

n° d'ordre :

THESE

présentée à l'

**UNIVERSITE des SCIENCES et TECHNIQUES
de LILLE FLANDRES-ARTOIS**
UFR de chimie organique et macromoléculaire

pour obtenir le grade de

Docteur ès Sciences Physiques

par

Nicolas KOKEL

Titre:

**Réductions asymétriques de doubles liaisons catalysées
par des complexes du rhodium coordonnés par les ligands
chiraux aminophosphinephosphinites**

soutenu le 4 Mai 1988 devant la commission d'examen composée de

MM :	PETIT	Francis
	COUTURIER	Daniel
	JOLLY	Peter-Walter
	SENET	Jean-Pierre
	MORTREUX	André

à Ghislaine,

"...Dieu créa l'Homme à son image..."

La Bible

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 apporté.

Monsieur D. COUTURIER, Professeur à l'Université de Lille I, 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 P.W. JOLLY, Docteur en Chimie, et dirigeant une unité de recherche au Max-Planck-Institut für Kohlenforschung.

Qu'il trouve ici l'expression de ma plus vive reconnaissance.

Monsieur J.P. SENET, Responsable de recherche à la Société Nationale des Poudres et Explosifs, a accepté de prendre part au Jury.

Cela me fait beaucoup d'honneur et je l'en remercie vivement.

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 garde le meilleur souvenir d'une collaboration avec Monsieur F. PRUCHNICK, Professeur à l'Université de Wrocław.

Qu'il soit assuré de ma reconnaissance pour ses précieuses instructions scientifiques.

Je ne saurais oublier de remercier mes camarades de laboratoire, CHERCHEURS et TECHNICIENS ; et tout particulièrement Monsieur A. KARIM, qui a été mon instructeur, ainsi que Mademoiselle C. HATAT, qui m'a aidée à conclure ce travail.

GHISLAINE s'est chargée de la préparation et de la présentation de cette thèse, qu'elle en soit remerciée et trouve ici l'expression de ma profonde affection.

Je remercie enfin le MAX-PLANK-INSTITUT für Kohlenforschung, qui a mis à ma disposition toutes les facilités pour effectuer la préparation de ce manuscrit dans les meilleures conditions possibles.

PLAN

PLAN

INTRODUCTION - page 1

CHAPITRE I - *RAPPELS GENERAUX* - page 3

I LA SYNTHÈSE ASYMETRIQUE

- 1.1 - Importance des composés optiquement actifs
- 1.2 - Méthodes d'obtention de substances chirales
- 1.3 - Considérations théoriques sur les réactions asymétriques

II LA CATALYSE ENANTIOSELECTIVE PAR LES METAUX SOLUBLES

- 2.1 - Le concept de la catalyse énantiosélective
- 2.2 - Les composés organométalliques
- 2.3 - Les catalyseurs organométalliques chiraux
- 2.4 - Quelques résultats de la catalyse asymétrique par les métaux de transition

III LA CATALYSE D'HYDROGENATION PAR LES COMPOSES ORGANOMETALLIQUES DU RHODIUM

- 3.1 - Le complexe de Wilkinson
- 3.2 - Modification du système de Wilkinson par des ligands chiraux
- 3.3 - Hydrogénation asymétrique catalytique d'oléfines

IV CONCLUSION

CHAPITRE II - *LES LIGANDS AMINOPHOSPHINEPHOSPHINITES «AMPP»* - page 26

I INTRODUCTION

II SYNTHÈSE ET STRUCTURES DES AMPP

- 2.1 - Coordinats «aryl»-aminophosphinephosphinites
- 2.2 - Coordinats «alkyl»-aminophosphinephosphinites

III RESULTATS ANTERIEURS ET CARACTERISTIQUES DES AMPP

- 3.1 - Réactions asymétriques de catalyse homogène
- 3.2 - Applicabilité des catalyseurs «M(AMPP*)»

IV LES COMPLEXES «Rh(AMPP*)»

- 4.1 - Conformation des complexes «Rh(AMPP)» à l'état solide
- 4.2 - Influence des fonctions aminophosphine et phosphinite sur la sélectivité

- 4.3 - Conformations des complexes «Rh(diphosphine)» flexibles
- 4.4 - Origine du comportement conformationnel des complexes «Rh(diphosphine)» flexibles
- 4.5 - Interprétation des résultats antérieurs
- 4.6 - Cas particulier des complexes «Rh(AMPP)» obtenus à partir des dérivés de l'hydroxyproline

V CONCLUSION

CHAPITRE III - REACTIONS DE REDUCTION ASYMETRIQUES DES IMINES - page 42

I GENERALITES

- 1.1 - Réduction d'imines prochirales
- 2.1 - Utilisation d'un réducteur chiral

II HYDROSILYLATION DES CETONES ET IMINES - RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

- 2.1 - Découverte et application de la réaction d'hydrosilylation des cétones
- 2.2 - Mécanisme de la réaction d'hydrosilylation des cétones
- 2.3 - Origine de l'énantiosélectivité
- 2.4 - Hydrosilylation des imines

III HYDROSILYLATION DES IMINES ET DES CETONES A L'AIDE DES CATALYSEURS

- «Rh(AMPP*)»
- 3.1 - Description de la réaction
- 3.2 - Résultats expérimentaux
- 3.3 - Discussion des résultats
- 3.4 - Origine de la sélectivité
- 3.5 - Conclusion

IV HYDROGENATION ASYMETRIQUE DES IMINES EN PHASE HOMOGENE - RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

V HYDROGENATION ASYMETRIQUE DES IMINES

- 5.1 - Hydrogénation catalytique des sels d'immonium
- 5.2 - Hydrogénation catalytique des imines
- 5.3 - Conclusion

CHAPITRE IV - HYDROGENATION ASYMETRIQUE DES CETONES - page 61

I GENERALITES

- 1.1 - Réductions par les hydrures métalliques
- 1.2 - Les réducteurs organiques

- 1.3 - Catalyses d'hydrogénation hétérogène
- 1.4 - Catalyses de réduction en phase homogène

II RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

- 2.1 - Catalyse par les complexes à base de rhodium
- 2.2 - Amélioration des systèmes catalytiques précédents, utilisation de diphosphines alkylées chirales

III CATALYSE PAR LES COMPLEXES «Rh(alkyl-AMPP*)»

- 3.1 - Choix des substrats
- 3.2 - Optimisation des conditions opératoires
- 3.3 - Performances des coordinats alkyl-AMPP
- 3.4 - Application à l'hydrogénation de divers substrats
- 3.5 - Précurseurs catalytiques et espèces actives
- 3.6 - Construction du cycle catalytique
- 3.7 - Le cycle catalytique
- 3.8 - Mécanisme sélectif

IV CONCLUSION

CONCLUSION GENERALE - page **123**

PARTIE EXPERIMENTALE - page **125**

BIBLIOGRAPHIE - page **134**

ABREVIATIONS ET SYMBOLES

*	Indique la chiralité
Ac	Acétyle
AMPP	Aminophosphinephosphinite
Bu	Butyle
Bz	Benzène, ou radical benzyle
COD	Cyclooctadiène-1,5
Cp	Cyclopentyle
CPG	Chromatographie en phase gazeuse
Cy	Cyclohexyle
DIOP	2,3-O-Isopropylidène-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphénylphosphino)butane
Et	Ethyle
IR	Infrarouge
M	Atome métallique
Me	Méthyle
NBD	Norbornadiène
Np	Naphtyle
NR	Nombre de rotation
NR ⁰	Nombre de rotation initiale
P	Monophosphine
P—P	Diphosphine chélatante
Ph	Phényle
Pr	Propyle
Rh ^N	Complexe rhodié neutre, (ou covalent)
Rh ⁺	Complexe rhodié ionique
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RX	Rayons X
S	Molécule de solvant
THF	Tétrahydrofuranne
Tol	Toluène

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La synthèse asymétrique est une alternative économique aux techniques de cristallisation fractionnée ne permettant l'obtention que de 50% d'un énantiomère au maximum.

Les méthodes de synthèse catalytiques énantiosélectives connaissent un engouement considérable par la présence de l'agent inducteur d'asymétrie en faibles proportions.

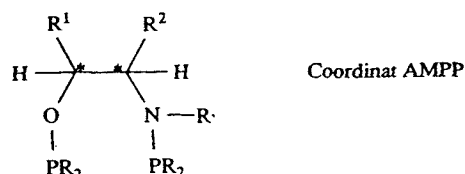
Dans ce domaine, les catalyseurs les plus performants sont souvent les complexes solubles des métaux de transition.

Ceux-ci présentent en effet l'avantage d'exister sous forme moléculaire, et conduisent à des activités élevées par l'intervention de chaque atome métallique dans la transformation envisagée, la sélectivité de celle-ci pouvant être améliorée par des modifications synthétiques de la structure des catalyseurs.

Ces derniers ont généralement été associés à l'utilisation de phosphines optiquement actives, coordinats permettant de moduler l'activité des catalyseurs, mais également porteurs de l'information chirale.

La synthèse des coordinats phosphorés s'effectue par des procédures longues et fastidieuses, nécessitant souvent la résolution d'un mélange racémique.

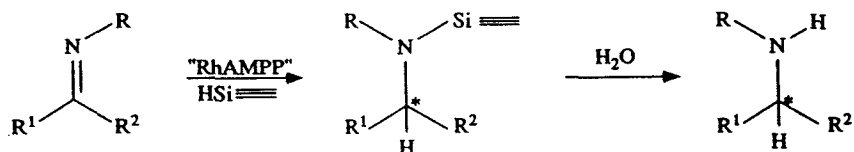
Nous avons donc développé une voie de synthèse simple, permettant l'obtention d'une famille de coordinats très variée, les aminophosphinephosphinites, AMPP, issus d' α -aminoalcools ou d' α -aminoacides naturels :



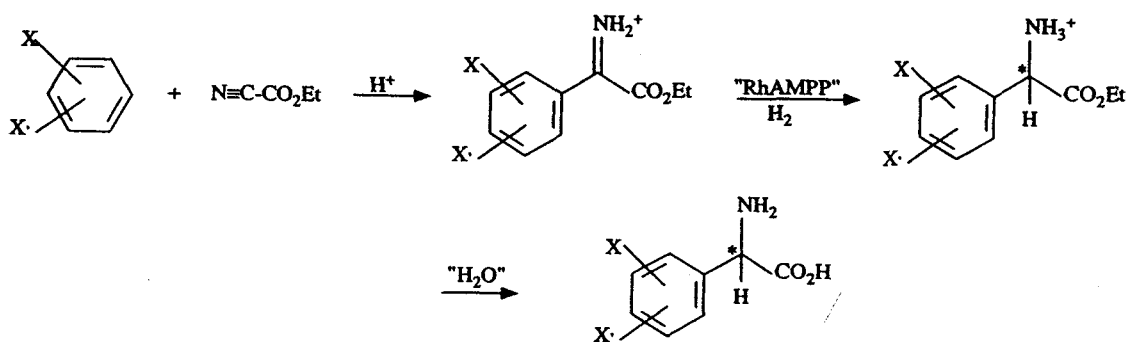
Ces ligands ayant déjà démontré leur efficacité pour diverses réactions de catalyse asymétrique, nous avons envisagé leur application aux réactions de réduction de cétones et d'imines, par utilisation de complexes du rhodium.

* Malgré l'importance des alcaloïdes et des α -aminoacides pour les organismes vivants, seules quelques méthodes de réduction ont été décrites pour l'obtention d'amines optiquement actives au départ d'imines.

Par conséquent, la détermination des performances des catalyseurs obtenus à l'aide des coordinats AMPP a été effectuée pour la réaction d'hydrosilylation d'une base de Schiff, le réducteur étant un hydrosilane. Après hydrolyse du dérivé silylé obtenu, cette synthèse est équivalente à une réaction d'hydrogénation :



* Etant donné l'absence de méthodes de réduction énantiosélectives de sels d'immonium, nous avons développé un schéma de synthèse très simple pour la production de phénylglycines fonctionnalisées et faisant intervenir un catalyseur d'hydrogénation asymétrique :



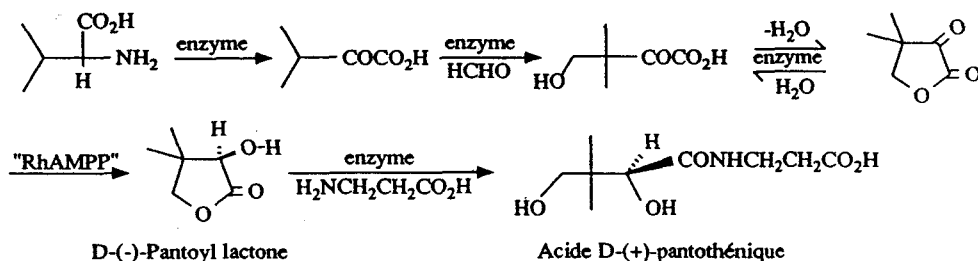
* Diverses méthodes stoechiométriques hautement sélectives ont été développées pour la réduction asymétrique de cétones en alcools chiraux.

Par comparaison, les catalyseurs d'hydrogénation hétérogènes énantiosélectifs sont trop peu actifs pour présenter un intérêt économique.

Du fait des résultats prometteurs obtenus à l'aide de catalyseurs homogènes, les coordinats AMPP ont été employés comme inducteurs d'asymétrie, lors de l'hydrogénation de nombreuses cétones.

Cette étude fait suite aux résultats rapportés par Mr A. Karim dans sa thèse.¹⁾

Par exemple, l'utilisation d'un complexe rhodié peut efficacement se substituer à la transformation enzymatique énantiosélective de la synthèse de l'acide panthoténique, intermédiaire biologique du Coenzyme A :



Pour cette réaction de réduction des cétones, une étude détaillée de l'influence des paramètres réactionnels sur l'activité et l'énantiosélectivité de la réaction d'hydrogénation a été envisagée, ainsi qu'une approche visant à la compréhension du mécanisme réactionnel.

Au travers des diverses études présentées, des informations sur le comportement des coordinats AMPP ont été obtenues.

Celles-ci ont été rapprochées des conclusions que nous avons proposées par l'étude des résultats antérieurs obtenus lors de l'hydrogénation asymétrique d'oléfines prochirales.

D'autre part, une attention toute particulière a été apportée à la compréhension des mécanismes de transfert d'asymétrie.

CHAPITRE I

RAPPELS GENERAUX

I LA SYNTHÈSE ASYMETRIQUE

1.1 - Importance des composés optiquement actifs

Depuis la fin des années 1960, un intérêt croissant s'est développé pour la production de molécules possédant un centre d'asymétrie.

La principale famille de ce type de substances est celle dont les composés possèdent un carbone chiral, comme c'est le cas pour les α -aminoacides.

Ces produits sont, d'une façon générale, utilisés par l'industrie pour la production de matériaux ayant un intérêt biologique important, tels que des médicaments, des succédanés de l'alimentation, des compléments nutritifs pour l'élevage industriel, des phéromones et insecticides, ainsi que des parfums.

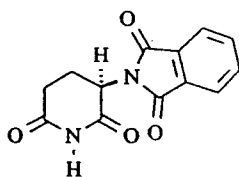
De plus, leur synthèse représente une alternative simple par rapport aux méthodes classiques d'extraction à partir d'organismes vivants.

Les êtres vivants sont sélectifs car composés eux-mêmes d' α -aminoacides L dans leurs protéines, et de sucres D dans leur ADN, et n'acceptent qu'une forme énantiomère de substrats chiraux.

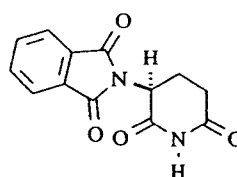
Le schéma 1 relie la chiralité à l'activité biologique de quelques substances sélectionnées, dans le cas de l'homme.

SCHEMA 1 : Activité chez l'homme de composés optiquement actifs.

THALIDOMIDE

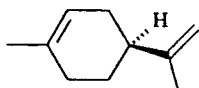


(R)-Hypnotique

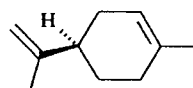


(S)-Tératogène

LIMONENE

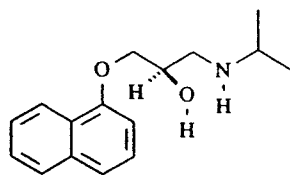


(S)-Parfum de citron

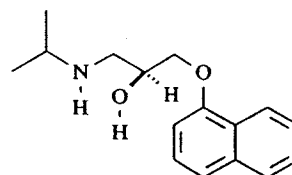


(R)-Parfum d'orange

PROPANOLOL

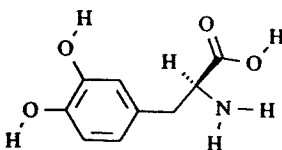


(S)- β -Bloquant

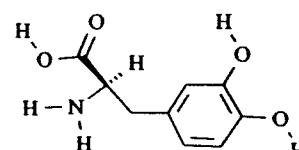


(R)-Contraceptif

DOPA

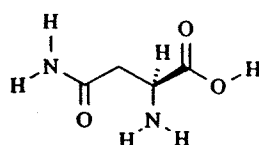


L-(S)-Antiparkinsonien

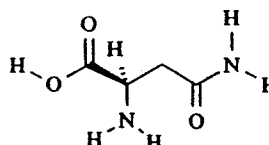


(R)-Inactif

ASPARAGINE



L-(S)-Saveur sucrée



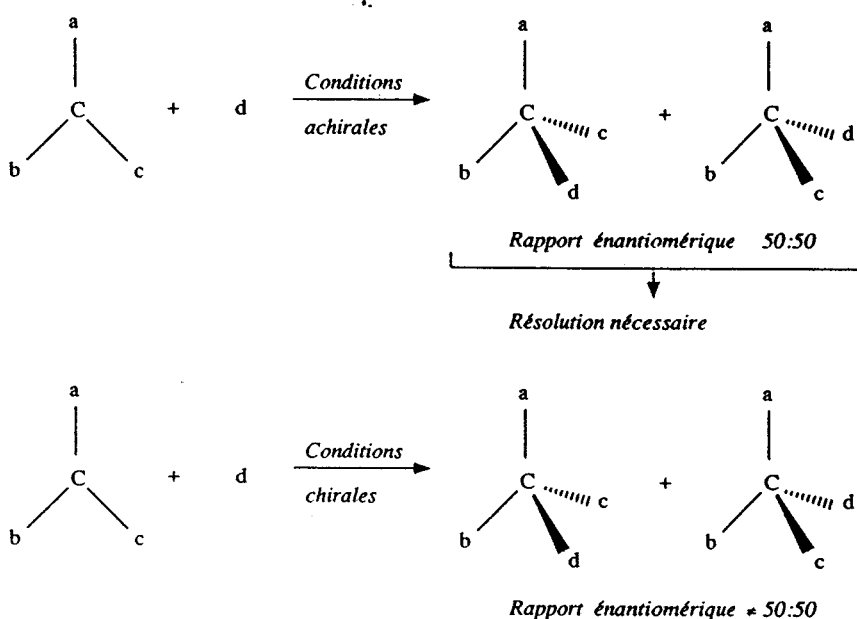
(R)-Insipide

1.2 - Méthodes d'obtention de substances chirales

La synthèse organique classique ne permet pas l'accès direct à une molécule sélectivement *R* ou *S*.

C'est le cas de l'exemple du Schéma 2, pour lequel l'addition d'un réactif *d* sur un carbone trigonal conduit à un mélange racémique.

SCHEMA 2 : Obtention de produits optiquement actifs.



Exemples de conditions chirales : -solvant optiquement actif

(quantités importantes nécessaires)

-a, b, c, ou d optiquement actifs.

(quantité stœchiométrique nécessaire)

-catalyseur optiquement actif.

(traces nécessaires)

Plusieurs méthodes ont été développées, par introduction d'un agent asymétrique, afin d'obtenir un énantiomère ou l'autre avec une sélectivité aussi élevée que possible.

a) Par résolution du mélange racémique, qui est combiné globalement à un composé optiquement pur, et séparation des diastéréoisomères ainsi formés.

Cette méthode est généralement fastidieuse, et ne permet l'isolation que de 50% d'un énantiomère au maximum.

b) Par introduction d'un centre d'asymétrie dans un des réactifs : a, b, c, ou d... un couplage stéréosélectif pourra s'effectuer par transfert intermoléculaire de l'information chirale dans un état de transition diastéréoisomérique.

L'utilisation de ce principe est généralement appelé *synthèse asymétrique* ou *synthèse énantiosélective*.

- Ces deux méthodes présentent l'inconvénient majeur de nécessiter une quantité stœchiométrique de réactif optiquement pur.

c) Par l'utilisation d'un environnement chiral, tel qu'un solvant, ou un phénomène physique, (lumière polarisée rectilignement droite ou gauche).

Cette méthode est très peu fructueuse en général et coûteuse en agent asymétrique.

d) Par catalyse asymétrique.

Les réactions pour lesquelles un catalyseur est utilisable, peuvent être idéalisées par introduction

d'un centre inducteur d'asymétrie dans la structure intime du catalyseur, permettant la multiplication de l'information chirale.

C'est la méthode de choix, que nous détaillerons.

1.3 - Considérations théoriques sur les réactions asymétriques

Sur la base du principe de Curtin-Hammett,²⁾ le rapport (P) des deux énantiomères formés dans une réaction stéréosélective dépend des énergies d'activation des états de transition diastéréoisomériques, comme l'indique l'éq.(1) :

$$P = \frac{k^R}{k^S} = \exp[(\Delta G^\ddagger_S - \Delta G^\ddagger_R)/RT] \quad (1)$$

On peut modifier cette relation (2), en introduisant la pureté énantiomérique du mélange (P) des isomères :

$$\Delta\Delta G^\ddagger = -RT \ln \left(\frac{1+p}{1-p} \right) \quad (2)$$

Dans le cas d'une réaction hautement sélective pour laquelle le stéréoisomère majoritaire est formé à un taux de 99% ($P=98\%$), la différence entre les énergies d'activation n'est que de 2,72kcal/mol. à 25°C, du même ordre de grandeur que la barrière de rotation de l'éthane (2,88kcal/mol).³⁾

Lorsqu'une réaction conduit à une pureté énantiomérique de 82%, la barrière énergétique est seulement la moitié de la précédente (1,36 contre 2,72kcal/mol).

L'amélioration d'un système s'avère donc d'autant plus difficile que celui-ci est sélectif, et les modifications qui lui sont apportées sont souvent empiriques car les paramètres enthalpique ($\Delta\Delta H^\ddagger$) et entropique ($\Delta\Delta S^\ddagger$) peuvent avoir un comportement variable dans l'expression du $\Delta\Delta G^\ddagger$.

Les observations précédentes indiquent la subtilité des interactions mises en jeu dans l'état de transition durant lequel l'information chirale est transmise.

D'autre part, un phénomène important découlant directement de l'éq. (2) est qu'une augmentation de la température doit correspondre à une diminution de l'excès énantiomérique.

Cette conclusion est primordiale dans le domaine de la catalyse organométallique où les processus mis en oeuvre font souvent appel à des mécanismes en plusieurs étapes qui peuvent mettre en défaut ce postulat, auquel cas il n'y a pas de correspondance entre l'étape déterminant la vitesse et la première étape irréversible du cycle catalytique, qui est également celle déterminant la sélectivité.

II LA CATALYSE ENANTIOSELECTIVE PAR LES METAUX SOLUBLES

On peut illustrer ce paragraphe par le discours de Brünner :⁴⁾

«For each reaction in which a new asymmetric center is created, there exists a transition metal catalyst which - when added in small amounts - leads stereospecifically to one enantiomer. One only has to find it».

2.1 - Le concept de la catalyse énantiosélective

Le terme de catalyse énantiosélective représente idéalement la transformation d'un ou de plusieurs substrats en un produit optiquement pur, effectuée un nombre illimité de fois par un composé asymétrique non modifié par cette réaction.

Cette méthode économique de multiplication de l'information chirale est utilisée par les organismes vivants au travers de leurs enzymes afin de synthétiser les matériaux nécessaires à la vie.

Une activité enzymatique de 1000 transformations par seconde est une valeur moyenne pour des réactions stéréospécifiques à 100% effectuées par ces systèmes dans des conditions douces.⁵⁾

Les enzymes présentent toutefois deux inconvénients majeurs dans les réactions qu'ils catalysent : ils sont spécifiques à un seul substrat et un seul type de transformation ; leur mise en oeuvre en dehors de leur milieu naturel d'origine est très délicate.

Depuis deux décennies, des catalyseurs chiraux synthétiques ont été développés, les meilleurs résultats obtenus à ce jour l'ont été à l'aide de précurseur organométalliques solubles.

2.2 - Les composés organométalliques

Tous les composés du type $[ML_n X Z]_q$ ne sont pas actifs, et l'existence d'une réactivité intrinsèque élevée est incidemment reliée aux propriétés fondamentales suivantes⁶⁾ :

- a) Présence de plusieurs sites de coordination vacants.
- b) Susceptibilité de substitution du centre métallique.
- c) Accessibilité à plusieurs états d'oxydation du métal.
- d) Accessibilité à plusieurs nombres de coordination.
- e) Présence de ligands régulant l'activité et la sélectivité du catalyseur.

L'aisance avec laquelle ces caractéristiques sont obtenues et la maniabilité des structures impliquées ont amenées de récentes applications industrielles des réactions de catalyse homogène.^{7,8)}

Ceci est à relier à la nature des composés organométalliques mis en jeu : ils sont structurellement bien définis comme conséquence de leur molécularité, (à l'encontre des catalyseurs hétérogènes), et conduisent par conséquent à un comportement reproductible que l'on peut de plus facilement modifier par des transformations simples ; la solubilité de ces complexes a permis l'utilisation des nombreuses méthodes spectroscopiques d'analyse dans l'étude des mécanismes réactionnels.

Par conséquent, on peut atteindre un degré de connaissance très élevé des réactions catalytiques en phase homogène permettant d'adapter exactement une structure organométallique à une réaction particulière, afin d'obtenir une sélectivité très élevée. C'est la notion de catalyseur *tailor made* introduite dès 1969,⁹⁾ et qui est fondamentale dans le cas des réactions asymétriques.

2.3 - Les catalyseurs organométalliques chiraux

En catalyse asymétrique, les métaux sont choisis en fonction de leur réactivité dans des réactions non asymétrique.

La modification des complexes utilisés pour ces transformations par un ligand chiral, conduit à des catalyseurs optiquement actifs. Une telle modification provoque le dédoublement du cycle catalytique initial en deux cycles diastéréoisomériques à partir de la première étape irréversible, c'est-à-dire celle durant laquelle l'information chirale est définitivement transmise.

Une réaction catalytique implique par définition la succession de plusieurs mécanismes de la chimie organométallique classique. Une conséquence fondamentale en est que, pour la réaction asymétrique correspondante, l'étape sélective n'est pas forcément celle possédant la plus petite constante de vitesse, (l'étape lente).

Les métaux les plus couramment utilisés en catalyse asymétrique sont ceux du groupe VIII excepté le fer et l'osmium.^{10,11,12,13,14,15,16)}

Le rhodium occupe une place prépondérante au sein de ce groupe, puisqu'il a été un des premiers

éléments utilisé et est à la base d'un quantité considérable de travaux, de plus, c'est lui qui a amené les résultats les plus spectaculaires.

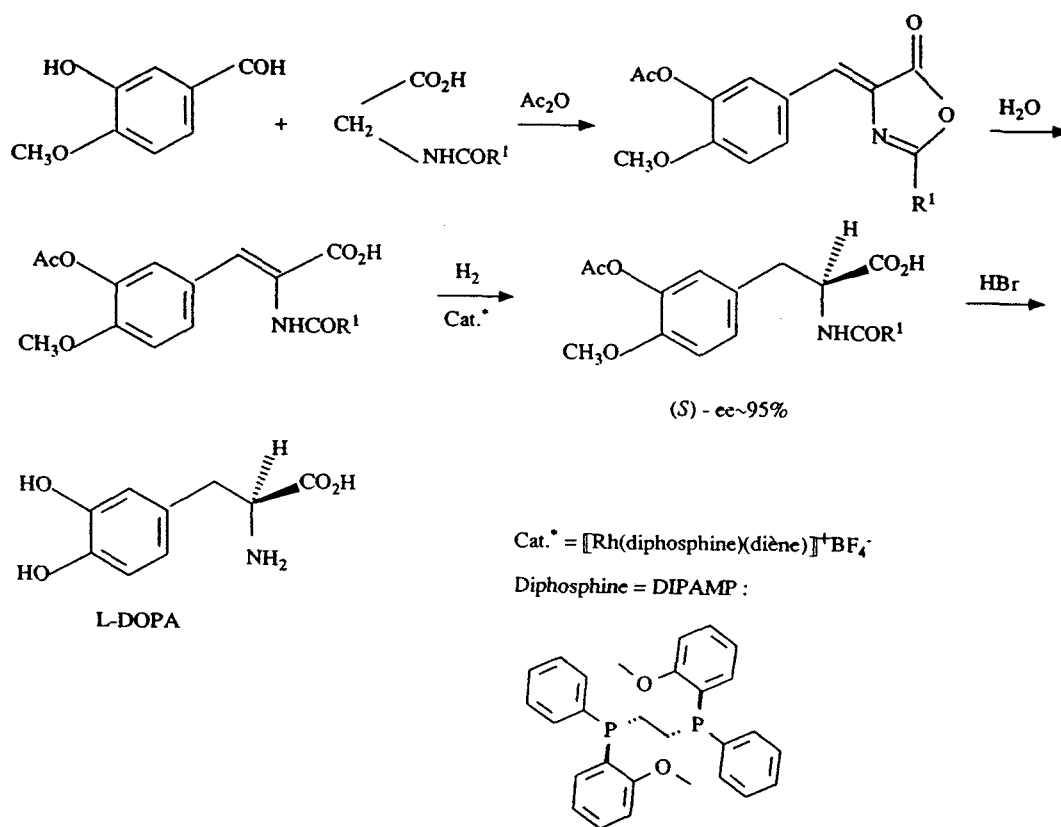
2.4 - Quelques résultats de la catalyse asymétrique par les métaux de transition

L'intérêt pour les transformations énantiosélectives effectuées par les métaux de transition ne cesse de croître, toutefois, seul une dizaine de procédés permettent de dépasser une barrière «psychologique» de 80% d'excès énantiomérique.¹⁶⁾

Une autre barrière existe correspondant à l'applicabilité de ces procédés au niveau industriel où il est important d'atteindre une valeur aussi élevée que 95% d'ee.

Le cas de la synthèse de la L-DOPA (Schéma 3), dont l'étape clé correspond à l'hydrogénation asymétrique catalysée par un complexe rhodié, représente le premier exemple de ce type.⁸⁾

SCHEMA 3 : Synthèse industrielle de la L-DOPA effectuée par la «Monsanto Agriculture Products Company».

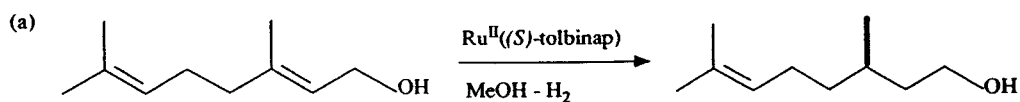


Il existe encore peu de catalyseurs organométalliques chiraux ayant atteint un tel degré de sélectivité. Les quelques exemples du Schéma 4 représentent les performances exceptionnelles pouvant être atteintes par optimisation du rapport catalytique.

Les réactions indiquées sont :

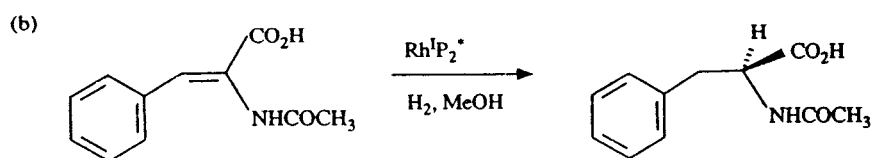
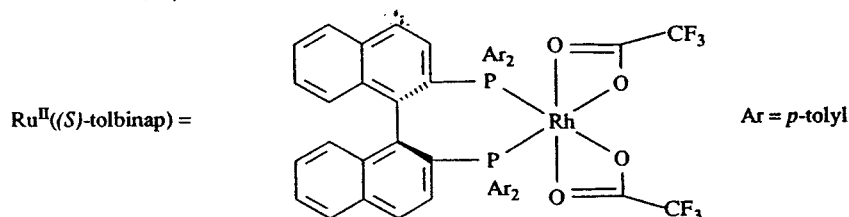
- a) l'hydrogénation du géraniol en citronello.¹⁷⁾
- b) l'hydrogénation de l'acide Z- α -acétamidocinnamique en N-acétylphénylalanine.¹⁸⁾
- c) l'isomérisation d'une allylamine en vinylamine.¹⁹⁾

SCHEMA 4 : Quelques réactions très sélectives catalysées par des complexes organométalliques chiraux.



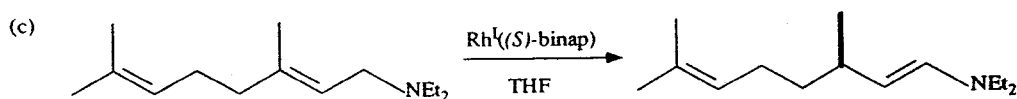
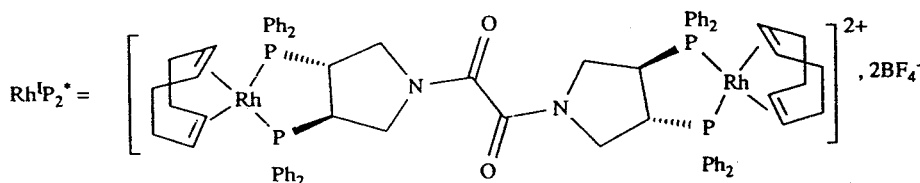
Conditions : S/C = 50000
H₂ - 30atm
20°C/12-14h

Résultats : 100% conversion
97% ee



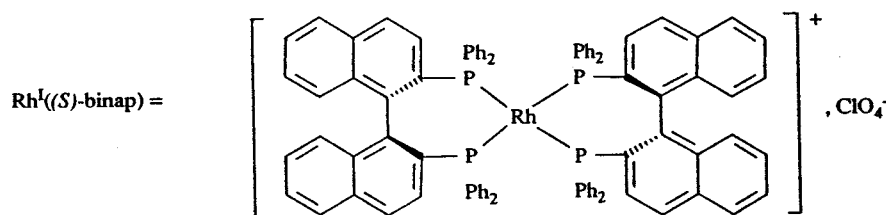
Conditions : S/C = 50000
H₂ - 61 à 44atm
22°C/50h

Résultats : 100% conversion
96,5% ee



Conditions : S/C = 8000
100°C/15h

Résultats : 100% conversion
98% ee



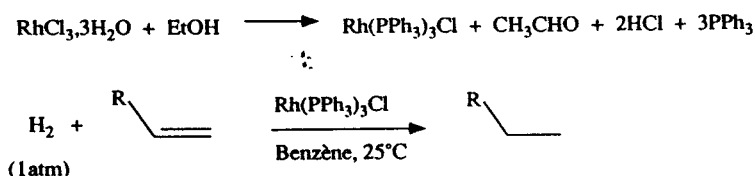
Cette représentation met en exergue l'importance de la catalyse d'hydrogénation pour laquelle un niveau de connaissance élevée a été atteint.

III LA CATALYSE D'HYDROGENATION PAR LES COMPOSES ORGANOMETALLIQUES DU RHODIUM

3.1 - Le complexe de Wilkinson

La première étape importante dans le domaine des réactions asymétriques effectuées par les catalyseurs solubles du rhodium et des métaux du groupe VIII d'une manière générale, a été la découverte en 1966 du complexe de Wilkinson, $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$.

Celui-ci est en effet capable d'activer l'hydrogène moléculaire, et d'effectuer la réduction des oléfines dans des conditions douces.²⁰⁾

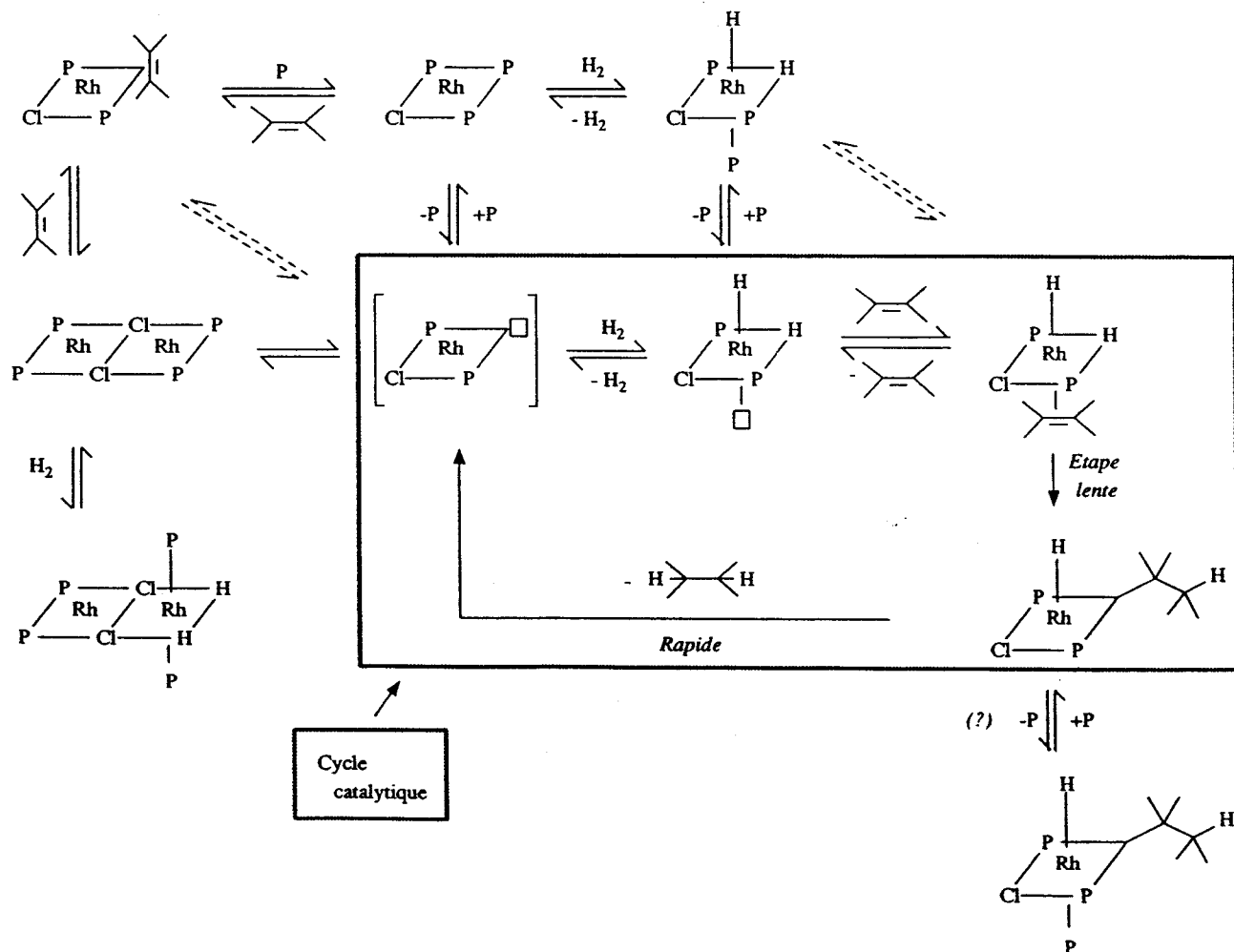


Parmi toutes les réactions catalytiques connues, celle-ci a probablement été le sujet de l'analyse mécanistique la plus détaillée, que l'on peut séparer en l'étude du complexe de Wilkinson en solution benzénique, et celle de son homologue ionique dans des solvants polaires.

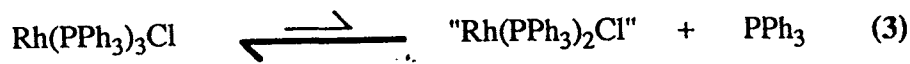
Mécanisme de l'hydrogénation en milieu apolaire

De nombreuses études cinétiques et physicochimiques ont permis d'élucider le mécanisme d'action de $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ en solution benzénique, dont la représentation du Schéma 5 reprend les principales caractéristiques.^{6,16,21)}

SCHEMA 5 : Mécanisme de la réduction des oléfines par $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$.



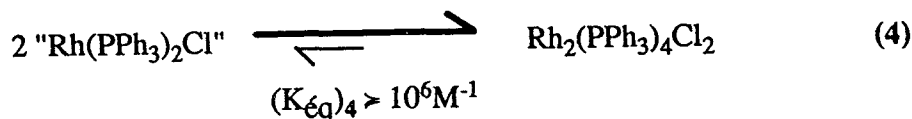
Le schéma initial proposé par Wilkinson et coll.²⁰⁾ fait intervenir la dissociation du complexe de départ pour conduire à l'espèce active suivant :



Les travaux ultérieurs permettent d'affirmer que l'entité catalytique est présente dans une proportion négligeable,^{22,23,24)} comme l'indique la récente détermination de la constante associée à l'équilibre précédent²⁵⁾ :

$$(K_{\text{éq}})_3 = 2,3 \cdot 10^{-7} \text{ M}$$

Le taux de catalyseur par rapport à la quantité de rhodium soluble totale est encore diminuée par la formation très favorisée du dimère.²⁶⁾



L'activité catalytique est toutefois sustentée par la réactivité 10^4 fois plus élevée de « $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$ » vis-à-vis de l'hydrogène moléculaire comparativement à $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ et $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_4\text{Cl}_2$.^{25,26)} En se basant sur les résultats de nombreuses études cinétiques,^{20,27,28,29,30,31)} le modèle précédent ne fait pas intervenir le complexe $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2(\overset{\curvearrowright}{\text{C}}=\overset{\curvearrowleft}{\text{C}})\text{Cl}]$, comme espèce active dans un cycle catalytique supplémentaire qui emprunterait la voie «insaturée», (celle pour laquelle l'oléfine se coordine avant l'hydrogène), bien que cela ait été suggéré.³²⁾

Le Schéma 5 met en exergue la complexité du système de Wilkinson, qui ne provient pas du mécanisme multi-étapes inhérent à tout système catalytique, mais de l'existence de nombreuses espèces indifférentes dont cinq ont été directement observées.²¹⁾

L'espèce active, (donc réactive et instable), n'est présente qu'en quantité infinitésimale empêchant l'observation directe, ou tout au moins l'isolation des intermédiaires réactifs.

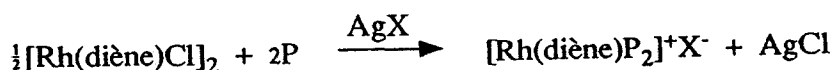
Chacun d'entre eux est de plus en équilibre avec au moins une espèce stabilisée.

Une complication supplémentaire a été mise en évidence lors de l'étude d'oléfines fortement coordinantes telles que le styrène, pour lequel un cycle catalytique parallèle a pu être observé, faisant intervenir un complexe monophosphine bis-oléfine,⁶⁾ $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)(\overset{\curvearrowright}{\text{C}}=\overset{\curvearrowleft}{\text{C}})_2\text{H}_2\text{Cl}]$.

Ces résultats constituent un modèle pour toutes les réactions de catalyse organométallique et nous mettent en garde contre des conclusions trop hatives lors de l'étude de tels systèmes.

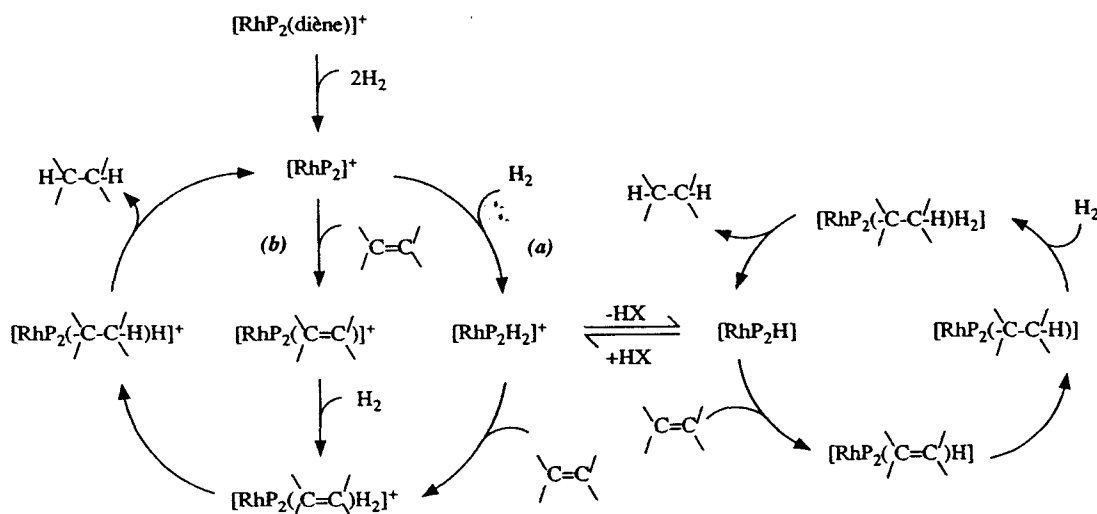
Mécanisme de l'hydrogénation en milieu polaire

Une étude menée dans des solvants polaires, (éthanol, acétone, THF), par Schrock et Osborn³³⁾ a montré l'existence de formes ioniques et neutres lorsque le précurseur catalytique est une entité ionique synthétisée à partir de bis-diènedichlorodirhodium en présence d'un sel d'argent et de phosphines.

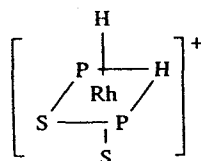


Le complexe $[\text{Rh}(\text{diène})\text{P}_2]^+\text{X}^-$ intervient comme précurseur dans les réactions catalytiques représentées dans le Schéma 6.³³⁾

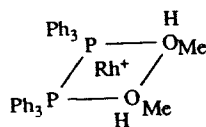
SCHÉMA 6 : Mécanisme de la réduction des oléfines en solvant polaire.



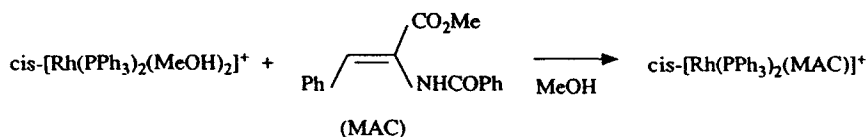
Lors du traitement à l'hydrogène du précurseur catalytique précédent, les coordinats P de type monophosphine (PPh_3) conduisent aux entités dihydro $[\text{RhP}_2\text{H}_2]^{+33,34,35,36,37}$; alors qu'avec les diphosphines ($\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2$), seules les espèces solvatées $[\text{RhP}_2(\text{S})_x]^+$ sont obtenues.^{33,34,36} Une interprétation possible de cette différence de réactivité est que les composés $[\text{Rh}(\text{PR}_3)_2]^+$ peuvent former des adduits avec H_2 dans lesquels aucun H est en trans par rapport à une phosphine^{33,38} :



Ces observations suggèrent³³ qu'avec les ligands monodentés, la voie dihydrido (a) est majoritaire, alors que dans le cas des diphosphines chélatantes, la voie insaturée (b) est prédominante. Ultérieurement, Brown³⁴ et Halpern³⁷ ont mis en évidence la structure :



en équilibre avec l'entité dihydrido précédente. Cette conformation cis relativement aux monophosphines se conserve lorsqu'une oléfine chélatante déplace le solvant³⁶ :



et la loi cinétique géant la réaction d'hydrogénation de ce substrat s'accomode très bien aux deux chemins réactionnels (a) et (b) possibles.³⁷

Il est donc trop tôt pour conclure sur le mécanisme réactionnel emprunté par les complexes ioniques en

solvant polaire.

