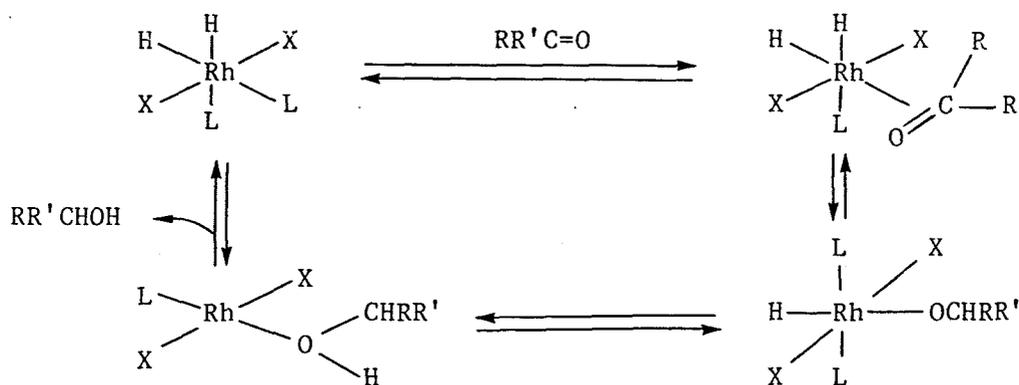
ee : 87% D(-)

1.3. Réduction par des systèmes "Rh-Alkylmonophosphine"

Les complexes à base de rhodium coordonnés par des alkylmonophosphines qui ont été étudiés par SCHROCK et OSBORN (98-99) dans la réaction de réduction catalytique d'alkylaryl et de dialkylcétones, mettent en évidence l'importance de la basicité de la phosphine pour l'activation de la fonction carbonyle. Les systèmes cationiques du type $[\text{RhH}_2(\text{PR}_3)\text{S}]^+(\text{PR}_3 : \text{PPh}_2\text{Me}, \text{PPhMe}_2, \text{PMe}_3)$ catalysent l'hydrogénation dans des conditions douces.

1.3. 1) Mécanisme réactionnel

L'activité de ces systèmes monodentés est favorisée par la présence de traces d'eau dans le milieu réactionnel, d'autre par la réduction par le deutérium montre que la forme énol n'intervient pas au cours de la réduction, le schéma réactionnel suivant a été proposé (93-131)



1.3. 2) Influence de la nature du substrat

FUJISU et COLL. (131) et MARKO et COLL. (132) ont étudié la réduction de cétone du type RCOMe respectivement catalysée par des systèmes cationiques $[\text{Rh}(\text{diène})\text{L}_2]^+\text{X}^-$ ou générés "in situ" " RhL_2, Cl ". Ils observent que parallèlement à la basicité de la phosphine, l'activité dépend de la nature de la cétone. Cette influence très marquée pour les substrats carbonyles l'est beaucoup moins dans le cas des oléfines prochirales.

Ainsi pour la réduction des fonctions carbonyles, deux facteurs essentiels déterminent l'activité des espèces catalytiques.

- Les effets électroniques qui interviennent au niveau de la basicité de la phosphine par l'augmentation de la densité électronique autour du métal d'une part et la substitution du substrat par des groupements électroattracteurs qui polarisent la liaison C=O et favorisent par conséquent la coordination de la cétone.

- Les effets stériques, dus à la nature des groupements alkyles portés par l'atome de phosphore ⁽¹³²⁾, essentiellement la longueur de la chaîne qui influe de manière déterminante sur la vitesse de réduction.

1.4. Réactivité des alkyldiphosphines

TANI et COLL. ont récemment développé la réaction de réduction de cétones en mettant en oeuvre des ligands diphosphines comportant des radicaux alkyles au niveau du phosphore. Ils ont pu mettre en évidence la grande réactivité, à température ambiante, des complexes à base de rhodium à partir des résultats obtenus avec les trialkylphosphines monodentés coordinés à des espèces monohydrido $[\text{RhH}(\text{PCy}_3)_2] \mu\text{N}_2$ (Cy : Cyclohexyle)

Les espèces ioniques du type $[\text{Rh}(\text{diène})\text{L}_2]^+ \text{ClO}_4^-$, avec les coordonnats monodentés s'avèrent peu actifs ; les ligands $\text{PR}_2(\text{CH}_2)_n\text{PR}_2$ par contre conduisent à la réduction de diverses cétones dans des conditions douces avec une activité remarquable.

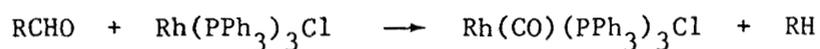
TABLEAU III : Réduction de fonction carbonyle par des espèces $[\text{Rh}(\text{diène})\text{L}_2]^+ \text{ClO}_4^-$

Ligand	substrat	t1/2(mn)	configuration
PCy ₃		(C)	trans/cis : 94/6
P(i-Pr) ₃		24H/1%	
P(i-Pr) ₂ (CH ₂) ₃ P(i-Pr) ₂		7	trans/cis : 89/11
P(i-Pr) ₂ (CH ₂) ₄ P(i-Pr) ₂		2,7	trans/cis : 88/12
PPh ₂ (CH ₂) ₂ PPh ₂		14H/38%	trans/cis : 99/1
Pi-Pr ₂ (CH ₂) ₃ Pi-Pr ₂	C ₂ H ₅ COCH ₃	70	
	PhCOCH ₃	81	
	PhCOPh	25H/70%	
	PhCOH	5,5	
	C ₃ H ₇ CHO	4	

les systèmes formés avec de tels ligands s'avèrent performants avec une grande variété de cétones, d'autre part, les aldehydes qui conduisent à la



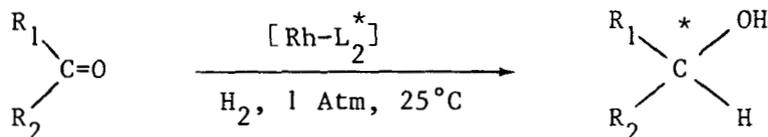
réaction de décarbonylation avec les complexes de WILKINSON (133) sont aisément réduits avec ces espèces.



La réduction des substrats oléfiniques prochiraux a été envisagée à partir de la découverte par WILKINSON du complexe $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ actif en hydrogénation d'oléfines et sa modification par des arylphosphines chirales. Il était intéressant de réaliser la même approche pour la réduction des cétones prochirales.

1.4. 1) Réduction asymétrique de cétones

Ces mêmes auteurs ont décrit la synthèse de coordinats du type dialkylphosphines chiraux, envisagés comme agent inducteur d'asymétrie dans la réaction d'hydrogénation asymétrique de fonction carbonyle, catalysée en phase homogène par des complexes à base de rhodium (136-138).

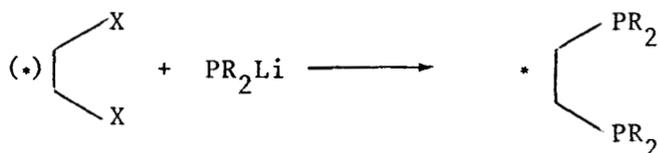


Les entités catalytiques sont issus de complexes ioniques ou générés "in situ" à partir de complexes du type CRAMER et d'une quantité stoechiométrique de ligand (Chp.I)

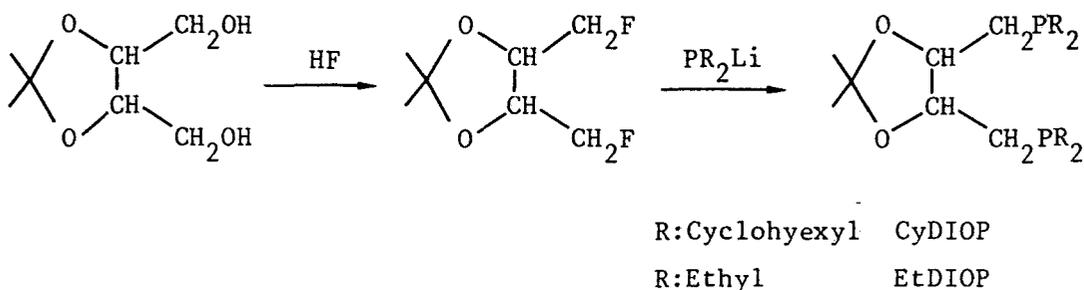
(a) - coordinats chiraux de type dialkylphosphines

Le principe de la synthèse de cette nouvelle famille de coordinats phosphorés repose sur deux types d'approches :

-Synthèse par les voies classiques

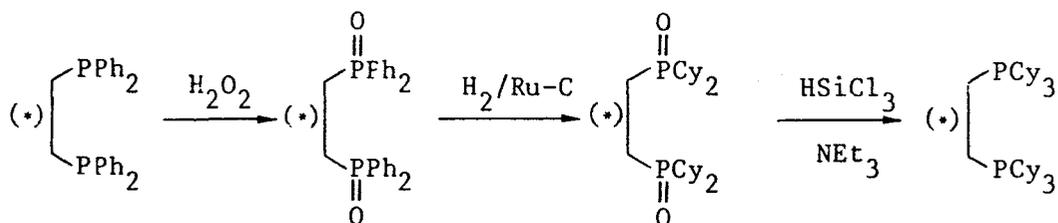


La substitution nucléophile à partir des ditosylates, voies d'accès à la plupart des arylphosphines est totalement inopérante dans ce cas (Chp. I), le recours aux halogénures, comme précurseurs de coordinats chiraux, s'avère nécessaire. Il est à noter cependant que seuls les dérivés fluorés permettent d'atteindre des rendements chimiques satisfaisants, la Cy-DIOP et ses analogues de type dialkyl ont été synthétisés par cette voie.

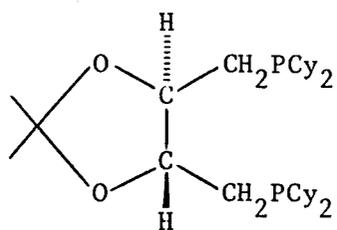


- Synthèse à partir des aryldiphosphines

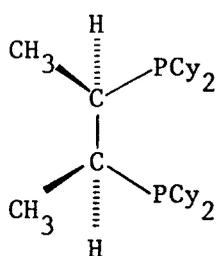
Une autre voie de synthèse qui a été décrite consiste à transformer les aryldiphosphines classiques utilisées en réduction d'oléfines prochirales en alkydiphosphines. L'hydrogénation des noyaux phényles portés par l'atome de phosphore en groupements cyclohexyles ne peut être réalisée directement mais à partir de la phosphine oxydée selon le schéma. Cette approche réalisée aussi par YAMAMOTO et COLL. ⁽¹⁴⁰⁾, ne permet d'accéder qu'aux dicyclohexylphosphines.



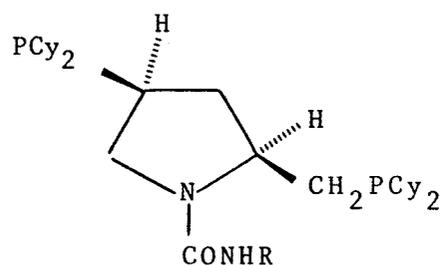
A ce jour cinq coordinats bidentés chiraux issus des deux voies de synthèse décrites précédemment ont été utilisés avec succès en réduction asymétrique de cétones prochirales. On notera cependant que leur synthèse nécessite un nombre important d'étapes réactionnelles (schéma 1), ce qui peut limiter leur application comme voie synthétique.



(-)-CyDIOP



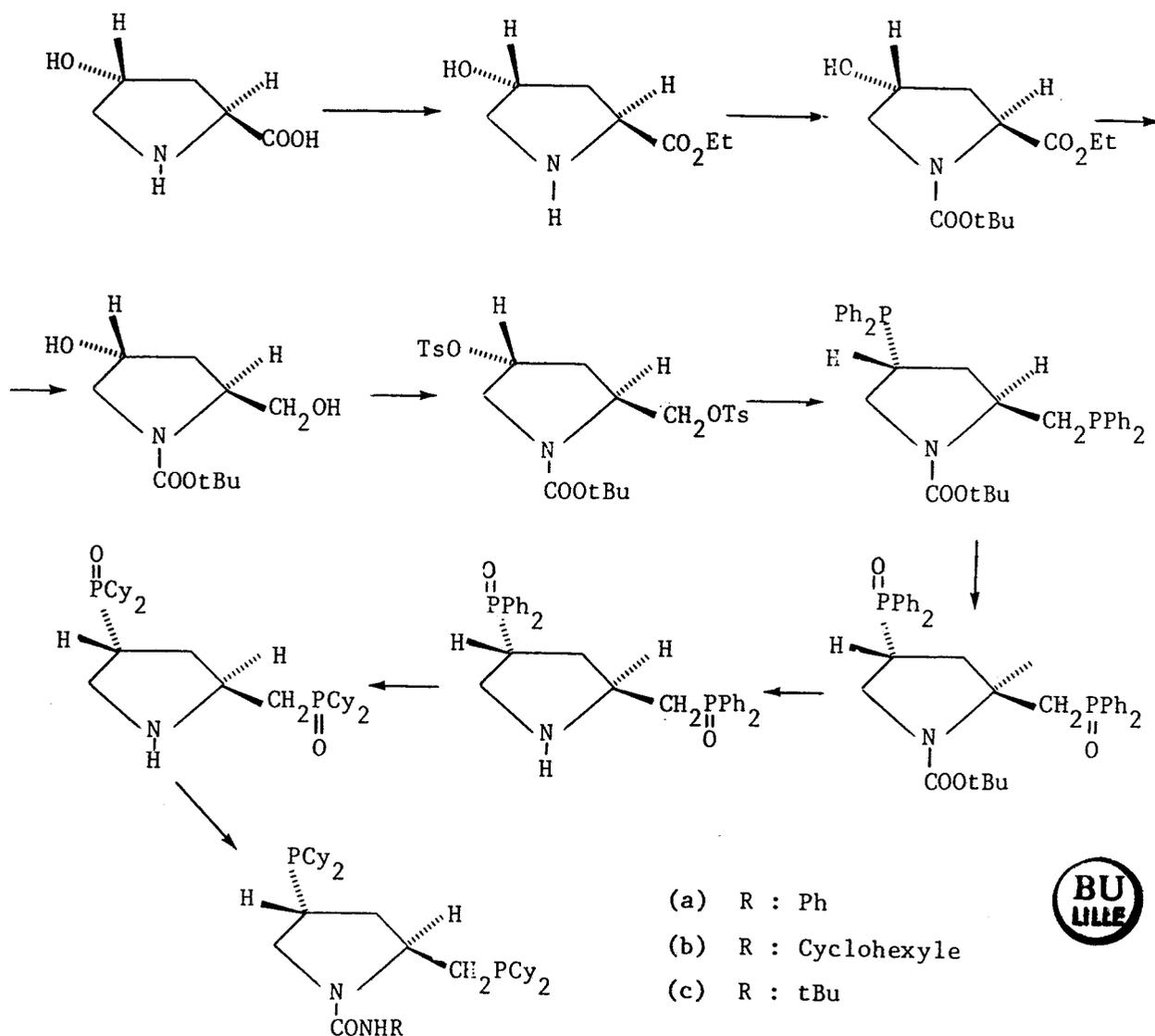
(S,S)-Cy-CHIRAPHOS



Cy-BPPM

R : Ph, $c\text{-C}_6\text{H}_{11}$, tBu

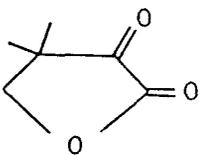
Schéma 1 : synthèse des coordinats dérivés de l'hydroxyproline (139).