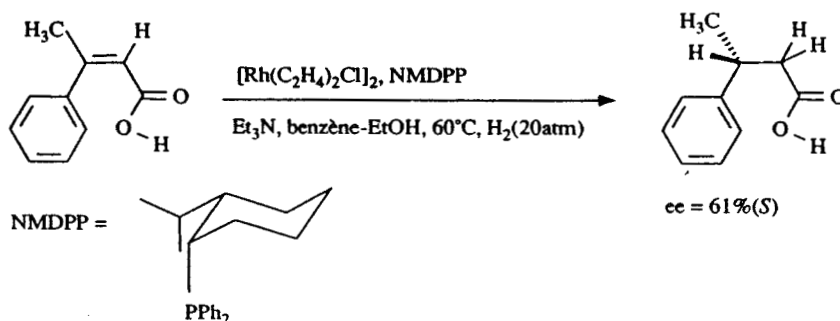
3.2 - Modification du système de Wilkinson par des ligands chiraux

Les premières modifications du système de Wilkinson à l'aide de phosphines chirales sont apparues dès 1968 à l'instar de Knowles et Sabacky³⁹⁾ et de Horner et coll.⁴⁰⁾ Une avancée considérable a été effectuée en 1971 par les équipes de Morrison⁴¹⁾ et de Kagan⁴²⁾ à l'aide de complexes rhodiés solubles coordonnés par une monophosphine ou une diphosphine chirale respectivement.

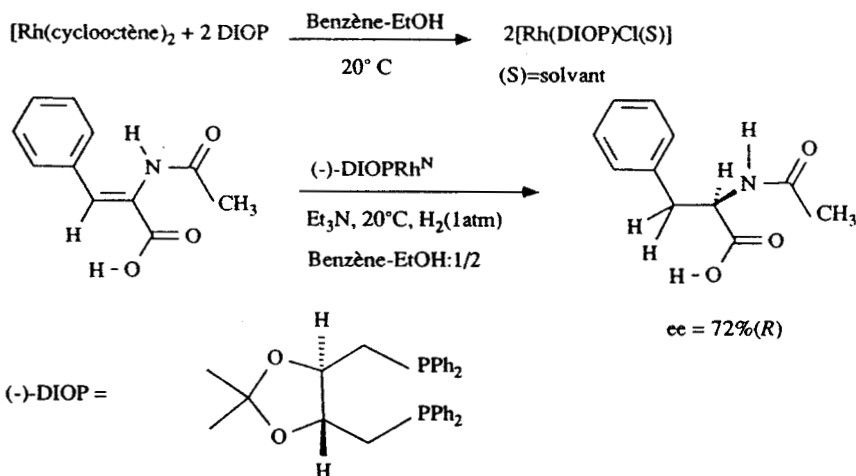
Le taux d'induction asymétrique qu'ils obtinrent (Schéma 7) était le plus élevé jamais atteint jusqu'alors par des catalyseurs d'hydrogénation, homogènes ou hétérogènes.

SCHEMA 7 : Les premières réductions catalytiques hautement sélectives.

MORRISON



KAGAN



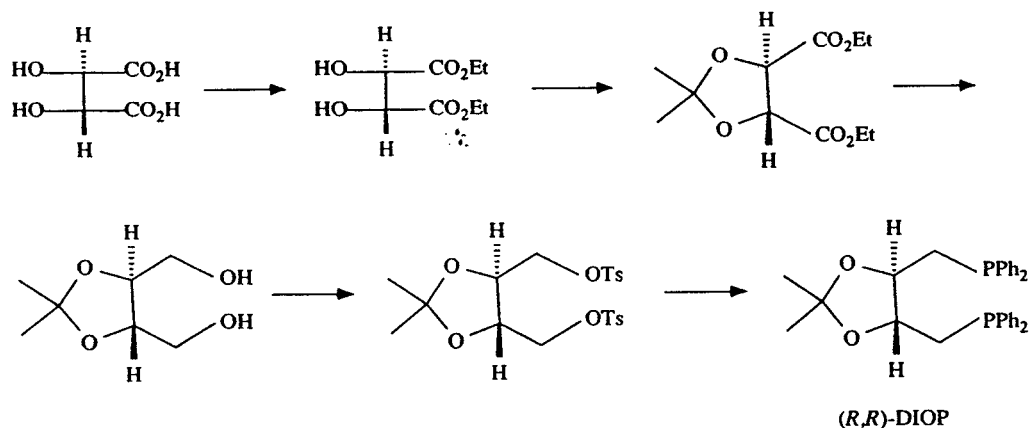
Depuis lors, un nombre considérable de phosphines chirales ont été synthétisées,^{11,13)} dont nous rapportons ci-après les principales voies de synthèse, les grandes catégories et les méthodes de formation des catalyseurs rhodiés attendants.

Voies d'accès aux phosphines asymétriques

Les divers coordinats organophosphorés utilisés en synthèse asymétrique sont obtenus selon deux approches différentes illustrées par la synthèse de deux des ligands les plus populaires en hydrogénation catalytique :

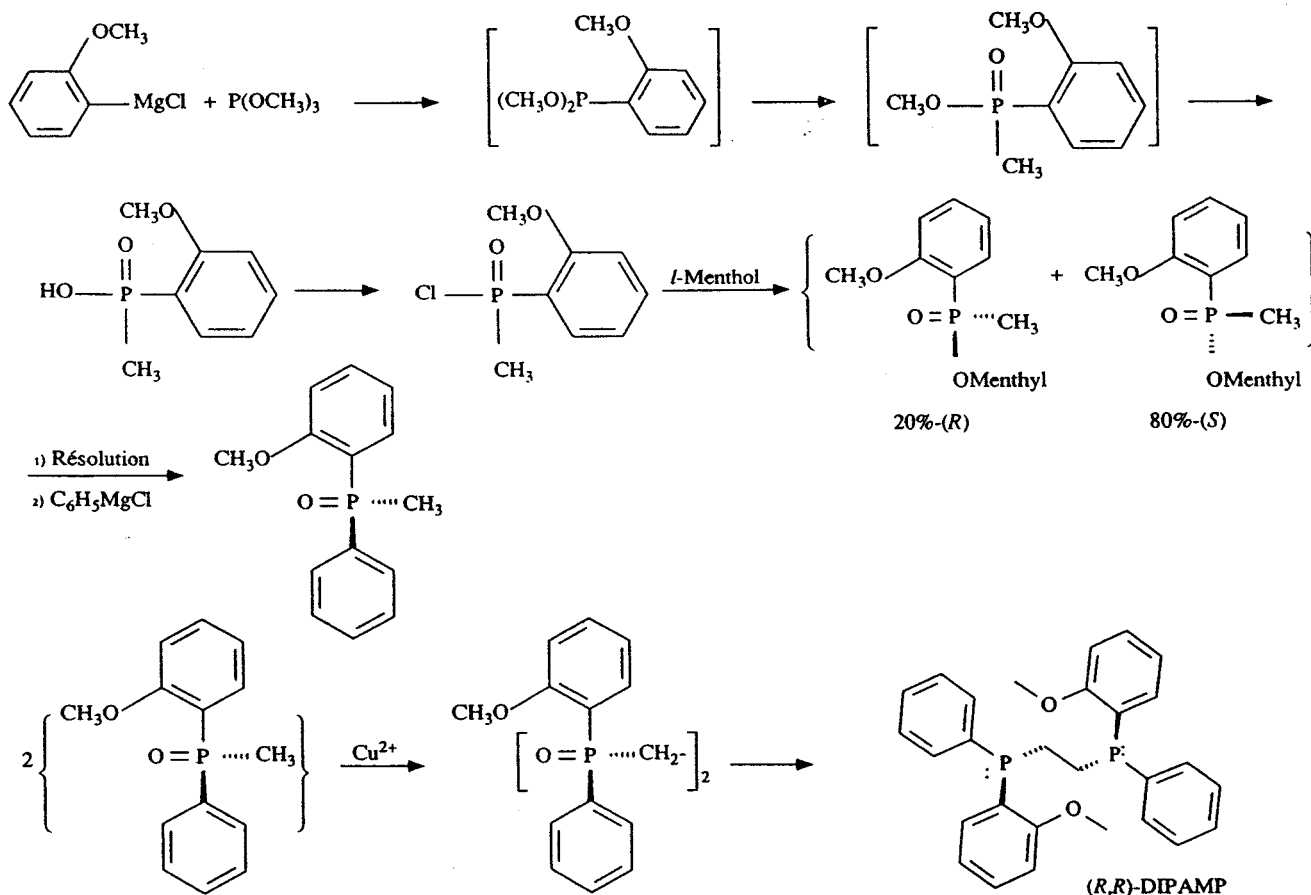
- Le précurseur est un produit naturellement optiquement actif. C'est le cas de l'acide tartrique à partir duquel Kagan a synthétisé la DIOP.^{42,43)}

SCHEMA 8 : Synthèse de la DIOP.



- Un auxiliaire chiral est utilisé afin d'obtenir un précurseur optiquement actif, soit par synthèse stéréospécifique, soit par résolution d'un mélange racémique. Knowles a choisi cette méthode pour obtenir la DIPAMP.^{8,44)}

SCHEMA 9 : Synthèse de la DIPAMP.

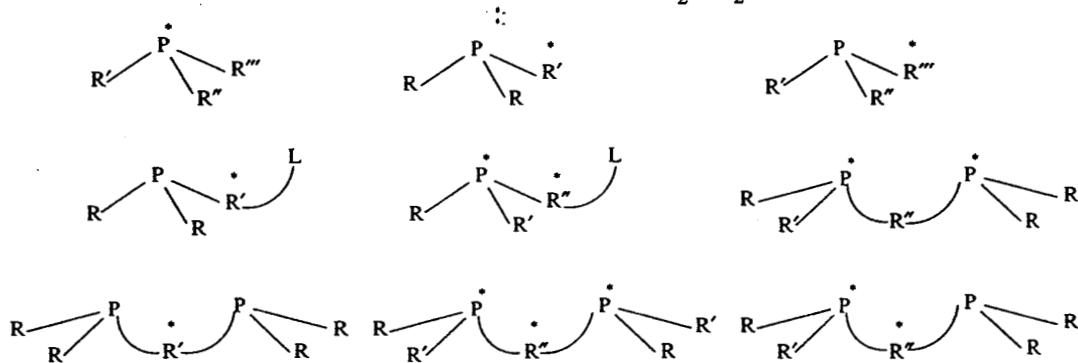


Principales formes structurales

Le développement empirique de la synthèse de phosphines asymétriques depuis deux décennies a conduit à l'existence d'un grand nombre de structures,^{11,13)} qui peuvent être classées dans un nombre restreint de catégories :

SCHEMA 10 : Familles de phosphines chirales

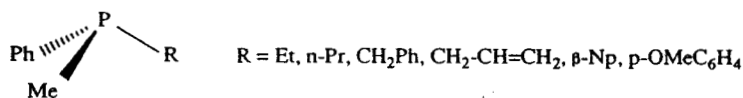
(* , indique la chiralité ; L=NMe₂,CO₂Et...).



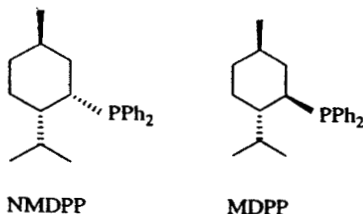
Nous illustrons ci-après ce schéma par quelques exemples sélectionnés.

- Monophosphines -

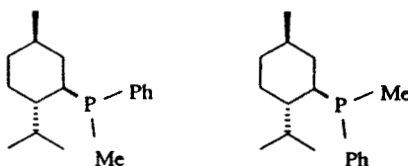
Les monophosphines possédant un centre phosphoré chiral ont été les premiers ligands utilisés en hydrogénation asymétrique,^{39,40)} les premières synthèses de ce type ont été réalisées par Horner^{40,45)} et Mislow⁴⁶⁾ :



La chiralité peut également être portée par un substituant. Morrison a ainsi préparé les menthyl et néomenthyl diphénylphosphines⁴⁷⁾ :

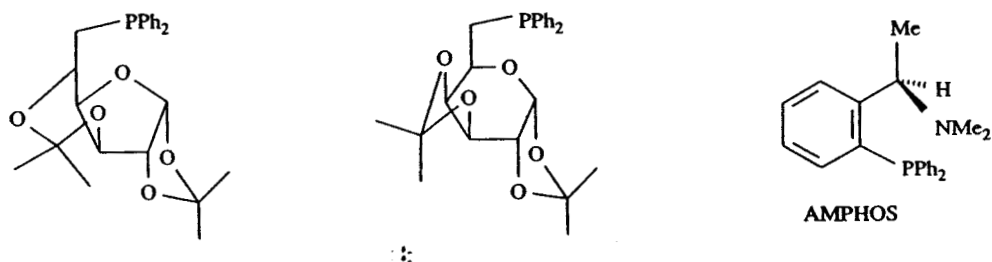


La combinaison des deux possibilités précédentes a été réalisée par Mosher⁴⁸⁾ et Valentine⁴⁹⁾ :



Des monophosphines chélatantes sont obtenues lorsqu'une fonctionnalité supplémentaire

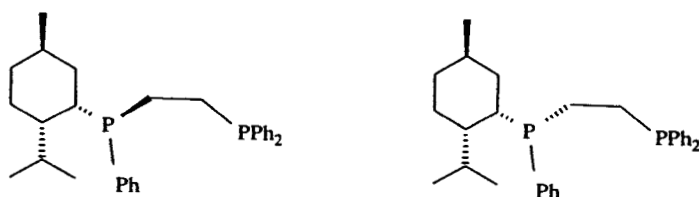
potentiellement coordinante est introduite dans la molécule, comme l'ont fait Sinou⁵⁰⁾ à partir de sucres et Yamamoto⁵¹⁾ à partir d'une amine :



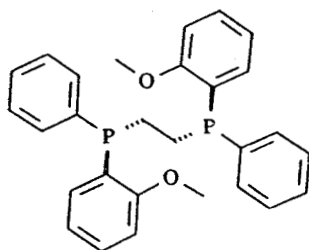
- Diphosphines -

C'est avec les ligands de cette catégorie que les meilleures inductions asymétriques ont été réalisées.

Les seuls composés possédant un atome unique de phosphore chiral ont été préparés par Marko et coll.⁵²⁾ :



La plus connue des diphosphines dont les deux centres phosphorés sont asymétriques est la DIPAMP de Knowles^{8,44)} dont nous avons déjà présenté la synthèse :

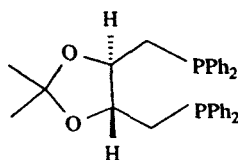


La présence d'un groupe chiral reliant deux atomes de phosphore permet de nombreuses variations structurales.

La première diphosphine de ce type a été la DIOP de Kagan.^{42,43)}

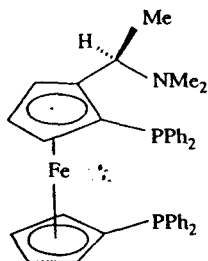
D'autres structures intéressantes sont également représentées en se limitant aux différents types d'asymétrie moléculaire impliqués^{53,54,55)} :

Carbone chiral



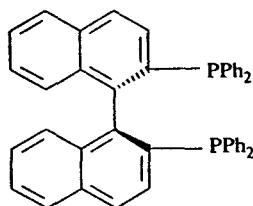
DIOP

Chiralité plane
(+ carbone chiral)



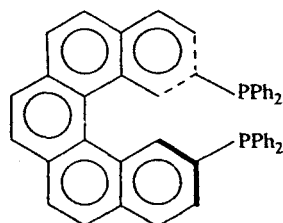
BPPFA⁵³

Isomérisie atropique



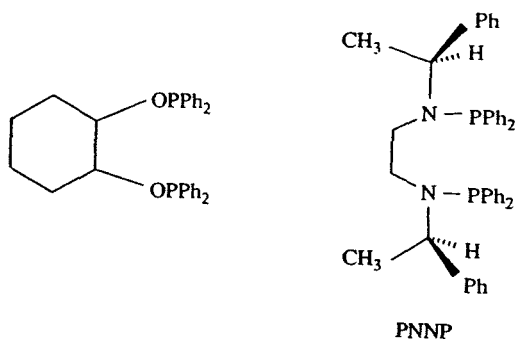
BINAP⁵⁴

Hélicité



hélices droites ou gauches.⁵⁵

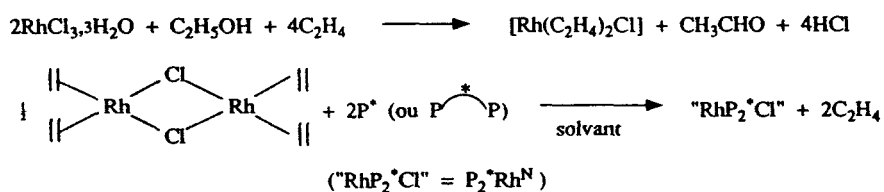
La recherche de voies de synthèse simplifiées a conduit Tanaka et Ogata⁵⁶⁾ et Giongo⁵⁷⁾ à effectuer respectivement la synthèse de diphosphinites et de diphosphinamides (ou diaminophosphines).



Synthèse des catalyseurs

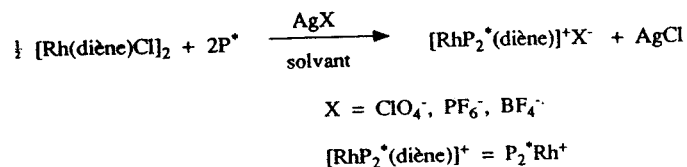
Les phosphines chirales précédentes permettent d'accéder à des complexes rhodiés neutres ou ioniques selon la voie de synthèse choisie.

La génération d'espèces catalytiques covalentes s'effectue dans le milieu réactionnel en ayant recours au complexe de Cramer,⁵⁸⁾ par déplacement d'oléfines :



Dans le même but, on peut utiliser les précurseurs $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ⁵⁹ et $[\text{Rh}(\text{NBD})\text{Cl}]_2$ ⁶⁰.

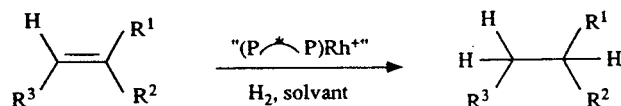
- Le catalyseur peut être un complexe ionique :



La plupart des travaux expérimentaux et des études mécanistiques relatent l'utilisation de ce second type de catalyseur, dont l'avantage est d'être aisément purifiable par cristallisation, alors que les complexes neutres sont généralement générés dans le milieu réactionnel (*in situ*) à fin d'études préliminaires permettant de tester les performances d'un ligand.

3.3 - Hydrogénation asymétrique catalytique d'oléfines

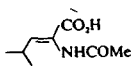
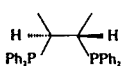
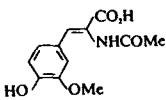
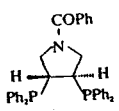
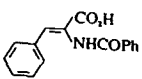
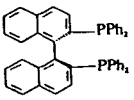
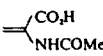
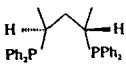
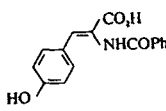
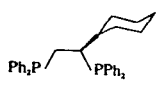
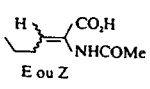
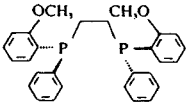
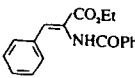
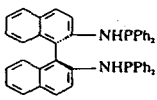
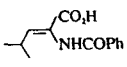
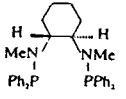
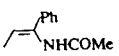
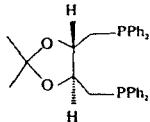
De nombreuses mises au point relatent les excellents résultats obtenus dans les réactions de réduction d'oléfines prochirales par des complexes « $(\text{P}^*-\text{P})\text{Rh}^+$ »^{11,12,13,14,61,62} :



Le tableau synoptique ci-dessous relate des *exemples* de sélectivités maximales obtenues en fonction du substrat insaturé et de la phosphine utilisée.

TABLEAU 1

Quelques résultats de la catalyse homogène d'hydrogénation asymétrique.

Substrat	Ligand	Nom (Réf.)	%ee (Conf.)
		(<i>S,S</i>)-Chiraphos ⁶³⁾	100(<i>R</i>) ⁶³⁾
		(<i>R,R</i>)-Pyrphos ¹⁸⁾	100(<i>S</i>) ¹⁸⁾
		(<i>S</i>)-BINAP ⁵⁴⁾	100(<i>R</i>) ⁵⁴⁾
		(<i>S,S</i>)-Skewphos ⁶⁴⁾	98(<i>R</i>) ⁶⁴⁾
		(<i>R</i>)-Cycphos ⁶⁵⁾	98(<i>S</i>) ⁶⁵⁾
		(<i>R,R</i>)-DIPAMP ^{8,44)}	96(<i>S</i>) ⁶⁶⁾
		(<i>R</i>) - 67)	95(<i>R</i>) ⁶⁷⁾
		(<i>R,R</i>) - 68)	93(<i>S</i>) ⁶⁸⁾
		(<i>S,S</i>)-DIOF ^{42,43)}	92(<i>R</i>) ⁶⁹⁾

Les réalisations effectuées dans le domaine de l'hydrogénation asymétrique ont souvent été le fruit de recherches empiriques.

D'excellents résultats ont pourtant été obtenus, comme le relate le Tableau 1, mais varient parfois considérablement selon les paramètres chimiques et physiques.

Ces fluctuations sont issues du schéma mécanistique emprunté qui a (presque) complètement été élucidé ces dernières années. Par ailleurs, des modèles ont été élaborés afin d'interpréter le mécanisme du transfert d'asymétrie.

Influence des paramètres chimiques

- Le catalyseur rhodié -

La structure ionique ou covalente du catalyseur rhodié n'a d'influence ni sur la configuration du produit, ni sur le taux d'induction asymétrique, alors que l'on observe une activité plus faible dans le second cas.^{70,71)}

- Le ligand chiral -

Les premières tentatives effectuées utilisaient des complexes rhodiés coordonnés par des

phosphines monodentées chirales $P^*R^1R^2R^3$ ^{39,40)}

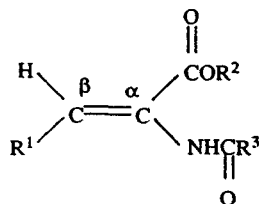
Les ee^s obtenus étaient faibles, bien que dans le cas de l'hydrogénation d'acides α -acylaminocinnamiques par un catalyseur contenant $P^*(cyclo-C_6H_{11})(o-CH_3OC_6H_4)(CH_3)$ une valeur aussi élevée que 85% a été obtenue.⁷²⁾

Une amélioration supplémentaire de la sélectivité a été réalisée par l'utilisation de diphosphines optiquement actives cis-chélatantes comme celles du Tableau 1, dont la caractéristique commune est la présence de deux groupes phényles sur chaque atome de phosphore.

Par conséquent, le complexe rhodium-diphosphine présente un arrangement chiral de quatre noyaux phényles autour du métal, dont la configuration est déterminée par le centre chiral du ligand, et façonnant une matrice rigide capable de reconnaître et de sélectionner un substrat prochiral.

- Le substrat prochiral -

Les ee^s les plus élevés ont été obtenus par réduction d'acides ou d'esters (Z)- α -acylamino cinnamiques ou acryliques¹³⁾ :



Les exigences concernant le substrat permettant d'achever une réduction hautement spécifique ont été déduites par corrélation avec la structure précédente :

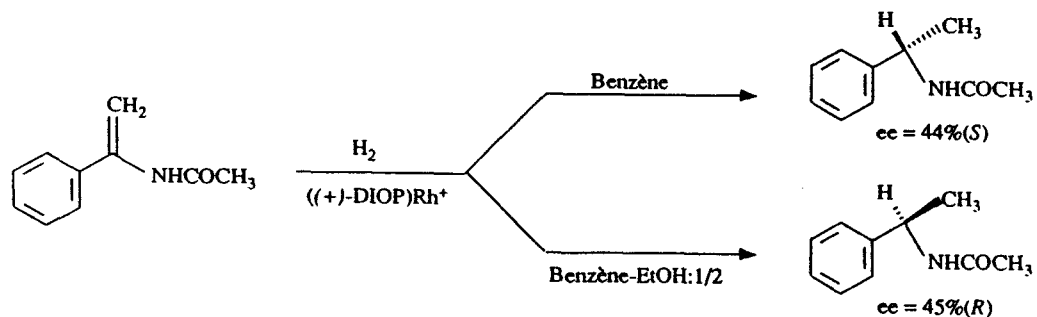
a) la fonction acide ou ester peut être remplacée par un autre groupe électroattracteur sur le carbone α , tel que $-C\equiv N$, $-Ph$;

b) le groupement amide peut être remplacé par des substituants du type $-OCOR$, $-CH_2COOR$, ou toute autre fonctionnalité possédant un groupe carbonyle positionné en β de la double liaison oléfinique.

Les impératifs reliés aux substituants du carbone β sont plus évasifs.

- Influence du solvant -

La nature du milieu réactionnel peut avoir une influence remarquable, étant donné que les complexes rhodiés sous leur forme réactive peuvent être stabilisés par une ou deux molécules de solvant. Dans un cas extrême, une inversion de configuration a été observée par Kagan⁷³⁾ lors de la réduction par la combinaison $((+)-DIOPRh^+)$ d'une énamide en N-acétyl- α -phényléthylamine :



- Influence d'additifs -

L'addition de base organique, généralement Et_3N , dans le milieu réactionnel est un procédé souvent utilisé afin d'accroître la sélectivité et parfois l'activité des catalyseurs rhodiés, lors de la

réduction d'oléfines substituées par un groupement acide carboxylique.

Une interprétation de ce phénomène, initialement proposée par Knowles⁷⁴⁾ puis Kagan⁷⁵⁾ et Achiwa,⁷⁶⁾ fait intervenir la nucléophilicité accrue de l'anion carboxylate généré de cette manière par rapport à l'acide de départ, lui permettant d'accéder plus rapidement au centre métallique tout en adoptant une conformation privilégiée.

Caractéristiques fondamentales

Un certain nombre de conclusions préliminaires concernant les processus élémentaires mis en jeu lors de la réduction d'acides ou d'esters α -acylaminoacryliques ou cinnamiques ($R^1HC=C(CO_2R^2)(NHCOR^3)$) par des complexes ioniques rhodium-(*cis*-diphosphine) sont nécessaires à la compréhension du mécanisme stéréochimique de l'hydrogénation asymétrique :

a) Par analogie avec l'hypothèse de Schrock et Osborn,³³⁾ une dualité mécanistique faisant intervenir les deux voies compétitives *insaturée* et *dihydrido* a été postulée par Ojima^{77,78)} et Sinou.⁷⁹⁾ Les récents travaux de Halpern^{13,80)} ont infirmé la seconde possibilité, il ne réside dès lors qu'un seul schéma réactionnel.

b) L'espèce catalytique est obtenue sous forme solvatée $[Rh(P-P)(MeOH)_2]^+$ par substitution de la partie diénique du précurseur en présence d'hydrogène.⁴⁴⁾

c) La formation de l'adduit $[Rh(P-P)\{R^1HC=C(CO_2R^2)(NHCOR^3)\}]^+$ est rapide et essentiellement quantitative lors de l'équilibre impliquant la coordination du substrat sur l'espèce solvatée précédente.^{13,80,81,82,83,84)}

d) Le substrat se coordine sous une forme chélatante faisant intervenir l'oxygène du carbonyle de l'amide ainsi qu'une association symétrique (η^2) de la double liaison $C=C$.^{81,82,83,84,85,86,87)}

e) L'addition oxydante d'hydrogène, intervenant après la coordination du substrat, est irréversible^{34,80,82,88,89)} ; c'est également l'étape lente du cycle catalytique.^{80,82)}

f) L'insertion subséquente de l'oléfine dans la liaison Rh-H est irréversible.^{66,90,91,92)}

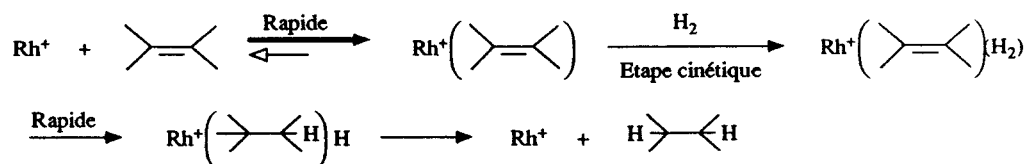
g) L'hydrure déplacé de cette manière se fixe sur la carbone β du substrat et conduit à l'intermédiaire $[Rh(P-P)\{-C(CO_2R^2)(NHCOR^3)CH_2R^1\}]^+$.^{82,90,92)}

h) L'élimination réductrice du produit est irréversible,¹³⁾ et

i) La stéréochimie de l'addition de la molécule d'hydrogène sur la double liaison est *cis*.^{66,90,91,92)}

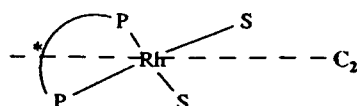
Mécanisme stéréospécifique

Une équation de réaction simplifiée peut être décrite à partir des données précédentes, dans laquelle Rh^+ représente formellement une entité «(P—P)Rh⁺» *cis*-coordinée :

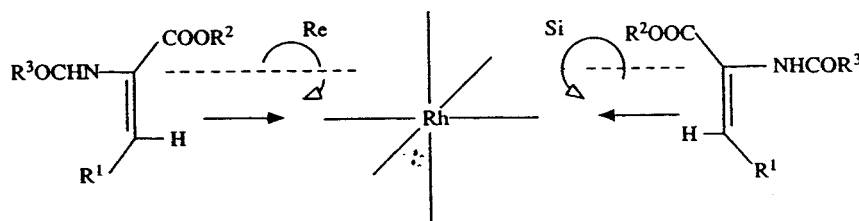


Lorsque la diphosphine utilisée est optiquement active, l'énantiosélectivité est déterminée au niveau de la première étape irréversible qui est l'addition oxydante d'hydrogène.

Les ligands symétriquement substitués (DIOP, DIPAMP, CHIRAPHOS) conduisent à des précurseurs rhodiés solvatés plan carré possédant une axe C_2 de symétrie :



Les deux sites de coordination occupés par le solvant sont identiques, et la substitution de celui-ci par une oléfine prochirale de la série $(R^1HC=C(CO_2R^2)(NHCOR^3))$ peut se produire par coordination de la face Si ou de la face Re :



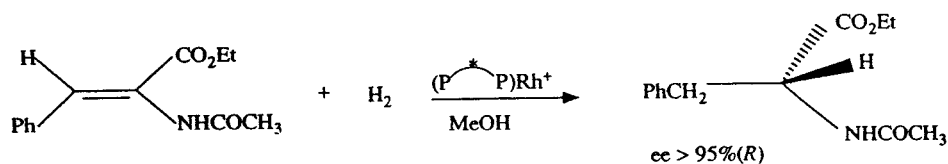
L'addition d'hydrogène s'effectuant avec une stéréochimie cis-endo (c-à-d. sur la face coordonnée), chacun des deux adduits précédents ne fournit pas le même énantiomère du produit, la stéréosélectivité de la réaction ayant son origine soit dans le mode de coordination initial du substrat, soit dans les réactivités respectives des adduits diastéréotopiques ainsi formés avec l'hydrogène.

De fait, avec les dérivés de l'acide (Z) - α -acylaminoacinnamique $(HPhC=C(CO_2R^2)(NHCOR^3))$, un seul des deux diastéréoisomères possibles est observé en RMN du ^{31}P avec les ligands DIOP,⁸⁵⁾ CHIRAPHOS,⁸²⁾ et BINAP.⁵⁴⁾

Dans ce cas de la DIPAMP et de l'acide benzamidocinnamique ($R^2=H$, $R^3=Ph$), l'observation des deux adduits hétérotopiques dans un rapport 91:9 similaire à la pureté énantiomérique obtenue dans la réaction d'hydrogénation correspondante, amena Brown à postuler l'origine de la sélectivité dans l'étape initiale de coordination du substrat, l'adduit majoritaire conduisant au produit de configuration prédominante.⁹³⁾

Ultérieurement, cette hypothèse dut être écartée, à la suite d'observations contradictoires :

- Dans la réaction d'hydrogénation du (Z) - α -acétamidocinnamate de méthyle par le complexe ionique de la (S,S) -CHIRAPHOS pour laquelle le N-acétyl- (R) -phénylalaninate d'éthyle est obtenu avec un ee > 95%,

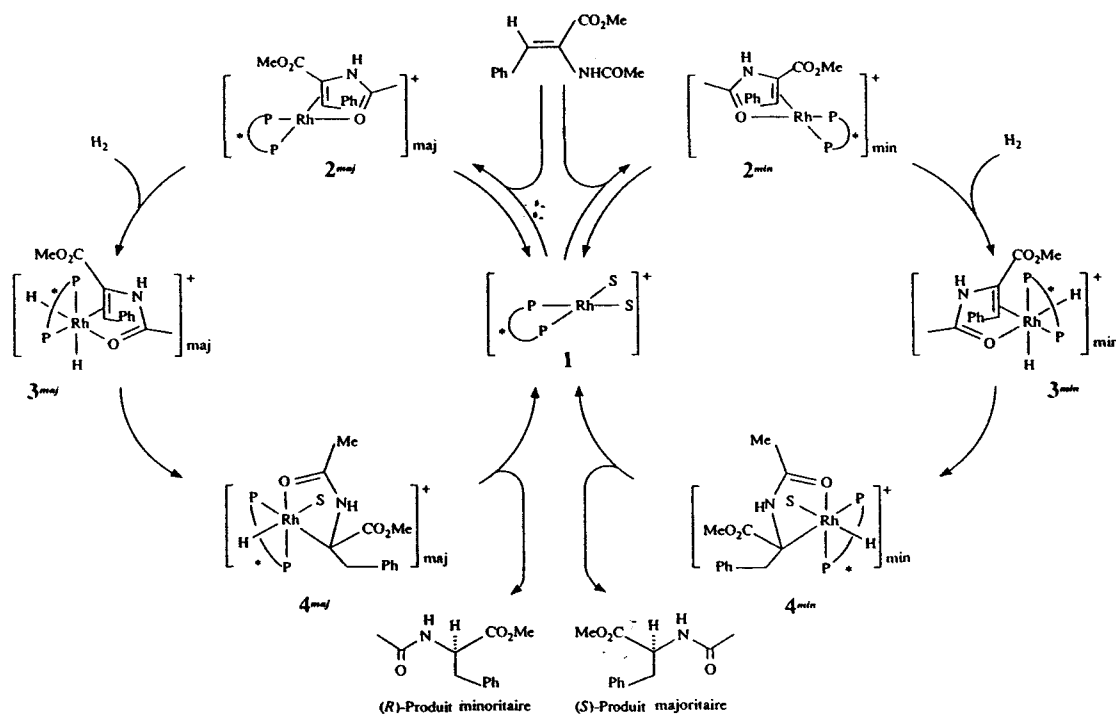


Halpern a déterminé par analyse RX, la structure à l'état solide⁸²⁾ de l'adduit $[Rh^+ \{(S,S)\text{-CHIRAPHOS}\} \{PhHC=C(CO_2Et)(NHAc)\}]$, corrélée par dichroïsme circulaire à la configuration en solution⁹⁴⁾ de l'unique diastéréoisomère observé⁸²⁾ par RMN du ^{31}P .

Le substrat étant coordonné par la face $C_{\alpha}\text{-Re}$, l'addition d'H₂ sur celle-ci devrait conduire au produit de configuration S inverse de celle effectivement obtenue (ee > 95%(R)).

- Par une étude menée en RMN du ^{31}P à 230°K, température à laquelle l'équilibre d'interconversion des deux diastéréoisomères est gelé dans le cas de $[Rh^+ \{(R,R)\text{-DIPAMP}\} \{(Z)\text{-PhHC=C(CO}_2R^2)(NHAc)\}]$, $R=H$ ou CH_3 , Brown⁹⁵⁾ a montré que seul le composé minoritaire conduit en présence d'hydrogène à l'hydridoalkyle intermédiaire $[Rh^+ \{(R,R)\text{-DIPAMP}\} \{-C(CO_2R)(NHAc)\text{-CH}_2Ph\}]$, le diastéréoisomère prépondérant n'étant pas modifié. Ces observations amenèrent à la conclusion que l'énantiosélectivité est déterminée par l'étape lente d'addition oxydante d'hydrogène, l'adduit «Rh⁺(substrat)» minoritaire conduisant au produit de configuration prédominante par déplacement rapide de l'équilibre initial, (Schéma 11).

SCHEMA 11 : Schéma de l'hydrogénation catalytique par «Rh⁺ (DIPAMP)».



Le Schéma 11 reprend les résultats les plus récents de Halpern⁸⁰⁾ par lesquels, dans le cas précis de la DIPAMP et du substrat (Z)-PhHC=C(CO₂Me)(NHAc), le cycle catalytique a été complètement élucidé au niveau cinétique et thermodynamique excepté pour l'étape 3 ⇒ 4 puisque les intermédiaires dihydrido du type 3 sont les seuls à n'avoir jamais été interceptés. Les rapports d'activité sont effectivement très élevés, $k_3^{min}/k_2^{maj}=573$ (étape 2⇒3)¹³⁾ dans le cas de la DIPAMP,⁸⁰⁾ et $> 10^3$ dans le cas de la CHIRAPHOS.¹³⁾

Par conséquent, la sélectivité est acquise au dépend de l'activité par stabilisation du diastéréoisomère prédominant^{13,80,82)} dans les complexes [Rh⁺(P*—P)(R¹HC=C(CO₂R²)(NHCOR³)].

Le modèle précédent⁸⁰⁾ permet d'interpréter les effets remarquables des paramètres pression et température :

- Une augmentation de la température correspond généralement à une amélioration de la sélectivité.^{77,78,79,96,97)}
- L'excès énantiomérique du produit est influencé défavorablement par élévation de la pression d'hydrogène.^{44,72,77,78,79)}

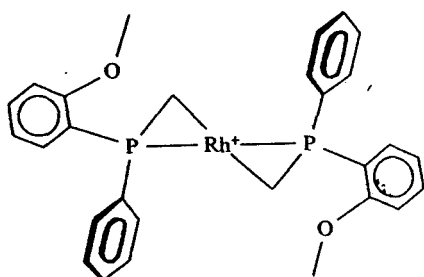
Origine de l'énantiosélectivité

Connaître le mode de transmission du message chiral constitue le «challenge» de toute réaction énantiosélective.

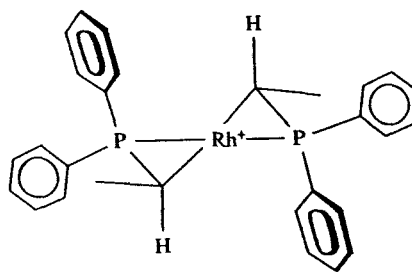
Dans le cas présent, le problème doit être abordé de manière à répondre aux deux questions suivantes :

- Par quel principe un ligand optiquement actif dont le centre chiral réside souvent à plusieurs distances de liaisons interatomiques des sites de coordination du métal joue-t-il le rôle d'inducteur asymétrique ?
- Dans quel(s) intermédiaire(s) les interactions topomorphiques sont-elles justifiables d'une énantiosélectivité élevée ?

Les premiers éléments de réponse furent apportés par les structures cristallographiques de plusieurs complexes $(P-P)Rh^+$, notamment dans le cas des ligands DIPAMP⁴⁴⁾ et CHIRAPHOS⁹⁸⁾ dont on visualise la conformation selon le plan P-Rh-P :



$Rh^+(DIPAMP)(COD)$



$Rh^+(CHIRAPHOS)(COD)$

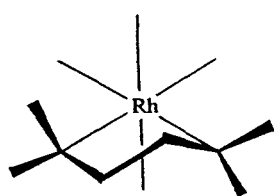
Dans le premier cas, la conformation particulière observée était supposée provenir de subtiles interactions électroniques.⁴⁴⁾

La comparaison de plusieurs structures RX présentant un arrangement similaire, à partir de ligands dont le centre chiral se situe sur le squelette reliant les deux atomes de phosphore (CHIRAPHOS, PROPHOS, DIOP), amena Knowles à considérer cet arrangement comme un modèle.⁹⁹⁾

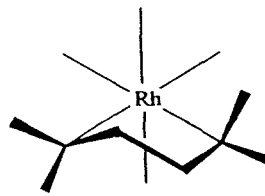
La conformation observée se justifie de la manière suivante : le substituant du carbone chiral adopte préférentiellement une position pseudo-équatoriale et, partant, détermine la conformation du métallocycle, qui à son tour impose des contraintes orientationnelles aux groupes phényles substituant les deux atomes de phosphore.

Il en résulte un arrangement face-profil *symétrique* par rapport au rhodium central (dans le cas de ligands non contraints), dans lequel le phényle *facial* est orienté en position *équatoriale* ; celui-ci est également situé du même côté du plan P-Rh-P que le substituant du phosphore composant le squelette du ligand (-CH₂-, -CHR-, -O-).

Les conformations ainsi obtenues possèdent une structure hélicoïdale chirale dont l'orientation λ ou δ a été corrélée aux configurations *S* et *R* respectivement obtenues de façon majoritaire par hydrogénation de déhydroaminoacides.⁹⁹⁾



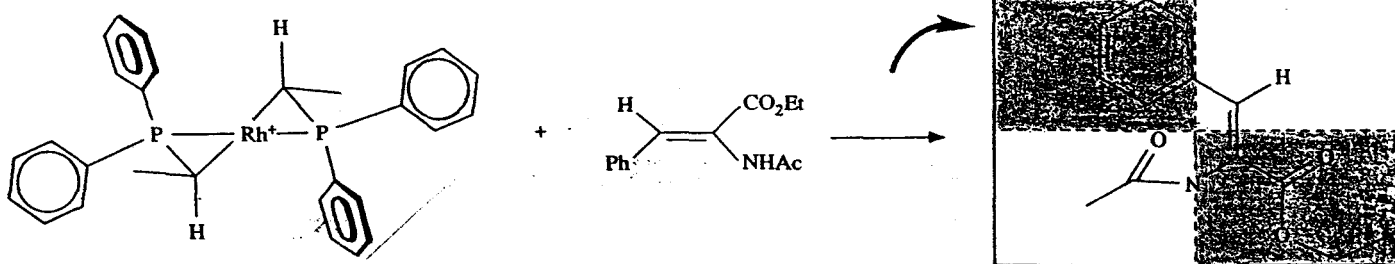
$\lambda \rightarrow$ Amino-acides *S*



$\delta \rightarrow$ Amino-acides *R*

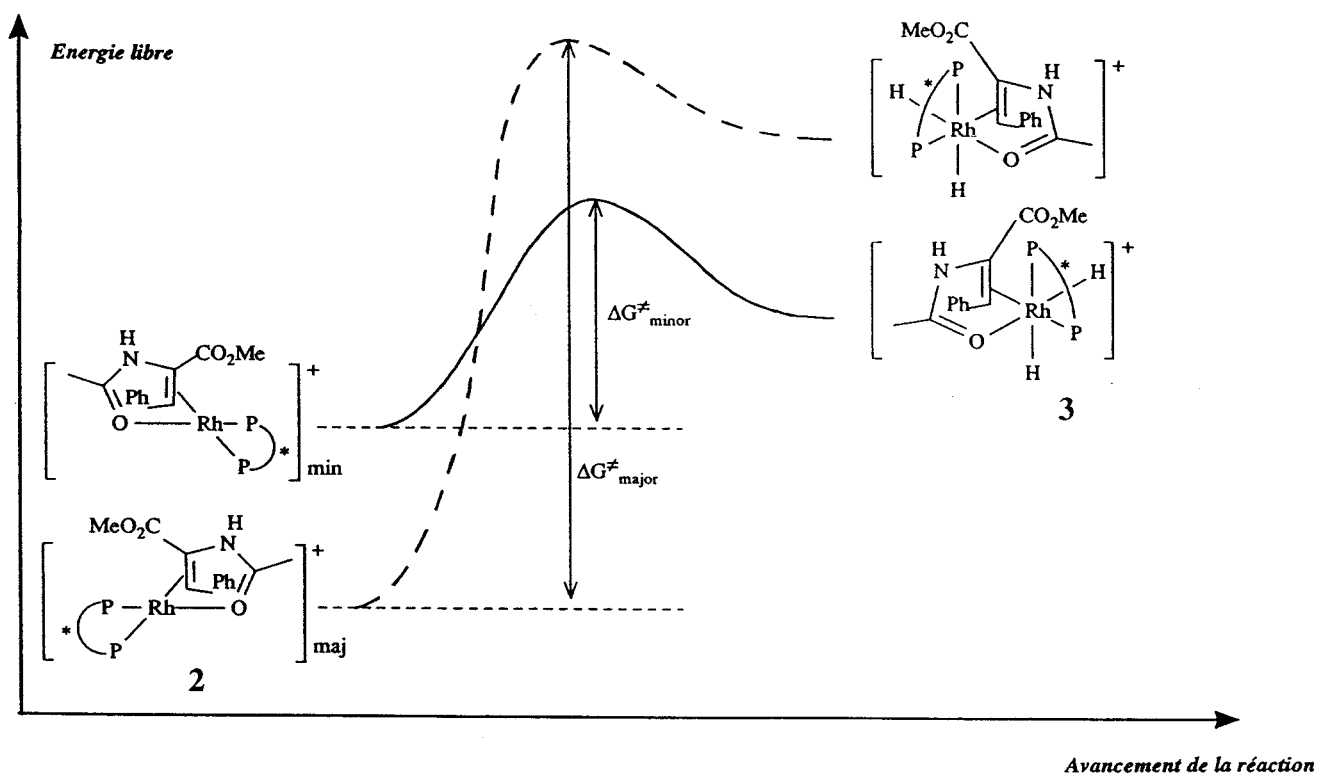
Knowles⁹⁹⁾ considérait l'arrangement face-profil des noyaux phényles pour déterminer une matrice rigide permettant de sélectionner le mode de coordination du substrat suivant une face préférentielle de l'oléfine sur laquelle H₂ s'additionnerait pour conduire au produit de configuration observée.

Or, la détermination de la structure de l'adduit $[Rh^+(CHIRAPHOS)\{(Z)-PhHC=C(CO_2Et)(NHAc)\}]$ effectuée par Halpern⁸²⁾ et correspondant au diastéréoisomère majoritaire fait intervenir des interactions supposées *a priori* défavorables⁹⁹⁾ :



Il est donc clair que ces mêmes interactions sont trop subtiles pour être évaluées à l'aide de modèles puisqu'elles ne représentent probablement que quelques % de l'énergie libre totale de coordination. Afin de justifier la différence de réactivité des adduits diastéréoisomériques, il a été suggéré^{100,101)} que la majeure partie de la différenciation tire son origine de la différence de stabilité des produits de l'addition oxydante d'H₂ (3 dans le Schéma 11), l'ordre de stabilité de ceux-ci devant être inverse de celui des précurseurs Rh⁺ (substrat).

Le profil réactionnel de cette étape a été caractérisé thermodynamiquement dans le cas de la réaction du Schéma 11, et présente la caractéristique particulière d'une intersection des deux chemins :



Connaissant la différence d'énergie libre des états initiaux $\Delta\Delta G_2 = 1,4\text{kcal/mol}$, l'éc observé de 96% correspond à $\Delta\Delta G^\ddagger = 3,7\text{kcal/mol}$. La contribution résiduelle de $2,3\text{kcal/mol}$ correspond à la différence d'énergie libre entre les états de transition et détermine la sélectivité.

Dans le sens du postulat de Hammond,¹⁰²⁾ l'addition oxydante d'hydrogène est donc soumise à un contrôle par les produits.

L'inversion de stabilité et l'apparition de contraintes stériques élevées dans 3 sont probablement induites par la géométrie cis des cycles du substrat chélatant et de la diphosphine coordonnée.

IV CONCLUSION

Le nombre considérable de travaux relatifs à l'hydrogénation catalytique d'oléfines par des

complexes rhodiés solubles, asymétriques ou non, a permis d'acquérir le niveau de connaissance le plus élevée de toutes les réactions catalytiques en phase homogène.

Des mécanismes éminemment subtils ont été explicités, tel que celui du transfert d'asymétrie.

De plus, des performances exceptionnelles ont été atteintes dans le cas des réductions énantiosélectives.

De nouvelles recherches utilisant les mêmes structures catalytiques devraient avoir pour but :

- La synthèse de coordinats spécifiques, performants et d'accès facile.
- L'application à d'autres types de réactions ou de substrats.
- L'élucidation des mécanismes catalytiques et de transfert de chiralité mis en jeu.

CHAPITRE II

LES LIGANDS AMINOPHOSPHINEPHOSPHINITES
"AMPP"

I INTRODUCTION

A l'origine des travaux effectués dans le laboratoire relatifs aux réactions de catalyse homogène asymétrique, nous avons été amenés à développer un nouveau type de ligands chiraux.

En raison des nombreuses réalisations effectuées dans ce domaine,^{11,13)} il était nécessaire de prendre en compte les facteurs économique et accessibilité.

De plus, l'application à différents types de réactions exige la disponibilité d'une grande variété de structures.

C'est pourquoi le choix du matériau de base s'est porté sur des composés disponibles à prix modérés et représentant le réservoir chiral le plus important de la chimie organique : les aminoacides et aminoalcools naturels.

La mise au point d'une méthode synthétique simple et rapide, n'exigeant pas l'étape fastidieuse de résolution d'un mélange racémique, autorise l'accès à une famille de coordinats très étoffée, à prix de revient modéré, les aminophosphinephosphinites, AMPP.

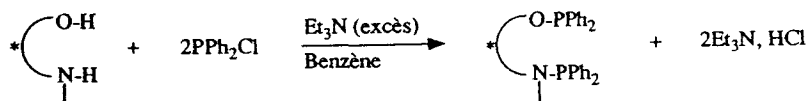
II SYNTHÈSE ET STRUCTURES DES AMPP

2.1 - Coordinats «aryl»-aminophosphinephosphinites

Synthèse des AMPP

Les ligands sont préparés en une seule étape de synthèse par action à température modérée ($\leq 5^\circ\text{C}$) dans le benzène anhydre de chlorodiphénylphosphine sur un aminoalcool optiquement actif, en présence d'un excès de triéthylamine permettant de neutraliser l'acide formé.

Cette réaction a déjà été décrite.^{103,104,105)}



Ces coordinats sont obtenus de manière quantitative sous forme relativement pure et peuvent être utilisés directement en catalyse asymétrique, après élimination des chlorures formés.

Une recrystallisation effectuée dans C_6H_6 permet parfois d'éliminer un sous produit¹⁰³⁾ identifié comme étant $\text{CH}_3\text{-N}(\text{PPh}_2)_2$.

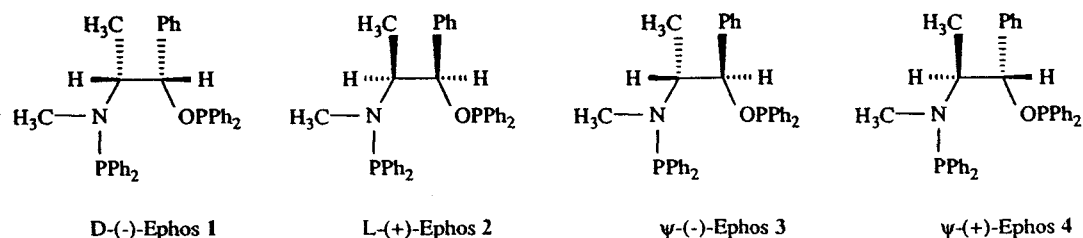
Bien que des ligands totalement purs puissent être obtenus par chromatographie liquide sur gel de silice¹⁰⁶⁾ ($\text{AcOEt};\text{Et}_2\text{NH};98/2$), une simple filtration d'une solution benzénique sur une courte colonne de ce type permet souvent d'atteindre le même résultat.

Selon le précurseur utilisé, les AMPP peuvent être classés dans trois catégories¹⁰⁷⁾ : bidentates linéaires, bidentates cycliques, tridentates.

AMPP linéaires bidentées

- A partir d'aminoalcools -

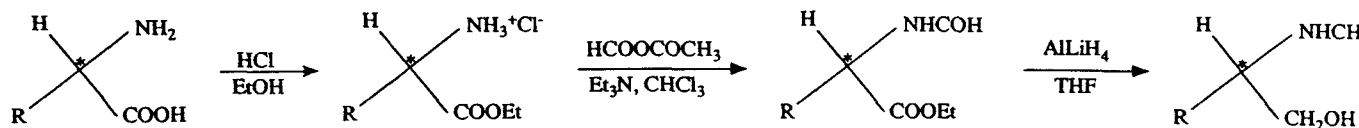
Les éphédrines naturelles conduisent directement aux ligands EPHOS possédant deux carbones chiraux,^{103,105,108)} le premier étant lié au groupe phosphinite (C^1) et le second à la fonction aminophosphine (C^2) :



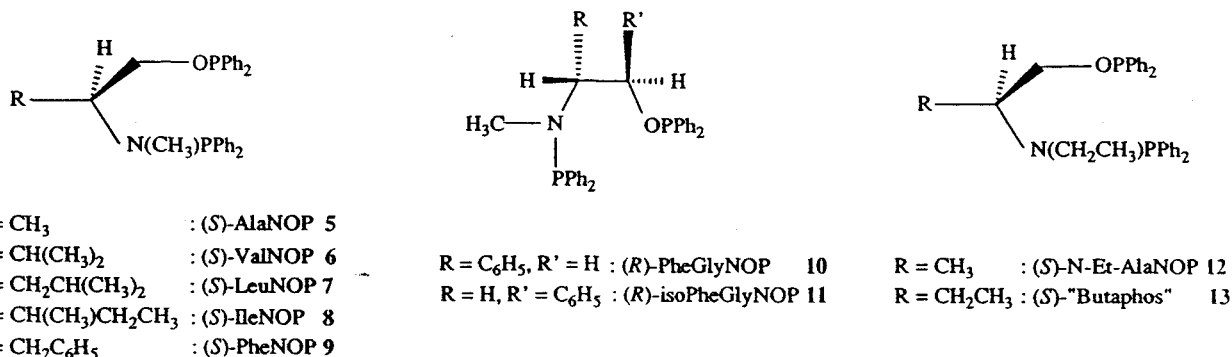
- A partir d'acides -

L'obtention de β-aminoalcools N-méthylés s'effectue en trois étapes de synthèse à partir des acides naturels, ^{109,110} (Schéma 1) :

SCHEMA 1 : Synthèse des N-méthylaminoalcools à partir des acides naturels



Les AMPP de cette série sont représentées ci-dessous, ainsi que deux composés portant un groupe éthyle sur l'azote : la N-Et AlaNOP préparée au laboratoire, ¹¹⁰ et la (S)-«Butaphos» de Cesarotti. ¹⁰⁶ L'isomère de position de la GlyNOP a été préparé par Pracejus ¹⁰⁵ à partir de l'acide (R)-mandélique.



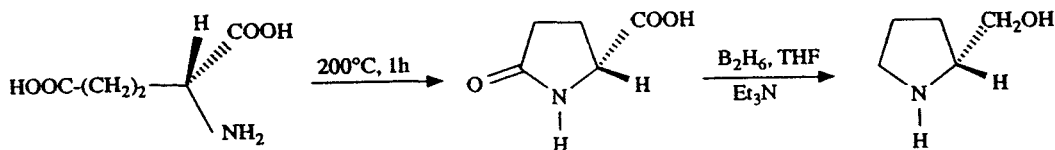
AMPP cycliques bidentées

- A partir du prolinol -

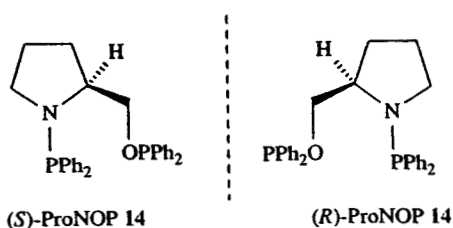
La (S)-proline naturelle est aisément réduite en (S)-prolinol ¹¹¹ par AlLiH₄.

L'énantiomère R du prolinol s'obtient à partir de l'acide D-glutamique selon le mode opératoire préconisé par Schmidt, ¹¹² (Schéma 2).

SCHEMA 2 : Synthèse du (R)-prolinol au départ de l'acide l-glutamique



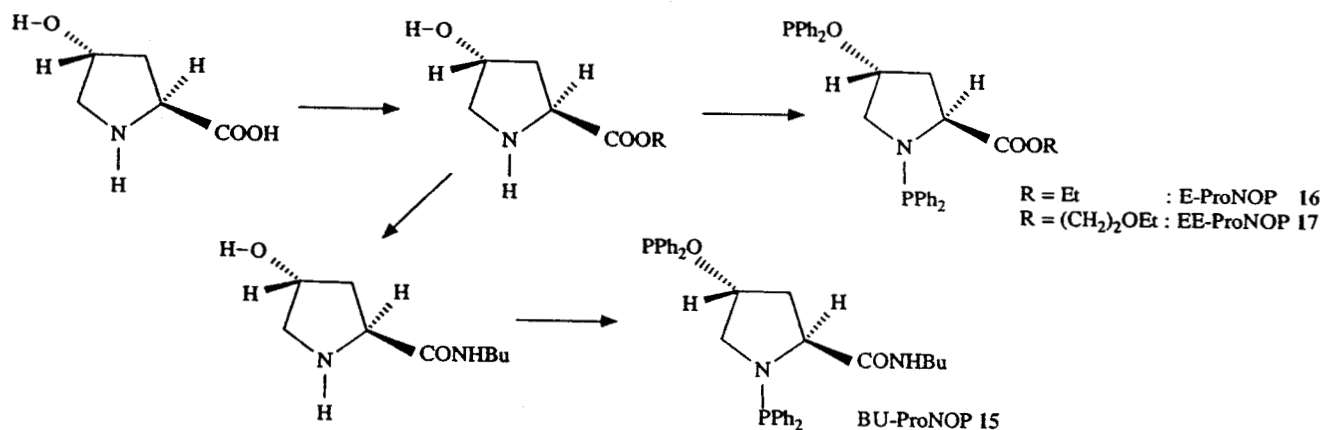
Ce précurseur permet la synthèse de la ProNOP ¹⁰³ :



- A partir de l'hydroxyproline -

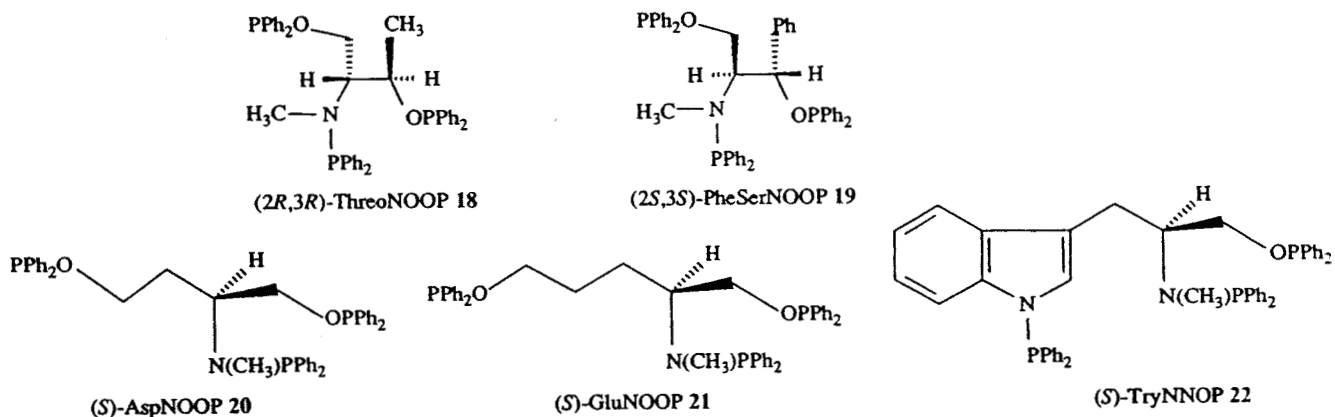
Des modifications structurales simples de l'hydroxyproline, (Schéma 3), dont le squelette comporte deux carbones chiraux, conduisent aux ligands E-ProNOP, EE-ProNOP et Bu-ProNOP.¹¹⁰⁾

SCHEMA 3 : Synthèse d'AMPP cycliques fonctionnalisées



AMPP tridentées

Plusieurs précurseurs sont disponibles permettant la synthèse de ligand potentiellement tricoordinants, pouvant être soit des bisaminophosphinesphosphinites, soit des aminophosphinebisphosphinites.^{107,113)}

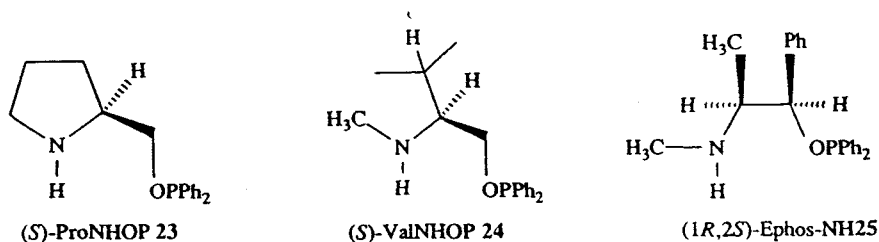


Les coordinats aminophosphinites «AP»

Des monophosphines chélatantes portant un groupe protique ont été obtenues à l'aide d'une méthode mise au point au laboratoire,^{107,114,115)} en collaboration avec celui des organophosphorés de l'Université d'Aix-Marseille III.

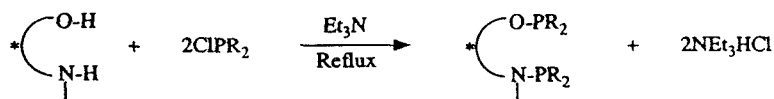
Celle-ci consiste en une réaction d'échange entre un aminoalcool, et la N-diméthylaminodiphénylphosphine :





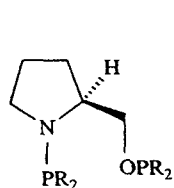
2.2 - Coordinats «alkyl»-aminophosphinephosphinites

Des ligands AMPP présentant une basicité accrue sont aisément obtenus par opposition d'un aminoalcool chiral et d'une chlorodialkylphosphine selon protocole détaillé dans la partie expérimentale. Le principe synthétique est formellement identique à celui précédemment décrit pour les «aryl»-AMPP. Par contre, l'encombrement stérique et la basicité accrue des précurseurs phosphorés, nous ont amenés à effectuer un certain nombre de condensations dans la triéthylamine à reflux :

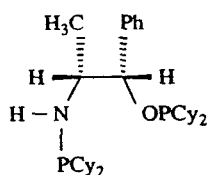
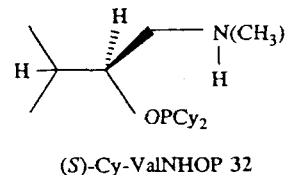
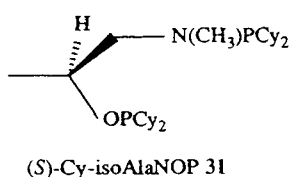
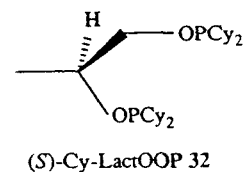
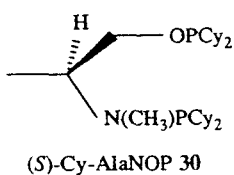


Même dans ces conditions, l'éphédrine L ou D ne réagit que par sa fonction alcool.

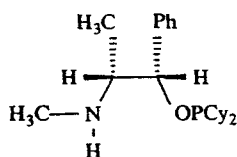
Les coordinats obtenus, utilisés afin d'activer la réaction d'hydrogénation des cétones décrite dans le chapitre dernier, sont représentés ci-dessous :



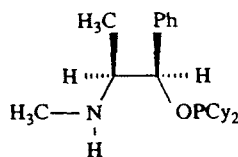
R = Cyclohexyle : (S)-Cy-ProNOP 26
 R = Cyclopentyle : (S)-Cp-ProNOP 27
 R = Isopropyle : (S)-ⁱPr-ProNOP 28
 R = Méthyle : (S)-Me-ProNOP 29



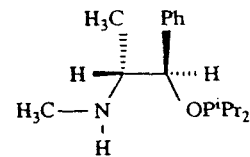
D-(1S,2R)-Cy-NorEphos 34



D-(1S,2R)-Cy-Ephos-NH 35



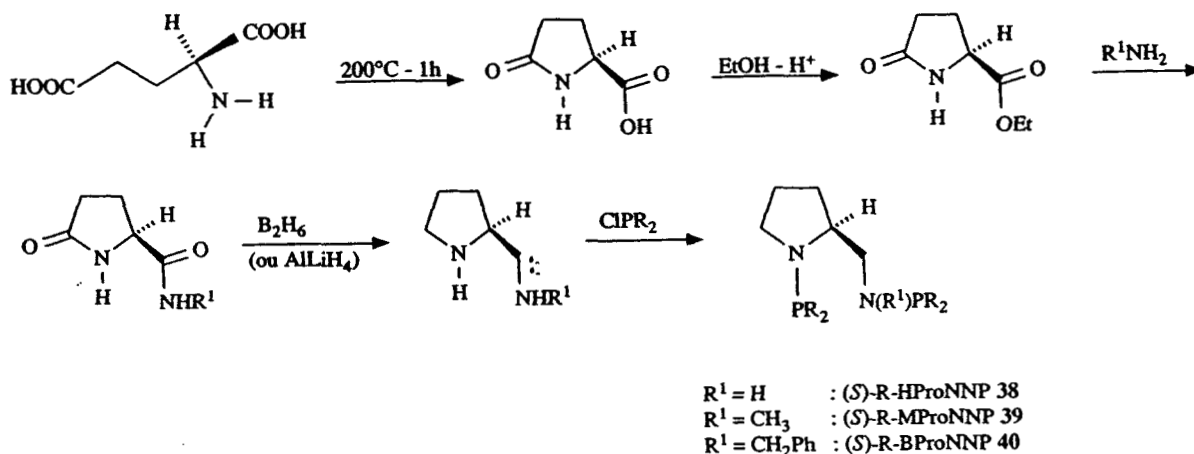
L-(1R,2S)-Cy-Ephos-NH 36



(1R,2R)-ⁱPr-Ephos-NH 37

Des travaux en cours ont pour objectif la synthèse et l'étude comparative du comportement (par rapport aux «alkyl»-ProNOP) des diamminophosphines obtenues à partir de l'acide glutamique¹¹² :

SHEMA 4 : Synthèse des coordinats ProNNP



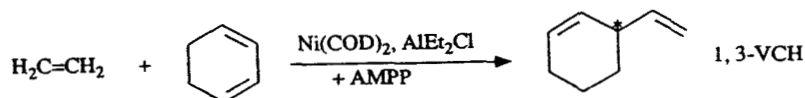
III RESULTATS ANTERIEURS ET CARACTERISTIQUES DES AMPP

3.1 - Réactions asymétriques de catalyse homogène

Les coordinats que nous venons de décrire sont utilisés dans des réactions de catalyse homogène asymétrique pour lesquelles il est intéressant de rappeler quelques résultats, qui ont d'ailleurs fait l'objet d'une mise au point récente.¹⁰⁷⁾

Réactions de dimérisation

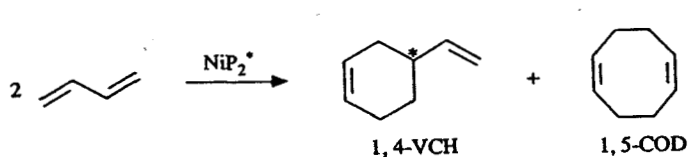
La codimérisation de l'éthylène et du cyclohexadiène s'effectue à l'aide d'un complexe du nickel.¹¹³⁾



Le VCH-1,3 a pu être obtenu avec une configuration *R* et une pureté optique de 52% à l'aide du ligand PheNOP **9** à -25°C.

Une ee de 93% et une configuration *S* sont réalisés avec la ThréoNOOP **18** à -30°C.

Le meilleur résultat obtenu dans la réaction de dimérisation du butadiène¹¹⁶⁾ :



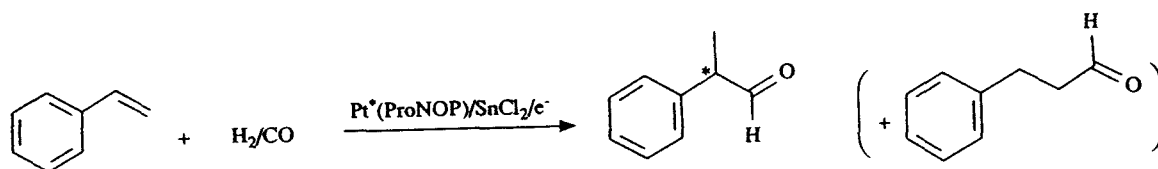
est réalisé à l'aide de la ThréoNOOP, ee(VCH)=25,9%(*R*) et VCH/COD=1,1.

Un meilleur rapport en VCH (VCH/COD=5,9) est obtenu avec le ligand IleNOP **8** qui conduit à la configuration inverse, ee=15,4%(*S*).

Réaction d'hydroformylation

Dans la réaction d'hydroformylation du styrène¹⁰⁷⁾ effectuée à l'aide d'un catalyseur électrogénéré

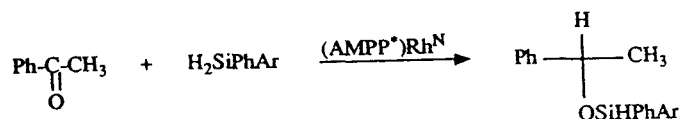
au platine et du ligand ProNOP **14** :



l'aldéhyde chirale est obtenue avec un ee=62%.

Réaction d'hydrosilylation de cétones

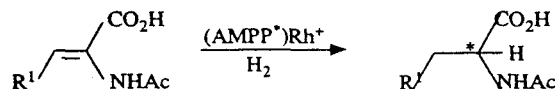
La réduction de l'acétophénone à l'aide d'un catalyseur rhodié s'effectue en présence d'un dihydrosilane dans des conditions douces.¹¹⁵⁾



Une pureté optique de 43% est obtenue avec le ligand E-ProNOP **16** et l' α -naphthylphénylsilane (Ar= α -Np).

Réaction d'hydrogénation des oléfines

Lors de l'hydrogénation d'oléfines prochirales par des complexes rhodiés ioniques :



la N-acétylphénylalanine ($R^1 = \text{Ph}$) de configuration *R* est produite par utilisation de la L-EPHOS **2**,¹⁰⁵⁾ ee=80%, ou de la (*S*)-AlaNOP **5**,¹¹⁷⁾ ee=75%.

La (*S*)-ProNOP **14** conduit quant à elle¹¹⁷⁾ au produit saturé de configuration *S*, ee=86,5%.

Ce même ligand permet l'obtention de la (*S*)-N-acétylleucine ($R^1 = \text{iPr}$) avec un ee=96%.¹⁰⁶⁾

3.2 - Applicabilité des catalyseurs «M(AMPP*)»

Les réactions précédentes relatent de manière implicite le potentiel détenu par les ligands AMPP, qui permettent de générer des catalyseurs à la fois actifs et sélectifs.

Sélectivité

Les AMPP sont caractérisées par la présence de groupes PPh_2 qui, une fois coordonnés sur le métal, permettent le transfert de l'information chirale.

Le comportement des ces ligands est donc similaire à celui des autres phosphines classiquement utilisées dans les réactions de catalyse organométalliques,^{10,11,12,13,14)} et la présence d'un atome d'azote ou d'oxygène directement liés aux phosphores coordinaants n'affecte pas défavorablement la sélectivité des catalyseurs.

Il apparait qu'il existe au moins une AMPP capable de générer une induction asymétrique élevée pour chaque type de réaction énantiosélective, les résultats obtenus étant souvent comparables et parfois supérieurs à ceux décrits par la littérature.¹⁰⁷⁾

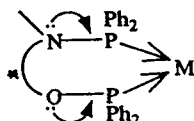
De plus, la grande variété de structures disponibles permet d'obtenir sélectivement l'un ou l'autre des deux énantiomères de manière prédominante.

Activité

L'activité catalytique des complexes organométalliques coordonnés par des ligands AMPP implique, par comparaison avec les diphosphines plus courantes, que la présence d'atomes d'azote et d'oxygène liés respectivement à chacun des deux groupes PPh_2 ne modifie pas sensiblement les propriétés coordinantes des ligands.

Le pouvoir π -accepteur des ligands PR_3 augmente avec l'électronégativité des substituants R,¹¹⁸⁾ par contre la stabilité de la liaison M-P est plus élevée pour P(OPh)_3 que pour PPh_3 .¹¹⁹⁾

Il en résulte que la coordination d'une aminophosphinephosphinite sur un métal met en jeu une combinaison subtile d'effets électroniques par rapport aux liaisons N-P et O-P conduisant à une coordination renforcée du ligand par un double effet α :



par contre, le complexe ainsi formé est légèrement moins basique que son analogue pour lequel tous les substituants des phosphores sont des atomes de carbone.

La structure métallocyclique à 7 chaînons formée par coordination d'une AMPP est avantageuse sur le plan de l'activité.

En effet, il a été démontré dans le cas de l'hydrogénation des oléfines par des complexes « $(\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2)\text{Rh}^+$ », qu'un accroissement de la longueur de chaîne hydrocarbonée correspond à une augmentation de l'activité catalytique.^{35,37)}

Ceci a été interprété en termes de souplesse conformationnelle accrue des grands cycles, leur permettant d'atteindre plus facilement la géométrie favorisée dans chaque état de transition des différentes étapes.³⁷⁾

Cette conclusion est probablement valable pour les différentes réactions catalytiques impliquant l'utilisation de diphosphines chélatantes.

IV LES COMPLEXES «Rh(AMPP*)»

Les réactions catalytiques traitées dans ce mémoire (hydrogénation de cétones et de sels d'immonium, hydrosilylation d'imines) utilisent des complexes rhodiés chiraux formés à partir de ligands AMPP.

Afin de discerner les mécanismes intervenant, il est important de connaître le comportement de ces catalyseurs dont la transposition aux réactions précitées provient de leur comportement qualitatif dans la réaction d'hydrogénation asymétrique des oléfines.

En effet, les activités observées sont similaires à celles obtenues à l'aide d'une entité «Rh(DIOP)»,¹⁾ pour laquelle la détermination des constantes de vitesse élémentaires caractérise un catalyseur d'hydrogénation remarquablement actif.³⁷⁾

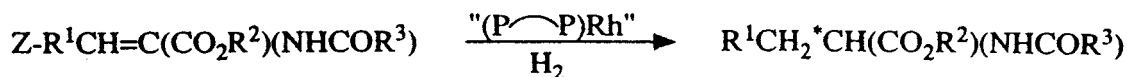
De plus, des sélectivités très élevées ont été atteintes et nous avons précédemment proposé une interprétation sur la base d'un contrôle thermodynamique dans l'étape sélective par coordination préférentielle du substrat selon une de ses faces.¹¹⁷⁾

Toutefois, cette interprétation ne permet pas d'explicitier certains résultats ambigus obtenus, et est en contradiction avec la théorie récente d'un contrôle cinétique de la sélectivité,^{13,80,100,101)} probablement valable pour l'ensemble des catalyseurs rhodiés générés à partir de diphosphines cis-chélatantes.⁸⁰⁾

Nous proposons ci-après une hypothèse permettant d'interpréter les résultats antérieurs et le comportement particulier des ligands AMPP.

4.1 - Conformation des complexes «Rh(AMPP)» à l'état solide

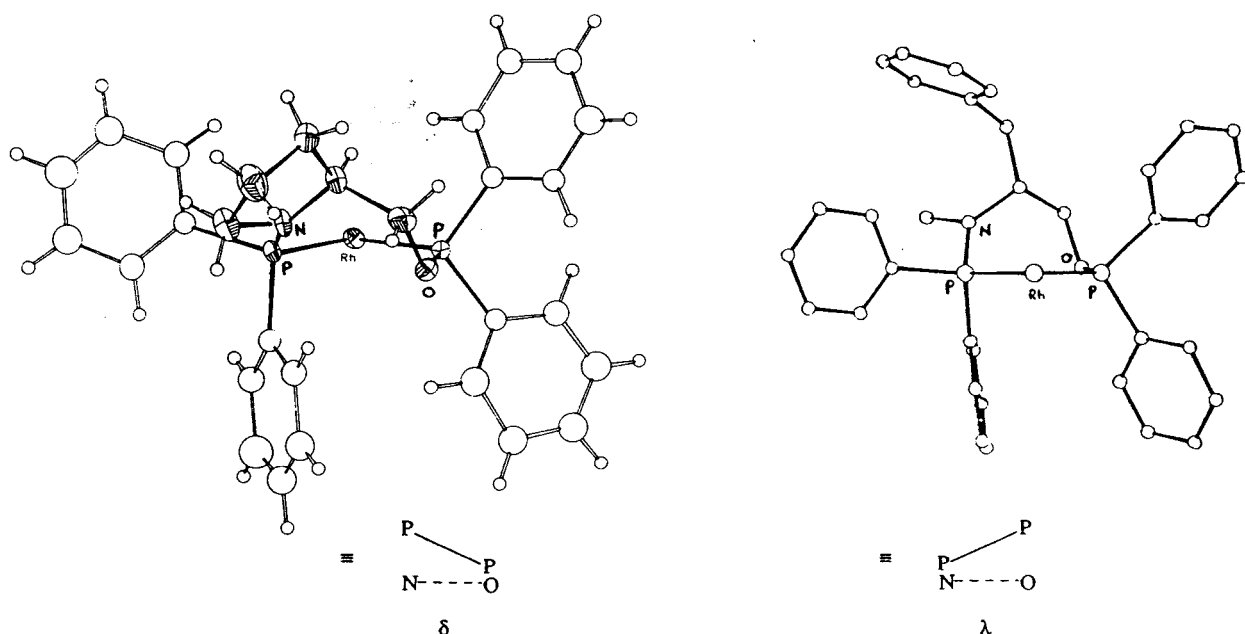
Le modèle précédemment établi⁹⁹⁾ dans le cas de la réaction d'hydrogénation catalytique d'une oléfine prochirale par un catalyseur rhodié :



permet de prédire la configuration prédominante du produit à partir de la conformation adoptée par la diphosphine coordonnée sur le rhodium.

Celui-ci reste valable en dehors de toute considération mécanistique, il devrait donc être possible de l'appliquer au cas des coordinats AMPP.

SCHEMA 5 : Structures cristallographiques des complexes $[Rh(COD)(S)\text{-ProNOP}][ClO_4] \cdot THF$ ¹⁰⁶⁾ et $[Rh(COD)(R)\text{-PhéNOP}][ClO_4]$ ¹²⁰⁾.



Dans ce cas des coordinats (S)-ProNOP et (R)-PhéNOP, les complexes représentés dans le Schéma 5 ont une structure conformationnelle similaire, et présentent certaines caractéristiques particulières :

- l'atome d'azote est quasi-plan, probablement par conjugaison du doublet non liant de cet atome avec une orbitale p vide de l'atome de phosphore.
- l'atome d'oxygène est positionné dans le plan P-Rh-P.
- les noyaux phényles portés par le phosphore de la fonction phosphinite sont orientés symétriquement par rapport à ce plan.
- le métallocycle adopte une conformation bateau-croisé.

Le complexe de la (R)-PhéNOP présente à l'état solide une orientation λ , et conduit aux aminoacides de configuration S, (les (S)-AMPP 5-9 dont la PhéNOP conduit quant à elles aux produits R), en bon accord avec le modèle prévisionnel de Knowles.⁹⁹⁾

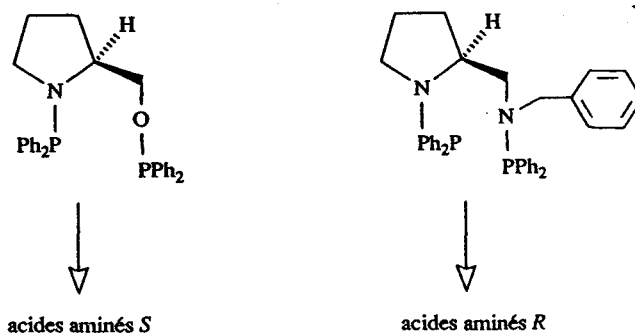
Par contre, le complexe de la (S)-ProNOP 14 d'orientation δ fournit les aminoacides S, en contradiction

1,1'-binaphtyle-2,2-diyl^{129,130)} ; propane-1,2-disubstitué.¹²³⁾

Seuls les coordinats phosphorés dérivés du binaphtyle fournissent des résultats homogènes. Pour ceux-ci, l'étude de modèles moléculaires Dreiding montre qu'une seule des deux orientations λ ou δ , (en fonction de la configuration), est accessible.

Pour les autres coordinats à squelette hydrocarboné non rigide, aucune corrélation homogène ne peut être observée entre la nature du groupe X et la configuration de l'acide aminé produit. Notamment, la substitution du proton de l'azote par un groupe méthyle renverse la sélectivité.

Une inversion du sens de l'énantiosélectivité a d'autre part été constatée lorsque les complexes de la (*S*)-ProNOP **14** et de son homologue de type diaminophosphine¹³¹⁾ sont employés :



Ces différents comportements ne peuvent être définitivement expliqués par l'adoption d'une conformation stable préférentielle des cycles des chélates précédents coordonnés sur le rhodium, comme le montre l'étude de modèles moléculaires.

4.3 - Conformations des complexes «Rh(diphosphine)» flexibles

Les coordinats AMPP acycliques bidentés **5-10**, et la ProNOP **14**, ainsi que la plupart des coordinats indiqués dans le Tableau 1, peuvent être comparés à la DIOP, dans la mesure où ils forment également un cycle à 7 atomes par coordination sur un métal.

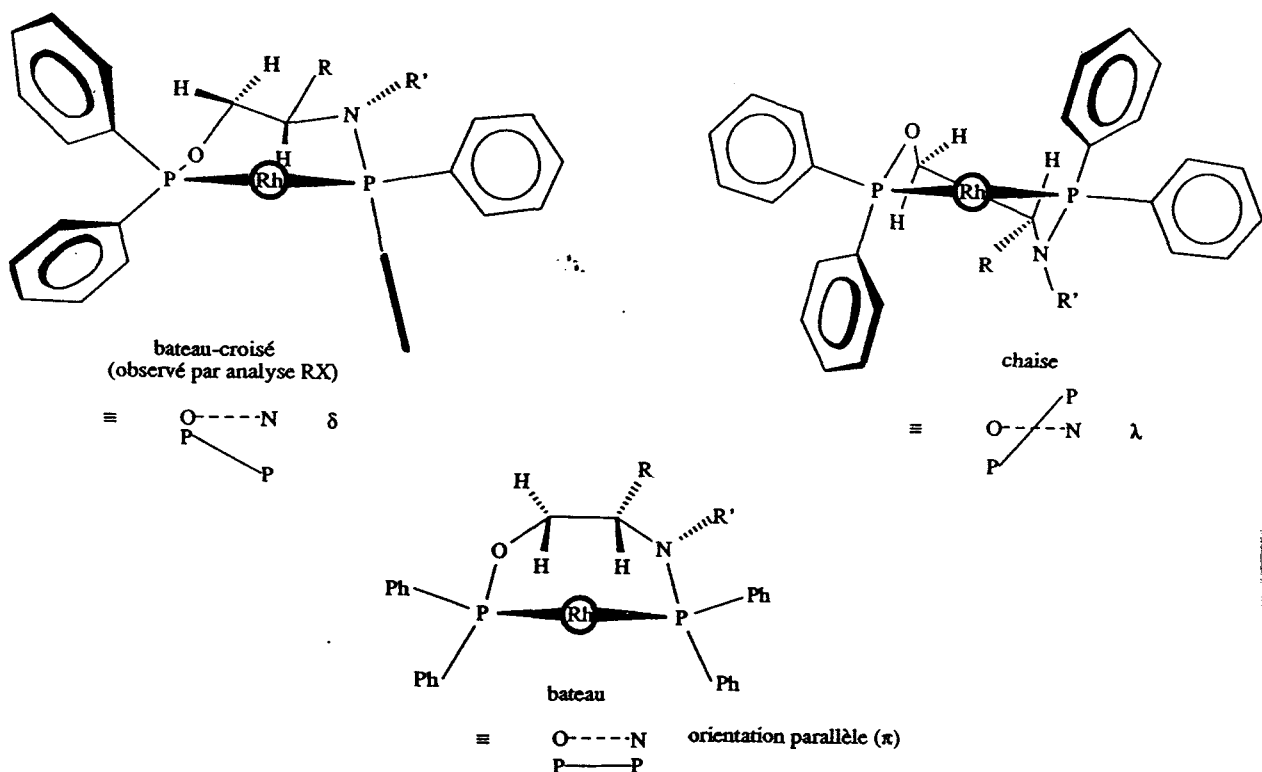
La comparaison des structures de nombreux complexes de la DIOP, (résolues par analyse RX), a été effectuée par Kagan,¹³²⁾ par analogie aux conformations remarquables du cycloheptane.

Il a été indiqué que le cycle de chélation de ce ligand peut adopter diverses conformations à l'état solide, aussi bien chaises, croisées ou bateaux, une différence essentielle avec le cycloheptane réside toutefois dans la présence de deux liaisons phosphore-métal ($\approx 2,3 \text{ \AA}$) beaucoup plus longues que la liaison C-C ($\approx 1,5 \text{ \AA}$).

La grande flexibilité de la DIOP coordonnée a été supposée se maintenir en solution, notamment au travers de conformations chaises ou croisées, et a été tenue pour probablement responsable de l'activité élevée des catalyseurs correspondants.

De telles conclusions sont évidemment applicables aux AMPP précitées. Pour celles-ci, outre la conformation bateau-croisé (ou bateau-«twisté») observée à l'état solide, il est effectivement possible de définir diverses conformations stables dont, *entre autres*, une forme chaise δ , et une forme bateau d'orientation parallèle (non hélicale) ou π .

SCHEMA 6 : Quelques conformations envisageables pour les complexes «Rh((S)-AMPP)»



Que la (S)-ProNOP **14** de nature cyclique, et les (S)-AMPP **5-9** présentent une stabilité similaire pour les diverses conformations envisageables, est suggéré par l'identité des structures déterminées par analyse RX, (relativement à la conformation de la (R)-PhéNOP).

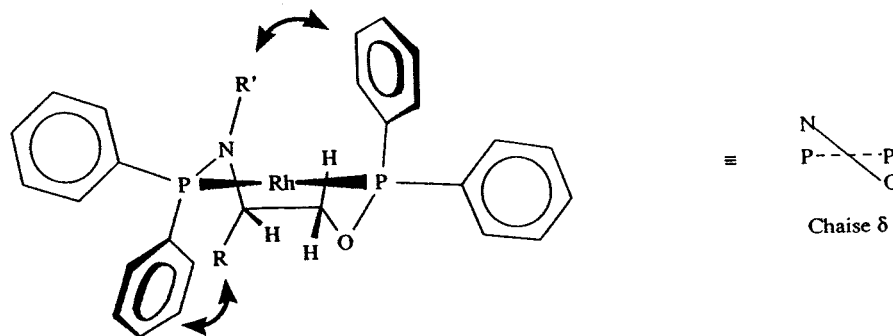
Les conformations décrites dans le Schéma 6 présentent toutes le substituent du carbone chiral en position équatoriale, alors que le substituant exocyclique du groupe aminé de structure plane ne présente pas d'interactions importantes avec le reste de la molécule. Les conformations inverses pour lesquelles le groupe R est orienté axialement sont également envisageables dans certains cas, mais devraient présenter une stabilité inférieure.

La forme chaise la plus stable présente une orientation λ , inverse de celle observée pour la structure cristalline.

Cette observation pourrait intervenir, sur la base de la conformation la plus stable, comme interprétation du sens particulier de l'énantiosélectivité observée avec la (S)-ProNOP **14**, si celle-ci adoptait en solution la conformation chaise, tandis que les AMPP acycliques conserveraient l'orientation δ de la forme bateau-croisée.

Cette hypothèse ne permettrait par contre pas d'expliciter l'influence majeure de la structure du substituant R sur la sélectivité telle que nous allons l'indiquer plus loin.

La conformation chaise d'orientation inverse δ , est accessible aux AMPP **5-9** acycliques, bien que des interactions stériques défavorables s'y développent entre les groupes R et R' et les noyaux phényles orientés de profil :



par contre, cette conformation n'est pas envisageable pour la (*S*)-ProNOP **14**, étant donné l'impossibilité de connecter les groupes R et R', correspondant dans ce cas à la chaîne hydrocarbonée $-(CH_2)_3-$ du cycle pyrrolidine, du fait de leur géométrie *trans*.

Cette observation ne permet de tirer aucune conclusion, puisque la diamminophosphine de structure analogue à la (*S*)-ProNOP **14**, et conduisant aux aminoacides de configuration inverse (comme il a été indiqué plus haut), ne peut pas non plus accéder à cette conformation.

Les différents comportements exceptionnels décrits précédemment, nous amènent à postuler que de telles observations pourraient être interprétées par une *modification conformationnelle du cycle de chélation durant l'étape sélective du cycle catalytique*.

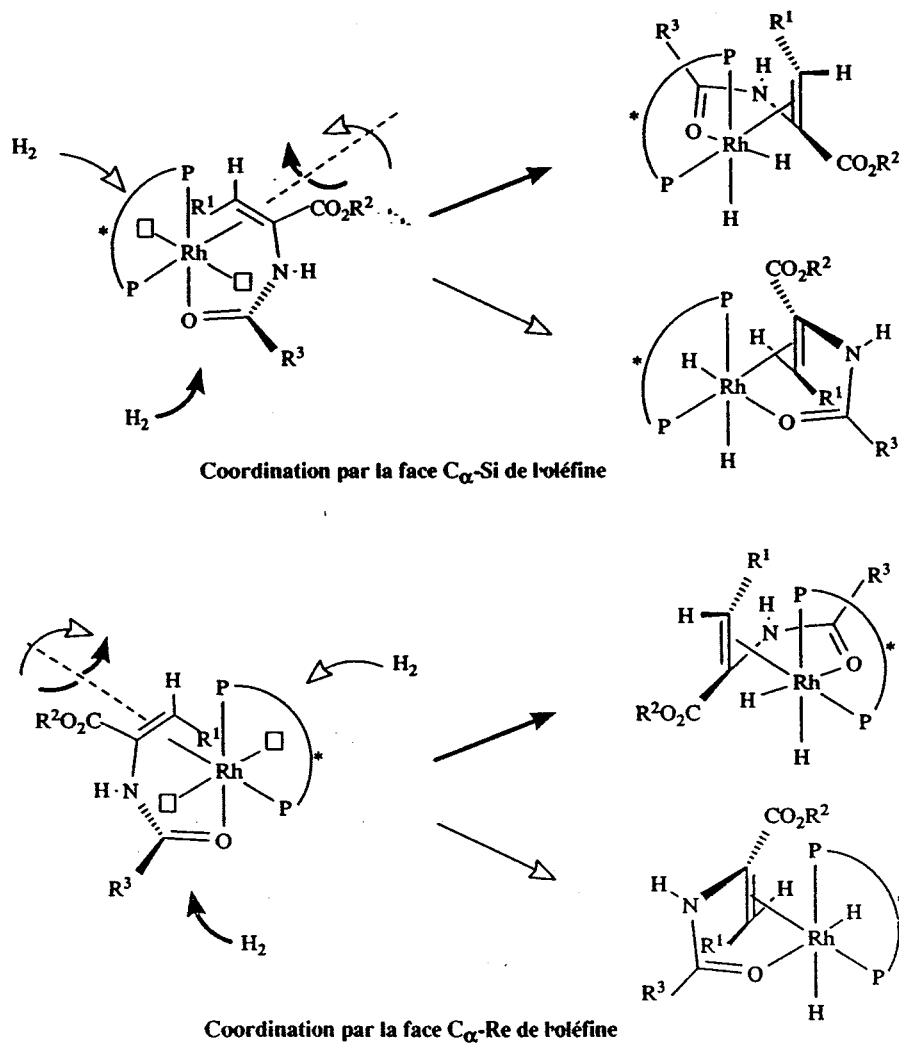
4.4 - Origine du comportement conformationnel des complexes «Rh(diphosphine)» flexibles

Dans le cas de la transformation catalytique d'une oléfine prochirale en produit hydrogéné, l'étape sélective fait intervenir l'addition oxydante de l'hydrogène et met en jeu les intermédiaires $[Rh^I(P^*—P)(substrat)]$ et $[Rh^I(P^*—P)(substrat)H_2]$.