1.4. 3) Résultats expérimentaux antérieurs

Ce dernier type de coordinats a conduit à de bonnes énantiosélectivités lors de la réduction de cétoesters et de cétoamides, ces résultats s'ils n'atteignent pas ceux réalisés pour l'hydrogénation d'oléfines prochirales présentent l'avantage d'être obtenus avec des systèmes catalytiques actifs à la pression atmosphérique et à la température ambiante (Tableau III).

TABLEAU IV : Réduction asymétrique de cétones prochirales (139-140).

Substrat	Ligand	Configuration	ee(%)
	Cy(-)DIOP	(S)	77
	Cy-CHIRAPHOS	(S)	38
	Cy-PPM(a)	(S)	41
	Cy-PPM(b)	(S)	50
	Cy-PPM(c)	(S)	66
	Cy-PPM(a)	(R)	35
	Cy-PPM(b)	(R)	41
	Cy-PPM(c)	(R)	47
	Cy-DIOP	(R)	45
	PhCOCO ₂ Me	Cy(-)DIOP	(R)



En résumé, le transfert d'hydrogène et la réduction par l'hydrogène moléculaire en présence de complexes à base de rhodium coordonnés par des aryl ou alkylphosphines, décrit dans les travaux précédemment cités, ont permis avec plus ou moins de succès selon la voie choisie, la réduction de cétones prochirales.

Dans la partie suivante nous présenterons successivement les études réalisées avec les différents coordinats AMPP, visant l'obtention d'alcools chiraux selon ces différentes voies de synthèse.

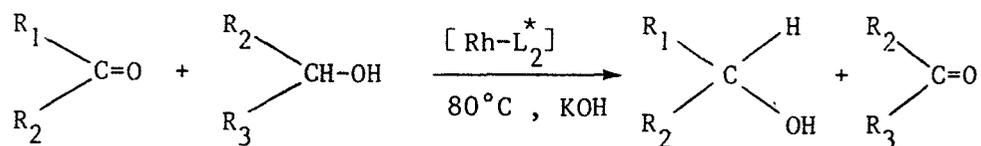
II SYNTHÈSE ASYMETRIQUE D'ALCOOLS AVEC LES DIVERS COORDINATS AMPP

Les coordinats de type diaryles aminophosphinephosphinites aisément accessibles à partir de produits naturels chiraux se sont révélés aussi performants que les meilleurs ligands asymétriques connus à ce jour dans les réactions d'hydrogénation de précurseurs d' α -aminoacides et d'hydro-silylation asymétrique, dans des conditions douces avec une bonne activité.

Par la réactivité des entités rhodiées coordinées par ces nouveaux ligands, ces derniers s'apparentent plus aux diphosphines et aux diamino-diphosphines qu'aux différentes diphosphinites qui, elles, nécessitent généralement des conditions de pression relativement élevées. Ce comportement particulier des chélates "AMPP" est à relier à leur nature mixte, aminophosphine et phosphinite.

Par suite, nous avons envisagé de les utiliser, ainsi que leurs analogues de type dialkyles au niveau de l'atome de phosphore, comme agent inducteur d'asymétrie dans les réactions de réduction de cétones.

2.1. Réaction de transfert d'hydrogène



Les diverses entités ioniques, $[Rh(COD)L_2^*]ClO_4$, et générées "in-situ" " RhL_2, Cl " coordinées par les divers coordinats AMPP et le ligand DIOP, si elles conduisent à d'excellentes activités (fig. X) conduisent à des mélanges racémiques quelles que soient les conditions opératoires (pré-traitement à l'air, sous H_2 ; rapport KOH/Rh ; ordre d'introduction des réactifs , température, ...) (123)

Les conditions opératoires assez drastiques (reflux de l'alcool donneur d'hydrogène, présence de base minérale) permettent d'expliquer l'absence ou la faible énantiosélectivité généralement observée.

Récemment GRAZIANI a rapporté la réduction de la propiophénone par transfert d'hydrogène catalysée par des complexes à base de rhodium coordonnés par des diphosphines chirales qui forment avec le métal un cycle à cinq chaînons tel que la CHIRAPHOS et la PROPHOS. Le phenyl-1-propanol est obtenu avec une très bonne énantiosélectivité (ee : 66% avec la R-PROPHOS).

Par ailleurs, une influence du temps d'activation (par reflux dans l'isopropanol en présence de KOH) du catalyseur sur la configuration du produit de réduction a été mise en évidence par ces mêmes auteurs avec un complexe ionique $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2]^+$ (L_2 : CHIRAPHOS) (Tableau IV).

TABLEAU V : Influence du temps d'activation sur la configuration

Temps d'activation (h)	Conversion (durée h)	Rdt optique
0,5	46 (4)	6,6 R(+)
20	68 (3)	11,6 S(-)

Si de nombreuses études ont porté sur la réduction par transfert d'hydrogène de fonctions carbonyles non prochirales très peu d'études ont été réalisées dans le domaine de l'asymétrie. Les quelques résultats obtenus avec des diphosphines-1,4 conduisent à de faibles performances.⁽¹²³⁾

En tout état de cause, les coordinats AMPP, s'ils conduisent à des entités dotées d'une bonne activité catalytique (figure 1), n'induisent pas de chiralité sur le produit de réduction.

2.2. Réduction asymétrique catalysée par les systèmes [Rh-Aryle AMPP]

2.2 1) Hydrogénation de l'acétophénone

La réduction de l'acétophénone par l'hydrogène moléculaire, cataly-

sée en phase homogène par des complexes de type " RhL_2^*, Cl " générés "in situ" à partir de complexe de CRAMER $[Rh(\text{diène})Cl]_2$ et d'une quantité stoechiométrique de ligand, conduit aux résultats consignés dans le Tableau VI.

Résultats

Tableau VI : Hydrogénation de l'acétophénone catalysée par des espèces $[Rh-L_2^*]$

Ligand	NEt_3/Rh	Solvant	Taux de conversion (%)	ee (%)
DIOP	5	Benzène	70	(c) 50 (S)
EPHOS (1R, 2S)	-	Benzène	trace	- (S)
EPHOS (1R, 2S) ^(a)	5	Ethanol	28	5,2 (S)
E-ProNOP	2	Benzène	33	6 (S)
E-ProNOP	2	Ethanol	65	2,3 (S)
ProNOP	2	Benzène	59	10 (S)
ProNOP ^(a)	2	Ethanol	80	16,3 (S)
ProNOP ^(b)	-	Ethanol	66	7,9 (S)
Bu-ProNOP	2	Ethanol	57	4,4 (S)

Conditions opératoires : $[Rh(COD)Cl]_2$: $5 \cdot 10^{-5}$ mole ; ligand : $1,1 \cdot 10^{-4}$ mole ; substrat : 10^{-2} mole ; solvant : $3cm^3$; T : $50^\circ C$; P : 70 bars ; durée : 20h.

(a) $[Rh(COD)L_2^*]ClO_4$: 10^{-4} mole ; (b) $[HRh(L_2)_2]$: 10^{-4} mole

(c) Avec le coordinat DIOP, MARKO et COLL. ont obtenus des résultats plus élevés ee : 80%(S)

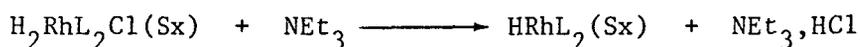
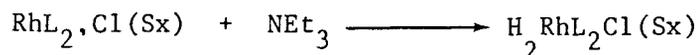


Discussion

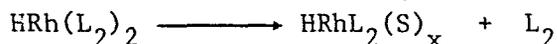
Les systèmes formés avec nos différents coordinats s'avèrent peu actifs pour la réduction de fonctions carbonyles simples tel que l'acé-

phénone. Dans les conditions relativement sévères de cette étude, les taux de transformation restent généralement faibles ; l'ajout de bases organiques telle que la triéthylamine est nécessaire à la réduction.

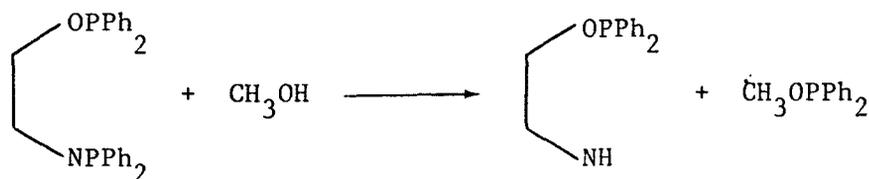
Dans le cas du complexe $\text{HRh}(\text{ProNOP})_2$, en l'absence de triéthylamine, le taux de conversion est comparable à celui obtenu avec les systèmes " RhL_2Cl "- NEt_3 et $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2]^+\text{ClO}_4^--\text{NEt}_3$; d'autre part, une activité notable n'est obtenue que pour des pressions élevées (70 bars), ce qui laisse supposer la formation d'espèces dihydrido dans une première étape, la triéthylamine permet alors de former l'espèce active monohydrido solvatée.



Dans le cas du complexe $\text{HRh}(\text{L}_2)_2$ on aurait alors l'équilibre de dissociation suivant l'équation :



Sur le plan de l'énantiosélectivité, les excès énantiomériques obtenus restent faibles par rapport à ceux obtenus avec des coordinats classiques tel que la DIOP ; à ce propos MARKO et COLL. obtiennent dans les mêmes conditions de meilleures performances avec ce ligand (ee : 80%). Les rendements optiques modestes sont peut-être à relier à la fragilité des liaisons " P-N " et " P-O " dans les conditions réactionnelles adoptées. L'observation suivante, relative à la réaction d'échange entre un alcool et un coordinat AMPP confirme cette hypothèse.

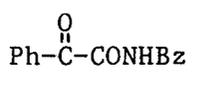
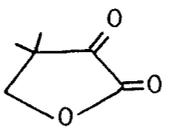


2.2. 2) Hydrogénation de cétones activées

Par contre l'hydrogénation de substrats activés tels que les céto-esters linéaires et cycliques et cétoamides dans des conditions réactionnelles moins sévères (30°C, 50 bars) se fait avec une conversion totale, la présence de triéthylamine n'étant pas nécessaire pour la formation de l'espèce active (TableauVII)

Résultats

Tableau VII : Hydrogénation asymétrique de cétones activées par des espèces "RhL₂,Cl"

Substrat	Ligand	Rdt (%)	ee % configuration
PhCOCO ₂ CH ₃ (a)	ProNOP	65	15 (R)
	ProNOP	88	46 (S)
	Bu-ProNOP	95	49,3 (S)
	ProNOP	98	45,5 (R)
	Bu-ProNOP	96,6	53 (R)

Conditions expérimentales : [Rh(COD)Cl]₂ : 3 10⁻⁵ mole ; ligand : 6,6 10⁻⁴ mole ; substrat : 1,2 10⁻² mole ; solvant : benzène (30cm³) ; T : 30°C ; P : 40 bars

(a) solvant : méthanol, P : 50 bars ; durée : 20H



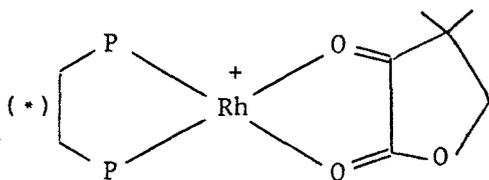
Discussion

- La différence de comportement observée entre un substrat non fonctionnalisé tel que l'acétophénone et les cétones activées amène deux conclusions déjà relevées dans le cas de l'hydrogénation asymétrique des substrats oléfiniques :

- Une influence nette sur l'activité en raison de la polarisation de la liaison "C=O" par des groupements électroattracteurs en α

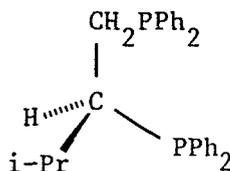
- Comme prévu l'énantiosélectivité est favorisée vraisemblablement par la coordination supplémentaire du groupement fonctionnel qui augmente la rigidité conformationnelle des complexes intermédiaires du cycle catalytique. C'est ainsi que dans le cas des dérivés de l'acide benzoylformique on observe que l'acide libre conduit à un mélange racémique ; l'induction asymétrique augmente de manière conséquente lorsque l'on passe de l'ester à l'amide correspondante.

Par ailleurs, les excès énantiomériques obtenus avec la diméthyl-2-pentalactone montre l'influence de la rigidité du squelette du substrat.



En résumé, avec les coordinats du type aryle APPM les performances atteintes en synthèse d'alcools chiraux par l'hydrogène moléculaire restent modestes. Par ailleurs, la reproductibilité des résultats sur le plan de l'énantiosélectivité, dans le cas de la réduction de l'acétophénone n'a pas été possible malgré les précautions drastiques (purification des solvants, des substrats...). Ce phénomène a été observé par MARKO et COLL. dans la réduction des bases de Schiff de l'acétophénone, où dans des conditions opératoires strictement identiques, les excès énantiomériques varient entre 37 et 77% avec la combinaison $[\text{Rh}(\text{NBD})\text{Cl}]_2$ -coordinat Valphos (142).