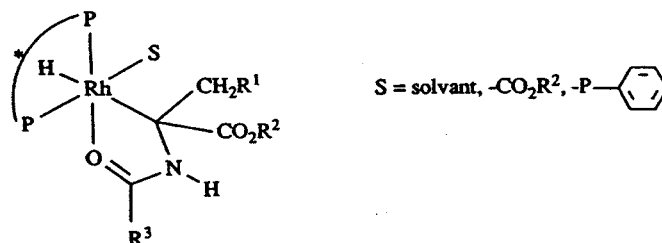
Il a été démontré par des études RX^{39,82)} que la conformation de l'entité «Rh(CHIRAPHOS)» n'est pas modifiée par coordination d'un déhydroaminoacide,⁸²⁾ il est donc logique d'admettre le rôle prédominant de l'intermédiaire hypothétique dihydrido sur le cours stérique de la réaction.

Cet intermédiaire n'ayant jamais été intercepté, eu égard à sa très grande réactivité, la représentation du Schéma 7 permet d'en discuter certaines propriétés.

SCHEMA 7 : Obtention des intermédiaires dihydrido. La représentation considère une rotation de 90° autour de l'axe Rh-Ooléfine.



Le Schéma 7 ne fait pas intervenir une addition oxydante de H₂ qui conduirait à une stéréochimie trans de l'oléfine et de l'un des groupes hydrido, puisqu'après l'insertion de la double liaison C=C on obtiendrait un intermédiaire du type :



il a déjà considéré qu'une géométrie trans relativement à l'hydridoalkylrhodium est fortement défavorable, vu la nécessité d'un processus d'isomérisation afin de réaliser l'élimination réductrice du produit.³⁷⁾

Des deux chemins possibles (\Rightarrow et \Leftarrow), il est certain que l'un des deux est emprunté préférentiellement suivant que le premier H migrant est situé trans à un P (\Rightarrow) ou trans à l'oxygène de l'amide (\Leftarrow).

Quoi qu'il en soit, *des interactions stériques (et/ou électroniques) fortement défavorables se développent dans l'adduit dihydrido*, entre les substituants phényles d'un phosphore et la partie terminale de l'oléfine (\Rightarrow) ou la fonction $-\text{CO}_2\text{R}^2$ (\Rightarrow).

C'est probablement au niveau de cet intermédiaire qu'une modification conformationnelle du cycle de chélation apparaît, ceci dans le but de «décongestionner» le site de coordination encombré.

Il apparaît évident que la structure du groupe lié à chaque atome de phosphore (CH_2 , O, NH, NCH_3), peut avoir une influence notable sur le cours stérique de cette modification, pouvant à son tour influencer la stabilité relative des intermédiaires impliqués, et partant, la configuration majoritaire du produit de réduction.

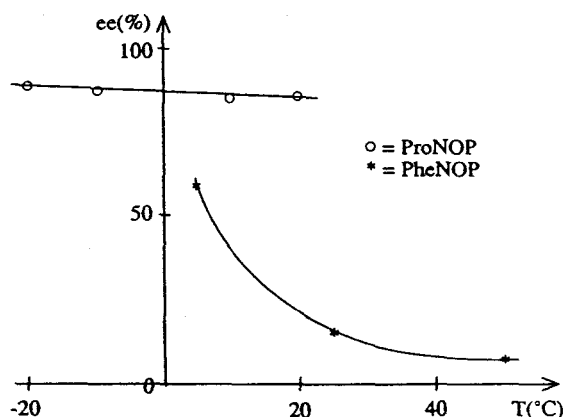
4.5 - Interprétation des résultats antérieurs

- Influence de la température -

La différence de comportement précédemment décrite entre la (*S*)-ProNOP **14** et la (*R*)-PhéNOP peut être attribuée à la labilité conformationnelle élevée du métallocycle défini par le second, alors que pour le premier, la présence du cycle pyrrolidine impose des contraintes angulaires qui diminuent la flexibilité du cycle de chélation.

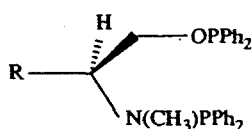
Dès lors, une sensibilité moins élevée de cette structure aux variations de température devrait être observée, ce qui est effectivement le cas lors de la réduction de l'acide α -acétamidocinnamique^{1,120} :

SCHEMA 8 : Influence de la température lors de la réduction de l'acide Z - α -acétamidocinnamique par les complexes $\langle \text{Rh}^+ (\text{AMPP}) \rangle$



- Influence du substituant du carbone chiral -

Pour les (*S*)-AMPP **5-9**, la sélectivité de la réduction de l'acide α -acétamidoacrylique est à relier à la structure du groupe R^{117} :



R =	ee =
CH_3	80%(<i>R</i>)
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	52%(<i>R</i>)
CH_2Ph	51%(<i>R</i>)
$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	48%(<i>R</i>)
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	37%(<i>R</i>)

Dans le cas de la (*R*)-PhéGlyNOP **10**, ($\text{R}=\text{Ph}$), la *N*-acétylalanine de configuration *R* est également obtenue, avec un ee de 8% : ce coordinaat possédant une configuration inverse des précédents,

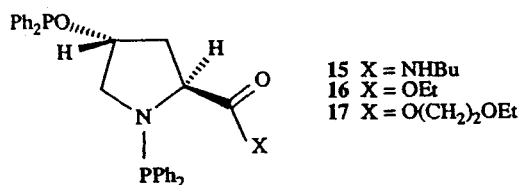
une inversion de la configuration du produit est formellement observée.

Ces résultats s'accordent à notre hypothèse, puisqu'ils ne peuvent être reliés à l'adoption d'une conformation stable préférentielle identique quel que soit R.

Les ee^s étant approximativement relatifs à l'inverse de l'encombrement de R, son influence peut mettre en cause soit la rigidification du cycle de chélation des coordinats, ou l'apparition de contraintes stériques plus ou moins importantes dans l'intermédiaire dihydrido du cycle catalytique.

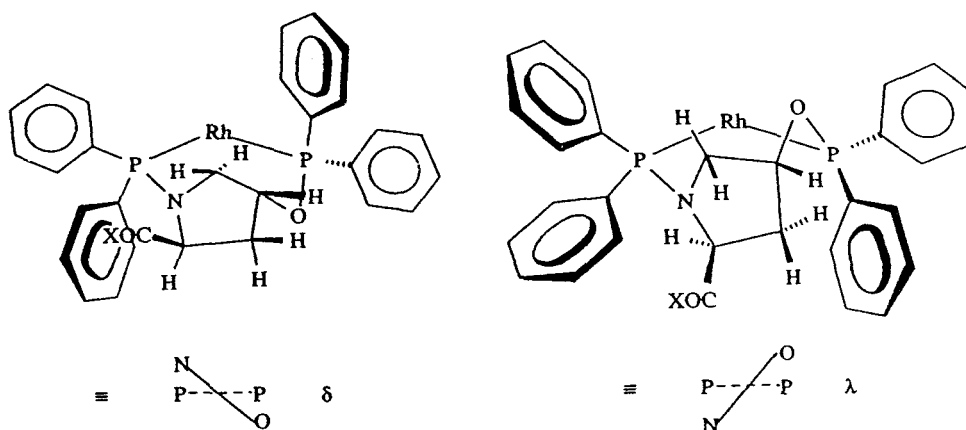
4.6 - Cas particulier des complexes «Rh(AMPP)» obtenus à partir des dérivés de l'hydroxyproline

Les AMPP dérivées de l'hydroxyproline constituent une famille de coordinats particulière :



Compte tenu de la géométrie plane du groupe aminé, et des contraintes torsionnelles imposées par le cycle pyrrolidine, les complexes rhodiés obtenus à l'aide de ces structures ne peuvent exister uniquement que sous deux conformations, comme le montre l'observation de modèles moléculaires Dreiding :

SCHEMA 9 : Conformations des complexes rhodiés des AMPP 15-17



La fonction ester ou amide portée par le cycle pyrrolidine, en position *trans* par rapport à la fonction phosphinite, est rejetée à l'extérieur des cycles de chélation, et n'interagit pas défavorablement avec le reste de la molécule.

Dans le cas de la conformation λ , la proximité observée entre un proton porté par l'hétérocycle et un phényle axial développe des interactions stériques extrêmement défavorables qui permettent de dire que ce conformère à une existence très peu probable.

A l'encontre des autres AMPP, les coordinats 15-17 ne pourraient donc acquérir qu'une seule conformation par coordination.

Dans ce cas, l'obtention des acides aminés de configuration prédominante R,¹¹⁷⁾ peut être attribuée à cette conformation stable d'orientation δ , en bon accord avec le modèle prévisionnel de Knowles.⁹⁹⁾

V CONCLUSION

Les coordinats AMPP ont été obtenus par une méthode de synthèse simple.

Ces ligands ont démontrés leur efficacité pour les réactions de catalyse asymétrique en phase homogène, et sont souvent aussi performants et parfois supérieurs aux autres phosphines chirales dont la synthèse est généralement plus complexe.

Les AMPP possèdent par ailleurs des propriétés caractéristiques, telles qu'une dissymétrie géométrique et électronique, ainsi qu'une grande souplesse conformationnelle, probablement responsable de l'activité élevée des catalyseurs.

Une modification conformationnelle du cycle de chélation durant l'étape sélective de la réaction d'hydrogénation catalytique des oléfines a été postulée, dans le cas des ligands non rigidifiés par coordination.

Ces différentes observations nous ont amené à tester les AMPP dans d'autres types de réactions catalytiques, telles que l'hydrosilylation et l'hydrogénation d'imines, ainsi que l'hydrogénation des cétones.

CHAPITRE III

REACTIONS DE REDUCTIONS ASYMETRIQUES DES IMINES

I GENERALITES

Etant donné l'importance du rôle joué par les α -aminoacides et les alcaloïdes dans les organismes vivants, il est très utile de développer de nouvelles voies d'accès aux amines optiquement actives.

Les méthodes de production de celles-ci sont beaucoup moins développées que celles permettant d'effectuer la synthèse asymétrique des alcools.

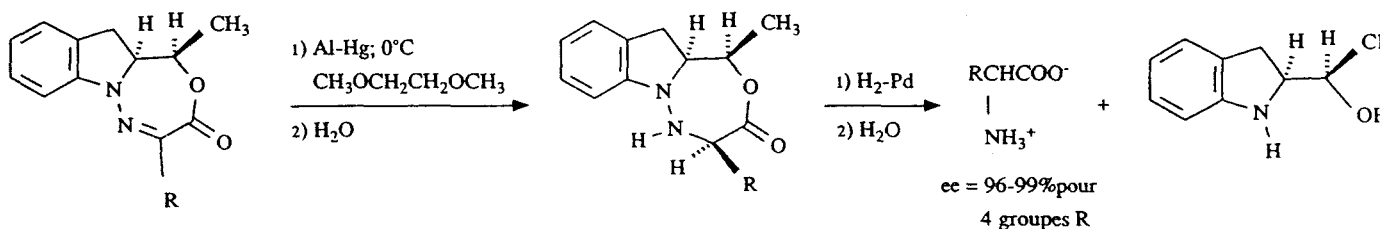
De plus, il n'existe à notre connaissance aucune méthode, si ce n'est les réductions effectuées par les catalyseurs rhodiés, faisant intervenir l'agent inducteur d'asymétrie en proportions inférieures à la stoechiométrie vis-à-vis du substrat prochiral.

Par comparaison avec les réactions d'hydrosilylation et d'hydrogénation que nous allons étudier, quelques réactions énantiosélectives sont présentées ci-après.

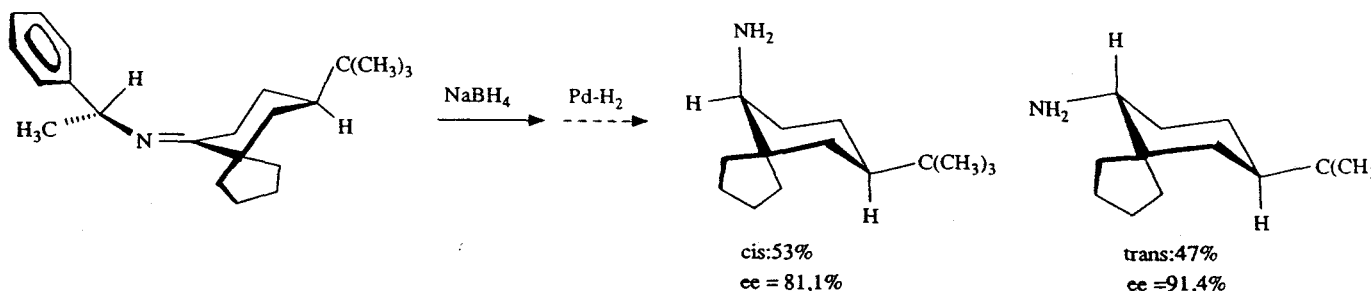
1.1 - Réduction d'imines prochirales

Parmi les méthodes développées, celles faisant intervenir un centre chiral sur le substrat stéréogénique, sont les plus efficaces.

La synthèse d'aminoacides quasiment optiquement purs a été effectuée, dès 1970, par Corey¹³³⁾ : une hydrazone formée par condensation d'un α -cétoester et d'un hydrazinoalcool chiral synthétique est d'abord réduite par un amalgame d'aluminium, le produit est ensuite soumis à hydrogénolyse puis hydrolysé :

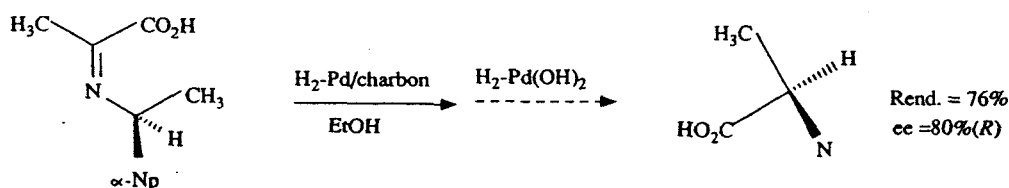


L'utilisation du borohydrure de sodium a permis à Solladié d'obtenir, dès 1972, une amine de pureté optique égale à 91,4%¹³⁴⁾ :

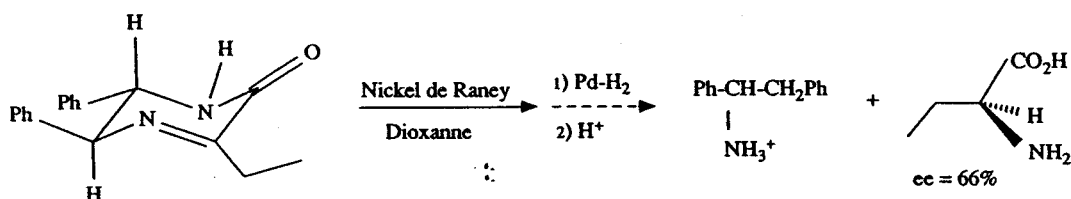


Parmi les méthodes catalytiques, l'hydrogénation par le palladium sur charbon a été intensivement étudiée.¹³⁾

La synthèse de l'alanine d'une pureté optique de 80% par Harada constitue un des meilleurs résultats en ce domaine.^{13,135)}

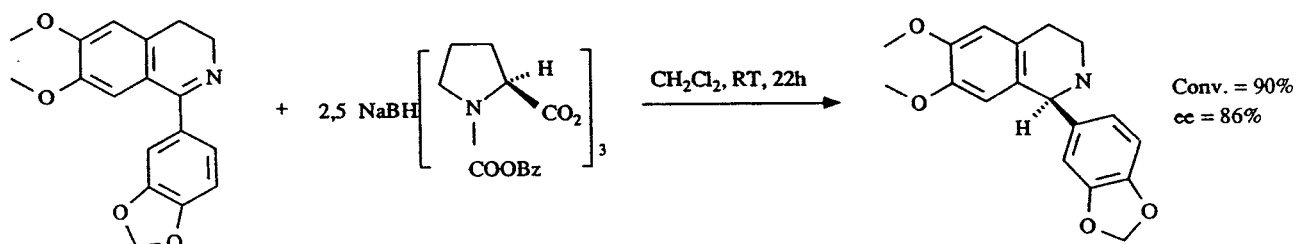


L'hydrogénation par le nickel de Raney effectuée par Méric et Vigneron est également relativement performante en ce qui concerne la production catalytique d'aminoacides¹³⁶⁾ :



2.2 - Utilisation d'un réducteur chiral

Iwakuma est le seul, à notre connaissance, à avoir rapporté une méthode hautement sélective utilisant un réducteur chiral, obtenu par modification du borohydrure de sodium¹³⁷⁾ :



II HYDROSILYLATION DES CETONES ET IMINES - RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

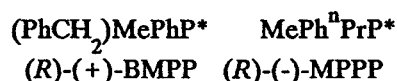
La réaction d'hydrosilylation a déjà fait l'objet de plusieurs mises au point.^{11,13,138)} Notamment, les résultats de la littérature jusque 1983 ayant été compilés,¹³⁾ nous ne nous attarderons pas sur les réalisations expérimentales concernant les cétones, mais décrirons par contre le mécanisme de la réaction élucidé dans ce cas. Les études se rapportant à la réduction des imines, en général plus récentes, sont par contre peu nombreuses.

2.1 - Découverte et application de la réaction d'hydrosilylation des cétones

La réaction d'hydrosilylation est équivalente à une réduction catalytique, puisque le groupe silyle peut être éliminé du produit de réaction.

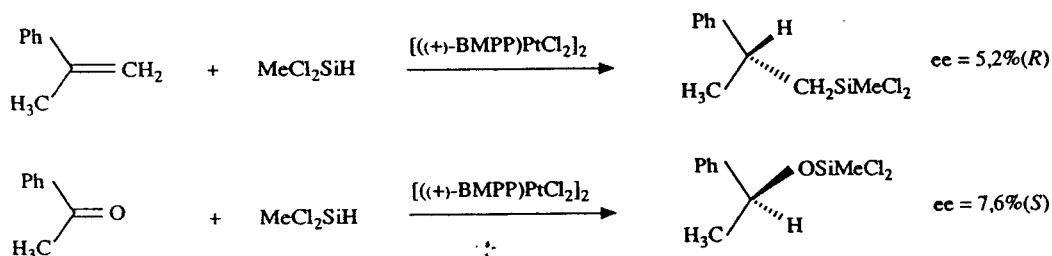
Le développement de cette méthode synthétique est apparu suite aux sélectivités modérées réalisées lors de l'hydrogénation catalytique des cétones.

La première réaction d'hydrosilylation asymétrique de cétones est apparue en 1972 : Yamamoto¹³⁹⁾ y décrivait l'utilisation d'un complexe chiral du type $[P^*PtCl_2]_2$ où P^* représente une phosphine chirale telle que la (+)-BMPP ou la (-)-MPPP⁴⁶⁾ :



Bien que les rendements optiques étaient faibles, une caractéristique intéressante de la réaction était déjà observée : l'hydrosilylation de l' α -méthylstyrène avec le méthyldichlorosilane catalysée par le complexe BMPP-platine(II) conduit à l'isomère *R* majoritairement, alors que le (*S*)-1-phényléthanol est l'énantiomère prédominant lors de la réduction de l'acétophénone, suggérant un mode d'addition de

l'hydrosilane aux faces énantiotopes de la cétones différent de celui de l'addition sur une oléfine, cette dernière étant fortement π coordonnée :



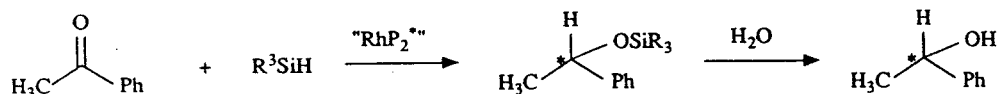
En 1972, il a été remarqué que le complexe de Wilkinson,²⁰⁾ $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, est un catalyseur très actif pour la réaction d'hydrosilylation des composés carbonylés.¹⁴⁰⁾

D'autres complexes ont également été employés,¹³⁾ mais $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ s'est avéré le plus efficace.

Pour cette raison, de nombreuses études ont été effectuées basées sur l'utilisation de complexes coordonnés par des phosphines chirales, tels que ceux décrits dans le premier chapitre.

En relation avec la réaction d'hydrogénation asymétrique des oléfines, les phosphines chirales développées ont également été appliquées à la réaction d'hydrosilylation.

L'acétophénone a été régulièrement utilisée en tant que substrat permettant de tester les performances d'un ligand, selon l'équation :

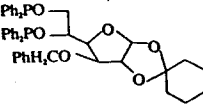
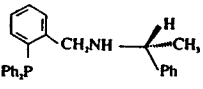
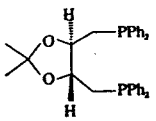
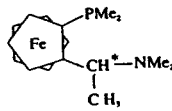
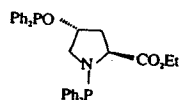


Quelques résultats significatifs, correspondant aux sélectivités les plus élevées réalisées à l'aide de phosphines, sont indiqués dans le Tableau 1.

Les autres coordinats phosphorés conduisent, pour cette même réaction, à des sélectivités inférieures à celles décrites.

TABLEAU 1

Réaction d'hydrosilylation de l'acétophénone catalysée par des entités «RhP*₂»

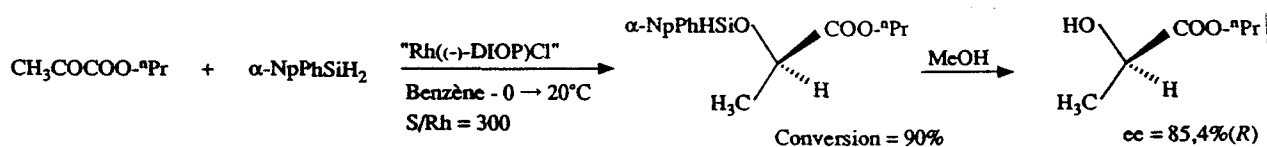
Ligand	Nom (Réf.)	Type de complexe	Silane	ee % (conf.)
	Glucophinite	ionique	α -NpPhSiH ₂	65 ¹⁴¹⁾
	Aminphos	covalent	Ph ₂ SiH ₂	52,7(S) ¹⁴²⁾
	(-)-DIOP ^{42,43)}	covalent	α -NpPhEtSiH	55(S) ¹⁴³⁾
	(R)-(S)-MPFA	covalent	Ph ₂ SiH ₂	49,2(R) ¹⁴⁴⁾
(PhCH ₂)MePhP	(-)-BMPP ⁴⁶⁾	covalent	Me ₂ PhSiH	43,1(R) ¹⁴⁵⁾
	(S)-E-ProNOP ¹¹⁰⁾	covalent	α -NpPhSiH ₂	43(S) ¹¹⁵⁾

Comme on peut le remarquer, une étude effectuée au laboratoire à l'aide des ligands AMPP a démontré que ceux-ci, à l'instar de la (S)-E-ProNOP **16**, se positionnent parmi les coordinats phosphorés les plus sélectifs pour la réaction d'hydrosilylation des cétones.^{1,115)}

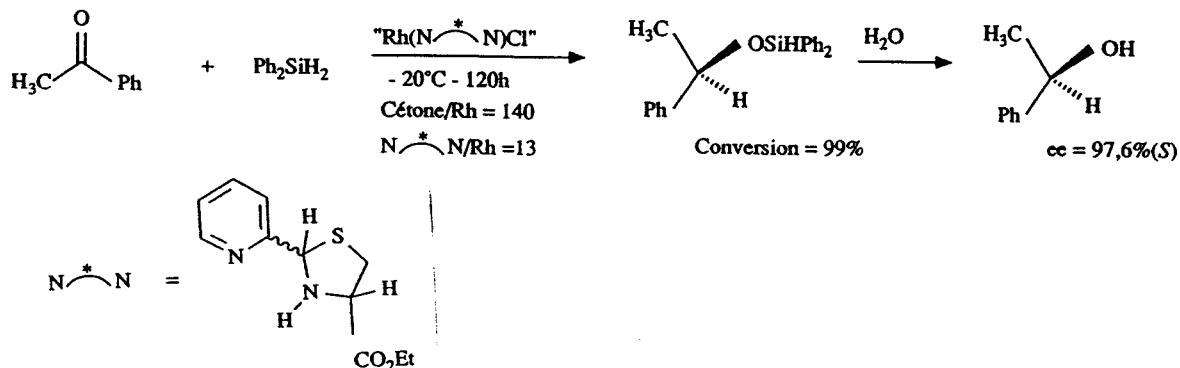
Les catalyseurs rhodiés coordinés par des phosphines chirales ont été utilisés pour effectuer l'hydrosilylation de nombreuses autres cétones.

Les performances, bien qu'inférieures à celles réalisées lors de l'hydrogénation asymétrique des oléfines, sont honorables.

La sélectivité maximale dans ce domaine a été obtenue par Ojima, lors de la condensation du pyruvate de propyle et de l' α -naphtylphénylsilane, catalysée par le complexe covalent de la DIOP¹⁴⁶⁾ :



Parmi les récents développements de la réaction d'hydrosilylation asymétrique des cétones, il faut citer les travaux de Brunner : la mise en oeuvre de coordinats chiraux azotés a amené cet auteur à réaliser une conversion hautement énantiosélective de l'acétophénone (ee=97,6%) par utilisation d'une diamine diastéréoisomérique dérivée de la thiazolidine¹⁴⁷⁾ :



2.2 - Mécanisme de la réaction d'hydrosilylation des cétones

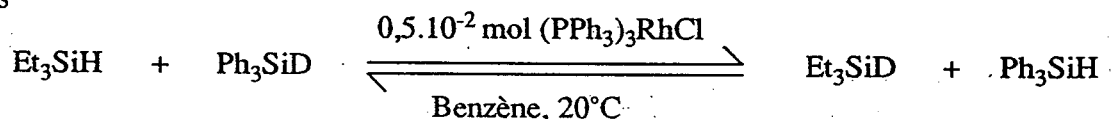
Le cycle catalytique

L'addition oxydante d'un hydrosilane sur $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ a été mise en évidence par Wilkinson¹⁴⁸⁾ et Haszeldine.¹⁴⁹⁾

Cette réaction s'effectue par déplacement d'une molécule de phosphine :



Corriu a démontré que cette addition est en fait soumise à un équilibre rapide et réversible, puisque l'échange isotopique entre Et_3SiH et Ph_3SiD est instantané en présence d'une quantité catalytique de $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ à 20°C dans le benzène¹⁵⁰⁾ :

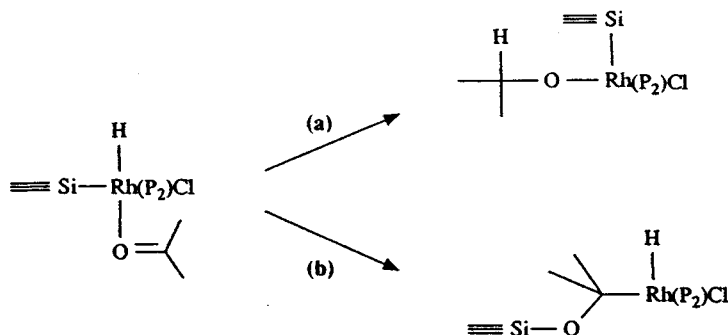


La formation de l'adduit silylhydridorhodium est donc l'étape initiale du cycle catalytique de la réaction d'hydrosilylation d'une cétone, celle-ci venant ensuite se coordiner sur cet intermédiaire insaturé.

L'évolution du complexe $(\text{P})_2\text{Rh}(\text{H})(\text{SiR}_3)(\text{O}=\text{C})\text{Cl}$, ainsi formé n'a par contre pas été clairement définie.¹⁴²⁾

(Il convient de noter à ce niveau qu'une coordination σ de la cétone a toujours été considérée par les différents auteurs).

Les voies hypothétiques étaient respectivement la formation d'un silylalkoxorhodium ou d'un hydridoalkylrhodium par insertion de la cétone dans la liaison Rh-H ou Rh-Si :



La transformation (b) a été retenue par Kumada¹⁵¹⁾ et Ojima¹⁵²⁾ à partir d'observations expérimentales, afin notamment d'interpréter les modifications de pureté optique des alcools obtenus (après hydrolyse) en fonction de la nature du silane.

Ce point suggère que la voie (b) doit être la première étape irréversible du cycle catalytique, ce qui a été confirmé par Hetflejs¹⁵³⁾ lors d'une étude cinétique de la réaction d'hydrosilylation de la

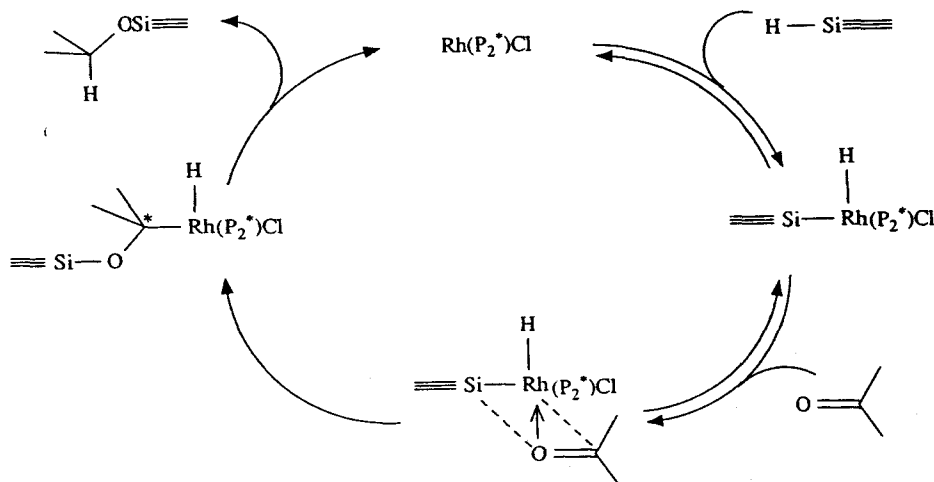
tertiobutylphénylcétone catalysée par $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{DIOP})]^+ \text{BF}_4^-$ en présence de Ph_2SiH_2 .

Dans ce cas, la formation de l'adduit hydroalkyle constitue de surcroît l'étape lente du cycle catalytique.

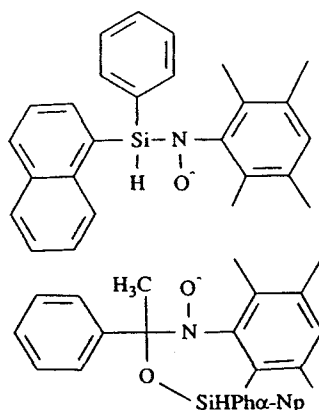
Finalement, l'irréversibilité de l'étape terminale d'élimination de l'éther silylé a été proposée par Corriu du fait de la formation des épimères thermodynamiquement moins stables par hydrosilylation de la (-)-menthone et du (+)-camphre.¹⁵⁴⁾

A l'aide des conclusions précédentes, un cycle catalytique proche de ceux déjà proposés^{151,152)} peut être avancé :

SCHEMA 1 : Cycle catalytique de la réaction d'hydrosilylation asymétrique catalytique des cétones



Ce schéma a été confirmé par Kagan qui, lors de la réaction d'hydrosilylation de l'acétophénone catalysée par le complexe « $\text{RhCl}(\text{DIOP})$ » en présence de l' α -naphtylphénylsilane, a introduit le nitrosodurène en tant que piège à radicaux dans le milieu réactionnel, ce qui a permis l'observation par RPE des nitroxides suivants :



Leur formation a été interprétée par la décomposition induite des intermédiaires silylhydro- et alkylhydro-rhodium.¹⁵⁵⁾

Influence des paramètres chimiques

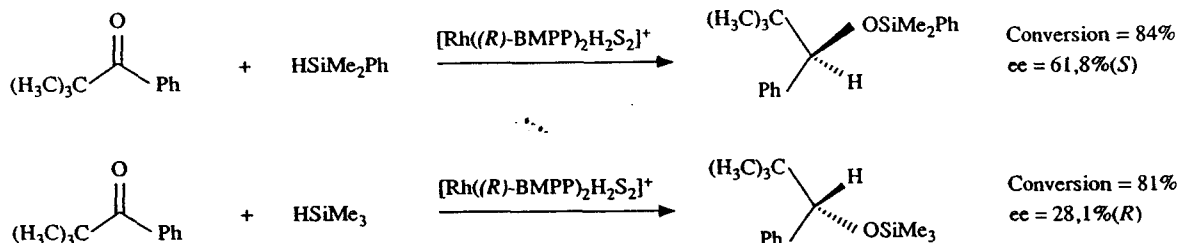
- Le catalyseur rhodié -

Aucune différence notable n'a pu être relevée lors de l'utilisation de catalyseurs neutres ou ioniques.¹³⁾

Il semble donc qu'à ces derniers puisse être adapté le schéma mécanistique précédent.

- L'hydrosilane -

La structure du silane a toujours eu une influence élevée sur les performances des catalyseurs rhodiés, telle qu'on peut l'observer lors de l'hydrosilylation de la tertibutylphénylcétone¹⁵¹⁾ :



- La phosphine chirale -

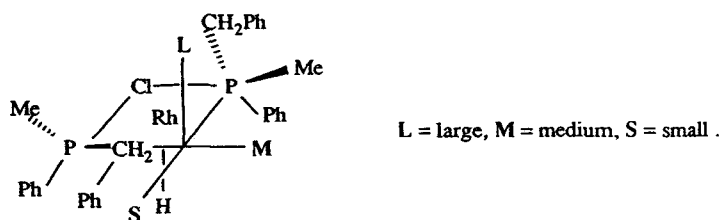
Contrairement aux réactions d'hydrogénation des oléfines et des cétones, des niveaux similaires de sélectivité ont été atteints par utilisation de diphosphines chélatantes ou de monophosphines chirales. En effet, la présence du groupe silyle dans la sphère de coordination du métal durant l'étape énantiodéterminante introduit des interactions stériques d'ordre différent de celles induites par un radical hydrido peu volumineux, et ressenties même dans le cas d'une disposition trans des phosphines coordonnées sur le rhodium.¹⁵²⁾

Influence de la température

La température est en effet le seul paramètre physique qui puisse avoir une influence notable. De nombreux auteurs ont rapporté une amélioration de la sélectivité à basse température.

2.3 - Origine de l'énantiosélectivité

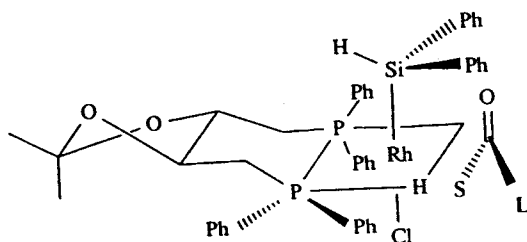
Le premier modèle fut celui d'Ojima en 1974, considérant la formation de l'alcool chiral de configuration prédominante à partir de l'intermédiaire silylhydrido thermodynamiquement favorisé, lors de la réaction d'hydrosilylation d'une cétone par un complexe covalent de la (-)-BMPP¹⁵⁶⁾ :



L'établissement d'un ordre de priorité inamovible en fonction du volume des substituants du carbone lié au rhodium a permis l'interprétation de nombreux résultats expérimentaux.

En 1976, la validité de ce modèle dans le cas des complexes ioniques de la BMPP fut démontrée, bien que dans ce cas, quelques résultats étaient contradictoires.¹⁵²⁾

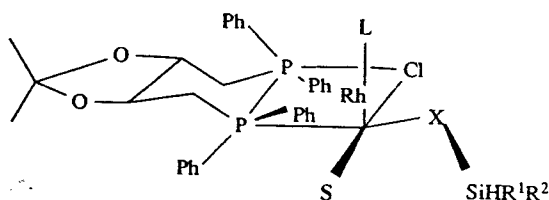
En 1975, Glaser établit un modèle permettant de prédire la configuration des produits de l'hydrosilylation des cétones et des imines par le complexe covalent de la DIOP, faisant intervenir comme facteur déterminant la différenciation des faces énantiotopes de la cétone conduisant à l'intermédiaire thermodynamiquement favorisé¹⁵⁷⁾ :



L'année suivante, Heflejs obtint des résultats en contradiction avec ce modèle, et indiqua notamment que l'étape de coordination de la cétone n'est pas énantiodéterminante,¹⁵⁸⁾ et précède d'autre part la première étape irréversible.¹⁵³⁾

Le modèle de Glaser fut ensuite sévèrement critiqué par Ojima, tant au niveau de la conformation de la DIOP, que dans l'estimation des interactions stériques générées dans l'intermédiaire considéré.¹⁴⁶⁾

Le modèle précédemment établi dans le cas de la BMPP fut adapté au ligand (+)-DIOP, pour lequel une conformation symétrique a été adoptée¹⁴⁶⁾ :

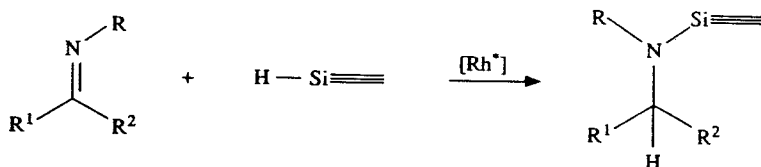


Celui-ci fonctionne très bien pour la prédiction de la configuration privilégiée dans le cas des alkylphénylcétones et aussi des bases de Schiff, en postulant la structure précédente la plus favorable pour laquelle l'entité silyoxy (ou silylamino) constitue le substituant le plus volumineux, et occupe la position pseudo-équatoriale la moins encombrée, à partir de l'observation de modèles moléculaires Dreiding.¹⁴⁶⁾

2.4 - Hydrosilylation des imines

Bien que le complexe de Wilkinson, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, se soit avéré très actif dans la réaction d'hydrosilylation des imines,^{159,160)} très peu de réductions ont été effectuées à l'aide de catalyseurs chiraux.

De manière analogue aux cétones, les imines additionnent un hydrosilane pour conduire à une silylamine :

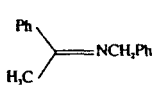
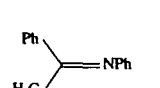
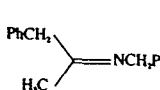
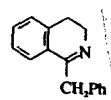
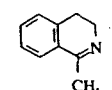
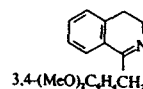
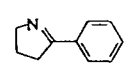
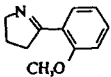
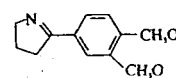
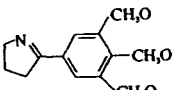
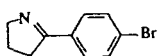


Des travaux rapportés par Kagan^{161,162)} et Brüner,¹⁶³⁾ les résultats les plus marquants ont été extraits et sont rapportés dans le Tableau 2.

Tous ont été obtenus à l'aide d'un catalyseur rhodié covalent formé à partir de $[\text{RhCl}(\text{oléfine})_2]_2 + 2$ DIOP et en présence de Ph_2SiH_2 .

TABLEAU 2

Hydrosilylation d'imines par Ph_2SiH_2 catalysée par «RhCIDIOP» dans le benzène ou le toluène.

Imine	DIOP	Temp. (°c)	ee (Conf.)
	(+)	24	50(S) ^{161,162}
	(+)	2	65(S) ^{161,162}
	(+)	24	40(S) ¹⁶¹
	(+)	5	47(S) ^{161,162}
	(+)	24	11,5(S) ^{161,162}
	(+)	1-	22,5(+) ¹⁶²
	(+)	1	5,7(R) ¹⁶²
	(+)	1	38,7(R) ¹⁶²
	a (-)	0⇒20	64(R) ¹⁶³
	a (-)	0⇒20	31(R) ¹⁶³
	(-)	0⇒20	33(R) ¹⁶³
	(-)	0⇒20	31(R) ¹⁶³
	(-)	0⇒20	60(R) ¹⁶³

a) Sans solvant.

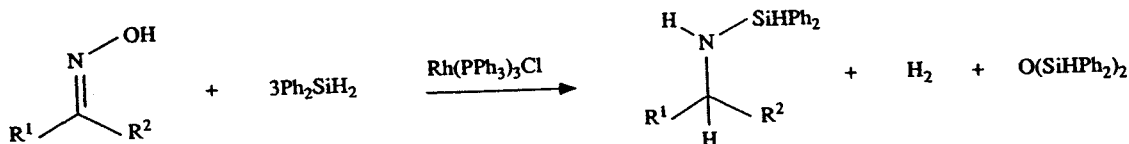
Les rapports catalytiques (imines/Rh) correspondant aux réactions précédentes ne dépassent pas 100 dans le meilleur des cas.¹⁶³

Par analogie avec la réaction d'hydrosilylation des cétones, un abaissement de la température améliore l'énantiosélectivité.

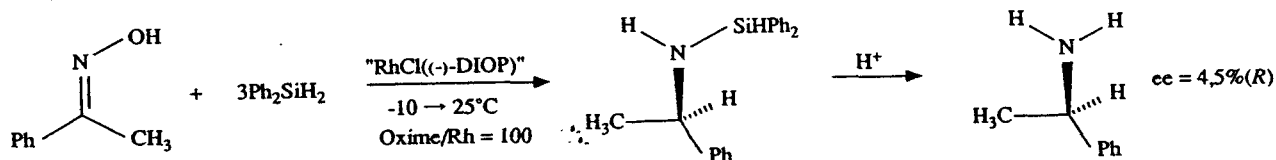
Il est plus important de remarquer que le sens de l'induction asymétrique défini par le catalyseur rhodé covalent de la DIOP est le même pour les réactions d'hydrosilylation de l'acétophénone et des bases de Schiff qui en sont dérivées, avec Ph_2SiH_2 comme agent réducteur.

Récemment, Brünner a appliqué la réaction d'hydrosilylation aux oximes.^{164,165}

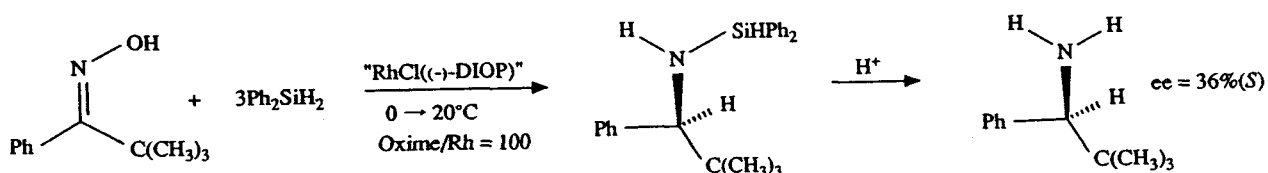
Dans ce cas, trois moles du dihydrosilane sont consommées lors de la formation de la silylamine, qui s'effectue avec élimination d'une mole de H_2 et de disilyléther¹⁶⁴ :



La réduction de l'oxime de l'acétophénone effectuée à l'aide du complexe préformé $[Rh(COD)Cl] + 2(-)-DIOP$ ne permet pas d'atteindre une induction asymétrique élevée¹⁶⁴⁾ :



De nombreux substrats ont été testés.¹⁶⁵⁾ Le meilleur résultat a été obtenu à partir de l'oxime de la tertibutylphénylcétone :



En résumé, la réaction d'hydrosilylation asymétrique catalytique des imines a été peu étudiée. Dans une étude générale visant à établir les performances des coordinats AMPP, il convient de vérifier leur aptitude pour cette réaction.

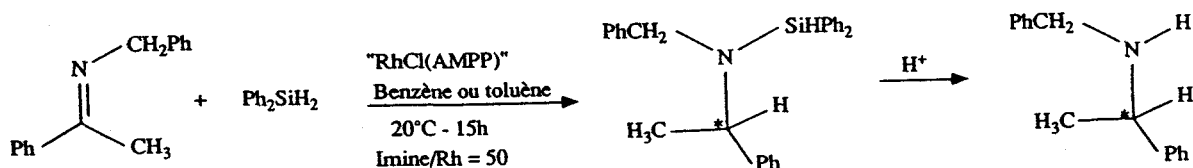
III HYDROSILYLATION DES IMINES ET DES CETONES A L'AIDE DES CATALYSEURS «Rh(AMPP*)»

3.1 - Description de la réaction

Par comparaison avec la littérature, nous avons choisi d'étudier la réaction d'hydrosilylation de la N-benzylimine de l'acétophénone.

Parmi les silanes commerciaux, Ph_2SiH_2 a été retenu car il permet généralement d'atteindre de bons taux de sélectivité.

Les réductions catalytiques ont été effectuées à l'aide des complexes covalents «RhCl(AMPP)» générés à partir du complexe de Cramer, $[RhCl(C_2H_4)_2]_2$, et d'un équivalent stoechiométrique par rapport au rhodium d'un ligand AMPP :



En fin de réaction, la solution est hydrolysée et la N-benzyl- α -phénéthylamine purifiée par distillation.

3.2 - Résultats expérimentaux

Les résultats obtenus sont consignés dans le Tableau 3, et sont comparés à ceux précédemment décrits dans le cas de l'acétophénone.^{1,115)}

TABLEAU 3

Hydrosilylation de $\text{PhCH}_3\text{C}(=\text{NCH}_2\text{Ph})$ par Ph_2SiH_2 catalysée par «RhCIAMPP» et «RhCIDIOP» ; comparaison avec PhCOCH_3 .

Entrée	Substrat : Ligand	$\text{PhCH}_3\text{C}(=\text{NCH}_2\text{Ph})$		PhCOCH_3 ^{115,1)}	
		Rend.t % ^a	ee % (Conf.)	Conv. %	ee % (Conf.)
1	(<i>S,S</i>)-DIOP	55	39,5(<i>S</i>) (litt.: ¹⁶¹) 50)	90	26(<i>S</i>) (litt.: ¹⁶⁶) 28)
2	(<i>S</i>)-AlaNOP 5	42	16,9(<i>S</i>)	87	11,2(<i>S</i>)
3	(<i>S</i>)-ValNOP 6	52	29,4(<i>S</i>)	92	19,5(<i>S</i>)
4	(<i>S</i>)-LeuNOP 7	50	6,1(<i>R</i>)	88	9,4(<i>S</i>)
5	(<i>S</i>)-IleNOP 8	40	20,9(<i>S</i>)	95	23,5(<i>S</i>)
6	(<i>S</i>)-PheNOP 9	39	6,5(<i>R</i>)	88	6,4(<i>S</i>)
7	(<i>R</i>)-PheGlyNOP 10	47	16,0(<i>R</i>)	75	2,7(<i>R</i>)
8	L-Ephos 2	62	16,6(<i>R</i>)	85	18,8(<i>S</i>)
9	(<i>R,R</i>)-ThreoNOOP 18	53	~1(<i>R</i>)		
10	(<i>S</i>)-ProNOP 14	50	14,3(<i>S</i>)	89	8,8(<i>S</i>)
11	(<i>S</i>)-Cy-ProNOP 26	40	10,8(<i>R</i>)		
12	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-BU-ProNOP 15	40	4,7(<i>R</i>)	96	16,2(<i>S</i>)
13	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-E-ProNOP 16	22	9,0(<i>R</i>)	91	25,7(<i>S</i>)
14	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-EE-ProNOP 17	42	9,3(<i>R</i>)	95	23,9(<i>S</i>)

a) Produit isolé.

3.3 - Discussion des résultats

L'hydrosilylation des cétones et imines simples catalysée par des entités «RhCl(diphosphine)» est beaucoup moins performante que la réaction d'hydrogénation asymétrique des oléfines, (Chapitres 1 et 2), du moins en ce qui concerne la pureté optique des produits de réduction.

Les rendements obtenus, (et les conversions réalisées), sont similaires lors de l'utilisation du ligand DIOP ou des coordinats AMPP, et ne varient pas grandement au sein de cette seconde famille.

Par contre, des modifications sensibles de sélectivité sont enregistrées en fonction de la structure de l'AMPP employée.

Lors de la réduction de l'acétophénone, il a déjà été démontré que le ligand E-ProNOP **16** s'avère le plus performant,^{1,115)} l'alcool α -phénéthylique obtenu, présentant un ee de 26% identique à celui réalisé dans le cas de la (+)-DIOP.

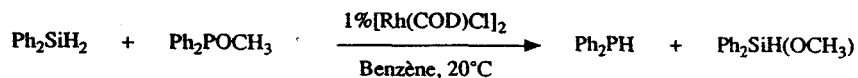
Lors de l'hydrosilylation de la N-benzylimine de l'acétophénone, les ligands **15-17** dérivés de l'hydroxyproline conduisent à des taux d'induction asymétrique très faibles (< 10%).

Une amine de pureté optique égale à 30% est obtenue par l'emploi de la (*S*)-ValNOP **6**, une AMPP acyclique.

Cette valeur reste toutefois inférieure à celle réalisée à l'aide de la (+)-DIOP.

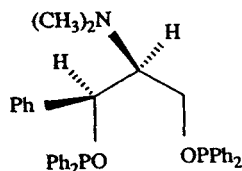
Pour chacun des deux substrats précédent, il apparaît donc que seul deux ou trois AMPP permettent de dépasser une sélectivité de 20% d'ee.

Les causes de cette sélectivité réduite étant mal connues, il est possible d'invoquer la destruction du ligand par le silane, étant donné que Kagan a constaté que les complexes du rhodium permettent la catalyse de la réduction du diphénylméthylphosphinite en diphénylphosphine,¹⁶⁷⁾ selon l'équation :



Cette hypothèse reste toutefois peu probable dans le cas de ligands bidentates du fait de la structure rigide qu'ils déterminent par coordination sur le rhodium, et parce que les diphosphinites sont parmi les structures les plus sélectives pour l'hydrosilylation catalytique¹⁴¹⁾ (Tableau 1).

Nous avons nous-mêmes réalisé l'hydrosilylation de $\text{PhCH}_3\text{C}(=\text{NCH}_2\text{Ph})$ par Ph_2SiH_2 conduisant à l'amine correspondante avec un rendement chimique de 58,7% et un ee de 13,2% (*R*), à l'aide de la diphosphinite représentée ci-dessous, et synthétisée à partir du (1*S*,2*S*)-2-amino-1-phényl-1,3-propanediol commercial :



Il faut donc plutôt rechercher l'origine de la sélectivité particulière, (et de ses variations), dans la structure propre des coordinats AMPP, d'autant plus que des informations supplémentaires très intéressantes nous sont fournies par l'observation des résultats expérimentaux : lors de la réduction de l'acétophénone, la configuration de l'alcool α -phénéthylique est systématiquement identique à celle du centre chiral de l'AMPP utilisé lorsque celui-ci est de nature acyclique (entrées {2-8,10}) ; une corrélation similaire peut être effectuée dans le cas de l'imine dérivée du substrat précédent, mais une inversion de configuration est parfois observée, notamment lorsque la sélectivité de la réduction de PhCOCH_3 est particulièrement faible {4,6} ; de même, la configuration de l'alcool produit est (*S*) et celle de l'amine *R* lorsque les AMPP cycliques **15-17** dérivées de l'hydroxyproline sont employées comme ligands chiraux {12-14}.

De telles constatations nous amènent à remarquer une fois encore l'originalité du comportement des AMPP, la variété de structures disponibles permettant d'effectuer une modélisation de leur influence.

3.4 - Origine de la sélectivité

Dans la réaction d'hydrogénation asymétrique des oléfines, nous avons envisagé une modification conformationnelle du métallocycle formé par coordination du ligand sur le rhodium durant l'étape énantiosélective, (Chapitre II).

Concernant les complexes rhodiés de la Cy-ProNOP **26**, il a été observé deux conformères en équilibre dynamique, (Chapitre IV).

Ici encore, afin d'interpréter les résultats décrits plus haut, il faut considérer de profonds changements conformationnels des structures «Rh(AMPP*)».

Il convient bien entendu d'être prudent dans les interprétations étant donné que nous nous baserons sur des ee $\leq 30\%$, soit une différence entre les chemins réactionnels conduisant aux deux énantiomères d'au maximum 0,36kcal/mol, mais la comparaison des résultats dérivés d'une série homologue de coordinats et la concordance observée par rapport aux deux substrats sont matière à conforter nos hypothèses ultérieures.

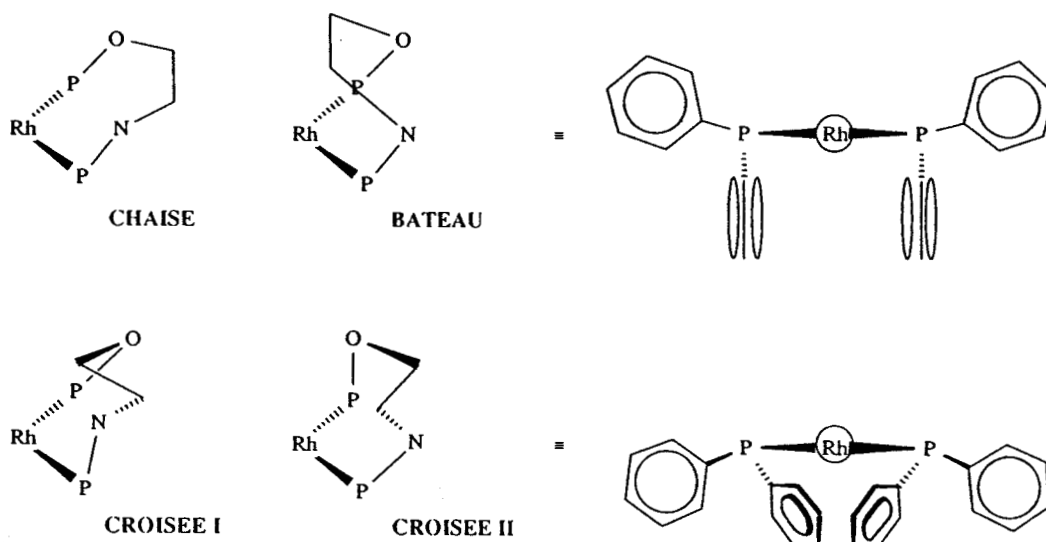
Des modifications minimales dans la structure du substituant du carbone chiral des AMPP acycliques **5-10** ne sont pas justifiables des variations de l'induction asymétrique observées, si l'on considère une structure stable, (Chapitre II), pour laquelle ce substituant est positionné d'une manière non interactive.

Admettant que la sélectivité est principalement déterminée au niveau de la stabilité relative des hydridoalkylrhodium intermédiaires du cycle catalytique, il est nécessaire de faire intervenir le substituant du

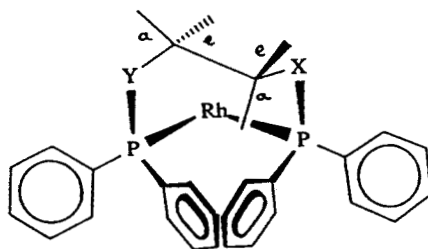
carbone chiral dans la sphère de coordination du métal en direction du groupe alkyl volumineux lié au métal.

Outre les orientations λ et δ , huit conformations limites parallèles π , (Chapitre II), correspondant à une orientation quasi-symétrique des noyaux phényles, sont possibles : en positionnant les atomes N et O du même côté du plan P-Rh-P, il apparaît pour chaque demi-espace une forme bateau, une forme chaise, et deux formes croisées :

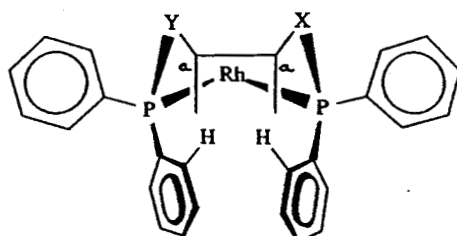
SCHEMA 2 : Conformations π pour les entités «Rh(AMPP 5-10)»



Les formes croisées ont une existence très peu probable du fait de la proximité spatiale des phényles pseudo-axiaux entre eux et par rapport à un substituant pseudo-axial d'un des deux carbones sp^3 du métallocycle, (vue par l'«arrière») :



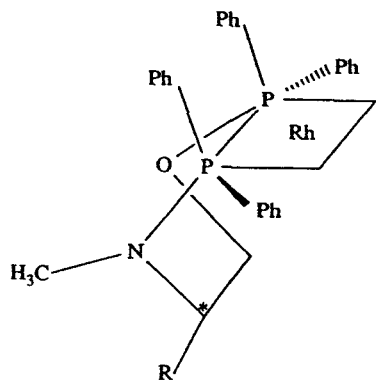
Les conformations chaises sont également défavorisées par l'interaction entre un proton ortho de chaque groupe phényle pseudo-axial et le substituant pseudo-axial situé en β :



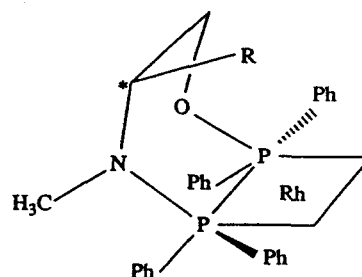
Parmi les deux conformations bateau résiduelles, la distinction n'est pas claire en ce qui concerne leur stabilité relative.

La forme B_2 présente toutefois le substituant du carbone chiral dans une orientation presentie précédemment.

L'influence des facteurs stériques justifie l'apparition d'une orientation parallèle π de ce type permettant le dégagement d'une zone de l'espace d'un côté du plan P-Rh-P, (c'est à dire dans une région apicale) :



BATEAU I (B_1)



BATEAU II (B_2)

On peut éliminer un effet orientationnel qui serait due à l'influence électronique différente des fonctions aminophosphine et phosphinite, du fait du déplacement du groupe silyle vers le carbonyle à partir d'une position apicale.

A partir des deux conformations bateau supposées, les facteurs cumulatifs permettant d'expliquer les sélectivités généralement peu élevées sont au moins au nombre de trois :

1) existence probable de la forme B_1 non énantiosélective, chacun des deux sites accessibles au groupe alkyle différencierait les substituants de celui-ci de manière inverse.

(Par exemple, si $B_1/B_2=1$, ee ne peut dépasser 50%).

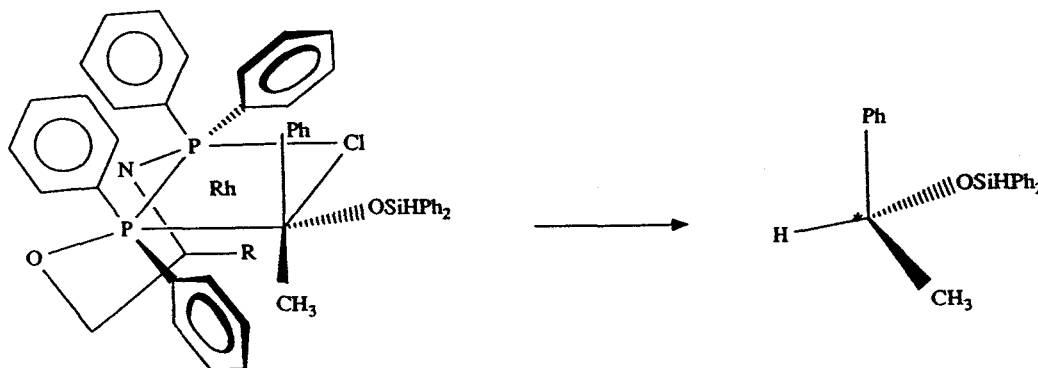
2) sélection du site de coordination le plus favorable de l'alkyle volumineux dans B_2 , par la présence du groupe R.

L'efficacité de cette sélection dépend de la structure de R.

3) pour ce site, différenciation plus ou moins sélective des configurations pro-(R) et pro-(S) du carbone chiral lié au rhodium.

Une règle de priorité similaire à celle établie pour la (+)-DIOP par Ojima¹⁴⁶ est applicable ici, mais fait intervenir une orientation différente des groupes phényles portés par les atomes de phosphore.

Dans le cas de l'acétophénone, la configuration (S) est essentiellement obtenue à partir de l'arrangement le plus favorable sur le site de coordination le moins encombré :



L'hydrure apical a été omis pour la clarté du schéma

Configuration (S)

- Le radical CH_3 - du coordat (S)-AlaNOP **5** différencie modérément les deux sites et interagit modérément avec les substituants du carbone chiral.

- Les radicaux $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ ((S)-ValNOP **6**) et $(\text{CH}_3\text{CH}_2)(\text{CH}_3)\text{CH}-$ ((S)-IleNOP **8**) voient le radical R rotationnellement bloqué par la présence du carbone tertiaire au voisinage d'un groupe P-Ph pseudo-équatorial.

Il s'en suit une différenciation nette des deux sites et des substituants du carbone chiral.

- Les radicaux $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$ ((S)-LeuNOP **7**) et PhCH_2- ((S)-PhéNOP **9**) présentant une liberté conformationnelle et une longueur de chaîne (4 à 5 Å) élevés, peuvent s'étendre au dessous des deux sites de coordination, et conduisent à des sélectivités faibles.

- Le noyau phényle de la (R)-PheGlyNOP, (qui conduit à la configuration R de l'alcool), orienté parallèlement au plan P-Rh-P, occupe de façon presque homogène l'espace en dessous de ce plan.

L'ee réalisé est dans ce cas < 3%.

Il est plus délicat, d'étendre ces observations aux cas isolés des ligands Ephos et ThréoNOOP.

Concernant le substrat $\text{PhCH}_3\text{C}(=\text{NCH}_2\text{Ph})$, l'alkylrhodium intermédiaire présente un encombrement stérique beaucoup plus important du fait du substituant benzyle additionnel dans $\text{Ph}_2\text{HSi}(\text{CH}_2\text{Ph})-$ par rapport à $\text{Ph}_2\text{HSiO}-$.

Par comparaison au cas précédent, il est possible de comparer les résultats par catégories : les radicaux R rigides (CH_3 ; Ph) ou d'orientation conformationnelle bloquée ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)(\text{CH}_3)\text{CH}$), permettent l'obtention d'une pureté optique modérément élevée ; pour les structures moins rigides ($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ et PhCH_2), une inversion de configuration se produit.

Une étude similaire pourrait être effectuée dans le cas des coordinats **15-17**, mais les différences enregistrées pour un même substrat sont trop peu sensibles pour être interprétables.

3.5 - Conclusion

Si la réaction d'hydrosilylation de $\text{PhCH}_3\text{C}(=\text{NCH}_2\text{Ph})$ par Ph_2SiH_2 catalysée par les complexes rhodiés covalents des ligands AMPP n'a pas permis l'obtention de l'amine correspondante avec une pureté optique particulièrement élevée, des informations très intéressantes ont par contre été obtenues. Notamment, l'importance des facteurs stériques a pu être mise en évidence, puisque le remplacement des radicaux phényles de la (S)-ProNOP par des groupes cyclohexyles conduit à l'obtention de la configuration prédominante inverse, contrairement à ce que l'on a observé pour les réactions d'hydrogénation asymétrique des oléfines et des cétones.

De même, de nombreuses inversions de configuration du produit de réduction ont été notées par comparaison au substrat PhCOCH_3 , dans des conditions de réaction similaires.

L'obtention d'une sélectivité maximale passe cette fois encore par la détermination de la structure AMPP la plus performante.

Ces coordinats s'avèrent de plus en plus un outil d'analyse des réactions de catalyse asymétrique en phase homogène.

Notamment, l'intervention de conformations du cycle de chélation ne correspondant pas à la géométrie la plus stable, a ici encore été postulée, (Chapitre II).

IV HYDROGENATION ASYMETRIQUE DES IMINES EN PHASE HOMOGENE - RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

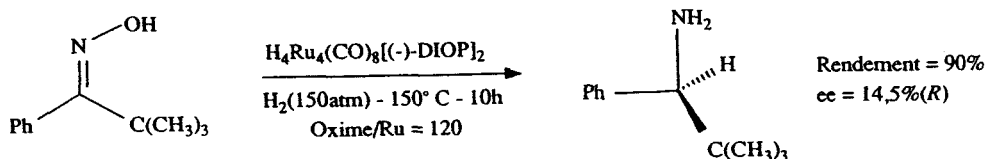
Ce n'est que récemment que Wilkinson¹⁶⁸ a déterminé les conditions de l'activation de l'hydrogénation de liaisons C=N à pression atmosphérique d'hydrogène et température ambiante par le catalyseur $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ et l'analogue ionique $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2(\text{diène})]^+$.

D'autre part, très peu d'attention a été portée aux réactions d'hydrogénation asymétriques d'imines prochirales en phase homogène.

La réduction de différentes oximes simples a été rapportée par Botteghi à l'aide d'un cluster du

ruthénium, mais nécessite des conditions de réaction très sévères.¹⁶⁹⁾

La sélectivité très modérée atteint 14,5% d'ee dans le cas de l'oxime de la tertiobutylphénylcétone :

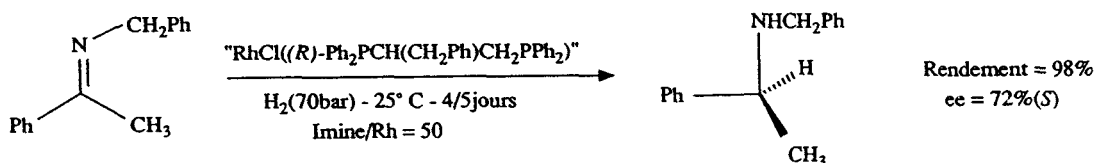


L'hydrogénation catalysée par des catalyseurs covalents rhodiés a été effectuée par Marko.¹⁷⁰⁾

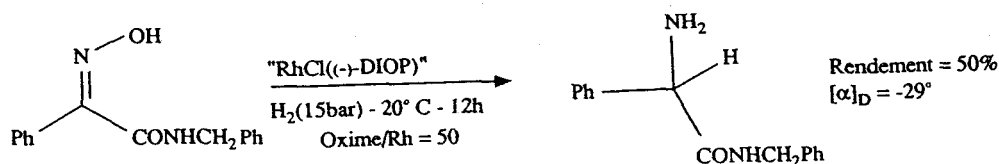
Diverses phosphines classiques ont été testées lors de la réduction de $\text{PhCH}_3\text{C(=NCH}_2\text{Ph)}$, mais les coordinats de structure $\text{Ph}_2\text{P}^*\text{CH(R)CH}_2\text{PPh}_2$ se sont avérés les plus performants.

Il a également été noté les performances médiocres d'un catalyseur ionique analogue.

Des amines de pureté optique élevée ont été obtenues (ee=72%), bien que les conditions de réaction soient encore drastiques :



Il a également été indiqué par Yamamoto que la Cy-DIOP permettait d'effectuer la réduction d'un oxime dans des conditions modérées,¹⁷¹⁾ l'ee du produit n'ayant toutefois pas été déterminé :

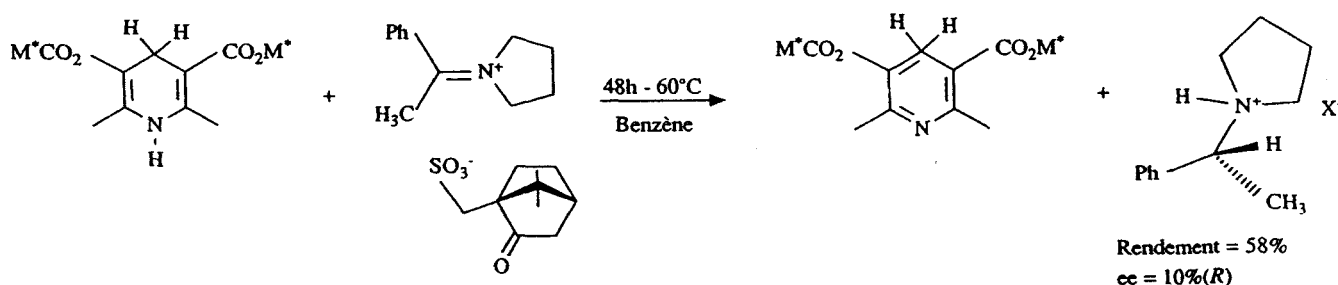


Le nombre très restreint d'études concernant l'hydrogénation asymétrique des imines par des catalyseurs homogènes justifie le développement des recherches sur ce sujet.

V HYDROGENATION ASYMETRIQUE DES IMINES

Remarque : Etant donné que notre étude concerne en partie l'hydrogénation de sels d'immonium, il convient d'indiquer qu'il existe à notre connaissance une seule description d'une réduction asymétrique d'un immonium, celle-ci s'effectuant par une réaction d'échange avec une dihydropyridine optiquement active.

Inouye a obtenu par cette méthode une amine de pureté optique d'au maximum 10%¹⁷²⁾ :

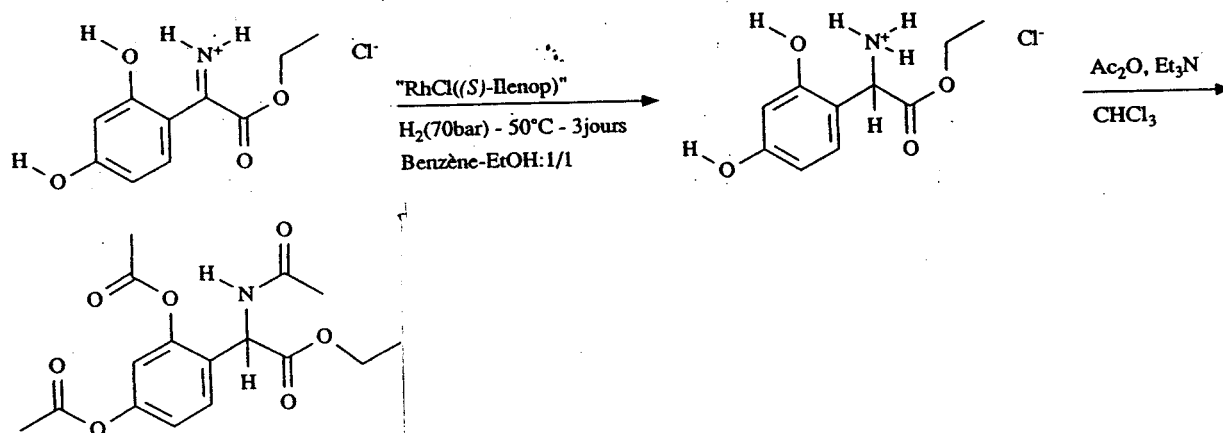


L'hydrogénation catalysée par des complexes covalents a donc été envisagée.

Une activité catalytique modérée a pu être obtenue dans des conditions «sévères» (50°C; H₂:70bar) et avec un rapport catalytique faible (immonium/Rh=50).

Le substrat I est hydrogéné à un taux de conversion d'environ 50% lorsque le catalyseur est généré *in situ* à partir du complexe de Cramer ([Rh(C₂H₄)Cl]₂) et du coordinat (S)-IleNOP **8**.

Une acétylation ultérieure permet de séparer le produit sous forme organosoluble avec un rendement global de 45% pour les deux étapes :



En RMN du ¹H, l'analyse du spectre obtenu pour ce dernier produit en présence d'Eu(tfc)₃ a indiqué l'équivalence quantitative des signaux dus aux deux énantiomères, ce qui correspond à une sélectivité lors de l'étape d'hydrogénation d'au maximum quelques pour cent.

Dans les mêmes conditions (l'éthanol seul étant utilisé comme solvant), une AMPP plus basique telle que la (S)-¹Pr-ProNOP **28**, ou le coordinat (S,S)-DIOP conduisent à des conversions similaires et une sélectivité tout aussi faible.

Dans le cas de la DIOP, le contrôle par spectroscopie IR de l'avancement de la réaction a indiqué que celle-ci s'arrête à un taux de conversion de 50% après environ 24 heures.

Un catalyseur iridié, «IrCIDIOP», ne permet pas non plus d'améliorer les résultats précédents (47% de rendement global).

Il est clair que la coordination du substrat sur le métal est un phénomène fortement défavorisé dans le cas des complexes précédents étant donné que l'atome d'azote d'une fonction immonium ne possède pas de doublet non liant, et que l'orbitale moléculaire π du groupe C=N intervenant dans la formation de la liaison métal-immonium présente un caractère basique réduit par la charge cationique portée par l'azote. Les performances modérées obtenues s'expliquent donc soit par la coordination défavorisée du substrat, soit par la désactivation du catalyseur après cette étape de coordination.

La très faible activité catalytique observée est indicative de l'énergie d'activation élevée de la transformation catalytique, et justifie l'absence d'induction asymétrique.

En dépit de ces performances médiocres, nos résultats constituent la première étude concluante concernant l'hydrogénation catalysée en phase homogène d'une fonction immonium.

5.2 - Hydrogénation catalytique des imines

A partir des sels d'immonium précédents, l'obtention d'imines non ioniques a été envisagée.

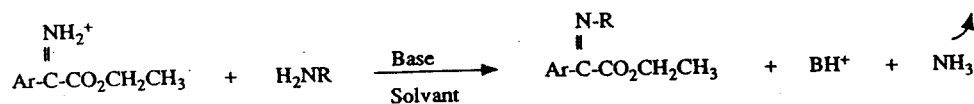
La méthode la plus simple consiste en l'addition d'une base organique telle que la triéthylamine dans la solution catalytique, afin de relarguer l'imine libre par une réaction d'échange.

Ce procédé s'est avéré inefficace car les imines ainsi obtenues sont instables, tout au moins au contact de l'air, et aucune réaction de réduction catalytique en phase homogène n'a permis l'obtention d'une amine.

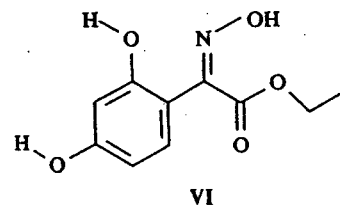
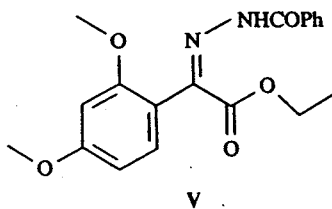
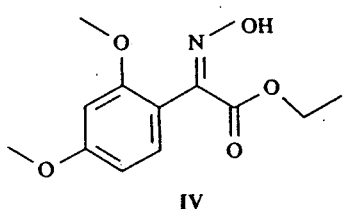
D'autre part, les immoniums précédents se sont révélés être d'intéressants précurseurs d'imines

organosolubles.

Par exemple, la réaction d'échange effectuée en présence d'un dérivé aminé, (et éventuellement d'une base organique additionnelle), s'effectue rapidement et quantitativement :



Les imines cristallisées IV-VI ont été obtenues, le composé VI se décomposant à l'air lorsqu'il est sec :



Les tentatives de réduction de ces substrats en présence de catalyseurs rhodiés ont été jusqu'à présent dépourvues de succès, même lors de l'utilisation de coordinats alkyl-AMPP, (Chapitre 4).

5.3 - Conclusion

Notre étude a démontré que les catalyseurs «Rh(AMPP*)» performants pour les réactions d'hydrogénation asymétrique de cétones et d'oléfines, sont inefficaces dans le cas des imines.

Pour activer cette réaction, trois orientations sont envisageables :

- la modification des propriétés électroniques des substrats par introduction de substituants particuliers du groupe C=N,
- la modification des propriétés électroniques des ligands phosphorés, qui s'effectue aisément dans le cas des AMPP,
- l'utilisation de catalyseurs non rhodiés, notamment ceux dont le métal est à bas degré d'oxydation.

CHAPITRE IV

HYDROGENATION ASYMETRIQUE DES CETONES

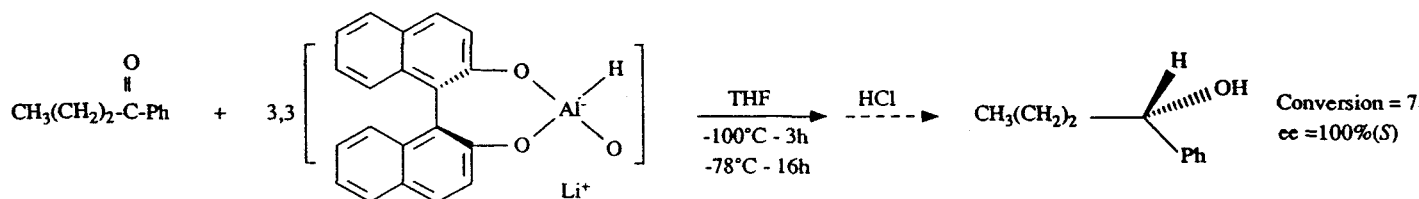
I GENERALITES

Les méthodes de la synthèse asymétrique ont trouvé un champ d'applications très large dans la production d'alcools optiquement actifs. La réduction des cétones prochirales représente le procédé le plus couramment utilisé dans ce but. L'utilisation d'hydrures métalliques, d'organoboranes, de réducteurs organiques, et les réductions catalytiques effectuées par les métaux en phases hétérogène ou homogène, sont autant de possibilités permettant de réaliser cette transformation. Les résultats rapportés ci-après correspondent aux sélectivités maximales décrites pour chaque type de réaction.

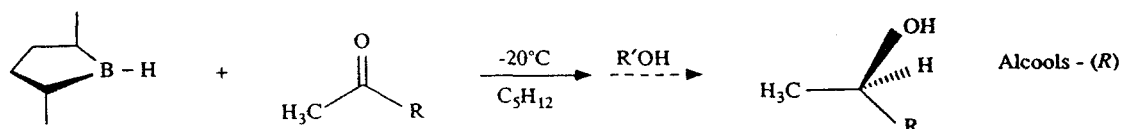
1.1 - Réductions par les hydrures métalliques

Une combinaison stoechiométrique d'un hydrure métallique chiral et d'une cétone prochirale conduit à un alcoolate qui est ensuite hydrolysé.

Par utilisation de composés organoaluminiques, des sélectivités très élevées peuvent être atteintes¹⁴⁾ comme le démontre la réduction de la butanophénone par le binal - H¹⁷⁶⁾ :



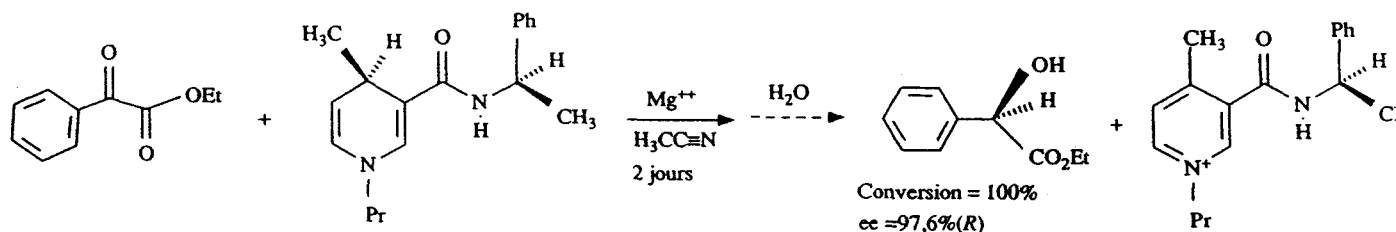
Les organoboranes ne sont pas des composés métalliques au sens propre du terme, mais ont un comportement similaire aux hydrures d'aluminium et de magnésium. Le (R,R)-2,5-diméthylborolane conduit à des alcools optiquement purs dans plusieurs cas¹⁷⁷⁾ :



1.2 - Les réducteurs organiques

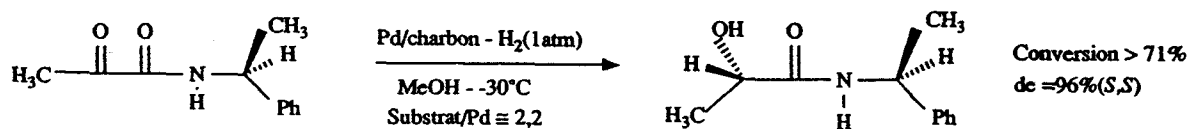
Des modèles synthétiques du NADH ont été développés.¹⁷⁸⁾ Ceux-ci permettent d'effectuer la réduction biomimétique de substrats insaturés avec des sélectivités élevées.

Dans l'exemple suivant, le transfert de chiralité quasi-quantitatif est obtenu aux dépens d'une synthèse *auto-immolative*¹⁷⁹⁾ :

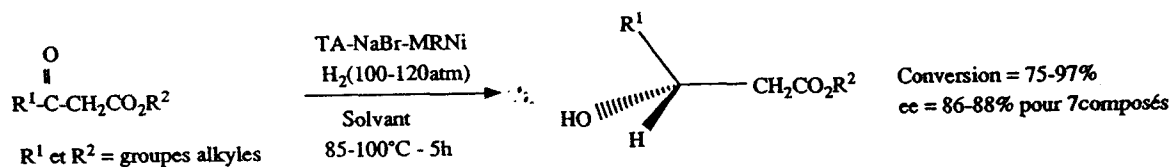


1.3 - Catalyses d'hydrogénation hétérogène

La première approche consiste à effectuer une différenciation diastéréofaciale par réduction d'un substrat chiral. L'hydrogénation de pyruvamide par le palladium sur charbon est ainsi effectuée avec une diastéréosélectivité énantiotopique (de) atteignant 96%¹⁸⁰⁾ :



Le nickel de Raney modifié par l'acide tartrique-(*R,R*) et un sel inorganique réduit asymétriquement une famille de β -cétoesters¹⁸¹ :



Remarque : Parmi les procédés précédents, seule la catalyse par le nickel de Raney implique l'utilisation de l'agent inducteur d'asymétrie en quantité non stoechiométrique.

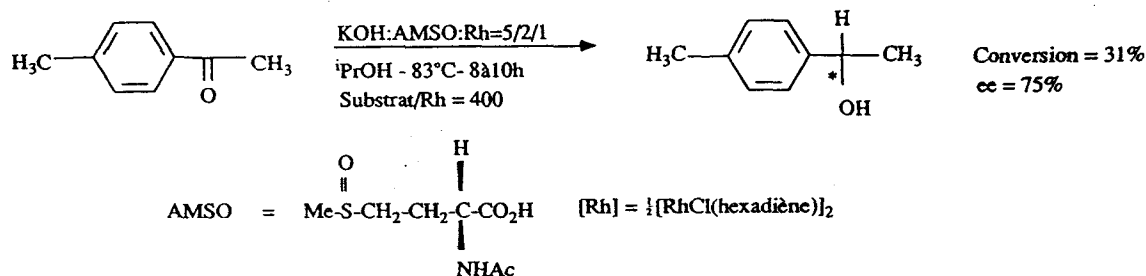
En contre partie, la réduction des dérivés carbonyles s'effectue dans des conditions sévères de pression et de température avec un rapport catalytique faible (substrat:acide tartrique:Ni=3-7/0,5/1).

1.4 - Catalyses de réduction en phase homogène

L'utilisation des complexes des métaux de transition offre plusieurs alternatives permettant d'effectuer la réduction des cétones prochirales.

La réaction d'hydrosilylation décrite dans le chapitre précédent utilise un hydrosilane comme agent réducteur.

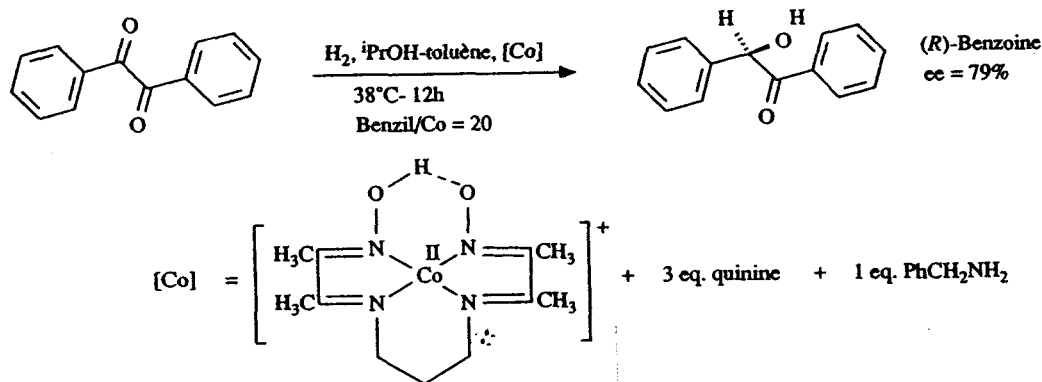
Lorsque cet agent réducteur est un alcool, la réaction de transfert d'hydrogène attenante ne conduit généralement pas à des énantiosélectivités élevées. Il a été récemment décrit l'obtention d'*ee*^s atteignant 75 % avec le complexe «Rh(AMSO)»¹⁸² :



La réaction d'hydrogénation représente la voie la plus intéressante : l'utilisation de l'hydrogène moléculaire comme réducteur est économique comparativement au prix de revient des hydrosilanes ; des activités élevées sont réalisées dans des conditions douces, à l'inverse de la réaction de transfert d'hydrogène.

Les catalyseurs démontrant une énantiosélectivité appréciable sont invariablement préparés à partir de phosphines chirales.¹³⁾

La seule exception à cette règle implique l'utilisation de composés de coordination du cobalt, grâce auxquels le benzil a été réduit avec une sélectivité atteignant 79%¹⁸³ :



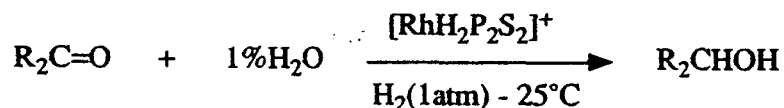
Parmi les divers complexes métal-n(phosphine), les composés rhodiés se sont avérés les plus performants, tant au niveau de l'activité que de la sélectivité. Les résultats correspondants sont repris dans l'étude bibliographique ci-dessous.

II RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

2.1 - Catalyse par les complexes à base de rhodium

L'obtention de résultats prometteurs réalisés dans les réactions d'hydrogénation asymétrique des oléfines prochirales vers la fin des années 1960, a justifié le développement de recherches similaires appliquées à d'autres substrats.

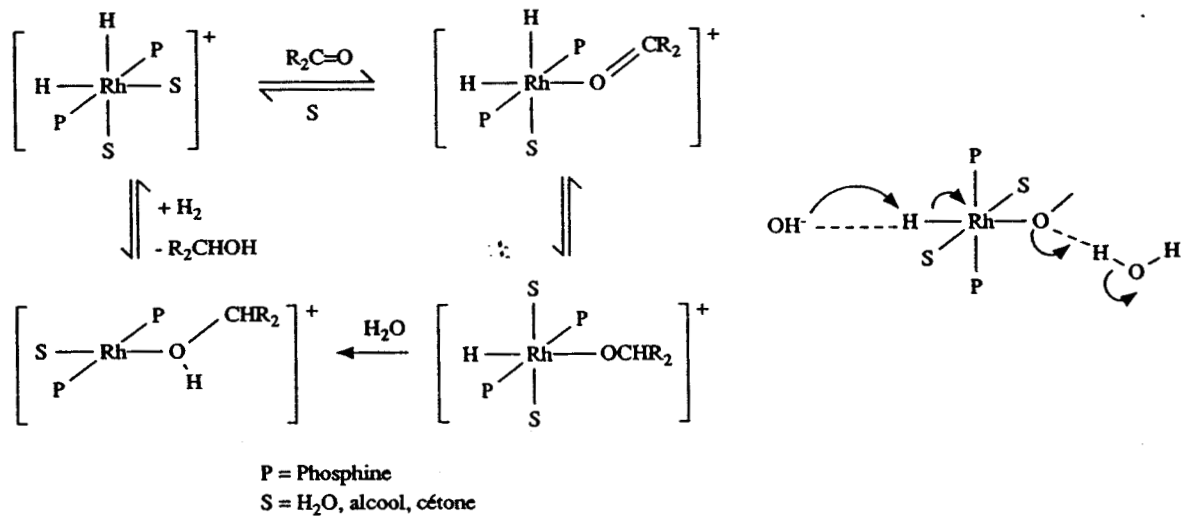
La première réduction catalytique de cétones fut effectuée par Schrock et Osborn en 1970.¹⁸⁴⁾ A l'aide d'un catalyseur rhodié ionique coordonné par des phosphines basiques (PPh_2Me , PPhMe_2 , PMe_3) du type $[\text{RhH}_2(\text{P})_2\text{S}_2]^+$, diverses cétones ont été réduites dans des conditions douces (1atm H_2 , 25°C) en présence de traces d'un solvant protique :



Cette étude a mis en évidence l'inactivité des complexes covalents de nature similaire et des complexes ioniques coordonnés par PPh_3 . Un cycle catalytique a été proposé (Schéma 1), faisant intervenir une coordination σ de la cétone, et une catalyse acido-basique de l'élimination réductrice du produit.

Celle-ci est effectuée par l'entité protique, nécessaire à l'activation de la réaction.

SCHEMA 1 : Catalyse par Rh-monophosphines

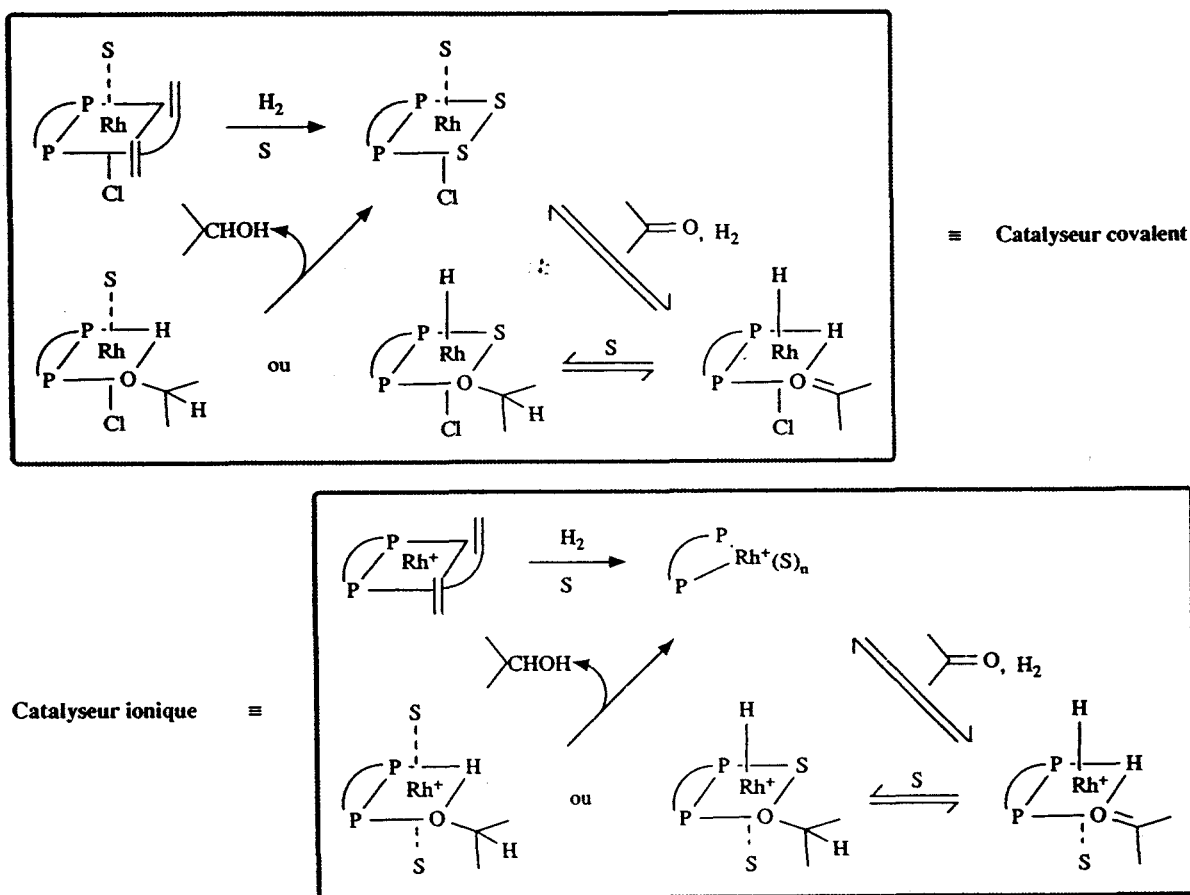


Fujitsu a démontré que l'étape lente de cette réaction correspond à la coordination de la cétone sur le catalyseur.¹⁸⁵⁾

Ultérieurement au report initial décrit ci-dessus, les réactions de réduction de cétones ont été effectuées à l'aide de phosphines mono ou bidentées. Le mécanisme n'est pas le même dans les deux cas puisque Ojima a démontré l'absence d'incrément cinétique par addition de 1% d'eau dans la solution catalytique, lors de l'utilisation de ligands diphosphines.^{186,187)}

Des schémas catalytiques relatifs aux complexes neutres et ioniques ont été proposés¹⁸⁷⁾ qui tiennent compte de la cis-chélation opérée par ces coordinats. Les intermédiaires réactionnels obtenus à partir de l'entité covalente présentent un positionnement apical du ligand chlore :

SCHEMA 2 : Catalyse par Rh-diphosphine



Les cycles catalytiques précédents sont peu détaillés. En fait, la plupart des recherches ont été basées sur la caractérisation des propriétés chirotopiques des catalyseurs et des ligands.

Les résultats théoriques sont presque tous issus de conclusions expérimentales. Ceci peut être interprété par les sélectivités généralement moins élevées que celles réalisées lors de l'hydrogénation des oléfines prochirales, et la nécessité de durcir les conditions de réaction, afin d'atteindre des activités élevées.

Une étude de ces réactions peut être effectuée en commentant les résultats de la littérature.

Hydrogénations sous pression atmosphérique

Les résultats consignés dans le Tableau 1 montrent que les efforts développés pour réaliser la réduction asymétrique des cétones sous pression atmosphérique d'hydrogène, se sont avérés peu concluants, tant au niveau de l'activité que de la sélectivité des catalyseurs rhodiés.