(S) VALPHOS :



2.3. Réduction asymétrique catalysée par les systèmes [Rh-AlkyleAMPD]

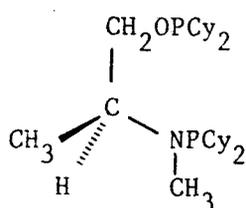
Nous avons vu que les entités à base de rhodium coordonnées par les aryl-APPD sont peu actives dans la réduction de fonctions cétoniques et nécessitent des conditions réactionnelles (pression, température) relativement dures pour obtenir des taux de conversion conséquents.

Par ailleurs, les premiers travaux de SCHROCK et OSBORN sur l'activité des complexes cationiques avec des coordinats de type alkylarylphosphines ($P(Ph)_{3-x}(Me)_x$) et par la suite les études sur l'énantiosélectivité de ce type de ligands chiraux au niveau de l'atome de phosphore réalisées par SCORRANO et COLL. ont conduit à des résultats significatifs (135).

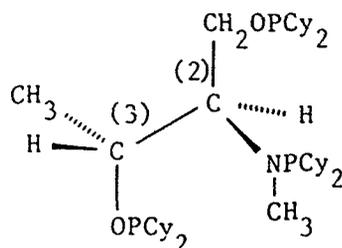
Ces observations alliées à la facilité d'accès aux alkyles aminophosphinephosphinites à partir des chlorodialkylphosphines et d' α -aminoalcools chiraux nous ont incité à envisager leur utilisation comme agents inducteurs d'asymétrie dans la réduction par des complexes rhodiés de fonctions cétoniques.

2.3.1. Protocole et techniques expérimentales

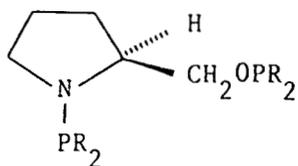
A ce jour les coordinats suivants ont été synthétisés à partir des N-méthyl alaninol et thréoninol, de structure acyclique et au départ d' α -aminoacide cyclique tel que la L-proline et L-hydroxyproline.



(S) Cy-AlaNOP

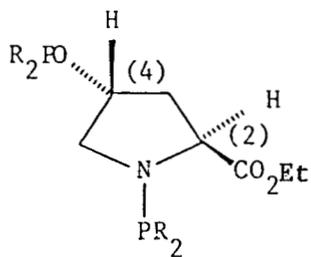


(2R,3R) Cy-ThréonNOP



R = i-Pr : (S) i-Pr-ProNOP

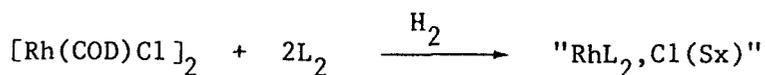
R = Cy : (S) Cy-ProNOP



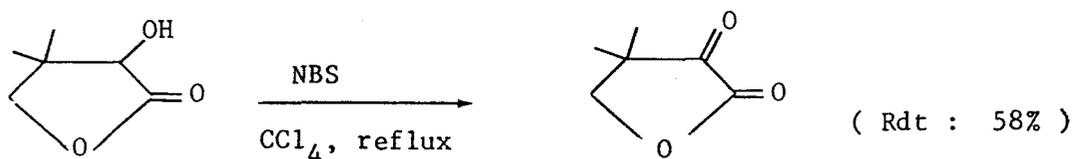
R = i-Pr : (2S, 4R) iPr-E-ProNOP

(a) - substrats et complexes catalytiques

- Les espèces actives du type "RhL₂,Cl" sont générées "in situ" à partir de complexe de type CRAMER [Rh(COD)Cl]₂ et de ligand (P/Rh=2,2)

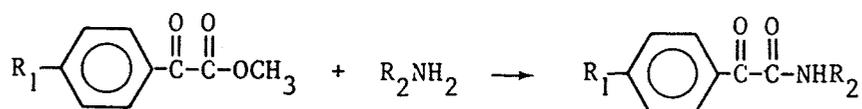


- le benzoylformiate de méthyle, purifié par distillation fractionnée, et le 4-hydroxybenzoylformiate de sodium, sont d'origine commerciale (ALDRICH). Le chlorhydrate de quinuclidine est fourni par la Société INTEROR. La pentoylactone est préparée par oxydation de l'alcool racémique⁽¹³⁰⁾.



(D,L)

Les dérivés de l'acide benzoylformique ont été préparés par condensation avec une amine primaire.



R ₁	R ₂	rdt. (%)
H	PhCH ₂	70
H	(S)Ph(CH ₃)CH	66
H	(R)Ph(CH ₃)CH	68
OH	PhCH ₂	60



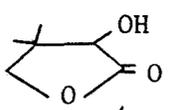
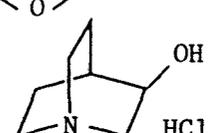
(b) - Mise en oeuvre de la réaction

Le protocole adopté est identique à celui décrit précédemment pour l'hydrogénation des précurseurs d' α -aminoacides (Chp. II, p.51)

En fin de réaction, le solvant est évaporé. Le produit d'hydrogénation est isolé par distillation dans le cas de la pentoylactone ; la chlorhydrate de quinuclidinol est obtenu par solubilisation dans l'eau, le catalyseur insoluble est éliminé par filtration. Les amides dérivées de l'acide mandélique, insoluble dans le benzène, sont obtenues par simple filtration de la suspension du produit de réduction.

Les excès énantiomériques sont calculés par rapport au pouvoir rotatoire spécifique de l'énantiomère pur (Tableau VIII).

Tableau VIII : Pouvoir rotatoire spécifique des énantiomères purs

Alcools chiraux	$[\alpha]_D^T$	réf.
(S) Ph CHOHC ₂ H ₅	$[\alpha]_D^{20} : -52,5$ (c:2,27; CHCl ₃)	(103)
(R) PhCHOHC ₂ H ₅	$[\alpha]_D^{20} : -154,8$ (c:5; H ₂ O)	(77)
(R) PhCHOHC ₂ H ₅	$[\alpha]_D^{25} : -174,2$ (c:0,58; CHCl ₃)	(70)
(S) PhCHOHC ₂ H ₅	$[\alpha]_D^{25} : +79,9$ (c:1,09; CHCl ₃)	(137)
(R) 	$[\alpha]_D^{25} : -50,7$ (c:2,05; H ₂ O)	(137)
(S)  HCl	$[\alpha]_D^{20} : +45,6$ (c:3; 1M HCl)	(134)

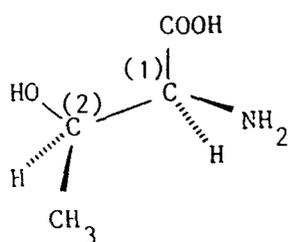


2.3.2. Résultats expérimentaux

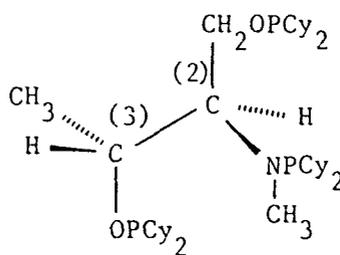
Notre étude a consisté en la recherche des conditions opératoires permettant d'accéder aux meilleurs rendements chimiques et optiques lors de la réduction de cétones prochirales.

Pour celà, un certain nombre de paramètres ont été examinés, essentiellement avec la N-benzylbenzoylformamide, $\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph}$ précurseur de l'acide mandélique. Par la suite, l'extension de la réaction de réduction à d'autres substrats a été réalisée.

Avec les différents coordinats la configuration du produit de réduction obtenu est toujours S correspondant à celle de l' aminoacide de départ. En effet, dans le cas du ligand ThréonOP, pour lequel la configuration du carbone C₂ est inversée au cours de la synthèse, celle introduite lors de la réduction asymétrique correspond à la configuration du centre chiral C₁ de la thréonine naturelle (1S,2R).



(S-R) Thréonine



(2R,3R) Cy-ThréonOP

Le coordinat Cy-ProNOP, de structure cyclique, conduit aux meilleures performances. Pour cette raison les études ultérieures de la réaction d'hydrogénation de cétones seront réalisées avec ce coordinat.

2) Influence de la température

L'étude de ce paramètre a été réalisé avec le substrat PhCOCONHCH₂Ph et a conduit aux résultats consignés dans le tableau X

Résultats

Tableau X : Hydrogénation asymétrique de la N-benzylbenzoylformamide avec le système "Rh(CyProNOP),Cl"

T(°C)	5	25	35	45
V _o (cm ³ /mn)	0,6	2,3	3,6	7,3
ee(%)	80	85,6	78	73,5
configuration	S	S	S	S



Conditions expérimentales : [Rh(COD)Cl]₂ : 3 · 10⁻⁵ mole ; L₂/Rh : 1,1 ; S/Rh : 200 ; solvant : C₆H₆ (30cm³) ; P_o 1Atm

Discussion

Dans le domaine étudié, la variation de température n'entraîne pas une grande modification de l'énantiosélectivité, ce qui tend à montrer la faible influence de ce paramètre sur les équilibres de formation des différentes formes diastéréoisomères qui apparaissent dans le cycle catalytique, du moins avec le coordinaat ProNOP. On notera que ce comportement est similaire à celui observé précédemment.

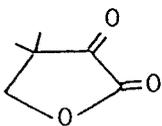
3) Influence de la nature du solvant

Lors de l'hydrogénation des dehydroaminoacides catalysée par des entités Rh-AMPP nous avons constaté une influence marquée de la polarité du solvant sur l'énantiosélectivité.

Une étude analogue a donc été réalisée avec le système Rh-(Cy-ProNOP) dans les milieux polaires (THF, Ethanol) et apolaires (benzène) (Tableau XI)

Résultats

Tableau XI : Hydrogénation de cétones activées par des systèmes Rh-L₂

Substrat	Solvant	Rdt %	t1/2	ee(%)	configuration
PhCOCONHCH ₂ Ph	EtOH	96	12h	72,5	S
	EtOH ^(a)	91	12h	10	S
	THF	95	40mn	76	S
	benzène	95	35mn	85,5	S
	EtOH	60	20 h	20	R
	THF	90	35mn	46	R
	benzène	98	25mn	49,2	R



Conditions expérimentales : [Rh(COD)Cl]₂ : 3 · 10⁻⁵ mole; L₂^{*}/Rh : 1,1
substrat/Rh : 200; solvant : 30cm³; P ~ 1 Atm.

(a) : catalyseur : [Rh(COD)(iPrProNOP)]⁺ClO₄⁻

Tableau XII : Influence de la nature du solvant sur la réduction de l'ester méthylique de l'acide pyruvique (128)

Ligand	Solvant	durée(h) ^(a)	ee(%)
BPPM	C ₆ H ₆	24	66,3
	THF	24	65,4
	MeOH	90	42,4
DIOP	C ₆ H ₆	24	31,7
	THF	20	41,2
	MeOH	90	18,2

(a) Conversion : 90-100%

- Sur le plan de l'activité, le complexe ionique $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cy-PrONOP}]^+\text{ClO}_4^-$, conduit à une espèce catalytique peu performante par rapport à son analogue généré "in situ". Dans les milieux polaires, où interviennent fortement les équilibres de dissociation précédemment cités, la cinétique de l'hydrogénation est relativement faible.

Par ailleurs, lors des tests de réduction dans le benzène on constate que le produit d'hydrogénation de la N-benzyl benzoylformamide insoluble dans le benzène dans les conditions adoptées (20°C), précipite dès sa formation.

Cette observation nous a conduit à envisager l'examen de l'influence de ce phénomène sur l'énantiosélectivité.

Deux approches ont été réalisées dans cette étude :

- la recharge sur la solution de catalyseur : après filtration du produit de réduction, le catalyseur est recyclé (Tableau XIII)

- la variation éventuelle de l'énantiosélectivité en fonc-

tion du rapport substrat/Rh permettrait de déterminer l'influence de l'extraction spontanée du produit de réduction (Tableau XIV).

Tableau XIII : Réduction asymétrique de la N-benzyl benzoylformamide avec le système "Rh(CyProNOP),Cl"

charge	V_o (cm ³ /mn)	t _{1/2} (mn)	rendement(%)	ee(%)
n°1	2,3	54	91	81,5
n°2	2,1	60	96	78,7

Conditions expérimentales : [Rh] : $2 \cdot 10^{-3}$ M ; L_2 /Rh : 1,1 ;
S/Rh : 200 ; solvant : benzène(30cm³) ; T : 20°C ; P ~ 1Atm

Tableau XIV : Réduction asymétrique de la N-benzyl benzoylformamide avec le système "Rh(Cy-ProNOP),Cl"

substrat/Rh	Solvant	V_o (cm ³ /mn)	t _{1/2} (mn)	Rdt (%)	ee(%)
200	benzène	2,1	55	95	85,6
400	benzène	1,8	60	90	85,5
1000	benzène	1,8	62	98	83
5000	benzène	2	60	91	86
200	EtOH	0,7	170	88	72
400	EtOH	0,65	185	92	43,7



Conditions expérimentales : substrat : 0,4M; solvant : benzène(30cm³)
 L_2 /Rh : 1,1 ; T : 20°C ; P ~ 1Atm

Les résultats consignés dans les tableaux XIII et XIV amènent deux observations :

- la recharge de la solution catalytique, réalisée par simple filtration du produit de réduction sous atmosphère inerte et ajout du substrat au filtrat, conduit à des résultats similaires tant sur le plan de l'activité que sur celui de l'énantiosélectivité.

- avec les différents rapports substrat /Rh, on obtient des rendements optiques quasi constants dans le benzène, solvant où le dérivé de l'acide mandélique est insoluble dans les conditions opératoires adoptées. Par contre dans l'éthanol, milieu où le substrat et le produit d'hydrogénation sont solubles, l'augmentation du rapport entraîne une forte chute de l'énantiosélectivité.

Indépendamment de l'influence de la nature du solvant étudié précédemment et compte tenu de la décroissance rapide des excès énantiomériques dans l'éthanol où le précurseur et le produit de réduction sont solubles et d'autre part leurs stabilités dans le benzène, milieu dans lequel le produit précipite dès sa formation, on peut émettre l'hypothèse selon laquelle les rendements optiques constants observés dans le benzène seraient dus à la précipitation immédiate du produit.

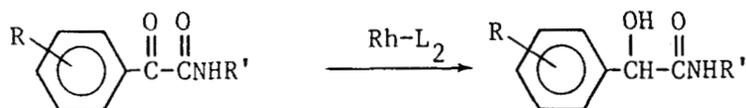
Ce phénomène aurait pour effet d'éviter toute interaction entre les diverses entités intermédiaires du cycle catalytique et l'alcool chiral, ce dernier étant présent en concentration relativement importante pour les rapports substrat/Rh élevés dans le cas où le milieu est homogène du début à la fin de la réaction d'hydrogénation.

De telles interactions, vraisemblablement liées à la participation du produit de réduction à la sphère de coordination du métal, sont néfastes au degré d'induction d'asymétrie, du moins dans ce cas que nous avons rencontré dans l'éthanol.

Il est à noter que ce concept pourrait s'étendre à d'autres réactions catalytiques asymétriques : il suffirait de concevoir des milieux, éventuellement mixtes, dans lesquels les substrats seraient solubles et se transformeraient au cours de la réaction en produits insolubles. Cela permettrait, avec des systèmes catalytiques performants de travailler avec des rapports élevés réactifs/catalyseurs sans altération de l'énantiosélectivité.

4) Influence de la nature du substrat

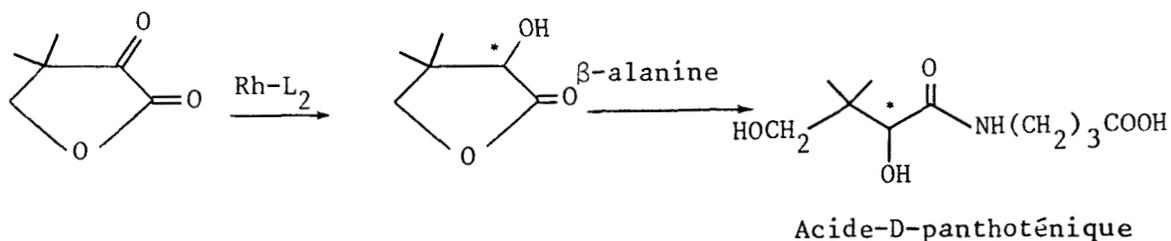
La réduction asymétrique de cétones a été envisagée avec des substrats susceptibles de conduire à des composés hydroxylés à intérêt biologique, en particulier, les cétoamides précurseurs de l'acide mandélique et de ses dérivés.



Ils présentent d'autre part l'intérêt d'être aisément accessibles par carbonylation d'halogénures, réaction elle-même catalysée en phase homogène par des complexes à base de palladium. (143)



La réduction asymétrique de l'oxo-2-diméthyl-3,3-butanolide-1,4 constitue l'étape clef dans la biosynthèse de l'acide pantothénique important constituant de certaines vitamines "B" et composant du Co-enzyme "A" qui intervient dans de nombreux processus enzymatiques.



Ces quelques exemples illustrent l'intérêt de la réduction asymétrique de cétones prochirales qui conduisent à des produits hydroxylés à haut intérêt biologique en particulier les α -hydroxyacides.

Les résultats obtenus avec différents substrats (Tableau XV) permettent de constater l'influence de la différence de structure sur la réactivité et l'énantiosélectivité.

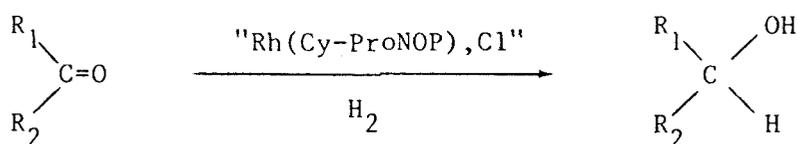
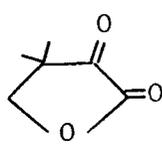
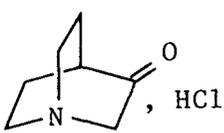


Tableau XV : Hydrogénation asymétrique de cétones par des systèmes "Rh(Cy-ProNOP), Cl"

Substrat	Solvant	durée(h)	taux de conversion(%)	ee(%)	confi- guration
PhCOCH ₃ (a)	CH ₃ OH	20	92	10	(R)
PhCOCH ₃ (a)	benzène	12	70	15	(R)
PhCOCO ₂ H	benzène	20	90	6	(R)
PhCOCO ₂ CH ₃	benzène	20	100	11	(R)
PhCOCN	benzène	20	—	—	—
PhCOCONHCH ₂ Ph	benzène	6	100	86,5	(S)
HO-C ₆ H ₄ -COCONHCH ₂ Ph	benzène/CH ₃ OH (2/1)	6	100	66 (b)	
PhCOCONHCH(CH ₃)Ph (S)	benzène	6	100	66	(S)
PhCOCONHCH(CH ₃)Ph (R)	benzène	6	100	39	(S)
	benzène	6	100	49,2	(R)
 , HCl	éthanol	48	100	2,6	(S)



Conditions expérimentales : [Rh(COD)Cl]₂ : 3 · 10⁻⁵ mole ; L₂/Rh : 1,1 ; substrat/Rh : 200
 solvant : 30cm³ ; T : 20°C ; P ~ 1 Atm.

(a) T : 30°C ; P : 40 bars

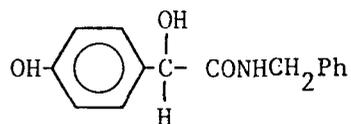
(b) ee déterminé à partir de [α]_D²⁰ : + 53° (c:1, CH₃OH)

Dans les conditions opératoires usuelles (T : 20°C, P ~ 1Atm.) seules les cétones fonctionnalisées en position α sont réduites de manière quantitative, les meilleures performances sont atteintes avec les céto-amides en raison de la coordination supplémentaire par le groupement carbonyle de la fonction amide à l'instar des précurseurs d' α aminoacides⁽⁸⁶⁾ ; cela confère au complexe une plus grande rigidité. Dans le cas des céto-esters, la diméthyl-3,3-pantoyllactone de structure cyclique, est réduite avec des excès énantiomériques nettement plus élevés que ceux obtenus lors de l'hydrogénation du benzoylformiate de méthyle.

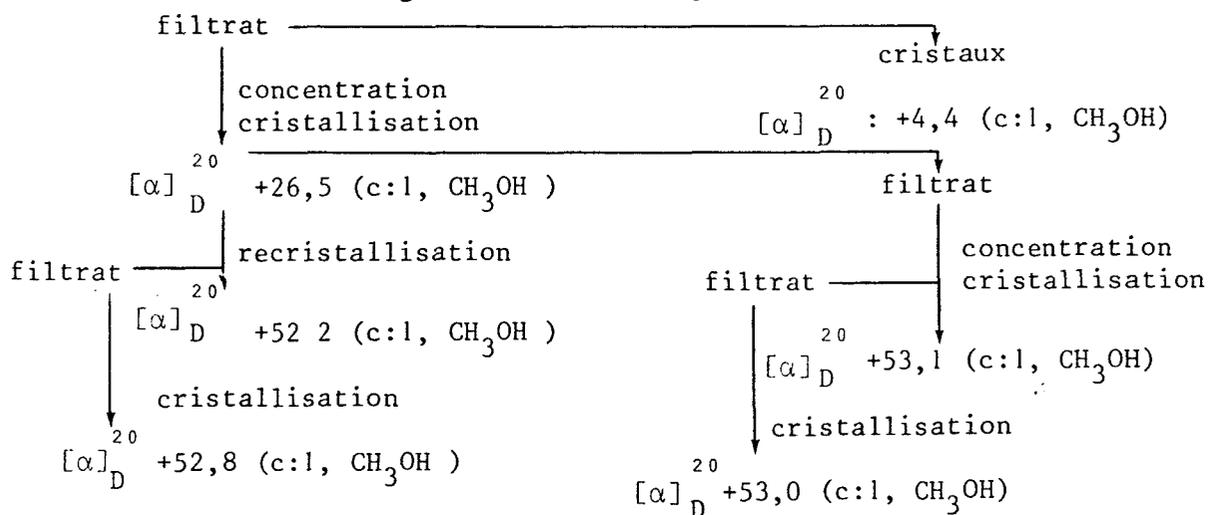
Les cétones comportant un groupe cyano ou carboxylique en α ne se réduisent pas. Dans le cas de PhCOCN, l'espèce catalytique est désactivée en raison de la forte coordination du groupement "C=N", l'ajout du substrat conduit à une coloration brune inhabituelle. L'acétophénone est réduite à 30°C et sous 40 bars de pression avec des excès énantiomériques modestes.

En réduction du précurseur de l'acide-4-hydroxymandélique, le produit obtenu possède un pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D^{20} +34,00$ (c:l, CH₃OH) ; celui des énantiomères purs n'est pas déterminé. Nous avons envisagé, sans succès, la détermination de l'excès énantiomérique par RMN¹H en présence de sel d'Europium, le tris (trifluorométhylhydroxyméthylène)-3 camphorato-d'Eu(III), la non-équivalence pour les signaux des protons énantiotopes n'est pas suffisamment forte pour obtenir le rapport des formes énantiomères du produit d'hydrogénation asymétrique.

Le pouvoir rotatoire spécifique maximum a été obtenu par recristallisation successive du mélange enrichi obtenu ; à partir de cette valeur $[\alpha]_D^{20} : +53,00$ (c:l, CH₃OH) les excès énantiomériques sont calculés.



$$[\alpha]_D^{20} +34,0 \quad (c:1, \text{CH}_3\text{OH})$$

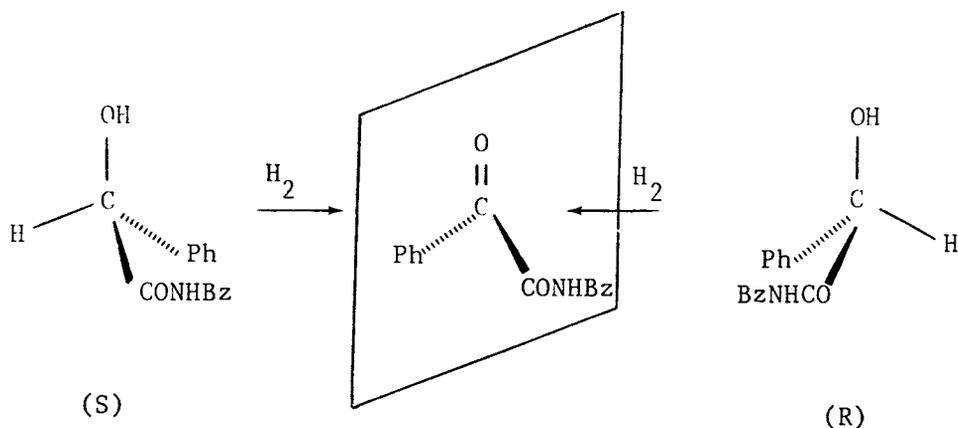


5) Discussion des mécanismes

Nous avons pu voir précédemment que dans le cas de la mandélamide $\text{PhCHOHCONHCH}_2\text{Ph}$, la configuration obtenue était toujours S avec les différents coordinats envisagés.

Ce comportement contraste avec les résultats obtenus lors de la réduction des oléfines précurseurs d'acides aminés (ChpII). On a pu constater que les coordinats de type aryle AMPP possédant la même configuration au niveau du centre chiral conduisent à l'un ou l'autre des énantiomères de manière prépondérante selon la structure de leur squelette et la nature des substituants.

On peut logiquement en déduire que le mécanisme de transfert de chiralité est différent. Dans le cas présent, la configuration pourrait être déterminée par une approche stériquement contrôlée, comme cela a pu être suggéré dans le cas de la réaction d'hydrosilylation, régit par les règles de PRELOG. Dans ce cas seules les interactions stériques des réactifs, le complexe catalytique et la cétone prochirales, peuvent orienter la coordination du substrat par l'une ou l'autre des faces énantiotopiques, lors de son approche de la sphère de coordination.



Cela suppose alors l'existence d'une forme joritaire parmi les complexes diastéréoisomères et régioisomères susceptible de se former entre l'espèce active et la cetoamide (schéma 1). Nous avons ainsi envisagé la caractérisation par RMN du ^{31}P du complexe à base de rhodium coordonné par le substrat

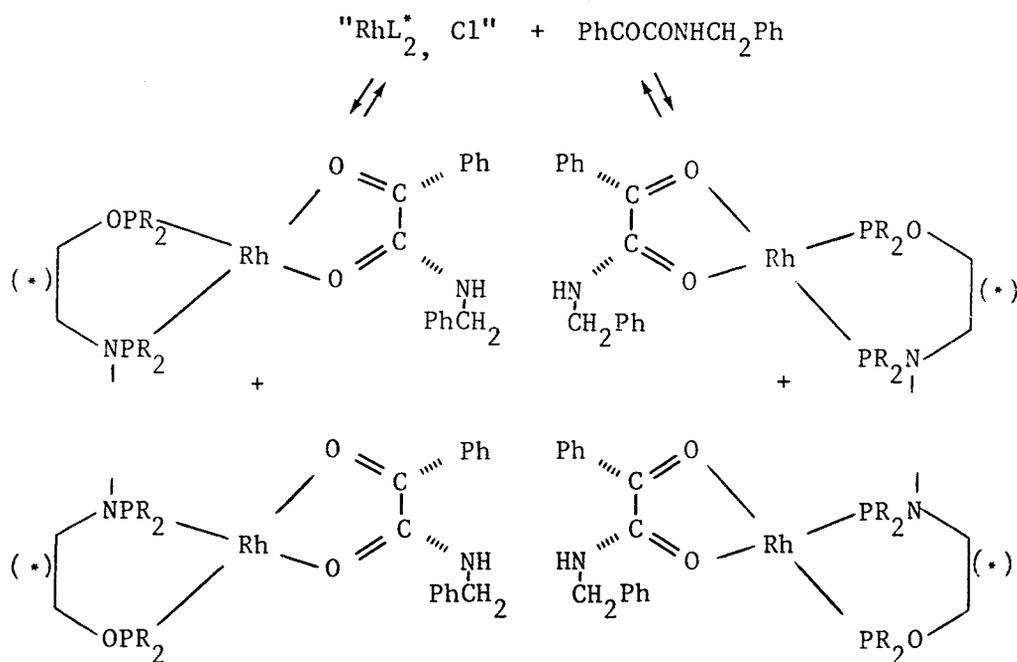


Schéma 1 : formes diastéréoisomères et régioisomères possibles du système Rh-L₂*-Substrat .