TABLEAU 1

Hydrogénation de l'acétophénone par des catalyseurs rhodiés à $pH_2 = 1 \text{ atm}$

Entrée	Ligand ^a (additifs)	P:Rh	Solvant/ Temp.	mol/mol/ ^b temps	ee% (conf.)
1	(R)-PBzPrPh ⁺⁴⁶⁾	2	EtOH 20°C	20-40/24-80h	8,6(R) ¹⁸⁸⁾
2	(+)-PBzPrPh ^{N46)}	5	MeOH 50°C	(conv.4%/100h) ^{c)}	44,2(S) ¹⁸⁹⁾
3	(R)-PEtMePh ⁺⁴⁶⁾	2	THF,2%H ₂ O 50°C	50/3jours	0,24(R) ¹⁹⁰⁾
4	(S)-PBzMePh ^{N46)}	2	Bz:MeOH=1/6 30°C	120/6h	27,2(S) ¹⁹¹⁾
5	(S)-PBzMePh ^{N46)}	3	MeOH 50°C	(76%/2h) ^{c)}	37(S) ¹⁹²⁾
6	(S)-PBzMePh ^{N46)} + 5KOH/Rh	3	MeOH 50°C	(13%/18h) ^{c)}	11(R) ¹⁹²⁾
7	(+)-DIOP ^{N42,43)}	3	MeOH 50°C	(39%/100h) ^{c)}	51(R) ¹⁹³⁾
8	(+)-DIOP ^{N42,43)}	2	Bz:MeOH=1/6 30°C	20/173h	51,4(R) ¹⁹¹⁾
9	(-)-DIOP ^{+42,43)}	2	MeOH 50°C	- ^{d)}	8,1(R) ¹⁹⁴⁾
10	FEA ^{N e)} +2Et ₃ N/Rh	3	Bz:H ₂ O=4/1 50°C	- ^{d)}	22(R) ¹⁹⁵⁾

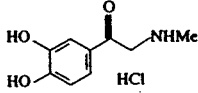
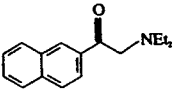
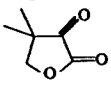
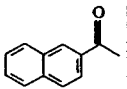
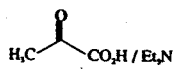


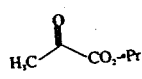
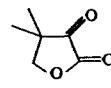
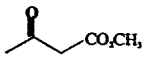
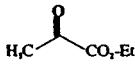
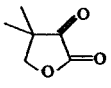
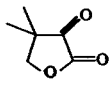




a) Les sigles ⁺ et ^N se réfèrent à des complexes ioniques et neutres respectivement. b) Moles de substrat transformées par mole de catalyseur et par le temps. c) Rapport catalytique substrat:rhodium non rapporté. d) Conversion non rapportée. e) FEA = Ph₂PCH₂C(O)NH^{1,2}CHR₂.

Réductions sous pression d'hydrogène

Des résultats plus intéressants ont été obtenus lors d'expérimentations sous pression d'hydrogène. Le Tableau 2 rassemble les meilleures sélectivités réalisées en fonction du substrat et du ligand (P:Rh=2), et ceci dans des conditions très variables.

TABLEAU 2

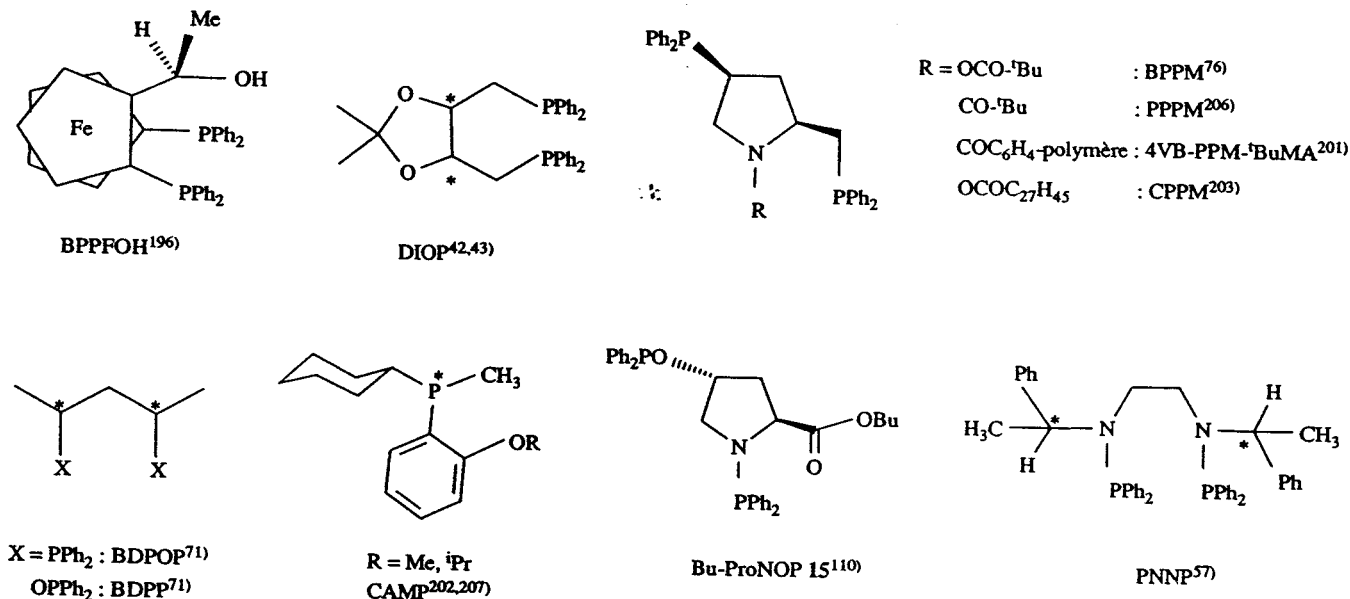
Hydrogénations de cétones par des catalyseurs rhodiés sous pression

Entrée	Ligand ^a (additifs)	Substrat	PH ₂ Temp.	Solvant	mol/mol/ ^b temps	ee% (conf.)
11	BPPFOH ⁺ + 2Et ₃ N		50bar 20°C	MeOH, 2%H ₂ O	100 2-4jours	95(R) ¹⁹⁶
12	DIOP ^N		50bar 70°C	Bz	186 20h	95(+) ¹⁹⁷
13	BPPM ^N		50bar 30°C	Bz	100 48h	86,7(-) ¹⁹⁸
14	DIOP ^N + 5Et ₃ N		70bar 50°C	Bz	200 4h	84 ¹⁹⁹
15	BPPFOH ⁺		50bar 20°C	MeOH	200-400 16h	83(R) ²⁰⁰
16	BDPP ^N + 5Et ₃ N		70bar 50°C	MeOH	72 24h	82(S) ⁷¹
17	DIOP ^N + 2Et ₃ N		70bar 50°C	Bz	128 6h	80 ¹⁹⁹
18	BPPM ^N		20bar 20°C	BzouTHF	~200 24h	75,8(R) ¹⁸⁶
19	4VB-PPM- tBuMA ^N		50bar 50°C	Bz	100 45h	75,7(R) ²⁰¹
20	CAMP ^N (ⁱ Pr)		70bar 25°C	EtOH, 0,1%H ₂ O	1397 48h	71 ²⁰²
21	CPPM ^N		20bar 20°C	C ₆ H ₁₂	200 45h	67,3(R) ²⁰³
22	PPPM ^N		50bar 50°C	Bz	100 45h	59,2(R) ²⁰⁴
23	Bu-ProNOP		40bar 30°C	Bz	400 20h	53(R) ¹¹⁰
24	BDPOP ^N + 2Et ₃ N		70bar 50°C	Bz:MeOH= 1/1	46 24h	50(S) ⁷¹
25	BPPFOH ⁺		50bar 0°C	MeOH	192 8h	43(R) ²⁰⁰
26	CAMP ^N		12bar 85°C	ⁱ PrCO ₂ H	421 25h	32 ²⁰²
27	PNNP ⁺		12bar 20°C	MeOH:Bz= 7/2	144 36h	16,7(R) ²⁰⁵

a) P:Rh=2 ; les sigles ⁺ et ^N se réfèrent à des complexes ioniques et neutres respectivement. b) Moles de substrat transformées

par mole de catalyseur et par le temps.

Les ligands considérés dans le Tableau 2 sont représentés ci-dessous :



Dans les commentaires qui suivent, le rappel des entrées des Tableaux 1 et 2 se fait entre crochets : [n°].

Influence des paramètres chimiques

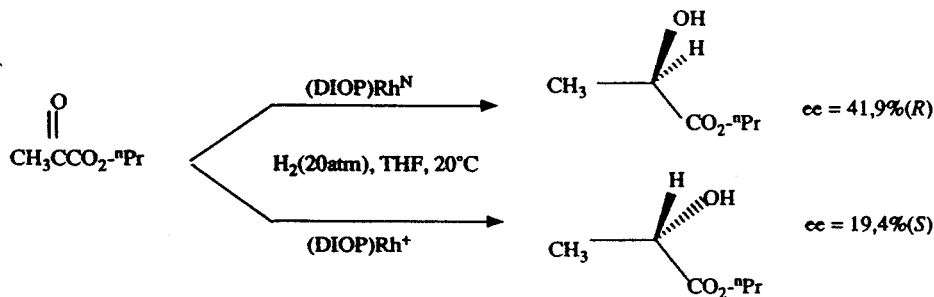
- La phosphine chirale -

Par analogie avec la réaction de réduction catalytique des oléfines (Chapitre I), les complexes rhodiés coordonnés par des diphosphines conduisent aux sélectivités les plus élevées. Il est à noter que les ligands AMPP font déjà partie des structures permettant d'atteindre des taux de transformation catalytique élevés dans des conditions modérées [21].

- Le complexe rhodié -

Des différences de comportement ont été remarquées entre des entités rhodiés ioniques ou covalentes. Ces dernières sont généralement plus sélectives^{187,193,201} mais par contre moins actives.^{187,193,200} (Ces phénomènes peuvent être relevés par comparaison des entrées [1/2], et [7/9]).

Une inversion de la configuration du produit de réaction a été remarquée lors de la réduction de plusieurs cétones par des catalyseurs dérivés de la DIOP^{187,193} et de la BPPM,¹⁸⁷ ainsi que l'indique l'exemple suivant :



Une inversion similaire et une énantiosélectivité supérieure en faveur du complexe neutre ont également été observées par Marko, lors de la réduction de la benzylimine de l'acétophénone $\text{PhMeC=NCH}_2\text{Ph}$.¹⁷⁰

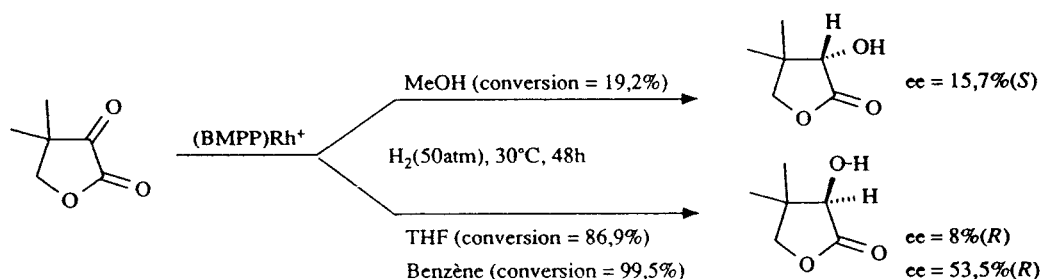
Ces effets ont été reliés à la structure des cétones et imines simples qui opèrent une monocoordination laissant une vacance libre dans les intermédiaires réactionnels du cycle catalytique. Le site de coordination résiduel est occupé par le solvant dans un complexe ionique, et par l'halogène dans une entité covalente.

L'activité plus élevée des complexes cationiques a été interprétée par Tani,²⁰⁸⁾ par la coordination plus favorable d'une cétone sur un centre Rh^+ par rapport à Rh^N .

- Le solvant de réaction -

Le solvant utilisé peut avoir une influence notable sur le cours de la réaction. Une amélioration de la sélectivité et de l'activité est corrélée à l'utilisation de solvants peu polaires, lors de l'hydrogénation de cétones par des complexes neutres et ioniques de la DIOP et de la BPPM.^{187,199,201)}

Une inversion remarquable de la configuration a notamment été observée par Ojima:¹⁸⁷⁾



Des variations ont d'autre part été enregistrées dans une série homologue (MeOH, EtOH, i PrOH) par Scorrano.¹⁹³⁾

Ces différentes observations mettent en évidence l'influence du solvant, probablement par coordination, durant l'étape sélective du cycle catalytique.

- Influence d'additifs -

Il a déjà été rappelé l'influence d'un ajout d'eau aux solutions catalytiques lors de la réduction des cétones.

L'addition de Et_3N a permis d'accroître l'activité et de modifier la sélectivité des catalyseurs «Rh-phosphines».

Le complexe de Wilkinson est inutilisable pour la réduction des cétones, même dans des conditions relativement sévères de pression et de température (H_2 :70bar;50°C).²⁰⁹⁾ Par contre, en présence de Et_3N , même PPh_3 conduit à des catalyseurs rhodiés actifs dans ces conditions.^{209,210)}

La dualité des effets apparaissant lors de l'utilisation de phosphines chirales aussi bien mono que bidentées, a été mise en évidence par Marko.²⁰⁹⁾

Une influence très nette du rapport molaire $Et_3N:Rh$ sur le rendement optique et la configuration du produit a été relevée lors de la réduction de $PhCOCH_3$ (H_2 :70bar;50°C) par un système $[Rh(NBD)Cl]_2 + 4 (-)DIOP$.

Les mesures effectuées après 6 heures de réaction sont consignées dans le Tableau 3.

TABLEAU 3

Influence du rapport $\text{Et}_3\text{N}:\text{Rh}$ sur l'activité et la sélectivité de « $\text{Rh}(\text{DIOP})_2$ »

$\text{Et}_3\text{N}:\text{Rh}$	Conversion (%)	ee (%)	Configuration
0	6,0	38	S(-)
0,2	11	27	S(-)
0,3	12	19	S(-)
0,4	12	~0	-
0,5	14	53	R(+)
1,0	51	43	R(+)
5,0	99	11	R(+)

Comme on peut le constater, tandis que la sélectivité atteint un maximum pour un rapport N:Rh compris entre 0,5 et 1, la conversion ne cesse d'augmenter avec l'accroissement de ce rapport.

Une optimisation des conditions réactionnelles a permis d'effectuer des hydrogénations très sélectives de cétones simples en présence de Et_3N ajoutée [14,16,17,24].^{71,199)}

L'introduction d'une base dans le milieu réactionnel est inhérente aux substrats de la famille des α -aminocétones qui sont réduits en alcools de puretés optiques atteignant 95% [12].¹⁹⁷⁾

Dans ce cas, un effet synergétique sur la sélectivité du catalyseur a été suggéré provenir de la double coordination du substrat par ses atomes d'azote et d'oxygène, conduisant à des complexes intermédiaires de structure plus rigide.

Ces résultats ont été interprétés par la formation d'espèces catalytiques différentes en présence ou en l'absence de Et_3N . Notamment, une entité Rh(I) monohydrido est formée à partir d'un précurseur covalent par élimination de HCl.^{192,195)}



L'espèce « HRhP » coordonnée par trois phosphines ($\text{P}:\text{Rh}=3$) est supposée être la véritable entité catalytique.¹⁹²⁾

L'énantiosélectivité différente des formes hydrido Rh(I) et Rh(III) a été interprétée par de profonds changements mécanistiques provenant essentiellement d'un mode de coordination variable de la cétone.

- La cétone prochirale -

En ce qui concerne le mode de coordination de la cétone sur le catalyseur rhodié, il faut tout d'abord noter que la forme énol du substrat n'intervient pas.

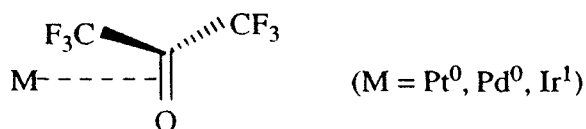
En effet, Schrock et Osborn ont démontré que la réduction de l'acétone par le deutérium catalysée par $[\text{RhH}_2(\text{P})_2\text{S}_2]^+$ conduit à l'isopropanol marqué au niveau du carbone- α , aucune incorporation n'apparaissant sur le carbone- β .¹⁸⁴⁾ Ceci a été confirmé par la réduction dans des conditions similaires de la tétraméthylcyclobutane-1,3-dione, qui ne possède pas de forme énolique.

De même, lorsque le catalyseur est formé à partir d'une diphosphine, le substrat dihydro-4,4-diméthyl-2,3-furanedione dépourvu de forme énolique est aisément réduit [13,19,22,23].

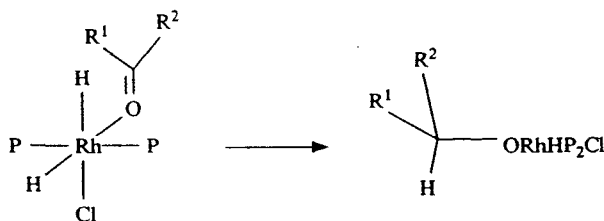
Les représentations mécanistiques des Schémas 1 et 2 considèrent communément une coordination σ de la cétone par un doublet libre de l'oxygène du carbonyle.

Ce mode d'association est évidemment le plus répandu en chimie organométallique et de coordination,

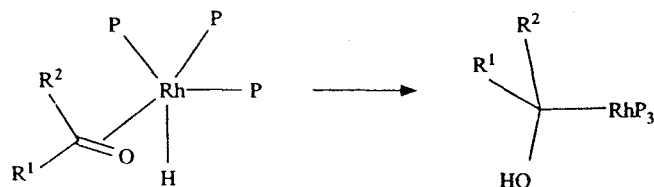
bien que l'existence d'une coordination η^2 stable par l'orbitale moléculaire π du groupe carbonyle apparaît lorsque la cétone possède un substituant fortement électronégatif, et simultanément, le centre métallique est électroniquement riche²¹¹⁾ :



Un concept similaire (HSAB) a été utilisé par Marko pour interpréter les variations de sélectivités observées en présence ou en l'absence de Et₃N, ajoutée aux solutions catalytiques.¹⁹²⁾ Notamment, Rh(III) est considéré comme un acide de Lewis *dur* et doit coordiner la cétone par l'atome d'oxygène. Après le premier transfert d'hydrogène, un complexe σ avec une liaison O-Rh est formé:



Par contre, une entité de type hydrido Rh(I), (générée en présence de base), et se comportant comme un acide de Lewis *mou*, aura tendance à coordiner la cétone comme une oléfine, en tant que ligand π . Dans ce cas, un complexe σ avec une liaison C-Rh est formé après transfert de l'hydruide:



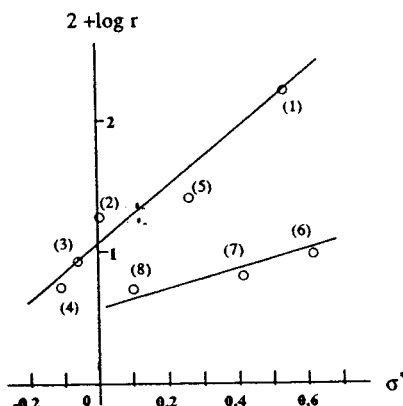
Outre ces considérations, Ojima a remarqué que les composés carbonylés sont beaucoup plus faiblement coordinants que les substrats oléfiniques bidentés.¹⁸⁷⁾

En effet, la formation de l'adduit $[(\text{BPPM})\text{Rh}(\text{CH}_3\text{COCO}_2^{-n}\text{Pr})]^+ \text{ClO}_4^-$ n'a pas pu être détectée dans le spectre de RMN du ³¹P du mélange de $[(\text{BPPM})\text{Rh}(\text{CD}_3\text{OD})_n]^+ \text{ClO}_4^-$ et pyruvate de n-propyle en large excès dans CD₃OD.

Par contre, l'adduit correspondant $[(\text{BPPM})\text{Rh}\{\text{CH}_2=\text{C}(\text{CO}_2\text{H})(\text{NHAc})\}]^+ \text{ClO}_4^-$ se forme rapidement.

Par une étude comparative de la réaction d'hydrogénation catalysée par $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{PEt}_3)_2]^+ \text{ClO}_4^-$, Fujitsu a démontré la réactivité supérieure des oléfines par rapport aux cétones.¹⁸⁵⁾ En contre partie, une activation de la réaction de réduction de diverses méthylcétones peut être linéairement reliée à l'électronégativité (σ^*) croissante du second substituant de la cétone (Schéma 3).

SCHEMA 3 : Réactivité de méthyl cétones.



(1) $\text{MeOCH}_2\text{COMe}$; (2) Me_2CO ; (3) EtCOMe ; (4) ${}^n\text{PrCOMe}$; (5) PhCH_2COMe ; (6) PhCOMe ; (7) Ph_2CHCOMe ; (8) $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{COMe}$.

L'appauvrissement électronique induit par les substituants attracteurs augmentant la polarisation du groupe carbonyle, il a été suggéré une amélioration du pouvoir coordinant de la cétone et une susceptibilité plus élevée par rapport à l'attaque de l'hydrure sur l'atome de carbone du carbonyle.

On peut effectivement remarquer que les esters pyruviques ont été réduits sous pression modérée d' H_2 en l'absence d'activation thermique [18,21].^{186,203)}

2.2 - Amélioration des systèmes catalytiques précédents, utilisation de diphosphines alkylées chirales

Les systèmes catalytiques précédents, s'ils permettent parfois la synthèse d'alcools de puretés optiques intéressantes, ne conduisent pas à des taux de transformation catalytique élevés, même dans des conditions expérimentales relativement sévères de pression et de température.

Activité des catalyseurs rhodiés formés à partir de phosphines basiques

Le travail initial de Schrock et Osborn¹⁸⁴⁾ démontrait déjà la nécessité d'utiliser des monophosphines présentant une basicité accrue par rapport à PPh_3 , telles que PPh_2Me , PPhMe_2 ou PMe_3 , lors de la réduction de cétones par des systèmes $[\text{RhH}_2(\text{P})_2\text{S}_2]^+ - \text{H}_2\text{O}$.

Ce résultat fut appliqué par Solodar²⁰²⁾ qui atteignit des nombres de rotation proches de 1500, lors de l'hydrogénation sous pression de divers dérivés carbonyles activée thermiquement, par utilisation des ligands PPhEt_2 , PBu_3 et CAMP [20,26].

Fujitsu a remarqué, quant-à-lui, lors de la réduction de cétones simples (Me_2CO , MeCOPh , MeCOCH_2Ph) dans le diglyme aqueux et dans des conditions douces, par des catalyseurs rhodiés ioniques, une activité décroissante dans le sens $(\text{PEt}_3)_2 > (\text{PMe}_3)_3 > > (\text{PPh}_3)_2 \sim \text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PPh}_2 = 0$.

La même comparaison peut être effectuée entre le système $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3 - \text{Et}_3\text{N}$ de Marko^{209,210)} (formellement équivalent à $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_3$)¹⁹²⁾ actif dans des conditions sévères en milieu anhydre (H_2 :70bar;50°C), et les catalyseurs employés par Tani,²¹²⁾ $\text{RhH}(\text{PrP})_3$ et $[\text{RhH}(\text{PCy}_3)_2]_2\mu\text{N}_2$ (équivalent à $\text{RhH}(\text{PCy}_3)_2$), réduisant diverses cétones dans des conditions douces (H_2 :1atm;20°C).

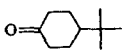
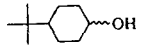
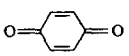
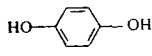
La réalisation la plus remarquable concerne les systèmes d'hydrogénation classiques

$[\text{Rh}(\text{P})_2(\text{NBD})]^+ \text{ClO}_4^-$, lorsqu'ils sont utilisés en milieu anhydre, sur la base des résultats de Tani²¹² (Tableau 4).

Les ligands $(^i\text{Pr})_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{P}(^i\text{Pr})_2$ conduisent à une activité particulièrement élevée. La différence observée par rapport à $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{PPh}_2$ démontre l'importance des effets électroniques au niveau du phosphore. L'inefficacité du catalyseur formé à partir de la monophosphine $^i\text{Pr}_3\text{P}$ caractérise l'influence favorable de la nature cis-chélatante du coordinat phosphoré.

TABLEAU 4

Réduction de dérivés carbonylés par des catalyseurs $[\text{Rh}(\text{P}-\text{P})(\text{diène})]^+ \text{ClO}_4^-$ ^a

Ligand P—P	Substrat	Produit	$t^{1/2}$ (mn)
$2\text{P}(^i\text{Pr})_3$	 ^b		24h/1%
$(^i\text{Pr})_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{P}(^i\text{Pr})_2$	- ^b	-	7
$(^i\text{Pr})_2\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{P}(^i\text{Pr})_2$	- ^b	-	2,7
$\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{PPh}_2$	- ^b	-	14h/38%
$(^i\text{Pr})_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{P}(^i\text{Pr})_2$	PhCOCOPh^c	$\text{PhCH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$	7(15)
$(^i\text{Pr})_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{P}(^i\text{Pr})_2$	MeCOEt^c	$\text{MeCH}(\text{OH})\text{Et}$	70
$(^i\text{Pr})_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{P}(^i\text{Pr})_2$	MeCOPh^c	$\text{MeCH}(\text{OH})\text{Ph}$	81
$(^i\text{Pr})_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{P}(^i\text{Pr})_2$	PhCOPh^c	$\text{PhCH}(\text{OH})\text{Ph}$	25h/70%
$(^i\text{Pr})_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{P}(^i\text{Pr})_2$	 ^c		6
$(^i\text{Pr})_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{P}(^i\text{Pr})_2$	PhCHO^b	PhCH_2OH	5,5

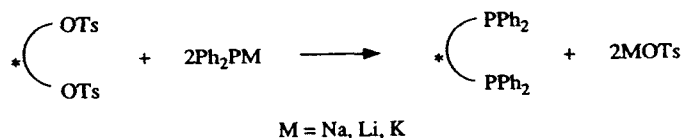
a) MeOH abs, 25°C, 1atmH₂. b) S/Rh=200. c) S/Rh=120.

L'activation de la réaction d'hydrogénation des cétones par des catalyseurs rhodiés dans des conditions douces, repose donc sur l'utilisation de diphosphines cis-chélatantes peralkylées au niveau des atomes de phosphore.

La synthèse de coordinats chiraux de ce type a été envisagée, dans le but d'effectuer des réductions énantiosélectives de cétones.

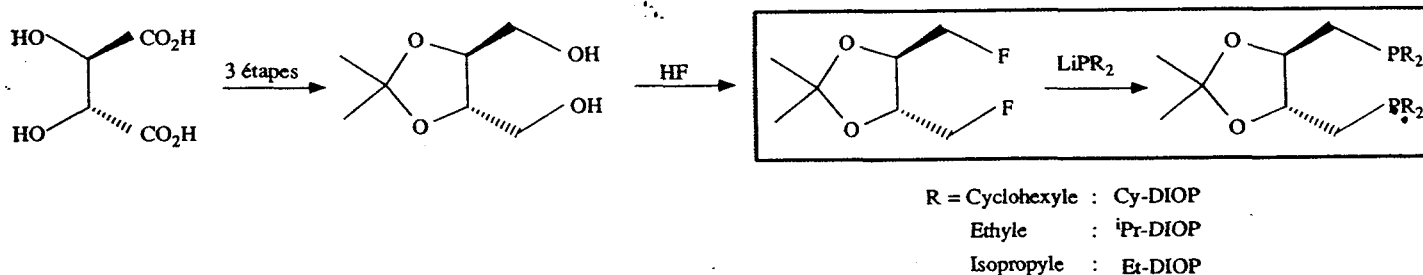
Synthèses de diphosphines chirales peralkylées

La première approche envisagée a consisté en une adaptation de la méthode généralement utilisée pour la synthèse des diphosphines classiques à partir d'un ditosylate et d'un diphénylphosphidure alcalin (Chapitre I) :



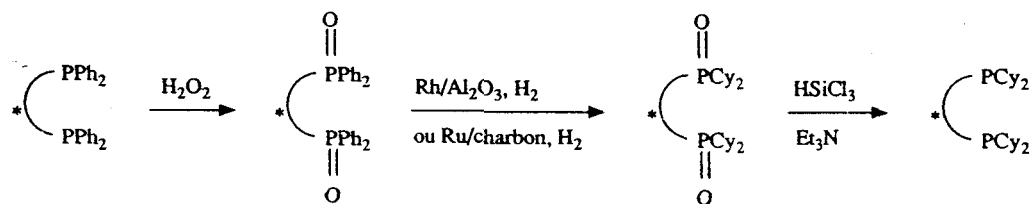
Lorsque les substituants du phosphore sont des groupes alkyles, la condensation à partir d'un ditosylate est totalement inopérante. Le recours à des halogénures a été envisagé, et conduit à des rendements chimiques satisfaisants uniquement dans le cas des dérivés fluorés.

Tani a synthétisé diverses alkyl-DIOP par cette méthode^{213,214,215} :



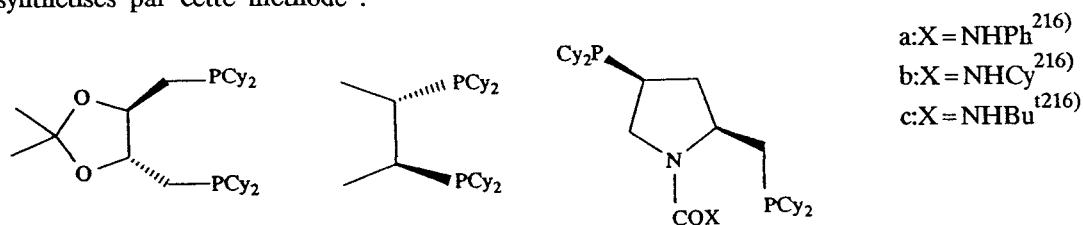
Une méthode plus générale a été développée parallèlement par Yamamoto¹⁷¹⁾ et Tani,²¹⁶⁾ permettant de transformer les «phényl»diphosphines classiques (disponibles dans le commerce), en leurs analogues «cyclohexyl». L'hydrogénation des noyaux phényles substituant les atomes de phosphore ne peut être effectuée directement et nécessite l'oxydation des phosphines en leurs oxydes.

La synthèse comprend globalement trois étapes puisqu'une réduction ultérieure est nécessaire afin de générer la bis-(dicyclohexyl)-diphosphine :



Ce schéma synthétique ne permet pas l'obtention de coordinats dont les groupes alkyles substituant le phosphore diffèrent du radical cyclohexyle.

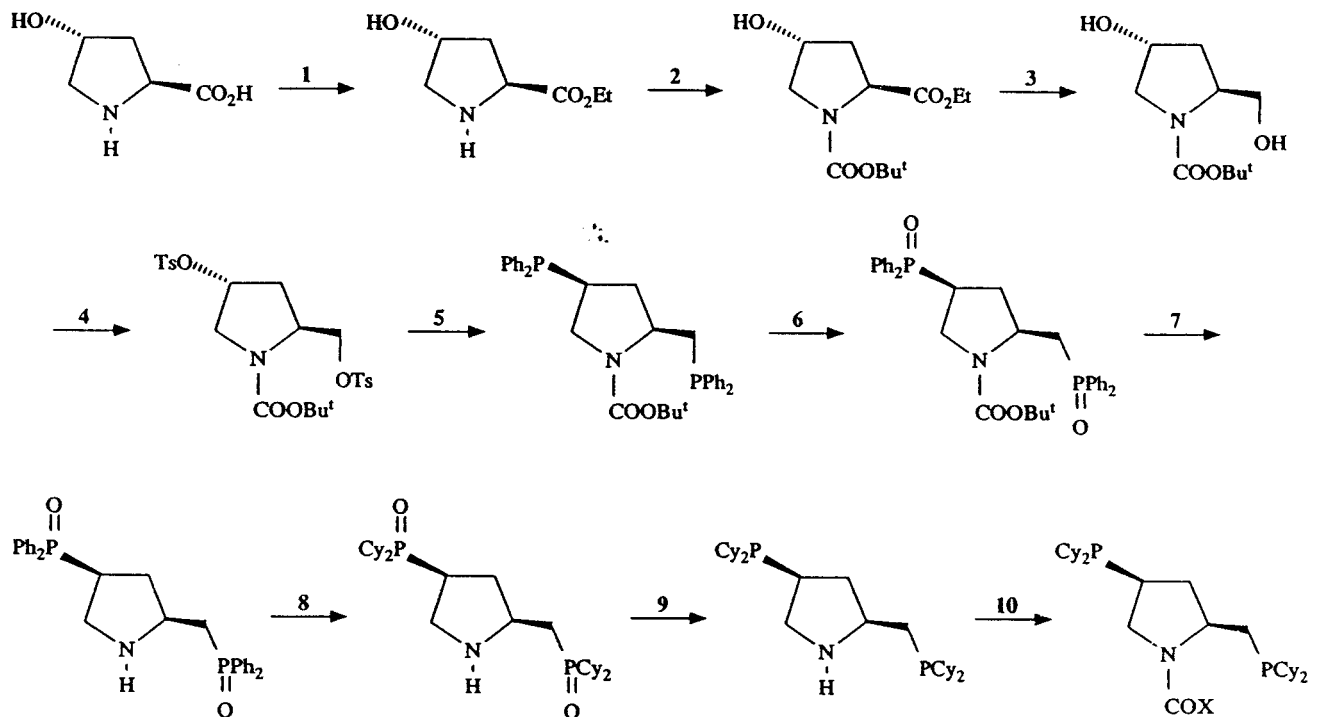
Les ligands Cy-DIOP,¹⁷¹⁾ Cy-CHIRAPHOS,¹⁷¹⁾ et les diphosphines dérivées de l'hydroxyproline^{216,217)} ont été synthétisés par cette méthode :



(-)-(R)-Cy-DIOP¹⁷¹⁾ (+)-(S,S)-Cy-CHIRAPHOS¹⁷¹⁾ Cy-«PPM»a-c et BCCP:X=OBu²¹⁷⁾

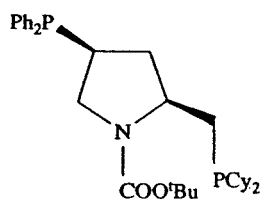
L'obtention de ces coordinats est avant tout fastidieuse (Schéma 4), et peut en limiter leurs applications pratiques en synthèse asymétrique.

SCHÉMA 4 : Synthèse des coordinats dérivés de l'hydroxyproline^{216,217)}



Très récemment, des diphosphines mixtes ont été préparées par Achiwa^{217,218,219,220)} à partir de l'hydroxyproline. L'utilisation intensive de groupes protecteurs rend les synthèses délicates et fastidieuses (13 à 15 étapes) :

	R = Métyl (Ms) :	MSCPM ²¹⁸⁾	13 étapes
	R = COOBu ^t :	BCPM ^{217,218,219)}	15 étapes
	R = CONHPh :	PCCPM ^{218,219)}	15 étapes
	R = COCH ₃ :	ACPM ²¹⁹⁾	15 étapes
	R = COOCH ₃ :	MCPM ²¹⁹⁾	15 étapes
	R = CONHCH ₃ :	MCCPM ²²⁰⁾	15 étapes
	R = CONHBu ^t :	BCCPM ²²⁰⁾	15 étapes
	R = COOPh :	PCPM ²²⁰⁾	15 étapes
	R = COBu ^t :	PVCPM ²²⁰⁾	15 étapes



BCPP²¹⁷⁾ 14 étapes

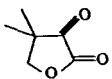
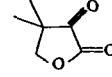



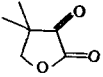
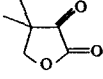

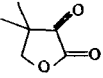


Ces différents ligands ont été utilisés dans les réactions de réduction catalytiques asymétriques de cétones prochirales.

Applications à la synthèse asymétrique

Les meilleures performances réalisées à l'aide des complexes rhodiés des ligands précédents sont

consignées dans le tableau 5 :

TABLEAU 5
Hydrogénations asymétriques catalytiques de cétones prochirales

Entrée	Ligand ^a	Substrat	PH ₂ Temp.	Solvant	mol/mol/ ^b temps	ee% (conf.)
28	BCPM ^N		50bar 50°C	THF	100 45h	92,0(R) ²²⁰
29	BCPM ^N		50bar 50°C	THF	10000 45h	90,0(R) ²¹⁷
30	MCCPM ^N		20bar 20°C	THF	1000 24h	87,0(R) ²²⁰
31	MCPM ^N		50bar 50°C	THF	1000 48h	75,0(R) ²²⁰
32	(-)-CyDIOP ^N		1bar 25°C	\	100 ^c 5mn	74,9(S) ^{d,214}
33	Cy-«PPM»(c) ^N		1bar 35°C	Bz	100 ^c 20mn	66,0(S) ²¹⁶
34	Cy-ProNOP ^N 26		1bar 20°C	Bz	400 6h	49,2(R) ¹¹⁰
35	Cy-«PPM»(c) ^N		1bar 35°C	THF	100 ^c 25mn	45,7(R) ^{d,216}
36	(-)-CyDIOP ^N		15bar 20°C	Bz:EtOH = 3/1	50 12h	45(R) ¹⁷¹
37	(+)-CyCHIRAPHOS ^N		15bar 20°C	Bz:EtOH = 3/1	50 12h	36,9(S) ^{d,171}
38	(-)- ⁱ PrDIOP ^N		1bar 25°C	THF	100 ^c 27mn	32(R) ²¹³

a) Les complexes sont préparés à partir de 0,5 [Rh(diène)Cl]₂ + 1 diphosphine. b) Moles de substrat transformées par mole de catalyseur et par le temps. c) S/Rh=200 ; valeur correspondant au temps de demi-réaction. d) La rotation maximale rapportée ²¹³ pour le(S)-(+)-PhCH(OH)CONHBz, [α]_D²⁶ = +79,9°(c 1,09;CHCl₃) est sous-évaluée. Nous avons obtenu +82,2° et corrigé les ee^s de la littérature.

Bien qu'inférieures à celles réalisées lors de la réduction d'oléfines prochirales, des sélectivités intéressantes ont néanmoins été obtenues.

Les réactions catalytiques précédentes sont effectuées à l'aide de complexes covalents et dans des solvants modérément polaires ou apolaires.

Les ligands peralkylés précédents ont été développés de manière à effectuer l'hydrogénation asymétrique des cétones dans des conditions douces, mais il n'y a guère que les études préliminaires concernant la Cy-DIOP et les Cy-«PPM» a-c qui répondent à ce critère,^{213,214,216)} ainsi que la Cy-ProNOP **26** [34].¹¹⁰⁾

En dernier lieu, le recours à des ligands mixtes a permis d'orienter les réactions et d'accroître l'énantiosélectivité des catalyseurs.^{217,218,219,220)} Bien que ces systèmes soit mis en oeuvre sous pression, Achiwa a démontré que la présence d'un seul phosphore peralkylé est suffisante pour atteindre une activité élevée²¹⁷⁾ [29].

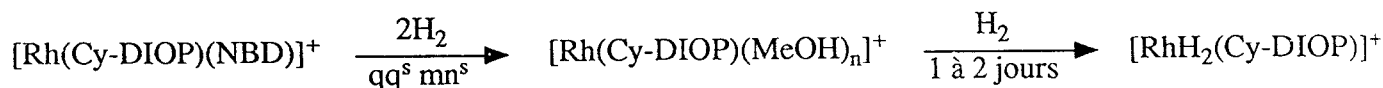
Mécanisme de la réduction effectuée par les complexes rhodiés des disphosphines peralkylées

Les études effectuées par Tani ont permis d'élaborer un schéma mécanistique relativement précis.²⁰⁸⁾

Le rapprochement de différentes observations expérimentales, d'études cinétiques, et l'analyse d'intermédiaires réactionnels ont conduit, dans le cas de la Cy-DIOP et du substrat PhCOCONHCH₂Ph, à la description du cycle catalytique représenté dans le Schéma 5.

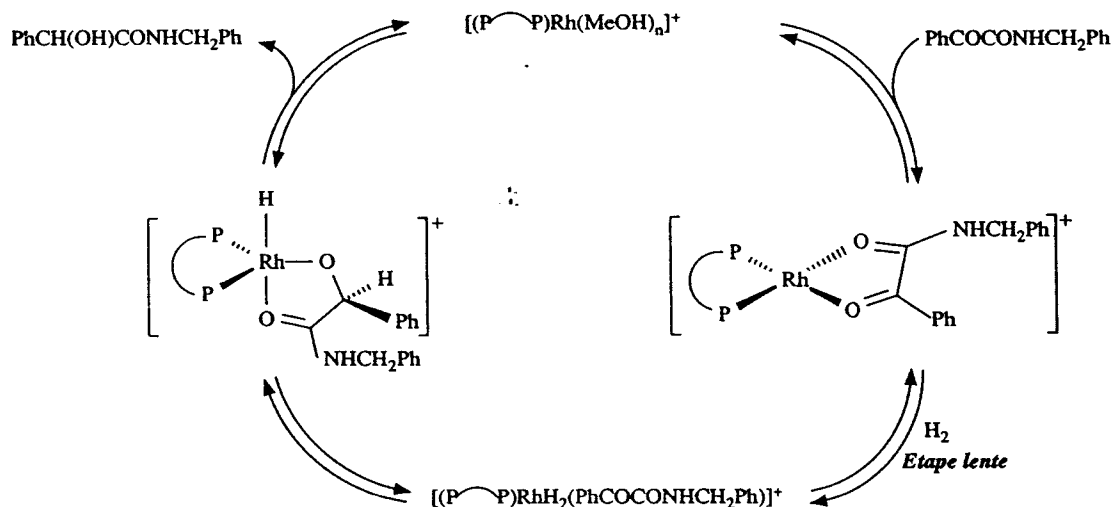
Bien qu'un catalyseur cationique soit considéré, la similarité des paramètres réactionnels thermodynamiques de la réduction catalysée par des espèces covalentes ou ioniques, laisse supposer un comportement identique de celles-ci.

L'étape initiale faisant intervenir la coordination de la cétone a été retenue, bien qu'un adduit [RhH₂(P—P)]⁺ ait été isolé. La formation de celui-ci est toutefois très lente suivant la séquence :



De plus, l'activité catalytique de cette entité est très faible.

SCHÉMA 5 : Cycle catalytique de l'hydrogénation de PhCOCONHBz,
 $P-P = \text{Cy-DIOP}$ ou $(^i\text{Pr})_2\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{P}(^i\text{Pr})_2$



En résumé, l'obtention de catalyseurs actifs dans la réaction d'hydrogénation asymétrique de cétones a nécessité la synthèse de diphosphines peralkylées. Si les sélectivités atteintes sont parfois élevées, la synthèse des ligands s'avère cependant fastidieuse. Le mécanisme réactionnel reste assez peu détaillé, alors qu'aucune information n'est connue sur le mode de transfert d'asymétrie.

III CATALYSE PAR LES COMPLEXES «Rh(alkyl-AMPP*)»

Nous avons déjà décrit (Chapitre II) la synthèse et l'utilisation en catalyse asymétrique des ligands mixtes aminophosphine-phosphinites.

La synthèse des dérivés P-alkylés correspondant est très aisément effectuée en une étape, et conduit à des coordinats analogues aux diphosphines précitées. Effectivement, une étude préliminaire a conduit à l'obtention de résultats compétitifs [34].¹¹⁰⁾

Une étude systématique a été entreprise dans le but de déterminer les conditions de réaction optimales. Sur la base de celles-ci, les différents ligands alkyl-AMPP ont ensuite été testés, et diverses cétones ont été réduites.

Hormis l'intérêt pratique des résultats obtenus, la comparaison de ceux-ci a permis l'élaboration d'hypothèses mécanistiques, confortées par diverses études physicochimiques (notamment de RMN du ^{31}P), et un cycle catalytique a été proposé.

Une proposition sur l'origine de la sélectivité est également avancée.

Remarque : Les entrées des tableaux de résultats de ce paragraphe sont repris dans le texte entre accolades : {entrée}

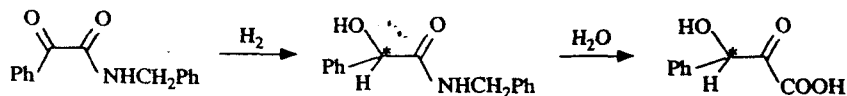
3.1 - Choix des substrats

Les complexes rhodiés des alkyl-AMPP s'avèrent peu performants lors de l'hydrogénation de

l'acétophénone PhCOCH_3 . Nous avons donc été amené à les tester sur des dérivés carbonylés activés, tels que des α -céto-esters ou -amides.

La première partie de notre étude a portée principalement sur la réduction de l'amide benzylique de l'acide benzoylformique $\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph}$, et de la dihydro-4,4-diméthyl-2,3-furanedione $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COCOO}$.

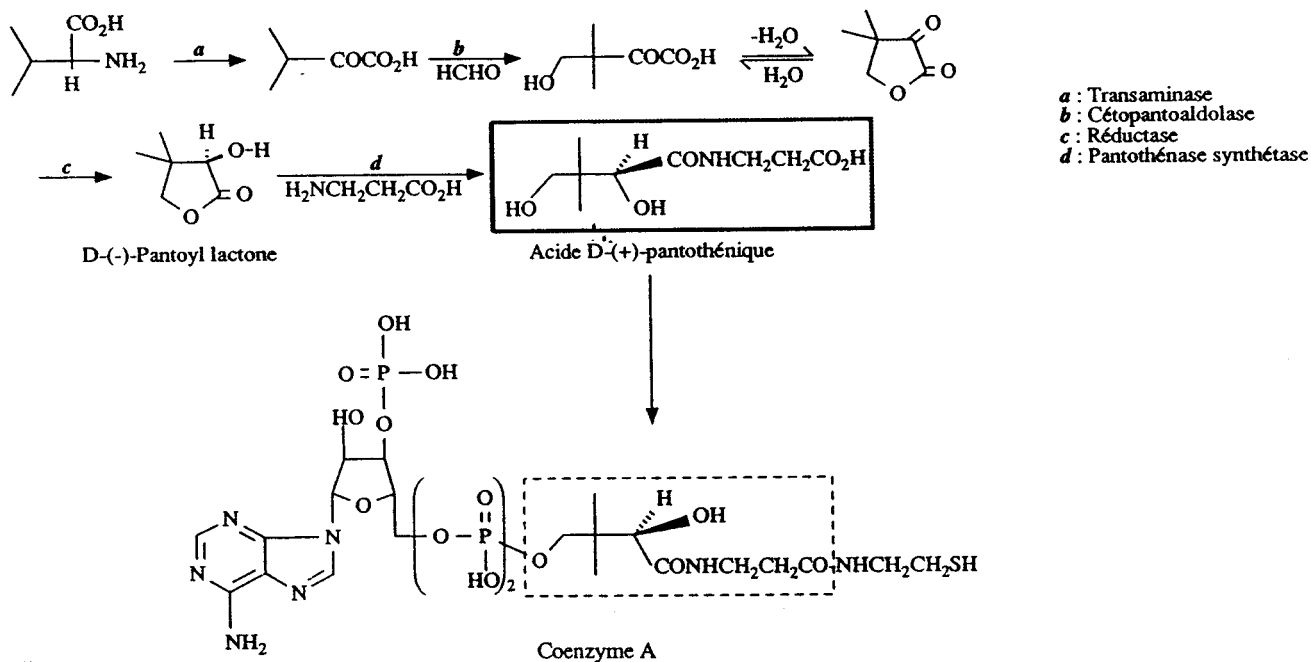
Le premier de ces substrats conduit par réduction et après hydrolyse à l'acide mandélique, composé chiral naturel très répandu :



Quant à la cétolactone, l'étape de réduction conduit à la pantoïl lactone, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH(OH)COO}$. L'isomère D-(-) est un important intermédiaire chiral intervenant dans la biosynthèse du Coenzyme A à partir de la valine (Schéma 6).²²¹⁾

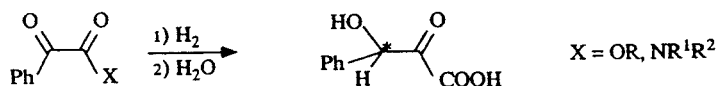
L'intérêt de notre étude se justifie dans ce cas par l'inexistence d'une voie de synthèse asymétrique biomimétique autre que l'hydrogénation catalytique permettant d'obtenir la pantoïl lactone.