Le complexe solvaté $[\text{Rh}(\text{i-Pr-ProNOP})(\text{CD}_3\text{OD})_x]^+ \text{ClO}_4^-$ réagit à -20°C avec le substrat $\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph}$ (5 mole/l mole Rh) pour donner un complexe $[\text{RhL}_2^*(\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph})]^+ \text{ClO}_4^-$ rouge intense en solution. Le spectre de RMN

du ^{31}P (fig. a) de structure compliqué montre néanmoins qu'une forme est largement prépondérante, mais ne permet pas de justifier de l'énantiosélectivité.

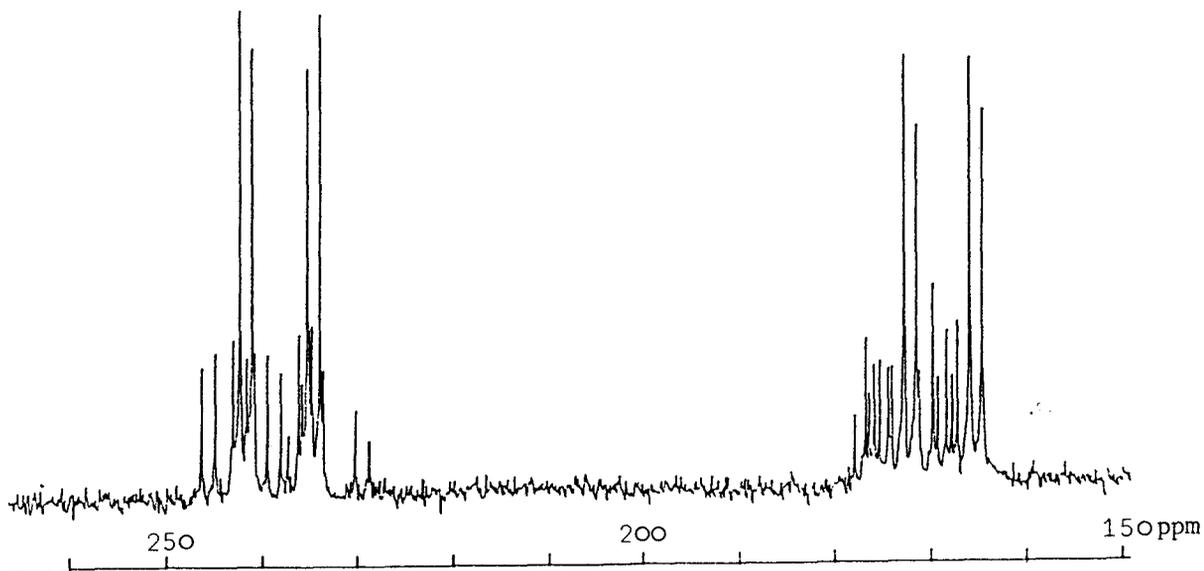
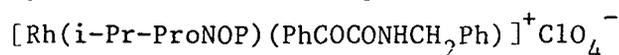
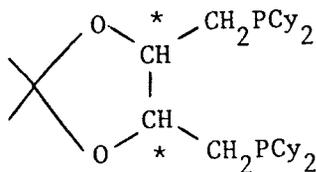


fig. a : Spectre RMN ^{31}P du complexe



(a) - espèces intermédiaires du cycle catalytique

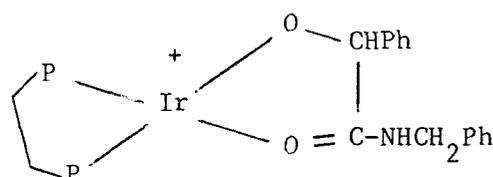
TANI et COLL. ont récemment rapporté l'étude de la cinétique de réduction de diverses cétones catalysées par des systèmes Rh-Alkyldiphosphine. Ils ont pu isoler un complexe du type dihydrido par hydrogénation des complexes $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2^*]\text{ClO}_4$, en particulier avec le coordinat Cy-DIOP, durant 24-48 heures (141)



Cy-DIOP

Ce complexe $[\text{RhH}_2(\text{Cy-DIOP})]^+\text{ClO}_4^-$ possède les caractéristiques spectrales de RMN ^1H suivantes : $S(\text{Rh-H}_1) : -8,2(\text{massif})$; $S(\text{Rh-H}_2) : -19,8$ (massif).

Ces auteurs ont pu mettre en évidence un complexe cationique résultant de la coordination d'un substrat de type cétone, $[\text{Rh}(\text{Cy-DIOP})\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph}]^+\text{ClO}_4^-$ similaire à celui que nous avons décrit précédemment (p.156). Par ailleurs, ils ont pu caractériser un complexe alkoxo à base d'iridium $[\text{Ir H}(\text{Cy-DIOP})(\text{OCHRR}')\text{Sx}]^+\text{ClO}_4^-$ possédant des caractéristiques qui peuvent correspondre à la structure suivante, la caractérisation par étude R.X. des formes cristallines s'avérant impossible⁽¹⁴¹⁾



Pour notre part, nous avons pu constater que le traitement d'un complexe $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Cy-ProNOP})]^+\text{ClO}_4^-$ par l'hydrogène dans CH_3OD à 25°C sous pression atmosphérique (20mn) conduit au système solvaté $[\text{Rh}(\text{L}_2)\text{Sx}]^+\text{ClO}_4^-$. En effet le spectre de RMN ^1H ne permet pas d'observer de signal qui correspondrait aux protons de type hydrido.

En outre, une entité générée "in situ" à partir du dimère $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ et du coordinat Cy-proNOP en solution dans le méthanol d_4 , de couleur orangée réagit rapidement avec l'hydrogène (1Atm, 25°C , 5mn) pour donner un complexe dihydrido "IrH₂L₂,Cl(Sx)"; $S(\text{Ir-H}_1) : -24,1$ (t, J(P-H) : 16,6Hz) $S(\text{Ir-H}_2) : -25,9$ (t, J(P-H) : 19Hz).

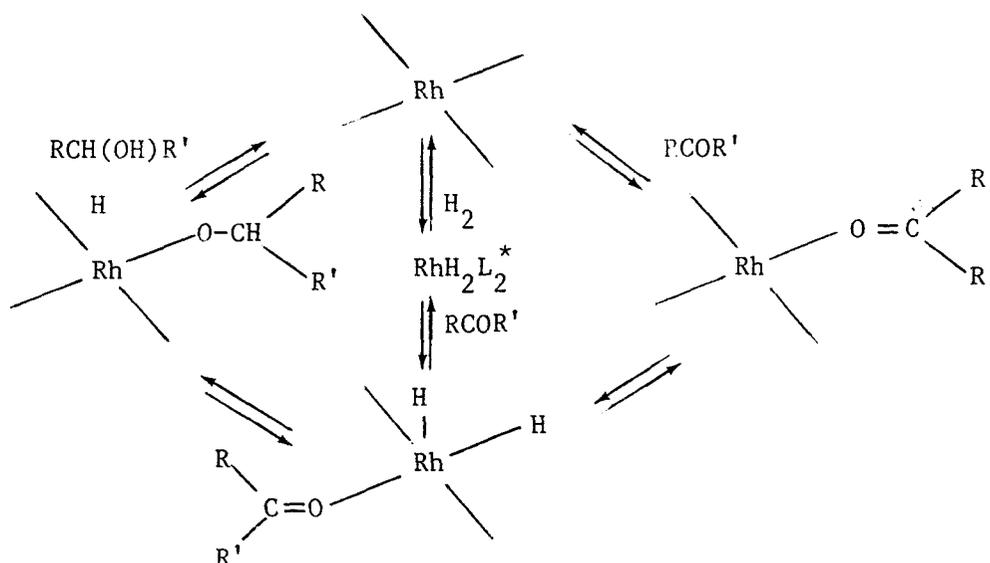
Ce complexe s'avère très peu actif lors de la réduction de l'amide précurseur de l'acide mandélique dans des conditions opératoires usuelles (Tableau XV, T: 50°C). D'autre part, l'énantiosélectivité est nettement plus faible que dans les cas des systèmes analogues à base de rhodium ee : 18% (S) avec le coordinat Cy-ProNOP.

(b) - Schéma du mécanisme de réduction

A partir de ces différentes observations on peut proposer un schéma

réactionnel similaire à celui envisagé par TANI et COLL. (141).

Le schéma réactionnel de la réduction des cétones peut adopter deux voies à partir du complexe solvaté $[\text{RhL}_2(\text{Sx})]^+\text{ClO}_4^-$. Celle faisant intervenir l'addition de l'hydrogène avec formation d'un complexe dehydro, suivi de la coordination du substrat générant dans le milieu un entité alkoxy-hydrorhodium ; l'autre voie qui peut être envisagée consiste en la formation d'un complexe Rh-cétone préalable à l'addition oxydante de l'hydrogène.



A partir des différentes observations précédentes relatives aux complexes intermédiaires et en particulier la faible réactivité des complexes $[\text{Rh-L}_2]$, coordonnés par des alkyles phosphines⁽¹⁴¹⁾ et alkyles AMPP vis à vis de l'hydrogène il apparaît que la voie qui fait intervenir la *coordination du substrat dans un premier stade est celle qui est prédominante* lors de l'hydrogénation asymétrique des cétones activées. Cette hypothèse est confortée par les études récentes réalisées par TANI et COLL. avec différentes cétones fonctionnalisées ou non en α de la fonction carbonyle.

CONCLUSION

La réduction de cétones fonctionnalisées, nécessite des conditions de pression et de température pour obtenir une bonne activité lorsqu'elle est catalysée par des systèmes coordonnés par aryles AMPP. Par contre, les complexes à base de rhodium formés avec les ligands alkyles AMPP permettent la synthèse des alcools chiraux attenants dans des conditions douces et de bonnes énantiosélectivités.

En particulier, lors de l'hydrogénation de la benzylamide de l'acide benzoylformique, les excès énantiomériques obtenus sont comparables à ceux réalisés pour la synthèse de dérivés d' α -aminoacides avec nos ligands.

Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives dans le domaine de l'hydrogénation asymétrique des imines et cétones chirales, essentiellement en raison de la facilité d'accès aux coordinats alkyles AMPP.

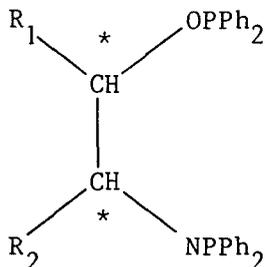
Il est à noter que des coordinats portant des radicaux alkyles au niveau de l'atome de phosphore peuvent être aisément obtenus à partir de diamines et de diols chiraux. Leur application ainsi que celle de diphosphines à ce type de réaction, outre son intérêt sur le plan de la synthèse d'alcools et d'amines à intérêt biologique, permettrait de recueillir des informations sur les facteurs qui peuvent influencer la stéréosélectivité. Par ailleurs, elles serviraient de base à des études spectroscopiques visant une meilleure compréhension du mécanisme de l'induction d'asymétrie.

CONCLUSION

CONCLUSION GENERALE

L'étude rapportée dans ce mémoire a eu pour but la synthèse d'un nouveau type de coordinat chiraux envisagés comme agents inducteurs d'asymétrie dans les réactions d'hydrogénation et d'hydrosilylation de substrats prochiraux, catalysées en phase homogène par des complexes à base de rhodium.

Ces chélates sont issus d' α -aminoalcools ou d' α -aminoacides naturels et présentent l'intérêt d'être accessibles par des voies de synthèse simples. Cette approche permet en outre d'obtenir des ligands de structures très variées étant donné la grande diversité des précurseurs naturels potentiels.



Les aminophosphinephosphinités de squelette hydrocarboné acyclique comportant divers substituants (H, méthyle, isopropyle, isobutyle, néobutyle, phényle, benzyle) ou cyclique comme la ProNOP et les dérivés de l'hydroxyproline, de type diaryle ou dialkyle au niveau du phosphore trivalent ont ainsi été synthétisés.

Les complexes ioniques formés avec ces coordinats $[Rh(\text{diène})L_2]^+ ClO_4^-$ ou générés in situ " RhL_2^*, Cl " conduisent à d'excellents résultats pour la réaction d'hydrogénation asymétrique de précurseurs d' α -aminoacides ; c'est ainsi que la N-acétyl-R-alanine est synthétisée de manière hautement énantiosélective avec la combinaison Rh-(EE-ProNOP) (ee : 92%). La réduction de l'acide acétamidoacrylique avec le système Rh-ProNOP conduit à la N-acétyl-S-alanine (ee : 80%).

Pour cette réaction, la variété de structure des différents chélates a permis de dégager une corrélation entre la nature de leurs substi-

tuants et le degré d'énantiosélectivité atteint, en particulier pour les coordinats de structure acyclique.

En outre, selon la combinaison "coordinat AMPP-substrat prochiral" envisagée l'un ou l'autre des énantiomères est obtenu de manière prépondérante.

L'orientation de l'induction dépend de la structure des coordinats : ainsi la S-AlaNOP acyclique, conduit aux produits de configuration S, alors que la S-ProNOP, de structure cyclique permet d'accéder aux dérivés des R α -aminoacides.

La réaction d'hydrosilylation de cétones prochirales sur des systèmes " RhL_2, Cl " formés avec ce nouveau type de chélates a conduit, quant à elle, à des excès énantiomériques modestes mais comparables aux meilleures performances réalisées avec des coordinats classiques plus difficiles d'accès.

En dernier lieu, nous avons pu réaliser l'hydrogénation asymétrique de cétones : les ligands alkyle AMPP ont donné des entités rhodiées actives dans des conditions douces et qui conduisent à des excès énantiomériques aussi élevés que ceux obtenus pour la réduction d'oléfines prochirales. En particulier la réduction de la cétoamide $PhCOCONHCH_2Ph$ permet la synthèse du dérivé de l'acide-(S)-mandélique (ee : 86%) en présence du système Rh-CyProNOP dans des rapport substrat/catalyseur jamais atteints jusqu'à présent (5000) qui laissent entrevoir des possibilités d'application industrielle pour cette réaction.

L'étude de ces différentes réactions avec des coordinats AMPP a donc montré que leur efficacité était comparable, voire supérieure à d'autres coordinats organophosphorés dont la synthèse plus complexe limite l'application comme alternative à la synthèse asymétrique stoechiométrique et enzymatique.

D'un point de vu fondamental, des études cristallographiques des espèces intermédiaires permettant la détermination de leur structure serait nécessaire pour étayer l'approche spectroscopique réalisée dans ce travail et de mieux cerner ainsi le processus mis en jeu lors du transfert d'asymétrie.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - SOLVANTS ET REACTIFS

1-1 : Les solvants

- le benzène est déperoxydé par percolation sur alumine basique WOELM puis sodium.

- 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.

- le THF et le dioxane sont conservés 48 h sur des pastilles de KOH, ils sont ensuite déperoxydés par percolation sur alumine basique WOELM et distillés avant usage sur hydrure de calcium.

1-2 : Les gaz

L'hydrogène C, l'azote U, l'acide chlorhydrique proviennent de l'Air Liquide. L'hydrogène et l'azote sont utitisés 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 sont utilisés sans purification supplémentaire. Les autres dérivés d'acides insaturés sont préparés selon des méthodes précédemment décrites (7).

- Les différentes amides des acides benzoylformiques⁽¹⁴¹⁾ sont préparées selon un protocole similaire à celui décrit ci-dessous pour la benzylamide de l'acide benzoylformique. Dans un ballon de 250 cm³ sont successivement introduit l'ester méthylique de l'acide benzoylformique (0,15 mole) en solution dans 10 cm³ de méthanol absolu et la benzylamine (0,17 mole). Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures, le produit précipité au cours de la réaction. Le solide blanc est mis en solution dans un mélange chloroforme-hexane (v/v : 1/1) et cristallisé à 0°C. Rdt 65 %.

- L'oxo-2-diméthyl-3,3-butanolide-1,4, est préparé par réduction du composé α -hydroxycarbone racémique correspondant :

l'hydroxy-2-diméthyl-3,3 butanolide-1,4 (0,2 mole) est mis en solution dans 250 cm³ de tétrachlorure de carbone dans un ballon de 500 cm³ muni d'un réfrigérant. Le N-bromo succinimide (0,25 mole) est ensuite ajouté et le mélange réactionnel est porté à reflux durant 6 heures. Le mélange est filtré pour éliminer la succinimide formée et le solvant est chassé sous vide. Le produit de la réaction est recristallisé dans un mélange benzène-éther de pétrole (v/v : 1/1) ; la pureté du produit est contrôlée par chromatographie en phase gaz (carbowax 20 M) et par RMN ¹H. Rdt 58 % PF ; 68°C.

1-4 : Les coordinats

- La DIOP a été achetée chez "STREM CHEMICALS"
- Quant aux ligands organophosphorés, aminophosphinites aminophosphine-phosphinites, ils ont été, pour la 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 P₂O₅Cl₂ 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.

Caractéristiques : Eb_{0,1 mmHg} : 125-130°C
Rendement : 95 %
RMN ³¹P : 65 ppm/H₃PO₄.

2.1.2 - Condensation de l'aminophosphine

Les aminophosphinites sont préparées par action dans le toluène

de $P\emptyset_2N(CH_3)_2$ sur un aminoalcool en quantité stoechiométrique. Les coordi-
nats VALNHOP, EPHOS-NH, PRONHOP et Cy-PRONHOP 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 diphenylphosphine (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 heures 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 heures au réfrigérateur. Le produit cristallisé résultant est filtré (F = 190°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 $Ph_2P(O)-P(O)Ph_2$, $Ph_2 P(O)Ph_2$ 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 succès (Rdt 70 %).

2.2.2. - Synthèse des A.P.P.M. dérivés des L- α -amino-acides

-Chlorhydrates des esters méthyliques (ou éthyliques) 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 heures 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'ester méthylique de l'alanine : Rdt = 93 % ;

$[\alpha]_D^{20} + 5,8$ (c=1, H_2O ; F : 88° C ; RMN $^1H(D_2O)$)

$\delta = 1,3$ (d, J=7, 3H) , 3,7 (s, 3H), 4,6(q, J=7, 1H), 4,5(s, 3H).

- Chlorhydrate de la valine méthyl ester : Rdt. 95 %, $[\alpha]_D^{25}$: + 14,1°
14,1° (c=1, H₂O) F : 180°C, RMN¹H(CDCl₃) δ : 0,9 (d, J=7, 6H), 2,2 (m, 1H), 3,7(s, 3H) 3,9(d, J=5, 1H), 4,65(s, 3H).

- Chlorhydrate de l'ester méthylique de la leucine : Rdt 85 %, $[\alpha]_D^{25}$: + 11,7° (c=1, HCl 2%), F : 155°C, RMN¹H(CDCl₃) δ : 0,8-1,1(m, 6H), 1,6-1,9(m, 3H), 3,8(s, 3H), 3,9-4,3(m, 1H), 4,75(s, 3H).

- Chlorhydrate de l'ester méthylique de l'isoleucine : Rdt. 87 %
 $[\alpha]_D^{20}$: + 18° (c=1, H₂O); T_F : 80°C; RMN¹H(CDCl₃) δ : 1,08(t, J=7, 3H) 1,33(t, J=7, 3H) 1,5(m, 5H), 2,2(m, 1H) 4,1(m, 1H) 4,5(q, J=7, 2H) 9(m, 3H).

- Chlorhydrate de l'ester méthylique de la D(-)Phénylglycine : Rdt. 72 %
 $[\alpha]_D^{25}$: - 112° (c=1, H₂O) ; F : 260°C ; RMN¹H (CDCl₃) δ : 3,55 (s, 3H) 4,5 (s, 3H) 5,10 (s, 1H) 7,3 (s, 5H).

- Chlorhydrate de l'ester méthylique de la phénylalanine 7b : Rdt 85 %, $[\alpha]_D^{25}$: - 5° (c=1, H₂O); F : 163°C; RMN¹H (CDCl₃) δ : 3,06 (d., J=7, 2H) 3,6(s, 3H) 4,23(t, J=7, 1H) 4,5(s, 3H) 7,17(s, 5H).

- Dérivés N-formylés ou N-acétylés 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 0,1 mole d'anhydride mixte formique acétique ou d'anhydride acétique et 10 g (0,1 mole) de triéthylamine. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 3 heures 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. 73 %, $[\alpha]_D^{25}$: + 31,6 ° (c=2, CHCl₃) ; liquide ; RMN¹H(CDCl₃) δ = 1,4 (d, J=7, 3H), 3,8(s, 3H), 4,7(q, J=7, 1H) 7,7(s, 1H), 8,3(s, 1H).

- N-acétylalanine méthyl ester : Rdt. 95 %,

$[\alpha]_D^{25} + 10,4^\circ$ (c=1, CHCl_3), $\text{RMN}^1\text{H}(\text{C}_6\text{D}_6)$, δ : 1,29 (t, J=7, 3H), 1,4 (d, J=7, 3H) 2,02(s, 3H), 4,2(q, J=7, 2H), 4,6(q, J=7, 1H), 6,2(m, 1H).

- N-formylvalinéméthylester (3c) : Rdt. 98 %,

$[\alpha]_D^{25} + 28,2^\circ$ (c=1, CHCl_3), F:72°C, $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0,95(d, J=7, 6H), 2,2(m, 1H), 3,8(s, 3H) 4,7(m, 1H), 6,8(s, 1H), 8,3(s, 1H).

- N-formylleucine méthylester 4c : Rdt. 97 %,

$[\alpha]_D^{25} + 4,1^\circ$ (c=1, CHCl_3) ; $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0,95 (d, J=7, 6H), 1,6 (m, 3H), 3,7(s, 3H), 4,6(q, J=7, 1H) 7,5(d, J=7, 1H) 7,5(d, J=7, 1H) 8,2(s, 1H).

- N-formylisoleucinéméthylester : Rdt. 60 %,

$[\alpha]_D^{20} + 32,5^\circ$ (c=1, CHCl_3) $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0,9(d. J=7) 1(m,2H) 1,3 (t, J=7, 6H) 1,9(m, 1H) 4,3(q, J=7, 2H) 4,7(m, 1H) 6,9(m, 1H) 8,6(s, 1H).

- N-formyl phenylglycine méthyl ester 6c : Rdt. 80 %,

$[\alpha]_D^{25} - 200,3^\circ$ (c=1, CHCl_3), F: 68°C; $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3,6 (s, 3H) 5,55(d, 1H) 7,2(s, 5H) 7,6(d, 1H) 8(s, 1H).

- N-formylphenylalanine methyl ester 7c : Rdt 78 %,

$[\alpha]_D^{25} + 96,4^\circ$ (c=2, CHCl_3) $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3,0 (d., J=7, 2H) 3,6 (s, 3H) 4,8 (q, J=7, 1H) 7,1(s, 5H) 7,4(d., J=7, 1H) 7,9 (s, 1H).

- *N-alkyl-aminoalcools*

A une suspension de 8 g (0,215 moles) de LiAlH_4 dans 100 ml de THF rigoureusement anhydre, on ajoute 0,1 mole de dérivé formylé des esters méthyliques des α -aminoacides. La solution est portée à reflux pendant 3 heures, puis on laisse sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. 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. Aprus 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) ; $\text{Eb}_{15 \text{ mm}}$: 80°C , $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1 (d, J=7, 3H), 2,4(s, 3H), 2,4-2,9(m, 1H) 3,3-3,7(m, 2H).

- N-éthyl-L-alaninol : Rdt. 70 %,

$[\alpha]_D^{25}$: $+ 60,6^\circ$ (c=1, CHCl_3), $\text{Eb}_{4 \text{ mm}}$: 60°C , $\text{RMN}^1\text{H}(\text{C}_6\text{D}_6)$ 0,8(d, J=7, 3H), 0,95(t, J=7, 3H); 2,2 - 2,5(m, 3H), 2,7(s, 2H) 3,4(q. J=7, 3H).

- N-méthyl-L-valinol : Rdt. 72 %,

$[\alpha]_{589}^{25}$: $+ 32,0^\circ$ (c=1, CHCl_3); $\text{Eb}_{15 \text{ mmHg}}$: 90°C , $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0,95 (d, J=7, 6H), 1,9(m, 1H), 2,45(s, 3H) 3,35(s, 2H), 3,4-3,8(m, 3H).

- N-méthyl-L-Leucinol : Rdt. 69 %,

$[\alpha]_D^{25}$: $+ 53,1^\circ$ (c=1, CHCl_3) ; $\text{Eb}_{15 \text{ mmHg}}$: 90°C , $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0,9 (d., J=7, 6H) 1,25(t, J=7, 2H) 1,5-1,9(m, 1H) 2,4(s, 3H) 3,3-3,7(m, 3H), 3,8 (s, 2H).

- N-méthyl-L-isoleucinol : Rdt. 84 %, $\text{Eb}_{5 \text{ mmHg}}$: 90°C ; chlorhydrate de N-methylisoleucinol $[\alpha]_D^{25}$: $+ 19,3^\circ$, $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ 1,06(m, 6H) 1,48 (m, 2H) 1,93(m, 1H) 2,83(m, 3H) 3,16(m, 1H) 3,95 (d, J=6, 2H) 4,8(s, 1H) 8,9(m, 2H).

- N-méthyl-L-phenylglycinol : Rdt. 59 % ,

$[\alpha]_D^{25}$: $- 88,9^\circ$ (c=1, CHCl_3); $\text{E}_{0,5 \text{ mmHg}}$: 150°C ; F : 62°C ; $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2,27(s, 3H) 3,7(s, 3H) 4,1(s, 2H) 7,33(s, 5H).

- N-méthyl-L-phenylalaninol : Rdt. 72 %,

$[\alpha]_D^{25}$: $+ 17,1^\circ$ (c=2, CHCl_3); F : 68°C , $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2,35 (s, 3H) 2,7(s, 2H) 3,3(s, 2H) 3,2-3,6(m, 3H) 7,15 (s, 5H).

- 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 éphédriines :

AlanOP(NMe) : Rdt : 47 % ; $[\alpha]_D^{589} = + 23,7$, (c=1 , C_6H_6).

AlaNOP (NEt)	:	Rdt : 80 %	$[\alpha]_D^{20}$:	+ 27,3	, (c=1 , C ₆ H ₆).
ValNOP	:	Rdt : 69 %	$[\alpha]_D^{589}$:	+ 2,9	, (c=2 , C ₆ H ₆).
LEUNOP	:	Rdt : 80 %	$[\alpha]_D^{589}$:	+ 15,4	, (c=2 , C ₆ H ₆).
IleuNOP	:	Rdt : 63 %	$[\alpha]_D^{20}$:	+ 13,0	, (c=1 , C ₆ H ₆).
GlyNOP	:	Rdt : 84 %	$[\alpha]_D^{589}$:	+ 1,4	, (c=2 , C ₆ H ₆).
PheNOP	:	Rdt : 95 %	$[\alpha]_D^{589}$:	+ 1,1	, (c=2 , C ₆ H ₆).

Les différents autres coordinats AMPP tridentés et de type alkylphosphines ont été préparés de la même manière à partir des N-alkylsaminolcools et caractérisés.

2.2.3. - Coordinats dérivés de la L-hydroxyproline

-E-ProNOP

Hydroxyproline éthyl ester : Dans un réacteur on introduit 30 g (0,23 mole) de l'hydroxyproline, on fait buller jusqu'à saturation l'acide chlorhydrique anhydre en suspension dans 180 ml d'éthanol ; le mélange est ensuite porté à reflux pendant 2 H. Après refroidissement à 0°C le chlorhydrate précipité sous forme de fines aiguilles qui sont filtrées, lavées à l'éther et séchées sous vide. Rdt. 94 %, $[\alpha]_D^{20}$: - 22,7° (c=1, EtOH), F : 141°C ; RMN¹H(DMSO D₆) δ : 1,25 (t, J=7, 3H) 2,13(m, 3H) 3,35(m, 2H) 4,2(q, J=7, 2H) 4,5(m, 2H) 5,6(m, 1H) 9,9(m, 1H).