SCHEMA 6 : Importance biologique de la D-(-)-pantoyl lactone

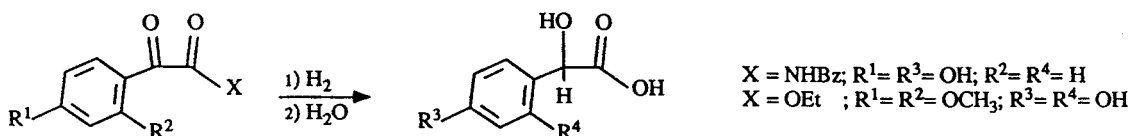


Dans le cadre de l'étude comparative, nous nous sommes intéressés aux dérivés de l'acide benzoylformique, de structure voisine de l'amide benzoylique précédente :

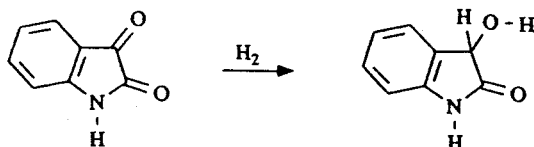
Une modification au niveau de la fonction acide carboxylique conduit à différents esters et amides également précurseurs de l'acide mandélique :



La substitution du noyau phényle permet l'obtention de composés intéressants : l'amide benzoylique de l'acide p-hydroxybenzoylformique est un précurseur potentiel de l'acide parahydroxymandélique, tandis que la réduction du diméthoxy-2,4-benzoylformiate d'éthyle conduit après hydrolyse à un nouveau composé : l'acide dihydroxy-2,4-mandélique.

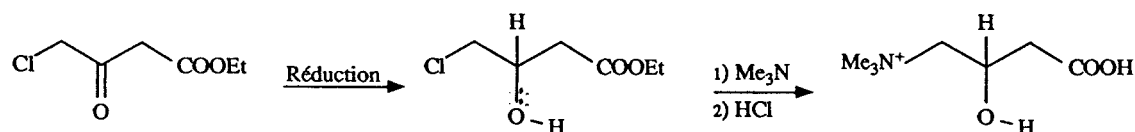


L'isatine est un analogue cyclique de la benzoylformamide, dont le produit de réduction est le dioxindole, qui n'a jamais été décrit sous forme optiquement active :

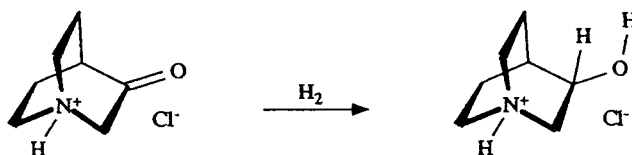


D'autres cétones activées dont le carbone du carbonyle n'est pas directement relié au groupe activant, mais en est séparé par un carbone méthylénique, ont également été considérées.

Le chloro-4-acétoacétate d'éthyle a été transformé en L-carnitine par une synthèse faisant intervenir une étape de réduction microbiologique.²²²⁾ Le rôle important de ce métabolite dans l'organisme humain est inhibé par la présence de l'isomère D.



Le chlorhydrate de quinuclidinone est hydrogéné en sel de quinuclidinol, dont un dérivé benzylique présente une activité anti-cholinergique, supérieure dans le cas de l'énantiomère R.²²³⁾



Divers autres substrats, tels que l'acide benzoylformique (PhCOCO_2H), l'acide indole-3-glyoxylique, le cyanure de benzoyle (PhCOCN), et les diéthylamino-acétone et -4-butanone ($\text{Et}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{COCH}_3$; $n=1,2$), n'ont pas pu être réduits.

3.2 - Optimisation des conditions opératoires

Influence du catalyseur

Le premier impératif consiste à déterminer les capacités relatives des complexes ionique et covalents. Dans ce but, la réduction de la N-benzylbenzoylformamide, catalysée par des entités «Rh-((S)-Cy-ProNOP)», a été effectuée dans le toluène et l'éthanol (Tableau 6).

(S)-Cy-ProNOP **26** =

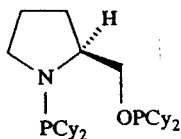


TABLEAU 6

Hydrogénation de PhCOCONHCH₂Ph catalysée par des entités «Rh{(S)-Cy-ProNOP}»^a

Entrée	Précurseur catalytique	Solvant	NR ^o (mn ⁻¹)	t _{1/2}	conversion %	ee% ^c (conf.)
39	[Rh(COD)(P—P)] ⁺ BF ₄ ⁻	EtOH	1,9	4h	100 ^c	5,5(R)
40	½[Rh(COD)Cl] ₂ + 1(P—P)	EtOH	5,5	28mn	100 ^c	64,8(S)
41	[Rh(COD)(P—P)] ⁺ BF ₄ ⁻	Tol.	0,14	\	22 ^c	\
42	[Rh(COD)(P—P)] ⁺ BF ₄ ⁻	Tol. ^b	\	\	100 ^d 3jours	3,3(S)
43	½[Rh(COD)Cl] ₂ + 1(P—P)	Tol.	5,5	19-24mn	100 ^c	74±2(S)
44	[Rh(COD)(P—P)] ⁺ BF ₄ ⁻ + LiBr	Tol.	5,5	18mn	100 ^c	69,0(S)
45	[Rh(COD)(P—P)] ⁺ BF ₄ ⁻ + LiI	Tol.	2,4	40mn	100 ^c	62,2(S)

a) Conditions : 1atm.H₂ ; 20°C ; substrat:Rh=200 ; [Rh]=2.10⁻³ mol.l⁻¹ b) Substrat:Rh=45. c) Sur la base du nombre de moles d'H₂ consommé. d) Vérifié par RMN ¹H. e) A partir de [α]_D²⁶=82,2°(c 1.09;CHCl₃) pour l'énantiomère S de PhCH(OH)CONHCH₂Ph.

Le précurseur ionique conduit à une espèce catalytique très peu sélective. Son activité est modérée dans l'éthanol et insignifiante dans le toluène (où elle est soluble dans les conditions de réaction).

Comparativement, le complexe covalent chloré présente une sélectivité élevée et une activité nettement supérieure.

L'excès énantiomérique du produit obtenu à l'aide d'une entité neutre décroît dans l'ordre Cl > Br > I, tandis que la cinétique de réaction n'est modifiée que pour le dérivé iodé.

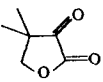
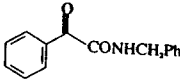
Ces observations indiquent la supériorité des complexes covalents comme cela a été relevé dans la littérature (paragraphe 2), et justifie l'utilisation systématique de l'entité covalente générée à partir de [Rh(COD)Cl]₂ et d'un ligand alkyl-AMPP.

Influence du solvant

Les résultats précédents dénotent déjà l'importance du solvant. Une étude complète visant à déterminer son influence a été effectuée. Le coordinat employé est toujours la (S)-Cy-ProNOP **26**.

TABLEAU 7

Hydrogénation dans différents solvants catalysée par le complexe $(0,5[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2 + 1(\text{S})\text{-Cy-ProNOP } \mathbf{26})$ généré *in situ*^a

Entrée	Substrat	Solvant S:Rh	NR ^o (mn ⁻¹)	t _{1/2} (mn)	ee% ^d (conf.)
46		Tol. 200	4,2	27	47,0(R)
47	-	Bz 200	\	25	49,2(R)
48	-	THF 200	\	35	46(R)
43		Tol. 200	5,5	19-24	74±2(S)
49	-	Tol. ^b 200	3,8	32	74,3(S)
50	-	Tol. 1000	2,2	52	72,9(S)
51	-	Bz 200	4,9	24	71,7(S)
52	-	CH ₂ Cl ₂ 200	7	15	69(S)
53	-	Ether 200	0,7	\	79,2(S)
54	-	Ether 400	0,6	\	78,4(S)
55	-	THF 200	1,4	\	69,2(S)
56	-	THF 400	1,4	89	70,3(S)
40	-	EtOH 200	5,5	28	64,8(S)
57	-	EtOH 400	2,8	68	63,8(S)
58	-	EtOH ^c 1000	\	\	47,2(S)

a) Conditions : 1atm.H₂ ; 20°C ; 30cc de solvant ; [Substrat]=4mol.l⁻¹ ; la conversion est toujours quantitative (sur la base du nombre de moles d'H₂ consommé). b) 15cc de toluène. c) 60bar H₂ ; 3jours. d) Se déterminent à partir des rotations maximales des énantiomères purs : $[\alpha]_D^{25} = -50,7^\circ$ (c 2,05; H₂O) pour le (R)- $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OH})\text{COO}$; $[\alpha]_D^{26} = +82,2^\circ$ (c 1,09; CHCl₃) pour le (S)-PhCH(OH)CONHCH₂Ph.

L'activité catalytique décroît suivant l'ordre CH₂Cl₂ > Tol.~EtOH~Bz > THF > Ether, qui correspond à une augmentation du pouvoir coordonnant du solvant (si l'on considère une monocoordination).

La vitesse de réduction très lente enregistrée dans l'éther pourtant moins coordonnant que le THF, est à reliée à l'insolubilité quasi-totale de PhCOCONHCH₂Ph dans l'éther, alors que ce substrat est

totalelement soluble dans le THF.

L'amplitude des variations opérées par le solvant sur la sélectivité du catalyseur restent modérées, l'excès énantiomérique du produit décroissant suivant la séquence $\text{Et}_2\text{O} > \text{Tol.} \sim \text{Bz} > \text{THF} > \text{CH}_2\text{Cl}_2 > \text{EtOH}$. Dans ce cas, il n'est pas possible de relier ces variations à une propriété particulière du solvant.

Nous avons émis l'hypothèse que la sélectivité du catalyseur peut être influencée défavorablement par l'intervention du produit de réaction dans la sphère de coordination du métal, par le biais d'une compétition avec le substrat ou la phosphine chirale.¹⁰⁷⁾

En effet, des tests préliminaires ont montré une conservation de l'ee lors de l'augmentation du rapport substrat:Rh dans le benzène, milieu dans lequel le produit de réduction $\text{PhCH(OH)CONHCH}_2\text{Ph}$ précipite rapidement après sa formation, alors qu'une forte chute était enregistrée dans l'éthanol entre les rapports 200 et 400, solvant conduisant à une phase homogène tout au long de la réaction.

L'observation d'une sélectivité supérieure réalisée dans un milieu homogène lorsque le solvant est le THF {55,56}, par rapport à un milieu hétérogène en présence de CH_2Cl_2 {52}, contredit l'affirmation précédente.

La répétition des hydrogénations menées dans l'éthanol à l'aide d'un catalyseur plus actif (le ligand ayant été purifié par élution sur colonne) démontre que la sélectivité se maintient au moins jusqu'à un rapport catalytique de 400 {40,57}, la forte chute enregistrée au-delà, lorsqu'une activation par l'application d'une forte pression d' H_2 est nécessaire, peut être reliée à la possible apparition d'une seconde espèce active et non sélective *dans ce solvant*.

Afin de confirmer définitivement l'absence d'une influence du produit de réduction, celui-ci a été introduit dans le milieu réactionnel :

TABLEAU 8

Hydrogénation de $\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph}$ dans l'éthanol catalysée par le complexe $(0,5[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2 + 1(\text{S})\text{-Cy-ProNOP } \mathbf{26})$ généré *in situ*^a

Entrée	Produit ajouté	P:Rh-S:Rh	NR ^o (mn ⁻¹)	t _{1/2}	ee% ^b (conf.)
40	\	200	5,5	28mn	64,8(S)
57	\	400	2,8	68mn	63,8(S)
59	(S)- $\text{PhCH(OH)CONHCH}_2\text{Ph}$	200-200	4,2	32mn	66,6(S) ^c
60	(R)- $\text{PhCH(OH)CONHCH}_2\text{Ph}$	200-200	3,5	35mn	64,3(S) ^c

a) Conditions : 1atm. H_2 ; 20°C ; 30cc de solvant ; [Substrat]=4mol.l⁻¹ ; la conversion est toujours quantitative (sur la base du nombre de moles d' H_2 consommé) . b) A partir de $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +82,2^\circ$ (c 1,09; CHCl_3) pour l'énantiomère S pur du produit $\text{PhCH(OH)CONHCH}_2\text{Ph}$. c) Déterminé à partir de la valeur $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ du produit de réduction, corrigé de la valeur de la rotation de l'énantiomère pur ajouté, par la formule : $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = 100 \times (2/c) \times \alpha_{\text{lu}}^{26} - [\alpha]_{\text{D}}^{26}$.

L'ajout d'un énantiomère ou de l'autre ne modifie pas la sélectivité du catalyseur (aux erreurs expérimentales près).

Parmi les différents solvants testés, un rapport avantageux entre la sélectivité et l'activité du catalyseur est observé dans le toluène, qui a été retenu pour les études ultérieures. De plus, l'excès énantiomérique n'est pas influencé par la concentration des réactifs {43,49}.


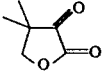

Influence de la température

L'étude de ce paramètre a été effectuée à l'aide des ligands (S)-Cy-ProNOP **26** et

(S)-Cp-ProNOP 27.

TABLEAU 9

Influence de la température lors de la réduction des cétones catalysée par le complexe $(0,5[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2 + 1\text{P}^*-\text{P})$ généré *in situ*^a.

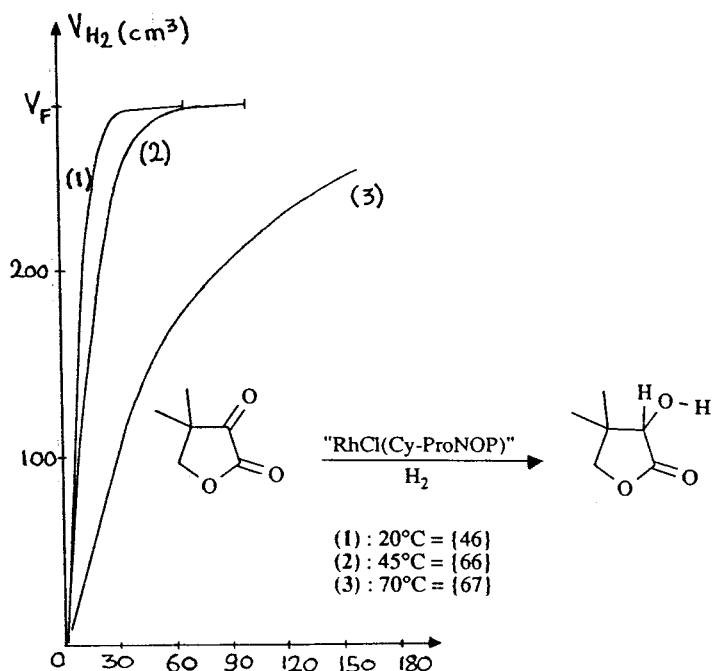
Entrée	Substrat	Ligand	Temp. (°C)	NR ^o (mn ⁻¹)	t _{1/2}	ee% ^d (conf.)
61		(S)-Cy-ProNOP 26	0	0,3	~5h	73,4(S)
43	-	-	20	5,5	19-24mn	74±2(S)
62	-	-	45	11,7	11mn	70,9(S)
63	-	-	70	5,8	22mn	65,3(S)
64	-	(S)-Cp-ProNOP 27	20	23,6	5mn	79,4(S)
65	-	-	70 ^b	43	5mn	72,2(S)
46		(S)-Cy-ProNOP 26	20	4,2	27mn	47(R)
66	-	-	45	8,3	13mn	51(R)
67	-	-	70	13,9	8mn	53(R)
68	-	-	90	9,7	10mn	51,5(R)
69		-	20	0,7	(~75% ^c 15h)	~1,3(R)
70	-	-	70	1,4	(100% ^c 15h)	4,9(S)

a) Conditions : 1atm.H₂ ; [Substrat]=4 mol.l⁻¹ (solvant=toluène) ; substrat:Rh=200 ; les conversions sont quantitatives (sur la base du nombre de moles d'H₂ consommé), sauf pour {69}. b) Substrat:Rh=400. c) Vérifié par CPG. d) Se déterminent à partir des rotations maximales des énantiomères purs : $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +82,2^\circ$ (c 1,09; CHCl₃) pour le (S)-PhCH(OH)CONHCH₂Ph ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -50,7^\circ$ (c 2,05; H₂O) pour le (R)- $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{CH}_3$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +174,2^\circ$ (c 0,58; CHCl₃) pour le (S)-PhCH(OH)CO₂CH₃.

L'effet le plus évident de l'augmentation de la température est une activation de la réaction. Une désactivation du catalyseur intervient à basse température (T < 0°C), mais également aux températures élevées (T ~ 90°C) probablement par dégradation du catalyseur. Une limite pratique de température de 85-90°C a également été observée par Solodar lors de la réduction de cétones par des complexes «Rh-monophosphines».²⁰²⁾

L'intérêt majeur d'une activation thermique est de réduire le temps total de réaction, car si la vitesse initiale de réduction est augmentée, l'effet est beaucoup plus net sur le fléchissement cinétique en fonction de l'avancement de la réaction, comme cela est indiqué par les courbes $V(H_2)=f(t)$, correspondant à l'hydrogénation du substrat dihydro-4,4-diméthyl-2,3-furanedione catalysée par le complexe covalent de la (S)-Cy-ProNOP **26** {46,66,67}.

SCHEMA 7 : Influence de la température sur la cinétique de réaction.



L'influence des variations thermiques n'est que peu marquée sur l'énantiosélectivité. Il est à remarquer l'inversion de configuration du produit issu de la réduction du benzoylformiate de méthyle, lors de l'augmentation de la température de 20 à 70°C.

Une activation thermique produit respectivement une diminution ou une amélioration de la sélectivité lors de la réduction des substrats $\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph}$ et $\underline{\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COCO}_2}$.

Pour ce dernier, la baisse enregistrée à 90°C démontre que le catalyseur devient alors moins sélectif, simultanément à la désactivation de la réaction.

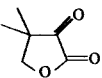
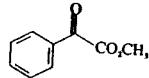
Si l'on considère une limite efficace de l'ordre de 80°C, l'activation thermique de la réduction des cétones permet d'envisager l'accès à des taux de conversion élevés, tout en conservant une énantiosélectivité proche de sa valeur à température ambiante.

Influence de la pression d'hydrogène

Cette étude a été effectuée à l'aide du ligand (S)-Cy-ProNOP **26** :

TABLEAU 10

Variation de la pression d'hydrogène lors de la réduction des cétones catalysée par le complexe $(0,5[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2 + 1(\text{S})\text{-Cy-ProNOP } \mathbf{26})$ généré *in situ*^a

Entrée	Substrat	PH_2 (bar)	Durée de la réaction	Conv.% ^c	ee% ^d (conf.)
46		1	12h	100	47(R)
71	-	60	1h 30	100	46,7(R)
72	-	60 ^b	\	100	46,6(R)
69		1	15h	75	~1,3(R)
73	-	80	1h	100	1,2(R)

a) Conditions : 1atm. H_2 ; 20°C ; [Substrat]=4mol.l⁻¹ (solvant=toluène) ; substrat:Rh=200. b) Substrat:Rh=1000. c) Vérifié par CPG. d) Se déterminent à partir des rotations maximales des énantiomères purs : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -50,7^\circ$ (c 2,05; H_2O) pour le (R)- $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OH})\text{COO}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +174,2^\circ$ (c 0,58; CHCl_3) pour le (S)- $\text{PhCH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{CH}_3$.

La pression d'hydrogène n'ayant strictement aucune influence sur l'énantiosélectivité de la réaction, la variation de ce paramètre est préférentielle à l'élévation de la température, afin d'activer les réactions de réduction des cétones.

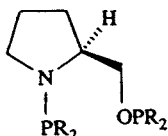
On observe en effet une diminution remarquable des durées de réaction, et la conservation de l'activité catalytique aux rapports catalytiques élevés.

3.3 - Performances des coordinats alkyl-AMPP

Plusieurs paramètres structuraux des alkyl-AMPP ont été étudiés, concernant les performances des catalyseurs rhodiés correspondant, lors de la réduction de la N-benzylbenzoylformamide et de la dihydro-4,4-diméthyl-2,3-furanedione.

Influence des groupes alkyl

Le principe synthétique permettant d'obtenir les aminophosphine-phosphinites nous a conduit à la préparation de diverses alkyl-ProNOP **26-29** :

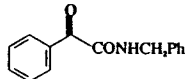
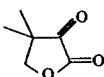


R=Cyclohexyle (S)-Cy-ProNOP **26**
 R=Cyclopentyle (S)-Cp-ProNOP **27**
 R=Isopropyle (S)-ⁱPr-ProNOP **28**
 R=Méthyle (S)-Me-ProNOP **29**

Ces ligands ont été testés en catalyse asymétrique dans le cadre d'une étude comparative.

TABLEAU 11

Hydrogénation de cétones catalysée par les complexes $(0,5[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2 + 1(\text{S})\text{-alkyl-ProNOP})$ générés *in situ*^a

Entrée	Substrat	Ligand	NR ^o (mn ⁻¹)	t½ (mn)	ee% ^c (conf.)
64		(S)-Cp-ProNOP 27	23,6	5	79,4(S)
74	-	(S)- ⁱ Pr-ProNOP 28	8	13	74,2(S)
43	-	(S)-Cy-ProNOP 26	5,5	19-24	74±2(S)
75	-	(S)-Me-ProNOP ^b 29	\	\	19,4(S)
76		(S)-Cp-ProNOP 27	4,3	19	75,6(R)
77	-	(S)- ⁱ Pr-ProNOP 28	4,3	19	55,8(R)
46	-	(S)-Cy-ProNOP 26	4,2	27	47(R)

a) Conditions : 1 atm.H₂ ; 20°C ; [Substrat]=4mol.l⁻¹ (solvant=toluène) ; substrat:Rh=200 ; les conversions sont quantitatives (sur la base du nombre de moles d'H₂ consommé). b) 20barH₂/15h ; la conversion quantitative est vérifiée par RMN ¹H. c) Se déterminent à partir des rotations maximales des énantiomères purs : $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +82,2^\circ$ (c 1,09; CHCl₃) pour le (S)-PhCH(OH)CONHCH₂Ph ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -50,7^\circ$ (c 2,05; H₂O) pour le (R)- $\frac{\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COCO}_2}{2\text{3}2}$ ²²⁴

Les résultats du Tableau 11 montrent que le catalyseur formé à partir de la (S)-Me-ProNOP est le moins performant. Ceci est à relier à la basicité insuffisante du ligand pour activer la réaction à pression atmosphérique d'hydrogène, et à la taille réduite des groupes méthyles qui n'influence pas d'une manière hautement sélective le cours stérique de la réaction.

Les autres structures pour lesquelles les groupes alkyles sont reliés aux atomes de phosphore par un carbone secondaire (c.-à-d. ⁱPr, Cp, Cy) présentent une basicité accrue, et permettent d'effectuer la réduction des cétones activées dans des conditions très douces, ainsi que l'obtention d'alcools chiraux de puretés optiques élevées. Il n'est toutefois pas possible de relier la sélectivité ou l'activité des catalyseurs à l'encombrement stérique des groupes alkyles.

Les meilleurs résultats sont obtenus avec des radicaux cyclopentyles comme substituants des atomes de phosphore.

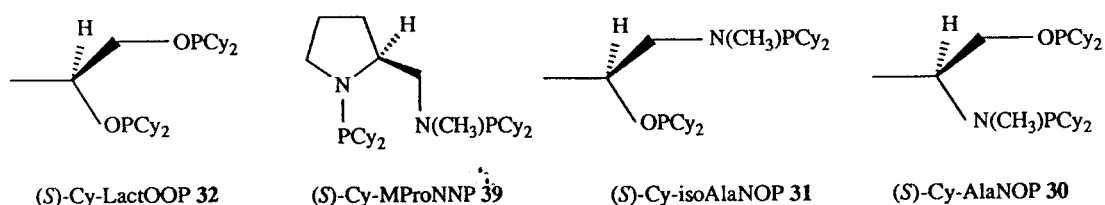
Il est d'ailleurs surprenant de constater qu'entre les ligands Cy- et Cp-ProNOP, la vitesse de rotation initiale puisse être multipliée par 4 ($\Delta E_a \approx -0,85\text{kcal.mol}^{-1}$ dans le cas de PhCOCONHCH₂Ph), et l'excès énantiomérique de l'alcool produit augmenté de près de 30%, (dans le cas de $\frac{\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COCO}_2}{2\text{3}2}$, $\Delta\Delta G^\ddagger \approx 0,56\text{kcal.mol}^{-1}$).

La réduction de différentes cétones a été systématiquement étudiée à l'aide du ligand (S)-Cy-ProNOP **26**, puisque celui-ci a initialement été développé à partir de la chlorophosphine commerciale ClPCy₂. A juste titre, ces résultats ont donc été complétés par l'emploi comparatif de l'analogue (S)-Cp-ProNOP **27**.

Influence des fonctionnalités aminophosphine et phosphinite

Auparavant, nous nous sommes attachés à déterminer le rôle respectif des deux groupes

fonctionnels P-O et P-N des ligands alkyl-AMPP, par comparaison avec une diphosphinite issue de l'acide lactique et nommée Cy-lactOOP, une diaminophosphine analogue à la Cy-ProNOP appelée Cy-MProNNP, et entre deux isomères de position, les Cy-iso et Cy-AlaNOP issues respectivement de l'acide lactique et de l'alanine :



Le ligand (S)-Cy-MProNNP **39** n'a pour le moment été obtenu que sous forme racémique, car une première tentative de réduction de la (S)-5-oxopyrrolidine-2-(N-méthylcarboxamide) en (S)-2-méthylaminométhylpyrrolidine a fourni celle-ci, (et le ligand qui en est issu), sous forme pratiquement inactive optiquement :

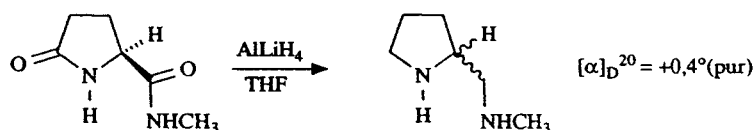


TABLEAU 12

Influence du ligand lors de l'hydrogénation des cétones catalysée par le complexe $(0,5[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2 + 1\text{P}^*-\text{P})$ généré *in situ*^a.

Entrée	Ligand	Substrat	NR ^o (mn ⁻¹)	t _{1/2} (mn)	ee% ^b (conf.)
43	(S)-Cy-ProNOP 26		5,5	19-24	74 ± 2(S)
46	-		4,2	27	47(R)
78	rac.-Cy-MProNNP 39		14,6	7	~0(R)
79	-		15,3	7	~0(S)
80	(S)-Cy-AlaNOP 30		2,8	73	76,9(S)
81	-		2,8	64	75,5(R)
82	(S)-Cy-isoAlaNOP 31		7	15	75,1(R)
83	-		8,3	13	80,0(S)
84	(S)-Cy-LactOOP 32		0,23	(100% 2jours)	1,4(R)

a) Conditions : 1atm.H₂ ; 20°C ; [Substrat]=4mol.l⁻¹ (solvant=toluène) ; substrat:Rh=200 ; les conversions sont quantitatives (sur

la base du nombre de moles d'H₂ consommé). b) Se déterminent à partir des rotations maximales des énantiomères purs : $[\alpha]_D^{26} = +82,2^\circ (c\ 1,09; CHCl_3)$ pour le (S)-PhCH(OH)CONHCH₂Ph ; $[\alpha]_D^{25} = -50,7^\circ (c\ 2,05; H_2O)$ pour le (R)-CH₂C(CH₃)₂CH(OH)COO

Par rapport aux ligands alkyl-AMPP **26** et **30**, un coordinat diamminophosphine permet d'obtenir une activité catalytique plus élevée, alors qu'une diphosphinite conduit à des catalyseurs très faiblement actifs.

Ceci démontre le rôle prépondérant de la fonction aminophosphine sur l'activation de la réaction.

Celle-ci est également indispensable à l'obtention d'une sélectivité élevée, puisque la réduction catalytique effectuée en présence de la diphosphinite (S)-Cy-LactOOP **32**, fournit un alcool quasiment racémique. Il n'est pas du tout certain, par contre, que le ligand Cy-MProNNP sous forme optiquement pur permettrait d'atteindre une énantiosélectivité supérieure à celle réalisée à l'aide de la (S)-Cy-ProNOP **26**, puisque ce coordinat (ainsi que les autres alkyl-AMPP en général), du fait de sa nature ambifonctionnelle, provoque certainement une orientation électronique des différentes étapes élémentaires du cycle catalytique.

De plus, les sélectivités obtenues à l'aide des aryl-AMPP classiques lors de l'hydrogénation asymétrique des oléfines prochirales (Chapitres I et II), sont souvent supérieures à celles réalisées par les complexes des diamminophosphines chirales décrites dans la littérature.

Il faut remarquer que les diverses ProNOP sont synthétisées en deux étapes à partir de l'acide glutamique précurseur, (proline), alors que l'obtention des ProNNP nécessite cinq étapes successives au départ de l'acide glutamique.

De fréquentes inversions de configuration de l'énantiomère majoritaire du produit de réduction sont observées en fonction du type de ligand employé, de la structure de la cétone, ou même au sein de la famille des alkyl-AMPP, ce dernier point étant crucial pour le choix de l'énantiomère de l'alcool formé.

Choix de la configuration du produit

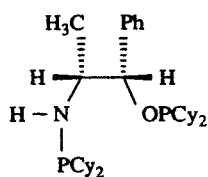
D'un point de vue pratique, une réaction asymétrique aussi performante soit-elle, ne présente un intérêt que si elle conduit au produit de configuration désirée.

Nous avons indiqué plus haut que seul l'énantiomère (R)-ou D-(-)- de la pantoyl lactone est utilisé lors de la biosynthèse du Coenzyme A. C'est effectivement cet isomère que nous obtenons à l'aide des alkyl-AMPP synthétisées de manière classique au départ des (S)-aminoacides naturels, tels que la L-proline ou la L-alanine.

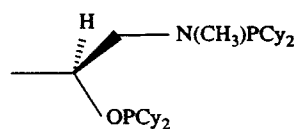
Il est préférable de choisir le premier de ces précurseurs qui est d'une part meilleur marché, et comme nous venons de la rappeler, fournit les (S)-alkyl-AMPP, après seulement deux transformations, alors que la synthèse de la (S)-Cy-AlaNOP nécessite quatre étapes (ce qui est déjà peu courant pour une diphosphine chirale, *a fortiori* substituée par des groupes alkyles au niveau des atomes de phosphore).

Evidemment, l'obtention de la configuration intéressante du produit est soumise pour chaque coordinat chiral à une probabilité de 50%, et il est nécessaire, afin de prévoir la production de chacun des deux énantiomères, de disposer de structures variées, comme cela a déjà été réalisé lors de l'hydrogénation des oléfines prochirales par les complexes ioniques des ligands AMPP (Chapitre II).

Dans ce but, nous avons utilisé les coordinats D-Cy-Noréphos et (S)-Cy-isoAlaNOP :



D-(1S,2R)-Cy-NorEphos 34

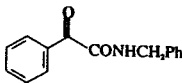
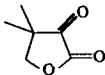


(S)-Cy-isoAlaNOP 31

les résultats obtenus avec ces coordinats figurent dans le tableau suivant :

TABLEAU 13

Choix de la configuration du produit lors de l'hydrogénation de cétones catalysée par le complexe $(0,5[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2 + 1\text{P}^*-\text{P})$ généré *in situ*^a.

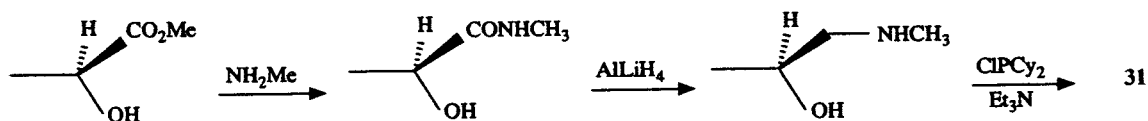
Entrée	ligand	Substrat	NR ^o (mn ⁻¹)	t ^{1/2} (mn)	ee% ^b (conf.)
64	(S)-Cp-ProNOP 27		23,6	5	79,4(S)
82	(S)-Cy-isoAlaNOP 31	-	7	15	75,1(R)
85	D-Cy-NorEphos 34	-	0,55	(100%- 2jours)	49,2(R)
76	(S)-Cp-ProNOP 27		4,3	19	75,6(R)
83	(S)-Cy-isoAlaNOP 31	-	8,3	13	80,0(S)

a) Conditions : 1atm.H₂ ; 20°C ; [Substrat]=4mol.l⁻¹ (solvant=toluène) ; substrat:Rh=200 ; les conversions sont quantitatives (sur la base du nombre de moles d'H₂ consommé). b) Se déterminent à partir des rotations maximales des énantiomères purs : $[\alpha]_D^{26} = +82,2^\circ$ (c 1,09; CHCl₃) pour le (S)-PhCHCOH)CONHCH₂Ph ; $[\alpha]_D^{25} = -50,7^\circ$ (c 2,05; H₂O) pour le (R)-CH₂C(CH₃)₂CH(OH)COO₃₂₂₄

Le coordinat D-Cy-Noréphédrine **34**, obtenu en une seule étape de synthèse à partir de la (1S,2R)-(+)-éphédrine commerciale, conduit à un catalyseur «RhCIP₂*» dont l'activité est décevante et l'énantiosélectivité modérée.

Une approche différente, consistant à utiliser un précurseur qui ne soit ni un acide aminé, ni un aminoalcool, afin d'effectuer la synthèse de ligands AMPP, nous a permis d'obtenir l'effet escompté sur la configuration des produits d'hydrogénation de cétones prochirales.

En l'occurrence, le (S)-lactate de méthyle, très bon marché, conduit en trois étapes de synthèse simples à la (S)-Cy-isoAlaNOP **31** :



comme son nom l'indique, ce ligand est l'isomère de position de la (S)-Cy-AlaNOP **30**, et présente l'originalité d'être chiral au niveau du carbone du carbinol.

Les résultats précédents montrent que nous disposons de structures alkyl-AMPP permettant de choisir la configuration du produit, tout en conservant une activité catalytique élevée et des ee^s de 75 à 80%.

3.4 - Application à l'hydrogénation de divers substrats

Ayant défini les conditions opératoires de la réaction d'hydrogénation asymétrique des cétones, et caractérisé les performances des catalyseurs «RhCl(alkyl-AMPP)» sur un nombre limité de substrats, il

nous reste à étendre cette étude à d'autres dérivés carbonylés.

Hydrogénation d'esters benzoylformiques

Etant donné les bons résultats acquis lors de la réduction de la N-benzylbenzoylformamide, nous avons voulu vérifier si des sélectivités similaires pouvaient être atteintes à partir des esters issus du même précurseur.

TABLEAU 14

Hydrogénation d'esters benzoylformiques catalysée par le complexe $(0,5[Rh(COD)Cl]_2 + 1P^* - P)$ généré *in situ*^a.

Entrée	Substrat	Ligand	PH ₂	NR ^o (mn ⁻¹) t ^{1/2}	Conversion	ee% ^e (conf.)
86		(S)-Cy-ProNOP 26	20bar	\	100% ^c -2h	0,8(R)
87	-	(S)-Cp-ProNOP 27	1bar	2,8 40mn	100% ^{b,c}	14,5(R)
88		(S)-Cy-ProNOP 26	1bar	0,3 \	75% ^{b,c}	~1(S)
89	-	(S)-Cp-ProNOP 27	1bar	1,7 90mn	75% ^{b,c}	~20(S)
90		(S)-Cy-ProNOP 26	1bar	0,7 ~4h	100% ^{b,d}	16,8(S)
91	-	(S)-Cp-ProNOP 27	1bar	4,5 25mn	100% ^{b,d}	36,4(S)
92		(S)-Cy-ProNOP 26	20bar	\	100% ^c -12h	7(R) ^f

a) Conditions : 20°C ; [Substrat]=4mol.l⁻¹ (solvant=toluène) ; substrat:Rh=200. b) Conversions déterminées sur la base du nombre de moles d'H₂ consommé. c) Confirmé par CPG. d) Confirmé par RMN ¹H. e) Se déterminent à partir des rotations maximales des énantiomères purs : $[\alpha]_D^{25} = +174,2^\circ$ (c 0,58; CHCl₃) pour le (S)-PhCH(OH)CO₂CH₃ ; $[\alpha]_D^{25} = +126,2^\circ$ (c 2,012; CHCl₃) pour le (S)-PhCH(OH)CO₂CH₂CH₃ ; $[\alpha]_D^{20} = +57,5^\circ$ (c 1; CHCl₃) pour le (S)-PhCH(OH)CO₂CH₂Ph. f) Déterminé par RMN ¹⁹F de l'ester MTPA (MTPA=acide α-méthoxy-α-(trifluorométhyl)phénylacétique).

Les performances obtenues sont décevantes, notamment en ce qui concerne la sélectivité, l'excès énantiomérique n'atteignant pas 40% dans le meilleur des cas ((S)-Cp-ProNOP ; ester benzylique). C'est également ce couple qui conduit à la meilleure activité observée (NR^o=4,5), qui est pourtant cinq fois plus faible que celle réalisée lors de la réduction de l'amide benzylique analogue PhCOCONHCH₂Ph, par le même complexe «RhCl{(S)-Cp-ProNOP}», (NR^o=23,6), {64}. L'utilisation des esters de l'acide benzoylformique comme précurseurs de l'acide mandélique se révèle être une voie peu prometteuse. Toutefois, il est intéressant de noter l'influence des effets stériques sur la sélectivité.

Une inversion de la configuration de l'énantiomère majoritaire du mandélate de méthyle se produit lors de la réduction du précurseur insaturé par les ligands (S)-Cy- ou -Cp-ProNOP **26** et **27**. Le sens et l'amplitude de la sélectivité évoluent en fonction du substituant du radical alkyle de l'ester suivant l'ordre -CH(CH₃)₂(R) > -CH₃ < -CH₂CH₃ < -CH₂Ph(S). On peut en conclure qu'un encombrement stérique élevé (radicaux cyclohexyles sur les phosphores ; substitution du carbone-α de l'ester:-CH(CH₃)₂), favorise l'obtention de l'énantiomère R, alors qu'une

répartition différente des contraintes stériques (groupes cyclopentyles ; substitution au niveau du carbone- β de l'ester: $-\text{CH}_2\text{Ph}$), détermine la formation de l'alcool de configuration *S*.

Hydrogénation d'amides benzoylformiques

Afin de discerner l'origine de la sélectivité élevée de la réaction d'hydrogénation de la *N*-benzylbenzoylformamide, par comparaison avec l'ester benzylique $\text{PhCOCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ($ee \approx 74\%$ contre $16,8\%$ dans le cas du ligand (*S*)-Cy-ProNOP **26**, {43,90}), nous avons testé plusieurs amides benzoylformiques différemment substituées au niveau de l'azote :

TABLEAU 15

Hydrogénation d'amides benzoylformiques catalysée par le complexe $(0,5[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2 + 1(\text{S})\text{-Cy-ProNOP } \mathbf{26})$ généré *in situ*^a.

Entrée	Substrat	NR ^o (mn ⁻¹)	t _{1/2} (mn)	ee% (conf.)
43		5,5	19-24	74±2(<i>S</i>) ^c
93		4,5	22	79,2(<i>S</i>) ^c
94		1,8	50	78,6(<i>S</i>) ^d
95		1,3	83	73,4(<i>S</i>) ^d
96		1,4	68	72,1(<i>S</i>) ^c
97		\	\	0 ^e

a) Conditions : 20°C ; [Substrat]=4mol.l⁻¹ (solvant=toluène) ; substrat:Rh=200 ; la conversion est quantitative (déterminée sur la base du nombre de moles d'H₂ consommé), confirmé par RMN ¹H. b) 20bar H₂ (pas de réaction à PH₂=1atm), 12h ; fin de réaction confirmée par CPG. c) Se déterminent à partir des rotations maximales des énantiomères purs : $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +82,2^\circ$ (c 1,09;CHCl₃) pour le (*S*)-PhCH(OH)CONHCH₂Ph ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +73,2^\circ$ (c 1;CHCl₃) pour le (*S*)-PhCH(OH)CONHCH₂C(CH₃)₃ ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -95,5^\circ$ (c 1,838;H₂O) pour le (*S*)-PhCH(OH)CONH₂.²²⁸ d) Déterminé par RMN ¹⁹F de l'ester trifluoroacétique ; configuration déterminée par le signe de la rotation de l'acide mandélique obtenu après hydrolyse acide (HCl 37%, 110°C, 1h). e) $\alpha_{\text{lu}} = 0,000$ (c 1;CHCl₃).

Dans le cas des amides primaires, l'influence du substituant de l'azote a un effet peu marqué sur la sélectivité de la réaction, qui se maintient à un niveau élevé même dans le cas de la benzoylformamide qui ne possède pas de substituant alkyle, (ou aralkyle), sur l'azote.

L'encombrement stérique situé au niveau du carbone- β influe modérément sur l'excès énantiomérique ($-\text{CH}_2\text{-Ph} < -\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_3$).

De même, la substitution du carbone relié à l'azote, par un groupe méthyle supplémentaire ne modifie pas la sélectivité ($-\text{CH}_2\text{Ph} = (\text{S})\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{Ph} \leq (\text{R})\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$), une double induction très modérée

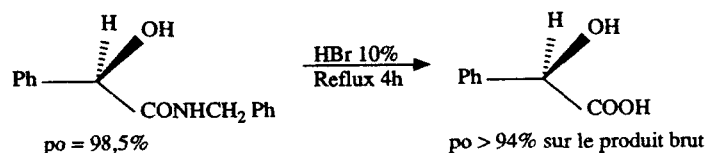
apparaissant uniquement dans le cas du précurseur de configuration *R*.

Ces observations caractérisent une différence de comportement des α -cétoamides par rapport aux α -cétoesters précédents pour lesquels des effets stériques importants sont observés.

Quant aux différences d'activités catalytiques observées relatives à ces deux familles de substrats, elles peuvent se justifier par la basicité supérieure des amides.

Le cas du substrat $\text{PhCOCON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ est très démonstratif : il met en évidence l'influence néfaste de l'encombrement stérique au voisinage de l'azote sur la cinétique de réaction, puisqu'aucune activité n'est observée à pression atmosphérique d'hydrogène ; l'absence absolue de sélectivité ne peut être reliée qu'à la structure secondaire de l'amide. La présence du groupe N-H serait donc le facteur clé qui permet d'exacerber l'énantiosélectivité du catalyseur.

Les réactions précédentes présentent un intérêt pratique non négligeable, car nous avons vérifié que la *N*-benzylmandélamide obtenue avec une pureté optique d'environ 75-80% cristallise ou s'enrichit spontanément sous forme optiquement pure à partir de solutions organiques. Il a été mis au point une méthode d'hydrolyse exceptionnellement douce dans le cas des amides, puisque la substance précédente portée à reflux en présence d'acide bromhydrique à 10%, permet l'obtention de l'acide mandélique avec un taux de racémisation très faible :

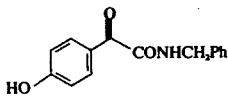
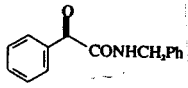
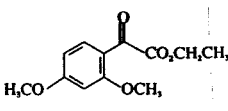
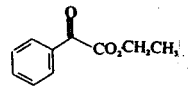
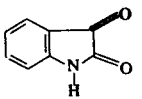
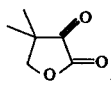


Hydrogénation d'autres dérivés de l'acide benzoylformique

Des céto-esters et -amides similaires à l'acide benzoylformique, mais substitués au niveau du noyau aromatique ont été considérés. Les résultats obtenus sont comparés à ceux issus de composés structurellement proches déjà considérés :

TABLEAU 16

Hydrogénation d'arylglyoxylamides et esters catalysée par le complexe $(0,5[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2 + 1\text{P}^* - \text{P})$ généré *in situ*. Comparaison aux résultats précédents^a.

Entrée	Substrat	Ligand	PH_2 Temp.	NR^0 (mn^{-1}) - $t\frac{1}{2}$ (mn)	Conversion temp	ee% (conf.)
98		(S)-Cy-ProNOP 26	1atm ^b 20°C	\	100% ^{f,g} 6h	66(S) ⁱ
40		-	1atm ^c 20°C	5,5 28	f,g \	64,8(S)
99		-	30bar ^d 20°C	\	100% ^{g,h} 20h	55,7(-) ^j
100	-	(S)-Cp-ProNOP 27	30bar ^d 20°C	\	100% ^{g,h} 2h	63,8(-) ^j
88		(S)-Cy-ProNOP 26	1atm 20°C	0,3 \	75% ^{f,h} 15h	~1(S)
89	-	(S)-Cp-ProNOP 27	1atm 20°C	1,7 90	75% ^{f,h} 15h	~20(S)
101		(S)-Cy-ProNOP 26	1atm ^e 70°C	0,76 123	100% ^{f,g} ~5h	≤59,3(+) ⁱ
102	-	(S)-Cp-ProNOP 27	1atm ^e 70°C	3,1 40	100% ^{f,g} ~3h	≤80,4(+) ⁱ
67		(S)-Cy-ProNOP 26	1atm 70°C	13,9 8	100% ^{f,h} 1h	53(R)
76	-	(S)-Cp-ProNOP 27	1atm 20°C	4,2 19	100% ^{f,h} 1h	75,6(R)

a) Conditions : $[\text{Substrat}] = 4\text{mol.l}^{-1}$ (solvant = toluène) ; substrat:Rh=200. b) Solvant = Bz-MeOH:2/1. c) Solvant = EtOH. d) Substrat:Rh=100 ; pas de réduction sous 1atm.H₂. e) Pas de réduction à 20°C. f) La conversion est déterminée sur la base du nombre de moles d'H₂ consommé. g) Confirmé par RMN ¹H. h) Confirmé par CPG. i) Se détermine à partir de la rotation maximale de l'énantiomère pur obtenu par cristallisation répétée du produit de réduction : pour le p-OH-C₆H₄-CH(OH)CONHCH₂Ph, $[\alpha]_D^{20} = +53^\circ$ (c 1;CH₂OH) ; pour le C₆H₄(-O-CH(OH)CONH-), $[\alpha]_D^{22} \geq +42,5^\circ$ (c 1;EtOH). j) Déterminé par RMN ¹⁹F de l'ester MTPA, ²²⁷F (MTPA = acide α-méthoxy-α-(trifluorométhyl)phénylacétique).

La réduction de la N-benzylbenzoylformamide dans l'éthanol, et de son analogue parahydroxy substitué (4-HOC₆H₄COCONHCH₂Ph) dans un mélange benzène-méthanol, amène une sélectivité très similaire.