E-ProNOP : ce coordinat a été préparé à partir du chlorhydrate de la carbéthoxyhydroxyproline selon un protocole identique à celui adopté pour les ligands (1-d-6d) ; Rdt. 80 %, $[\alpha]_D^{25}$: - 96° (c=1, C₆H₆).

- E-E ProNOP

Chlorhydrate de la carbéthoxy-2-éthoxyhydroxyproline : on additionne 5,6 ml de SOCl₂ à une suspension de 10 g (0,076 mole) de L hydroxyproline dans 150 cc d'éthoxy-2-éthoxyéthanol maintenu à 0°C. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 2 H puis porté à reflux pendant

90 mn. Le solvant est chassé sous vide et le chlorhydrate de l'ester est recristallisé dans l'acétone, filtré, lavé à l'éther et séché sous vide. Rdt. 93 %, $[\alpha]_D^{25}$: - 24,1° (c=1, EtOH) ; F : 145,5° ; RMN¹H(DMSO D₆) 1,1 (t, J=4, 3H) 2,1(s, 1H) 2,3(m, 2H) 3,4(m, 3H) 3,5(q, J=7, 2H) 4,4(m, 4H) 5,6(m, 1H) 9,8(m, 2H).

E-E ProNOP : Rdt. 78 %, $[\alpha]_D^{20}$: - 93° (c=1, C₆H₆), RMN¹H : 0,86 (t, J=7, 3H) 2,06(q, J=7, 2H) 3,1(m, 6H) 3,9(m, 2H) 4,4(m, 2H) 6,9-7,6(m, 20H) RMN¹³C(CD₂Cl₂) δ : 17,1(s) 41,4(m) 56,7(m) 65(s) 66,3(d. ²J_{CP} : 11) 68,4(s) 70,2(s) 81,4(d. ²J_{CP} : 20,7) 130-143(m).

- Bu-ProNOP

Hydroxyproline butylamide : le chlorhydrate de l'hydroxyproline éthyl ester (5.10⁻² moles) est mis en suspension dans 50 cc d'éthanol avec 7,5 cc (5,5.10⁻² moles) de triéthylamine. 5,5 cc (5,5.10⁻² moles) de butylamine sont ensuite introduit dans le vase réactionnel et le mélange est porté à reflux pendant 6 H. Le solvant est ensuite chassé et le produit est repris dans 250 cc de CHCl₃ et la phase organique est lavée par 2 x 50 cc d'H₂O et séchée sur MgSO₄. Le solvant est évaporé et l'amide recristallisé dans un mélange CHCl₃-hexane, est obtenu sous forme de cristaux incolores. Rdt. 66 %.

$[\alpha]_D^{25}$: - 51,2° (c=1, CHCl₃), RMN¹H(DMSO D₆) δ : 1,3(t, J=6, 3H) 1,8 (m, 4H) 2,2(m, 2H) 3,2(s, 1H) 3,3(s, 1H) 3,5(q, J=6, 2H) 4,2(m, 3H) 4,6(m, 1H) 8,3(m, 1H).

B-ProNOP : Rdt. 80 %, $[\alpha]_D^{25}$: -170° (c=1, C₆H₆), RMN¹H(C₆D₆) δ : 0,77 (t, 3H) 1,1(m, 4H) 2,3(m, 2H) 3,2(m, 4H) 4,3(q, J=6) 5,8(m, 1H) 7,1-7,6(m, 20H) RMN¹³C(C₆D₆) 20,2(s) 32(s) 39,2(s) 39,9(s) 55,3(m) 66,6(d. ²J : 31,7) 79,8(d. ²J_{CP} : 19,5) 128,5-138,4(m) 173(s).

III - SYNTHESE DES COMPLEXES

3.1 : Synthèse du complexe de CRAMER (44)

Dans un ballon de 250 ml purgé à l'azote, on introduit 2 g 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 tétrakis (éthylène) dichlorodirhodium est ensuite conservé sous azote (Rdt = 71 %).

3.2. : Synthèse de $[\text{Rh}(\text{diène})\text{Cl}]_2$

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 ocre 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 $\text{Rh}(\text{diène}) (\text{Acac})$ ⁽⁷⁴⁾

Un mélange de 14 mmoles de $[\text{Rh}(\text{diène})\text{Cl}]_2$ 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, 30 ml H_2O) bien dégazée et saturée d'azote. Une fois l'addition faite, on laisse agiter sous N_2 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 $[\text{Rh}(\text{diène}) \text{L}_2]^+ \text{ClO}_4^-$

3.4.1 - à partir de $\text{Rh}(\text{diène}) (\text{Acac})$ ⁽⁹⁸⁾

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 $[\text{Rh}(\text{diène})\text{Cl}]_2$ ⁽⁴³⁾

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 apparé. Le filtrat

est concentré jusqu'à début de précipitation, la solution est ensuite conservée à 0°C pendant 48 H. On filtre et lave des cristaux à l'éther éthylique (Rdt. 70 %).

IV - HYDROGENATION D'ACIDES ACETAMIDOCARBOXYLIQUES

4-1 : Sous pression atmosphérique

Les entités catalytiques sont préparées sous N₂ dans un tube de Schlenk dans 60 ml 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 (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 (1,29 g 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 la N-acétylalanine. Dans le cas des autres substrats, le résidu est repris dans 25 ml de solution aqueuse de soude (2 %). Le catalyseur est éliminé par filtration et la solution est neutralisée et le produit est extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et le solvant évaporé. Le produit de réduction est ainsi obtenu avec un rendement 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 Schlenk sont dissous sous H₂, 38,9 mg de [Rh(C₂H₄)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 transférés 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.

V - HYDROGENATION DES CETONES

Le mode opératoire adopté est identique à celui décrit pour la réduction des précurseurs d' α -aminoacides. En fin de réaction le produit est récupéré par simple filtration à froid de la suspension de l'alcool formé dans 15 ml de benzène dans le cas des cétoamides. Les autres composés sont isolés par distillation après évaporation du solvant, lorsque la réaction n'est pas totale la cétone et le produit d'hydrogénation sont séparés par chromatographie préparative.

VI - 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 ($2,3 \text{ cm}^3$) 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 MgSO_4 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. H_2/mm , 160°C).

VII - 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 un appareil BRUCKER WP 60 et WP 80.

- 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 Frs 2). Les chromatogrammes obtenus sont directement exploités par un calculateur intégrateur.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- L. HORNER, H. SIEGEL, H. BÜTHER, *Angew-Chem., Int.Ed.Eng.*, 7, 942(1968).
- 2- W.S. KNOWLES, M.J. SABACKY, *J. Chem.Soc.Chem. Commun*, 1445(1968).
- 3- J.C. FIAUD, A. HOREAU, H.B. KAGAN, "Stéréochimie, Fundamentals and Methods" ; (H.B. KAGAN,Ed.) Vol.3 ; GEORG THIEME Publishers STUTTGART (1977).
- 4- P.A. MACNEIL, N.K. ROBERTS, B. BOSNICH, *J. Am.Chem.Soc.*, 103, 2273(1981).
- 5- H.B. KAGAN, in "Comprehensive Organometallic. Chemistry" (G. WILKINSON, Ed., Pergamon, Oxford, Vol.8, p.463.
- 6- T.P. DANG, H.B. KAGAN, *J. Chem.Soc., Chem. Commun*, 481(1971).
- 7- H.B. KAGAN, T.P. DANG, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 6429 (1972).
- 8- T.P. DANG, J.C. POULIN, H.B. KAGAN, *J. Organomet. Chem.*, 91, 105, 1975.
- 9- L. HORNER, H. STEGEL, *Phosphorus*, 1, 199 (1972).
- 10- C. FISHER, H.S. MOSHER, *Tetrahedron Lett.*, 29, 2487 (1977).
- 11- W.S. KNOWLES, M.J. SABACKY, B.D. VINEYARD, *Chem. Tech.*, 591 (1972).
- 12- W.S. KNOWLES, M.J. SABACKY, B.D. VINEYARD, D.J. WEINKAUFF, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 2569 (1975).
- 13- J.D. MORRISON, W.F. MASLER, *J. Org. Chem.*, 39, 270 (1974).
- 14- A.M. AGUIARR, C.J. MORROW, J.D. MORRISON, R.E. BURNETT, W.F. MASLER, N.S. BHACCA, *J. Org. Chem.*, 41, 1545 (1976).
- 15- T. HAYASHI, M. KOHISHI, M. FUKUSHIMA, K. KANEHIRA, T. HIOKI, M. KUMADA, *J. Org. Chem.*, 48, 2195 (1982).
- 16- H.B. KAGAN, J.C. FIAUD, C. HOORNAERT, D. MEYER, J.C. POULIN, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 88, 923 (1979).
- 17- M. YAMASHITA, K. HIRAMATSU, M. YAMADA, N. SUZUKI, S. INOKAWA, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 55, 2917 (1982).
- 18- M. FIORINI, F. MERCATI, G.M. GIONGO, *J.Mol. Catal.*, 4, 125 (1978).
- 19- C. VALENTINI, E. CERNIA, M. FIORINI, G.M. GIONGO, *J. Mol. Catal.*, 23, 81 (1984).
- 20- P. AVIRON-VIOLLET, Y. COLLEUILLE, J. VARAGNAT, *J. Mol. Catal.*, 5, 41 (1979).
- 21- D. LAFONT, D. SINOÛ, G. DESCOTES, *J. Organomet. Chem.*, 87, 169 (1979).
- 22- D. LAFONT, D. SINOÛ, G. DESCOTES, *J. Mol. Catal.*, 10, 305 (1981).
- 23- D. SINOÛ, D. LAFONT, G. DESCOTES, T. DAYRIT, *Nouv. J. Chimie*, 7, 291 (1983).
- 24- W.R. CULLEN, Y. SUGI, *Tetrahedron Lett.*, 19, 1635 (1978).
- 25- H.B. KAGAN, "Asymmetric Synthesis" (MORRISON, Ed.), Vol.5, 1 (1985).
- 26- B.D. VINEYARD, W.S. KNOWLES, M.J. SABACKY, G.L. BACHMAN, O.J. WEINKAUFF, *J. Am. Chem. Soc.*, 99 5946 (1977).

- 27- M.D. FRYZUK, B. BOSNICH, J. Am. Chem. Soc., 99, 6262 (1977).
- 28- M.D. FRYZUK, B. BOSNICH, J. Am. Chem. Soc., 100, 5491 (1978).
- 29- T. HAYASHI, T. MISE, S. MITASHI, K. YAMAMOTO, M. KIMADA, Tetrahedron Lett., 1133 (1976).
- 30- T. HAYASHI, M. TANAKA, I. OGATA, Tetrahedron Lett., 295 (1977).
- 31- M. TANAKA, I. OGATA, J. Chem. Soc., Chem. Commun, 735 (1975).
- 32- K. HANACKI, K. KASHIWABARA, J. FUJITA, Chem. Lett., 489 (1978).
- 33- A. MIYASHITA, H. TAKAYA, T. SOUCHI, R. NOYORI, Tetrahedron, 40, 1245 (1984).
- 34- K. TAMAO, H. YAMAMOTO, H. MATSUMOTO, N. MIYAKE, T. HAYASHI, M. KUMADA, Tetrahedron Lett., 1389 (1977).
- 35- R.H. GRUBBS, R.A. DE VRIES, Tetrahedron Lett., 1879 (1977).
- 36- S. MIYANO, N. NAWA, N. HASHIMOTO, Chem. Lett., 729 (1980).
- 37- H. BRUNNER, W. PIERONCZYK, B. SCHONHAMMER, K. STRENG, I. BERNAL, J. KORP, Chem. Ber., 114, 1137 (1981).
- 38- K. ASHIWA, in "Fundamental Research in Homogeneous Catalysis" (M. Tsui-tsui, Ed.) Plenum, New York, Vol 3, p. 549 (1979).
- 39- M. PETIT, A. MORTREUX, F. PETIT, G. BUONO, G. PEIFFER, Nouv. J. Chim., 7, 593 (1983).
- 40- G.S. POINDEXTER, A.I. MEYERS, Tetrahedron Lett., 3727 (1977).
- 41- J.A. OSBORN, F.A. JARDINE, J.F. YOUNG, G. WILKINSON, J. Chem. Soc. (A) (1966) 1711.
- 42- M.A. BENNET, P.A. LONGSTAFF, Chem. And Ind. (1965) 846.
- 43- Y. CHEVALIER, Thèse Ingénieur Docteur, Paris (1970).
- 44- R. CRAMER, Inorg. Chem. (1962) 722.
- 45- H.B. KAGAN, J.C. FIAUD, Top. Stereochem. (1978), 10, 175.
- 46- P. PINO, G. CONSIGLIO in "Fundamental Research in Homogeneous Catalysis" (M. TSUTSUI, Ed.) Plenum Press, New York and London (1979), Vol13, 519.
- 47- B.R. JAMES, Advances in Organometallic Chemistry, Academic Press, New York (1979) Vol.17, p.319.
- 48- L. MARKO, J. BAKOS, In "Aspect of Homogeneous Catalysis" (R. Ugo, Ed.) Reidel Publ., Dordrecht, Netherlands (1981) Vol.4, p.145.
- 49- B. BOSNICH, N.K. ROBERTS; Adv. Chem. Ser. (1982), 196, 337
- 50- H. ARAI, J. HALPERN, J. Chem. Soc., Chem. Commun (1971) 1751.
- 51- C.A. TOLMAN, P.Z. MEAKIN, D.L. LINDNER, J.P. JESSON, J. Am. Chem. Soc. (1974), 96, 2762.
- 52- J. HALPERN, T. OKAMOTO, A. ZAKHARIEU, J. Mol. Catal. (1977) 2, 65

- 53- Y. DEMORTIER, I. DE AGUIRRE, Bull. Soc. Chim. Fr. (1974) 1614
- 54- C. ROUSSEAU, M. EVRARD, F. PETIT, J. Mol. Catal. (1977-1978) 3, 309.
- 55- R.R. SCHROCK, J.A. OSBORN, J. Am. Chem. Soc. (1976) 98, 2134.
- 56- R.R. SCHROCK, J.A. OSBORN, J. Am. Chem. Soc. (1976), 98, 2143.
- 57- R.R. SCHROCK, J.A. OSBORN, J. Am. Chem. Soc., 98, 4450 (1976).
- 58- H.B. KAGAN, N. LANGLOIS, T.P. DANG, J. Organomet. Chem., 90, 353 (1975).
- 59- W.S. KNOWLES, B.D. VINEYARDS, M.J. SABACKY, B.R. STULTS, in "Fundamental Research in Homogeneous Catalysis" (M. TSUTSUI, Ed.) Plenum, New York, Vol.3, p.537 (1979).
- 60- A.S.C. CHAN, J.J. PLUTH, J. HALPERN, J. Am. Chem. Soc., 102, 5952 (1980).
- 61- J. HALPERN, Pure & Appl. Chem., 55, 99 (1983).
- 62- J.M. BROWN, B.A. MURRER, J.C.S. Perkin II, 489 (1982).
- 63- J.D. OLIVER, D.P. RYLEY, Organomet., 2, 1032 (1983).
- 64- I. OJIMA, Pure & Appl. Chem., 56, 99 (1984).
- 65- J.M. BROWN, P.A. CHALONER, J. Chem. Soc., Chem. Commun, 321 (1978).
- 66- J.M. BROWN, P.A. CHALONER, J. Chem. Soc., Chem. Commun, 613 (1979).
- 67- J.M. BROWN, P.A. CHALONER, J. Chem. Soc., Chem. Commun, 344 (1980).
- 68- J.M. BROWN, P.A. CHALONER, J. Am. Chem. Soc., 102, 3040 (1980).
- 69- J.M. BROWN, D. PARKER, J. Org. Chem., 47, 2722 (1982).
- 70- H.C. BROWN, G.G. PAI, J. Org. Chem., 50, 1384 (1985).
- 71- I. OJIMA, T. KOGURE, N. YODA, Chem. Lett., 495 (1979).
- 72- K. ACHIWA, J. Amer. Chem. Soc., 98, 8265 (1976).
- 73- W.C. CHRISTOPFEL, B.D. VINEYARD, J. Am. Chem. Soc., 101, 4406 (1979).
- 74- D. SINOU, H.B. KAGAN, J. Organomet. Chem., 114, 325 (1976).
- 75- D.L. ALLEN, V.C. GIBSON, M.L.H. GREEN, J.F. SKINNER, J. BASHKIN, P. GREBENK, J. Chem. Soc. Chem. Commun, 895 (1983).
- 76- W.S. KNOWLES, M.J. SABACKY, B.D. VINEYARD, J. Chem. Soc. Chem. Commun, 10 (1972).
- 77- A.W. INGERSOLL, S. BABCOCK, B. BURNS, J. Am. Chem. Soc., 55, 411 (1933).
- 78- G. PRACEJUS, H. PRACEJUS, J. Mol. Catal., 24, 227 (1984).
- 79- K.A. JENSEN, Inorg. Chem., 9, 1 (1970).
- 80- S. STAKEUCHI, I. OHGO, Bull. Chem. Soc. Jpn, 57, 1920 (1984).
- 81- M. FIORINI, G.M. GIONGO, J. Mol. Catal., 7, 411 (1980).
- 82- K. OSAKADA, T. IKARIYA, M. SABURI, S. YOSHIKAWA, Chem. Lett., 1691 (1981).
- 83- E. CESAROTTI, A. CHIESA, G. SIANI, A. SIRONI, J. Organomet. Chem., 251 79 (1983).
- 84- J.M. BROWN, B.A. MURRER, Tetrahedron Lett., 50, 4859 (1979)
- 85- J.M. BROWN, B.A. MURRER, J. Chem. Soc. Perkin II, 489 (1982).
- 86- J. HALPERN, D.P. RILEY, A.S.C. CHAN, J.J. PLUTH, J. Am. Chem. Soc., 99 8055 (1977).

- 87- V.A. PAVLOV, N.I. SPITSYNA, A.A. VOLOBOEV, L.S. GORSHKOVA, E.P. SEREBRYAKOV, E.I. KLABUNOVSKII, *Izv. Akad. Nauk., SSSR, Ser. Khim.* 681 (1984).
- 88- G. BUONO, C. SIV, G. PEIFFER, C. TRIANTAPHYLIDES, P. DENIS, A. MORTREUX, F. PETIT, *J. Org. Chem.*, 50, 1781 (1985).
- 89- I. OJIMA, K. YAMAMOTO, M. KUMADA, in "Aspects of Homogeneous Catalysis" (R. UGO, Ed.) Reidel, Dordrecht, Netherlands, Vol.3, 186, (1977).
- 90- S.R. LANDOR, A.R. TATCHELL, *J. Chem. Soc. (C)*, 2280 (1966).
- 91- O. CERVINKA, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 30, 1684 (1965).
- 92- J.S. BIRTWISTLE, K. LEE, J.D. MORRISON, H.S. MOSHER, *J. Org. Chem.*, 29, 37 (1964).
- 93- D. NASIPLIRI, G. SARKAR, *J. Ind. Chem. Soc.*, 44, 165 (1967).
- 94- T. ORIYAMA, T. MUKAIYAMA, *Chem. Lett.*, 2071 (1984).
- 95- H.C. BROWN, P.K. JADHAV, A.K. MANDAL, *J. Org. Chem.*, 47, 5074
- 96- H.C. BROWN, M.C. DESAI, P.K. JADHAV, *J. Org. Chem.* 47, 5065 (1982).
- 97- A.G. DAVIES, E.O. FISHER, J.F. NORMANT, O.A. REUTOV, in "Organometallic Chemistry Reviews" (D. SEYFERTH, Ed.) Elsevier, Amsterdam, Vol.5, Part 1 (1977).
- 98- R.R. SCHROCK, J.A. OSBORN, *Chem. Commun.*, 567 (1970).
- 99- R.R. SCHROCK, J.A. OSBORN, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 2397 (1971).
- 100- J. OJIMA, T. KOGURE, M. NIHONYANAGI, Y. NAGAI, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 45, 3506 (1972).
- 101- J.F. PEYRONEL, H.B. KAGAN, *Nouv. J. Chimie*, 2, 211 (1978).
- 102- R. GLASER, *Tetrahedron Lett.*, 2127, (1975).
- 103- T.H. JOHNSON, K.C. KLEIN, S. THOMEN, *J. Mol. Catal.*, 12, 37 (1981).
- 104- H. BRUNNER, G. RIEPL, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 21, 377 (1982).
- 105- H. BRUNNER, G. RIEPL, H. WEITZER, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 22 331 (1983).
- 106- H. BRUNNER, R. BECKER, G. RIEPL, *Organomet. Chem.*, 3, 1354 (1984).
- 107- K. YAMAMOTO, T. HAYASHI, M. KUMADA, *J. Organomet. Chem.*, 54, C45 (1973)
- 108- T. HAYASHI, K. YAMAMOTO, M. KUMADA, *Tetrahedron Lett.*, 3 (1975)
- 109- I. OJIMA, T. KOGURE, Y. NAGAI, *Chem. Lett.*, 985 (1975)
- 110- H.B. KAGAN, J.F. PEYRONEL, T. YAMAGISHI, *Adv. Chem. Ser.*, 173, 50 (1979)
- 111- I. OJIMA, Y. NAKAI, *Chem. Lett.*, 223 (1974).
- 113- I. OJIMA, T. KOGURE, M. KUMAGAI, *J. Org. Chem.*, 42, 1671 (1977)
- 114- T. AYASHI, K. YAMAMOTO, M. KUMADA, *Tetrahedron Lett.*, 49, 4405 (1974)
- 115- T. HARADA, S. ONAKA, A. TAI, Y. IZUMI, *Chem. Lett.*, 1131 (1977)
- 116- K. HARADA, T. MUNEGUMI, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 57, 3203 (1984)

- 117- R. SPOGLIARICH, G. ZASSINOVICH, G. MESTRONI, M. GRAZIANI, *J. Organomet. Chem.*, 179, C45 (1979).
- 118- A. CAMUS, G. MESTRONI, G. ZASSINOVICH, *J. Mol. Catal.*, 6, 231 (1979)
- 119- M. BIANCHI, U. MATTEOLI, G. MENCHI, P. FREDIANI, S. PRATESI, F. PIACENTI C. BOTTEGHI, *J. Organomet. Chem.*, 198, 73 (1980).
- 120- D. BEAUPERE, P. BAUER, R. UZAN, *Can. J. Chem.*, 57, 218 (1979)
- 121- R.A.W. JOHNSTONE, A.H. WILBY, I.D. ENTWISTLE, *Chem. Rev.*, 85, 129 (1985)
- 122- G. ZASSINOVITCH, C. DEL BIANCO, G. MESTRONI, *J. Organomet. Chem.*, 222, 323, (1981).
- 123- R. SPOGLIARICH, G. ZASSINOVITCH, J. KASPAR, M. GRAZIANI, *J. Mol. Catal.*, 16, 359 (1982)
- 124- S. TOROS, L. KOLLAR, B. HEIL, L. MARKO, *J. Organomet. Chem.*, 253 375 (1983)
- 125- S. TOROS, B. HEIL, L. KOLLAR, L. MARKO, *J. Organomet. Chem.*, 197, 85 (1980)
- 126- B. HEIL, S. TOROS, J. BAKOS, L. MARKO, *J. Organomet. Chem.*, 175, 229 (1979)
- 127- S. TOROS, L. KOLLAR, B. HEIL, L. MARKO, *J. Organomet. Chem.*, 232 C17, (1982)
- 128- I. OJIMA, T. KOGURE, K. ACHIWA, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, 428(1977)
- 129- T. HAYASHI, T. MISE, M. KUMADA, *Tetrahedron Lett.*, 4351 (1976)
- 130- K. ACHIWA, *Hétérocycles*, 9, 1539 (1978)
- 131- H. FUJITSU, E. MATSUMURA, K. TAKESHITA, I. MOSHIDA, *J.C.S., Perkin II*, 2650 (1981)
- 132- S. VASTAG, B. HEIL, L. MARKO, *J. Mol. Catal.*, 5, 189 (1979)
- 133- J. TSUJI, K. OHNO, *Tetrahedron Lett.*, 3969 (1965)
- 134- G. LAMBRECHT, *Eu. J. Med., Chim. Therap.*, 14, 111 (1979)
- 135- A. LEVI, G. MODENA, G. SCORRANO, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, 6(1976)
- 136- K. TANI, K. SUWA, E. TANIGAWA, T. YOSHIDA, T. OKANO, S. OTSUKA, *Chem. Lett.*, 261 (1982)
- 137- K. TANI, K. SUWA, T. YAMAGATA, S. OTSUKA, *Chem. Lett.*, 265 (1982)
- 138- K. TANI, K. SUWA, S. OTSUKA, in "Asymmetric Reactions and Processes in Chemistry" (E.L. ELIEL and S. OTSUKA, Ed.), *ACS Symp. Ser.*, 185 283 (1982)
- 139- K. TANI, T. ISE, Y. TATSUNO, T. SAITO, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, 1641 (1984)
- 140- H. YAMAMOTO, SAEED-UR-REHMAN, *Chem. Lett.* 1603 (1984)
- 141- K. TANI, E. TANIGAWA, Y. TATSUNO, S. OTSUKA, *J. Organomet. Chem.*, 279 87 (1985)
- 142- S. VASTAG, J. BAKOS, S. TOROS, N.E. TAKACH, R.B. KING, B. HEIL,

L. MARKO, J. Mol. Catal., 22, 283 (1984)

143- F. OZAWA, H. SOYAMA, H. YANAGIHARA, I. AOYAMA, H. TAKINO, K. IZAWA,
T. YAMAMOTO, A. YAMAMOTO, J. Amer. Chem. Soc., 107, 3235 (1985)

MOTS CLES

Catalyse homogène	Cétone
Hydrogénation	Oléfine
Hydrosilylation	aminophosphinephosphinite
Rhodium I	
Synthèse asymétrique	
Coordinat	

RESUME

Des chélates mixtes de type aminophosphinephosphinite $PR_2(R)NCH(R_1)CH(R_2)OPR_2$ sont aisément synthétisés au départ de produits naturels par une séquence d'étapes simples exemptes de dédoublement. Cette approche présente en outre l'avantage de conduire à des ligands de structure très variée. Les complexes cationiques à base de rhodium attenants

$Rh(\text{diène})L_2 ClO_4$ se révèlent de bon catalyseurs d'hydrogénation des déhydroaminoacides puisqu'ils conduisent à des réductions quantitatives et fortement énantiosélectives. Ainsi le système $Rh-(E\text{-ProNOP})$ conduit à la synthèse de la N-acétyl-R-alanine (ee : 92%), l'autre énantiomère est obtenue avec le ligand ProNOP (ee : 80%). Le degré d'enantiosélectivité et la configuration induite dépendent de la structure du coordinat et de la nature des substituants portés par le squelette hydrocarboné. L'hydrosilylation de l'acétophénone conduit à des performances comparables à celles réalisées avec des coordinats de synthèse plus complexe, le (S)-phényl-1 éthanol est obtenu avec le système $Rh-(E\text{-ProNOP})-NpPhSiH_2$ (ee : 43%).

D'autre part, les ligands de type dialkyle au niveau du phosphore trivalent ont permis d'obtenir des résultats jamais atteints dans la réduction de cétoesters et cétoamides par l'hydrogène moléculaire ; la N-benzylbenzoyl-formamide est réduite par le complexe catalytique " $Rh\text{-CyProNOP,Cl}$ " à 20°C et 1 Atm. avec un rapport substrat/Rh élevé (5000), pour donner le précurseur de l'acide mandélique (ee : 86,5%, S). Des études spectroscopiques (RMN ^{31}P) des complexes intermédiaires des cycles catalytiques ont été par ailleurs réalisées visant une meilleure compréhension des processus mis en jeu lors du transfert d'asymétrie.