Dans ce second cas, la configuration S du produit (+)-4-HOC₆H₄CH(OH)CONHCH₂Ph est supposée

puisque les acides (+)-mandélique et (+)-parahydroxymandélique,²²⁹⁾ ainsi que les différentes amides mandéliques dextrogyres sont tous de configuration *S*.

L'absence d'effets électroniques ou stériques caractérisent l'éloignement du groupe -OH supplémentaire de la sphère de coordination du métal, et le rôle prédominant de la fonction amide sur la sélectivité.

Par contre dans le cas du diméthoxy-2,4-benzoylformiate d'éthyle, la substitution en ortho par un groupe -OCH₃ permet l'accès à des excès énantiomériques élevés.

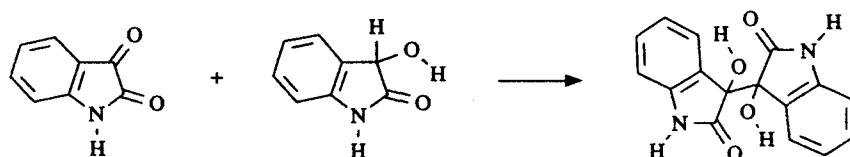
Le produit de réduction lévogyre 2,4-(CH₃O)₂C₆H₄CH(OH)CO₂CH₂CH₃ est supposé posséder la configuration *R* puisque la corrélation (*R*)=(-) où (*S*)=(+) observée pour tous les esters et amides mandéliques est également valable lorsque le noyau phényle est substitué par différentes fonctionnalités.²²⁹⁾

Comparativement, l'analogue non substitué PhCOCO₂CH₂CH₃ fournit l'autre énantiomère avec une sélectivité très modérée. La fonction éther aromatique située en ortho à probablement une forte tendance à stabiliser l'espèce active par coordination puisqu'aucune activité catalytique n'est observée à pression atmosphérique d'hydrogène.

Avec l'isatine {C₆H₄-o-(COCONH)}, la réduction de la cétone en alcool a pour conséquence de briser l'aromaticité du petit cycle, ce qui permet d'interpréter la nécessité d'une activation thermique de la réaction et la cinétique très lente observée dans ces conditions, comparativement au substrat dihydro-4,4-diméthyl-2,3-furanedione.

La similitude des *e^s* obtenus pour les deux substrats est à rattacher à leur structure cyclique, qui permet d'autre part de maintenir un niveau de sélectivité élevée lors de l'application d'une température généralement défavorable en synthèse asymétrique. L'influence des substituants de ces composés α -dicarbonylés ne peut être définie puisqu'il n'a pas été possible de déterminer la configuration du dioxindole dextrogyre {(+)-C₆H₄-o-(CH(OH)CONH)}.

En effet, celui-ci se racémise dans des conditions d'acylation, ainsi que porté à reflux au sein de l'éthanol. Lors de la réduction catalytique, un sous produit est formé à un taux de 10 à 15%, qui a été caractérisé comme étant l'isatyde provenant de la condensation entre une molécule d'isatine et une de dioxindole :



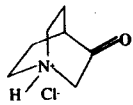


Hydrogénation de diverses cétones

Finalement, quelques cétones non substituées en α par un autre groupe carbonyle ont également été hydrogénées par le complexe covalent de la (*S*)-Cy-ProNOP :

TABLEAU 17

Hydrogénation de diverses cétones catalysée par le complexe $(0,5[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2 + 1(\text{S})\text{-Cy-ProNOP } \mathbf{26})$ généré *in situ*^a.

Entrée	Substrat	Solvant	PH_2 Temp.	Conversion Temps	ee% ^c (conf.)
103		MeOH	40bar 30°C	92% ^b 20h	10(R)
104	-	Toluène	40bar 30°C	70% ^b 12h	\
105		-	1atm 20°C	25% ^{b,c} ~3h	\
106	-	-	20bar 20°C	100% ^c 3h	1,7(R)
107		EtOH	1atm 20°C	100% ^{b,d} 48h	2,6(S)

a) Conditions : substrat:Rh=200 ; [Substrat]=4mol.l⁻¹. b) La conversion est déterminée à partir du nombre de moles d'H₂ consommé. c) Confirmé par CPG. d) Confirmé par RMN ¹H. e) Se déterminent à partir des rotations maximales des énantiomères purs : $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +52,5^\circ$ (c 2,27; CH₂Cl₂) pour le (R)-PhCH(OH)CH₃ ; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -21,3^\circ$ (c 5,75; CHCl₃) calculé à partir de la valeur obtenue pour le (S)-ClCH₂CH(OH)CH₂CO₂CH₂CH₃ de po=55% ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +45,6^\circ$ (c 3; 1M HCl) pour le (S)-quinuclidinol.²²³⁾

Lorsque le substrat est dépourvu d'un substituant électroattracteur tel que dans le cas de l'acétophénone (PhCOCH₃), l'activité catalytique est très faible.

La présence d'un groupe électroattracteur agissant au travers d'un carbone méthylénique permet d'effectuer la réduction dans des conditions douces.

La fonction ammonium du chlorhydrate de quinuclidinone permet l'obtention d'une conversion quantitative dans l'éthanol à pression atmosphérique d'hydrogène, alors que le chloro-4-acétoacétate d'éthyle n'est réduit quantitativement que sous pression.

L'influence du groupe activant peut évidemment être attribuée à un effet inductif électroattracteur, mais également à l'existence d'un équilibre cétoénolique qui favoriserait l'hydrogénation d'une double liaison «C=C».

Quoi qu'il en soit, la sélectivité très réduite obtenue pour les cétones précédentes ne fait pas de ces substrats des précurseurs intéressants d'alcools chiraux optiquement purs.

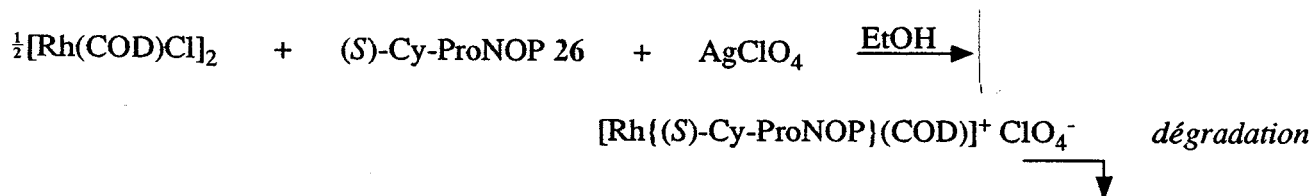
3.5 - Précurseurs catalytiques et espèces actives

Les complexes utilisés comme précurseurs catalytiques sont obtenus sous formes covalentes et ioniques (Tableau 4). Les méthodes de synthèse employées sont décrites.

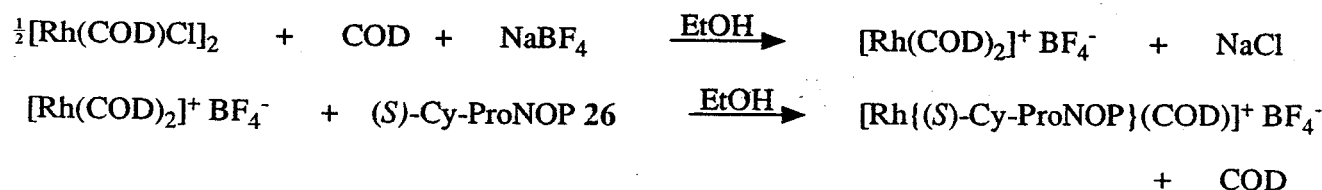
Synthèse des précurseurs catalytiques

La synthèse des complexes ioniques des AMPP classiques, utilisés lors de l'hydrogénation asymétrique des oléfines prochirales, s'effectue au départ du dimère $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ⁵⁹⁾ d'une quantité

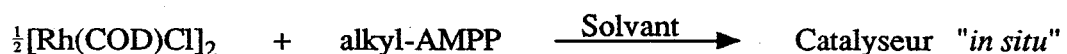
stoechiométrique par rapport au rhodium de ligand AMPP et de perchlorate d'argent.¹⁾ Cette synthèse réalisée à l'aide du composé (S)-Cy-ProNOP **26** conduit à la précipitation de rhodium métallique dans le milieu réactionnel :



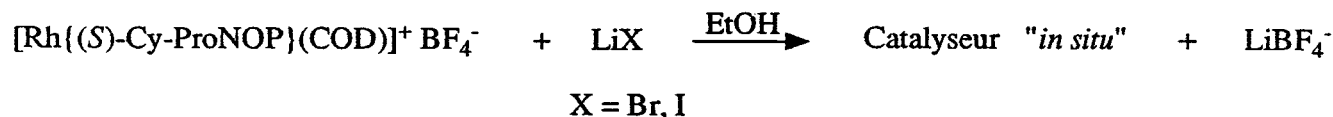
L'obtention d'une espèce ionique stable a donc été effectuée en deux étapes par la méthode de Schrock et Osborn²³¹⁾ :



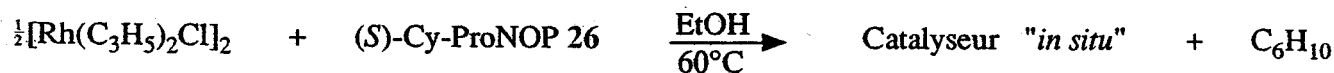
Le catalyseur covalent chloré est habituellement généré *in situ* au départ du dimère $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ⁵⁹⁾ et d'un coordinat alkyl-AMPP lors d'une réaction catalytique :



Les analogues bromés et iodés sont obtenus dans le cas de la (S)-Cy-ProNOP **26** à partir de l'espèce ionique précédente, et d'une quantité stoechiométrique d'halogénure de lithium :



Des entités identiques, (comme nous allons le constater), sont formées lorsque le précurseur rhodié est le dimère $[\text{Rh}(\text{C}_3\text{H}_5)_2\text{X}]_2$, X=Cl,Br,I.²³²⁾ Dans ce cas, il est nécessaire de chauffer de manière à induire l'élimination d'hexadiène-1,5 qui régénère l'état d'oxydation +I du métal, afin d'obtenir la formation du complexe covalent :



Les complexes rhodiés covalents

- Caractéristiques fondamentales -

Les complexes covalents «RhCl(alkyl-AMPP)» générés *in situ* ou isolés présentent des caractéristiques physiques et un comportement catalytique identique, et conduisent aux mêmes résultats analytiques.

Leur nature covalente, (non ou faiblement dissociés), peut être déduite de leurs solubilités : dans le cas de la (S)-Cy-ProNOP **26**, le catalyseur attendu est soluble dans le pentane, le benzène, le toluène, le chlorure de méthylène, le tétrahydrofurane et l'éther, mais très peu soluble dans l'éthanol, (solvant utilisé pour la purification), et insoluble dans l'eau.

L'absence d'oléfine coordonnée au métal a été établie par plusieurs méthodes dans le cas de «RhCl{(S)-Cy-ProNOP}» :

1) une analyse en CPG de ce complexe isolé à partir du précurseur $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ n'a pas permis de détecter le diène ;

2) le comportement catalytique des entités générées *in situ* est le même quel que soit le précurseur rhodé ($[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ou $[\text{Rh}(\text{C}_3\text{H}_5)_2\text{Cl}]_2$) ;

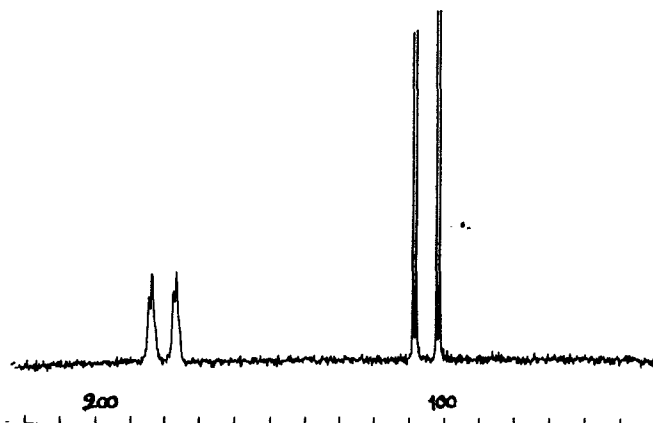
3) le spectre de RMN du ^1H du complexe isolé comme en 1), bien que confus, n'est pas modifié après hydrogénation dans C_7D_8 , alors qu'une réduction catalytique mise en oeuvre dans le toluène transforme lentement le COD en cyclooctane ;

4) une identité des spectres de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ est également observée quelle que soit l'origine de l'entité covalente, qui ne sont modifiés ni par hydrogénation, (même à 70°C), ou par analyse dans un mélange $\text{C}_7\text{D}_8:\text{COD}=1/1$. La même similitude des spectres de RMN et la même insensibilité à l'hydrogénation ou l'addition de COD est obtenue entre les complexes bromés et iodés générés *in situ*, soit à partir de précurseurs allyliques, soit par addition de LiX sur le complexe ionique, $[\text{Rh}(\text{COD})\{(S)\text{-Cy-ProNOP}\}]^+$.



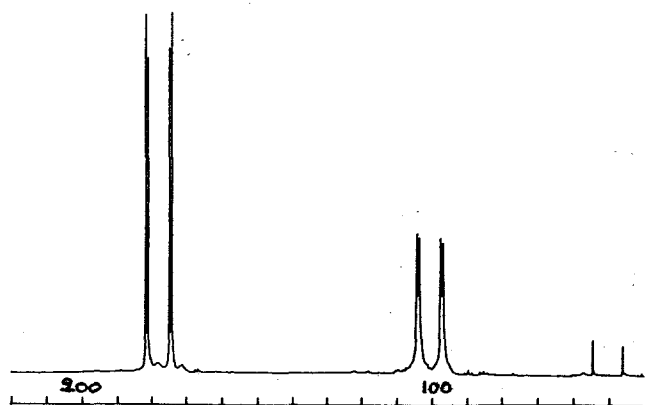
SCHEMA 8 : Spectres de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ des complexes «RhX{(S)-Cy-ProNOP}» dans le toluène- d_8 à 306°K.

(I) X=Cl



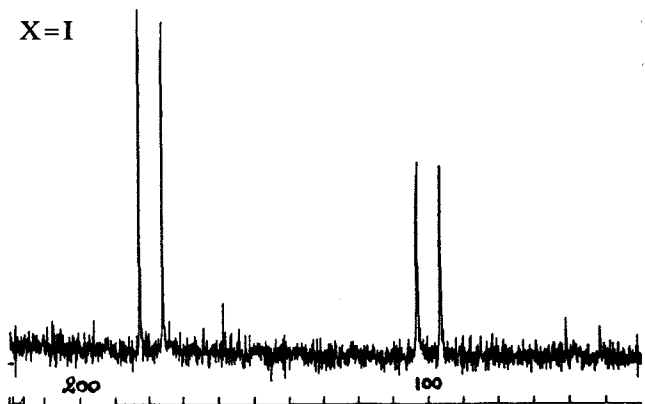
$\delta(\text{P}_o) = 179,5$ et $180,9$
 $\delta(\text{P}_{N'}) = 105,0$
 $^2\text{J}(\text{P},\text{P}) \approx 31,5\text{Hz}$
 $^1\text{J}(\text{P}_o, \text{Rh}) \approx 225\text{Hz}$
 $^1\text{J}(\text{P}_{N'}, \text{Rh}) \approx 217\text{Hz}$

(II) X=Br



$\delta(\text{P}_o) = 178,0$
 $\delta(\text{P}_{N'}) = 100,4$
 $^2\text{J}(\text{P},\text{P}) \approx 23,6\text{Hz}$
 $^1\text{J}(\text{P}_o, \text{Rh}) \approx 225\text{Hz}$
 $^1\text{J}(\text{P}_{N'}, \text{Rh}) \approx 220\text{Hz}$

(III) X=I



$\delta(\text{P}_o) = 179,6$
 $\delta(\text{P}_{N'}) = 100,0$
 $^2\text{J}(\text{P},\text{P}) \approx 9,8\text{Hz}$
 $^1\text{J}(\text{P}_o, \text{Rh}) \approx 220,5\text{Hz}$
 $^1\text{J}(\text{P}_{N'}, \text{Rh}) \approx 212,7\text{Hz}$

Le phénomène dynamique observé va être considéré plus loin. L'existence de couplages $^2\text{J}(\text{P},\text{P})$ démontre la nature chélatante de la (S)-Cy-ProNOP **26**.

Ce comportement, similaire à celui des AMPP classiques coordonnées sur un centre rhodé ionique,¹¹⁰⁾ est vrai pour toutes les alkyl-AMPP considérées dans ce travail (Tableau 18).

TABLEAU 18

Paramètres de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ pour les alkyl-AMPP, (et la ProNOP), et leurs complexes rhodiés covalents «RhClP₂» dans le toluène-d₈ à 306°K^a.

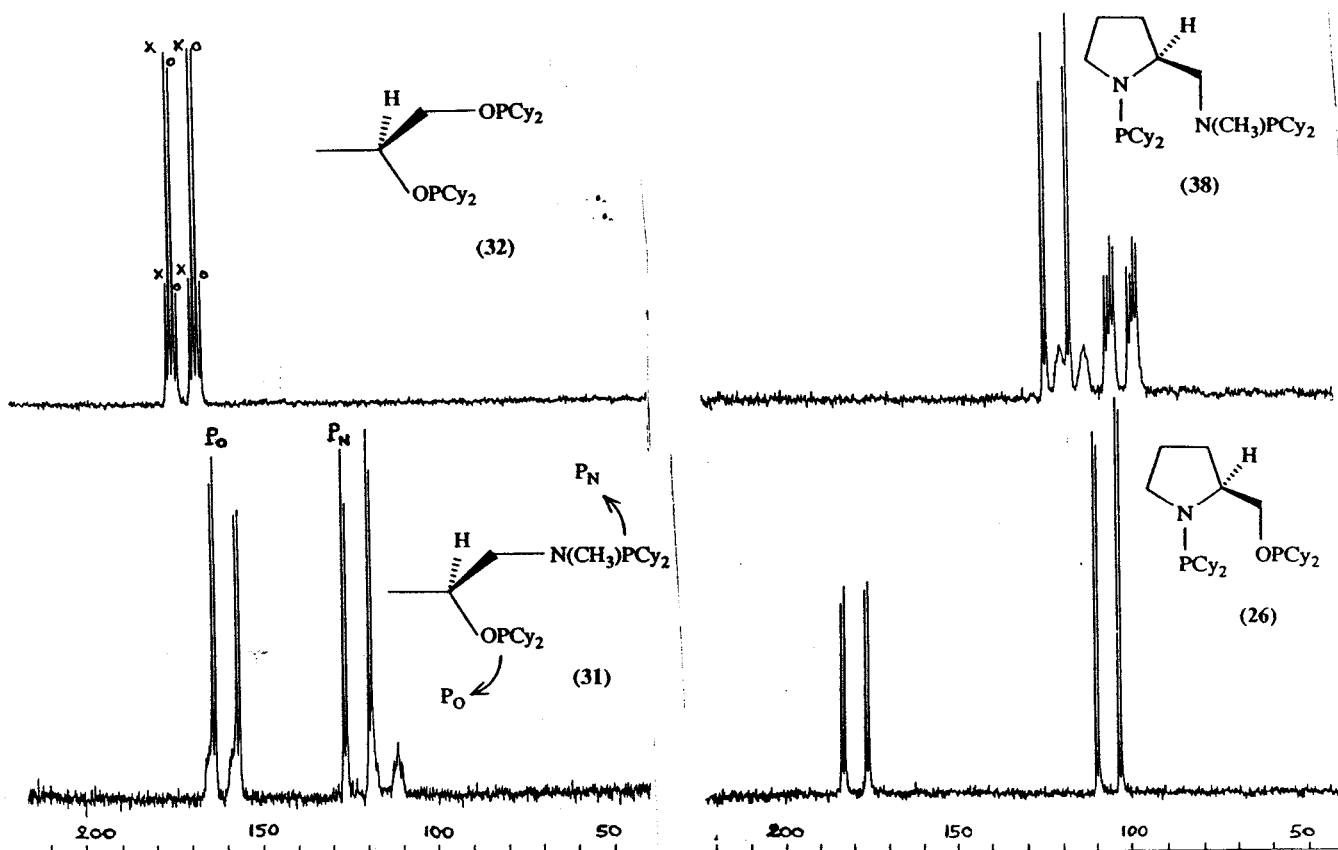
Ligand ^b	P*—P		«RhCl(P*—P)»				
	$\delta_{\text{P}_\text{O}}$	$\delta_{\text{P}_\text{N}}$	$\delta_{\text{P}_\text{O}}$	$\delta_{\text{P}_\text{N}}$	$^2\text{J}(\text{P}—\text{P})$	$^1\text{J}(\text{P}_\text{O}-\text{Rh})$	$^1\text{J}(\text{P}_\text{N}-\text{Rh})$
(S)-Me-ProNOP 29 [#]	119,9	22,0	144,6	71,4	49,2	218,6	208,7
(S)- ⁱ Pr-ProNOP 28	151,3	70,0	178,7	111,4	31,5	224,5	218,6
(S)-Cp-ProNOP 27	142,0	57,0	172,4	99,9	33,5	226,4	218,6
(S)-Cy-ProNOP 26 ^c	146,5	53,9	180,0	105,7	31,5	224,5	216,6
(S)-ProNOP 14	114,3	46,3	136,7	95,0	43,3	218,6	216,6
Cy-MProNNP 39 [#]	\	78,6 52,3	\	118,7 98,8	29,5	\	228,4 216,6
(S)-Cy-AlaNOP 30	147,5	72,6					
(S)-Cy-isoAlaNOP 31 [#]	135,8	78,2	158,9	117,1	33,5	218,6	226,4
(S)-Cy-LactOOP 32	149,0 141,2	\	171,8 169,7	\	33,5	220,52 220,52	\
D-Cy-NotEphos 34 [#]	151,1	53,7	184,5	95,5	31,5	228,4	208,7

a) Déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz à $\pm 2\text{Hz}$ près. b) Pour les ligands indexés #, les paramètres correspondants au complexe sont ceux de l'espèce majoritaire. c) 50°C.

D'après les conclusions précédentes, les complexes analysés sont formulés par «RhCl(AMPP)», la diphosphine s'associant sous forme chélatée. Cette entité est nécessairement stabilisée par coordination d'autres ligands.

L'attribution du signal le plus déblindé à la fonction phosphinite sur la base de l'électronégativité respective des atomes O et N, est confirmée par la comparaison des spectres des complexes de la (S)-Cy-LactOOP **32**, de la (S)-Cy-isoAlaNOP **31**, et des (S)-Cy-ProNOP **26** et Cy-MProNNP **39**.

SCHEMA 9 : Attribution des signaux P_O et P_N en RMN du $^{31}P\{^1H\}$ de complexes «RhCl(Cy-AMPP)» dans le toluène- d_8 à 306°K.



La comparaison des paramètres du Tableau 18 montre que les complexes précédents sont structurellement très similaires, une différence suffisamment sensible n'étant enregistrée que dans le cas des coordinats ProNOP **14** et Me-ProNOP **29**, attribuable à leur basicité modérée, ou dans le second cas, à la taille réduite des substituants du phosphore. Des conclusions plus précises seraient trop aléatoires.

- Nature du précurseur catalytique -

Le rhodium (I) est un métal d^8 diamagnétique déterminant une structure pyramidale à base carrée (hybridation dsp^3) ou plus généralement carré-plan (dsp^2).

Cette dernière peut être soutenue par la comparaison des constantes $^2J(P,P)$ obtenues (à ± 2 Hz près) par analyse en RMN du $^{31}P\{^1H\}$, (Schéma 8), pour les espèces «RhX(ProNOP)» : X=Cl(31,5Hz) ; X=Br(23,6Hz) ; et X=I(9,8Hz).

La variation enregistrée est attribuable à un effet trans élevé de l'halogène (I > Br > Cl).

Les complexes précédents caractérisés par leur spectre de RMN du $^{31}P\{^1H\}$, (Tableau 18), sont soit les espèces catalytiquement actives stabilisées par coordination d'un ligand S, $[Rh(P^*—P)Cl(S)_n]$, soit un précurseur qui génère le catalyseur vrai dans des conditions catalytiques.

Cette seconde hypothèse est la plus probable à travers les observations suivantes.

Une stabilisation de l'espèce active, qui est par définition instable, doit être effectuée même par un ligand peu coordonnant. Il est donc remarquable de constater l'absence de modification du spectre de RMN du $^{31}P\{^1H\}$ du complexe «RhCl{Cy-ProNOP}», ainsi que de sa couleur, dans les conditions suivantes, (à 306°K dans le toluène- d_8 , sauf indication) :

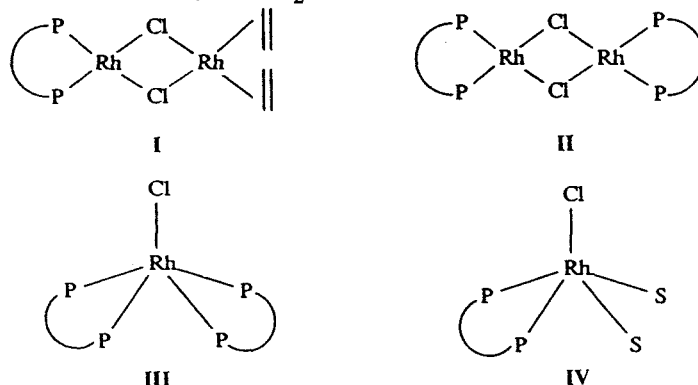
- (1) en présence d'un volume égal de cyclooctadiène-1,5 par rapport au solvant ;
- (2) en présence de cinq équivalents du substrat $\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph}$ ou $\underline{\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COCOO}}$ à 306° et 343°K ;
- (3) sous H_2 à 306° et 343°K ;
- (4) en présence de cinq équivalents du substrat $\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph}$ sous hydrogène, ce qui conduit à la précipitation du produit de réduction ;
- (5) par addition de cinq équivalents supplémentaires du substrat dans l'échantillon précédent, (soit après catalyse), sous azote.

Ce comportement ne dépend pas de la nature de la phosphine, puisque le spectre du complexe « $\text{RhCl}(\text{ProNOP})$ » n'est pas non plus modifié par H_2 ou l'addition de cinq équivalents de $\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph}$ à 306°K .

Des constatations similaires ont été faites par Baird²³³⁾ dans le cas du ligand DIOP : lors de la réaction avec $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, l'addition de 0,5 mol de DIOP/mol de rhodium conduit à l'obtention d'un doublet à $\delta 34,1$ ($J=194\text{Hz}$) attribué à la structure I ; lorsque 0,8-0,9 mol de DIOP/mol de rhodium sont ajoutées, un signal similaire $\delta 31,8$ ($J=191\text{Hz}$) attribué à II est observé.

Les mêmes espèces sont observées avec le ligand bis(diphénylphosphino)-1,2-propane ou dppp.

Cette étude concerne les catalyseurs du type III utilisés dans la réaction d'hydrogénation des oléfines, pour laquelle l'espèce active est supposée être de la forme « $\text{RhCl}(\text{P}-\text{P})$ », mais aucun adduit n'a pu être détecté par RMN du ^{31}P entre III et H_2 ou l'acide Z-(α)-acétamidocinnamique.



L'absence de réactivité est difficilement compréhensible puisque la stabilisation de l'entité active par coordination du solvant sous une forme telle que IV, est improbable étant donné que le COD pourtant fortement chélatant, n'est pas associé au métal.

De même, l'insolubilité dans l'éthanol des complexes que nous avons isolé à l'état solide, et leur stabilité sous cette forme, sont en contradiction avec une nature réactive.

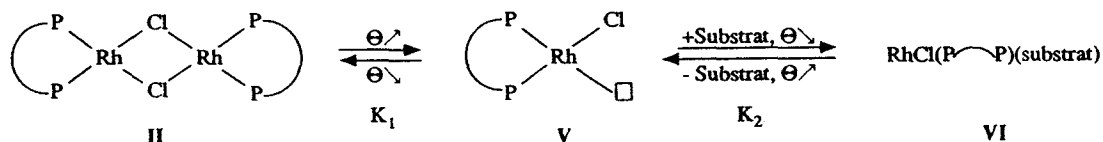
A partir de la formulation « $\text{RhCl}(\text{P}-\text{P})$ » et sur la base des conclusions précédentes, la structure du type II peut être attribuée au précurseur catalytique.

Une structure similaire a par ailleurs été récemment caractérisée cristallographiquement par Chan et coll.,²³⁴⁾ la diphosphine étant dans ce cas $\text{Cy}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PCy}_2$.

- Nature de l'espèce active -

A 70°C , dans les conditions de la réaction {63}, (Tableau 9), lors de l'addition du substrat $\underline{\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COCOO}}$, sur la solution catalytique jaune-orange clair du complexe $[\text{RhCl}\{(S)\text{-Cy-ProNOP}\}]_2$, une couleur rouge est obtenue qui se maintient sous hydrogène et ne s'atténue qu'en fin de réaction.

Puisqu'à température inférieure {43,62} seule la coloration orange initiale est observée, et que la coordination du substrat est défavorisée à température élevée, il est probable que la formation de l'espèce catalytiquement active V s'effectue par dissociation du précurseur :



La modification de couleur est associée à l'augmentation du nombre de coordination du métal, (à degré d'oxydation inchangé), provenant de la chélation du substrat (VI).

Des analyses en RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, dans le toluène- d_8 nous ont indiqué que l'espèce active n'apparaît pas à 70°C en l'absence de substrat, ($K_1 \leq 10^{-2}$).

De même, nous avons vu que cinq équivalents de $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COCOO}$, n'apportent aucune modification à 70°C , (couleur ou signal RMN).

Par contre, avec un rapport substrat/Rh~60, (80mg de $[\text{RhCl}\{(S)\text{-Cy-ProNOP}\}]_2$ + 1gr de substrat dans 2cc de toluène- d_8), des signaux supplémentaires mal résolus du fait de la concentration du milieu, apparaissent à 70°C à un taux d'environ 20%.

L'addition de cyanure de benzoyl, ($\text{PhCOC}\equiv\text{N}$), à une solution toluénique du complexe $[\text{RhCl}\{(S)\text{-Cy-ProNOP}\}]_2$, (rapport catalytique=200), provoque le virage de la couleur orange clair au marron foncé, mais aucune activité catalytique n'est obtenue.

Le même comportement est réalisé avec un rapport $\text{PhCOC}\equiv\text{N}/\text{Rh}=5$ dans le toluène- d_8 : de façon surprenante, le spectre de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la solution marron foncée sous azote est le même que celui du précurseur catalytique ; mais après hydrogénation, bien que la couleur de la solution soit inchangée, le signal initial est presque totalement transformé en un spectre très confus ne présentant aucun signal résolu à 306°K .

L'espèce active est probablement piégée sous une forme oxydée non réactive.

D'après la description de ces comportements, il est évident que l'entité active est générée par dissociation, et que les intermédiaires réactionnels, (visuellement observables dans certains cas), sont présents à un taux trop faible pour être spectroscopiquement détectables.

Chan et coll. ont également considérés la dissociation d'une espèce telle que II contenant la diphosphine $\text{Cy}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PCy}_2$, lors de la réaction de cyclisation d'acides alkynoïques.²³⁴⁾

Ce comportement dissociatif est une interprétation possible de la différence d'activité observée lors de l'hydrogénation des oléfines entre des catalyseurs ioniques et covalents^{70,71)} : dans ce second cas, seule une fraction du rhodium total est effectivement impliquée à un instant donné dans un cycle catalytique.

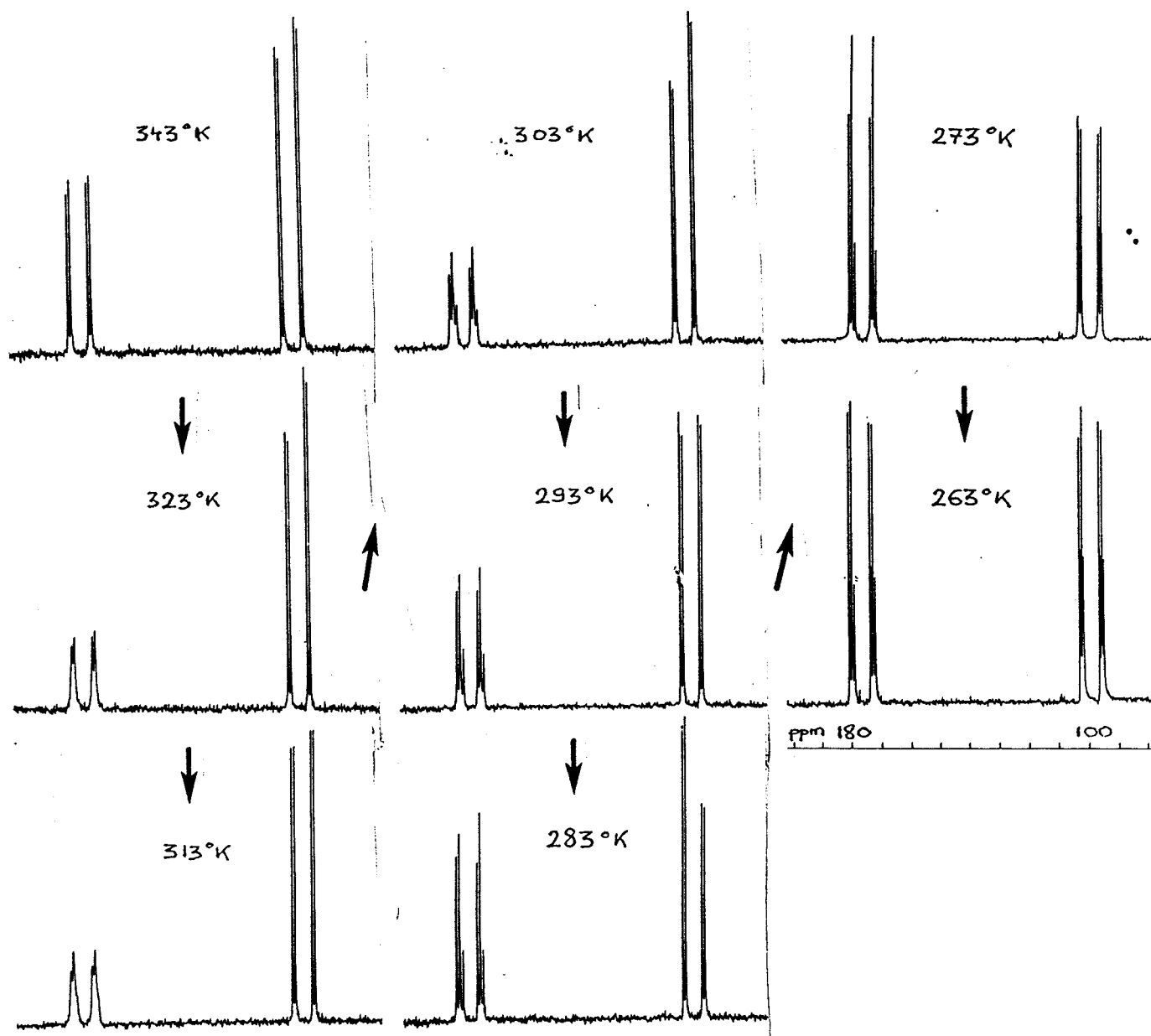
Nous avons relié les vitesses de rotation (NR) au rapport substrat/rhodium total, qui ne correspond pas à l'activité intrinsèque effective du catalyseur vrai.

- Origine du phénomène dynamique -

Les spectres des complexes $[\text{RhX}\{(S)\text{-Cy-ProNOP}\}]_2$ présentés dans le Schéma 8, X=Cl,Br,I, indiquent l'existence d'un phénomène dynamique.

Une étude en fonction de la température a été effectuée dans le cas du dérivé chloré :

SCHEMA 10 : Spectre de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ du complexe $[\text{RhCl}\{(S)\text{-Cy-ProNOP}\}]_2$ en fonction de la température.



La séparation des signaux du P_N à basse température démontre que le recouvrement aux environs de la température de coalescence T_c est accidentel.

Les deux espèces présentes en dessous de T_c coexistent dans les proportions approximatives $2:1 = n_b/n_h$, soit le rapport des populations d'énergies basse et haute, à partir duquel la différence d'énergie libre conformationnelle peut être déterminée :

$$\frac{n_b}{n_h} = \exp\left(-\frac{\Delta E}{RT}\right) \Rightarrow \underline{\Delta E \cong 0,38 \text{ kcal.mol}^{-1} \text{ à } 273^\circ\text{K}}$$

Les deux conformères étant d'énergie très proche, on peut déterminer avec une bonne approximation une valeur moyenne de l'énergie d'activation du phénomène dynamique, par utilisation de la formule simplifiée dans le cas des populations égales :

$$\frac{\Delta G^\ddagger}{RT_c} = \ln\left(\frac{R\sqrt{2}}{\Pi N h}\right) + \ln\left(\frac{T_c}{v_A - v_B}\right) \Rightarrow \underline{\Delta G^\ddagger \cong 15,3 \text{ kcal.mol}^{-1}} \text{ à } T_c = 310^\circ\text{C}$$

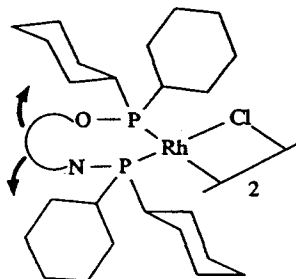
La durée de vie moyenne des deux conformères peut être estimée de la même manière :

$$\tau = \frac{R\sqrt{2}}{v_A - v_B} \text{ à } T_c \Rightarrow \tau \cong 10^{-2} \text{ s}$$

Ces résultats numériques écartent l'hypothèse d'une inversion d'un groupe cyclohexanique du coordinaat, soit entre une forme chaise et une forme bateau, soit entre deux formes chaises possédant respectivement l'atome de phosphore positionné axialement ou en équatorialement.

En effet, dans les deux cas, le ΔE mesuré devrait être de l'ordre de plusieurs kcal.mol^{-1} .

Les valeurs ΔE et ΔG^\ddagger précédentes doivent être corrélées à un mouvement global du métallocycle.



L'observation de signaux mieux résolus pour les complexes bromés et iodés (Schéma 8), est attribuable à l'augmentation des longueurs de liaison P-Rh ($\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$; $^2J(\text{P},\text{P})$ diminue), du fait de l'effet trans accru de l'halogène.

Le réarrangement étant ainsi facilité, la température de coalescence s'abaisse.

Bien que nous ne pouvons prouver l'hypothèse précédente, ce serait à notre connaissance *la première fois qu'une équilibration entre deux conformères du métallocycle formé par cischélation d'une diphosphine sur un complexe de la nature précédente, ait été mise en évidence.*

Ce phénomène trouve certainement son origine dans l'encombrement stérique élevé des groupes cyclohexyles du coordinaat, qui peut être rapproché des vitesses de réaction modérées réalisées à partir du complexe covalent attenant, par comparaison avec les analogues ^1Pr - et Cp- **28** et **27**.

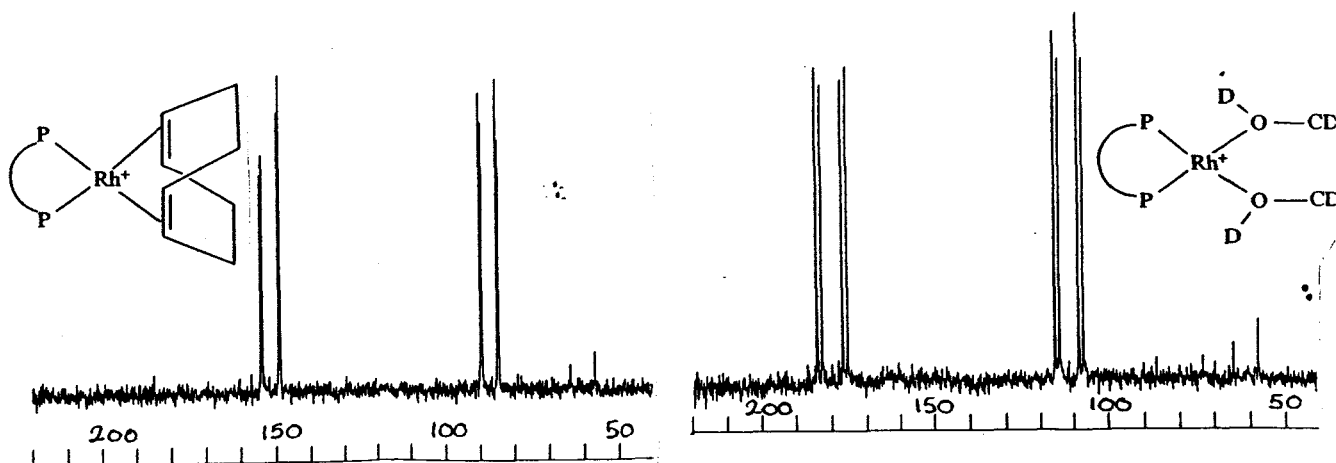
Pour ceux-ci et le ligand ProNOP **14**, les complexes neutres sont caractérisés par un seul signal résolu en RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 306°K : si un phénomène dynamique de nature similaire existait, il serait observé étant donné que le ΔG^\ddagger de celui-ci ne peut être sensiblement influencé par la nature des substituants des atomes de phosphore.

Les complexes rhodiés cationiques

La détermination de la nature des entités intervenant est beaucoup plus aisée dans le cas de complexes cationiques qui sont très bien connus.

Les spectres de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ enregistrés dans le méthanol- d_4 sont rapportés ci-après dans le cas du ligand (S)-Cy-ProNOP **26**.

SCHEMA 11 : Spectres de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ des complexes « $\text{Rh}^+\{(S)\text{-Cy-ProNOP}\}$ » dans le méthanol- d_4 à 306°K .



$\delta(\text{P}_\text{O}) = 151,3$;
 $\delta(\text{P}_\text{N}) = 87,0$;
 $^2\text{J}(\text{P},\text{P}) \approx 15,8\text{Hz}$;
 $^1\text{J}(\text{P}_\text{O},\text{Rh}) \approx 164\text{Hz}$;
 $^1\text{J}(\text{P}_\text{N},\text{Rh}) \approx 160\text{Hz}$;

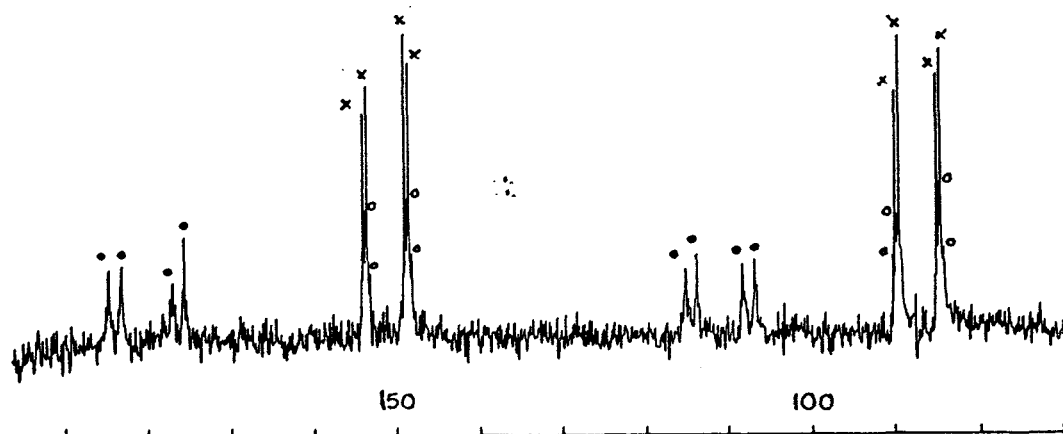
$\delta(\text{P}_\text{O}) = 179,7$;
 $\delta(\text{P}_\text{N}) = 111,1$;
 $^2\text{J}(\text{P},\text{P}) \approx 45,3\text{Hz}$;
 $^1\text{J}(\text{P}_\text{O},\text{Rh}) \approx 234\text{Hz}$;
 $^1\text{J}(\text{P}_\text{N},\text{Rh}) \approx 230\text{Hz}$.

Les structures $[\text{Rh}(\text{P}-\text{P})(\text{COD})]^+$ et $[\text{Rh}(\text{P}-\text{P})(\text{MeOH})_2]^+$ sont attribuées sans ambiguïté sur la base de l'effet trans élevé du COD par rapport au méthanol.

Le complexe méthanolique est obtenu par hydrogénation de l'espèce oléfinique, la réaction inverse s'effectue par addition de COD dans la solution méthanolique.

Un phénomène remarquable a toutefois été noté : lors d'une tentative de régénération du complexe méthanolique, par agitation dans le pentane en présence de COD, d'une suspension du mélange des deux espèces précédentes, nous avons obtenu après filtration et séchage, puis analyse rapide, le spectre ci-dessous :

SHEMA 12 : Spectre de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ du complexe «Rh⁺{(S)-Cy-ProNOP}» dans le méthanol-d₄ à 306°K.



Les signaux correspondant aux deux espèces coordonnées par le méthanol et le COD subsistent, mais *une forme supplémentaire nettement observée avec ce dernier, disparaît lors d'un nouvel enregistrement du spectre une semaine plus tard.*

L'interprétation que nous proposons est la suivante : un équilibre conformationnel identique à celui décrit pour le complexe covalent intervient sous certaines conditions, (état solide ou solution, solvant, etc...). La nature cationique du complexe détermine une forte coordination du ligand, et donc une augmentation du ΔG^\ddagger du fait de la diminution de la souplesse conformationnelle par rapport au cas précédent.

Une irréversibilité du phénomène, toutefois plus lent, apparaît en solution méthanolique.

3.6 - Construction du cycle catalytique

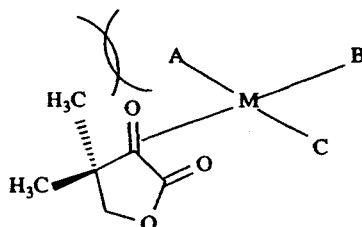
L'élaboration du cycle catalytique s'effectue en considérant séparément les différentes étapes élémentaires.

Nous nous sommes attachés plus particulièrement aux systèmes conduisant aux sélectivités les plus élevées.

Etape de coordination du substrat

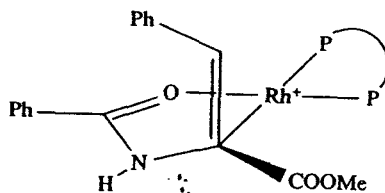
A l'aide des mêmes arguments que ceux mentionnés dans la littérature, nous considérons une coordination σ et non η^2 du groupe carbonyle, (Paragraphe II.1).

L'observation d'une activité catalytique élevée dans le cas de la dihydro-4,4-diméthyl-2,3-furanedione plaide en faveur de ce postulat puisque les deux faces du carbonyle prochiral sont également encombrées vis-à-vis d'une coordination π :



Dès lors, la force de coordinance plus faible d'une cétone par rapport à une oléfine (Paragraphe II.1)

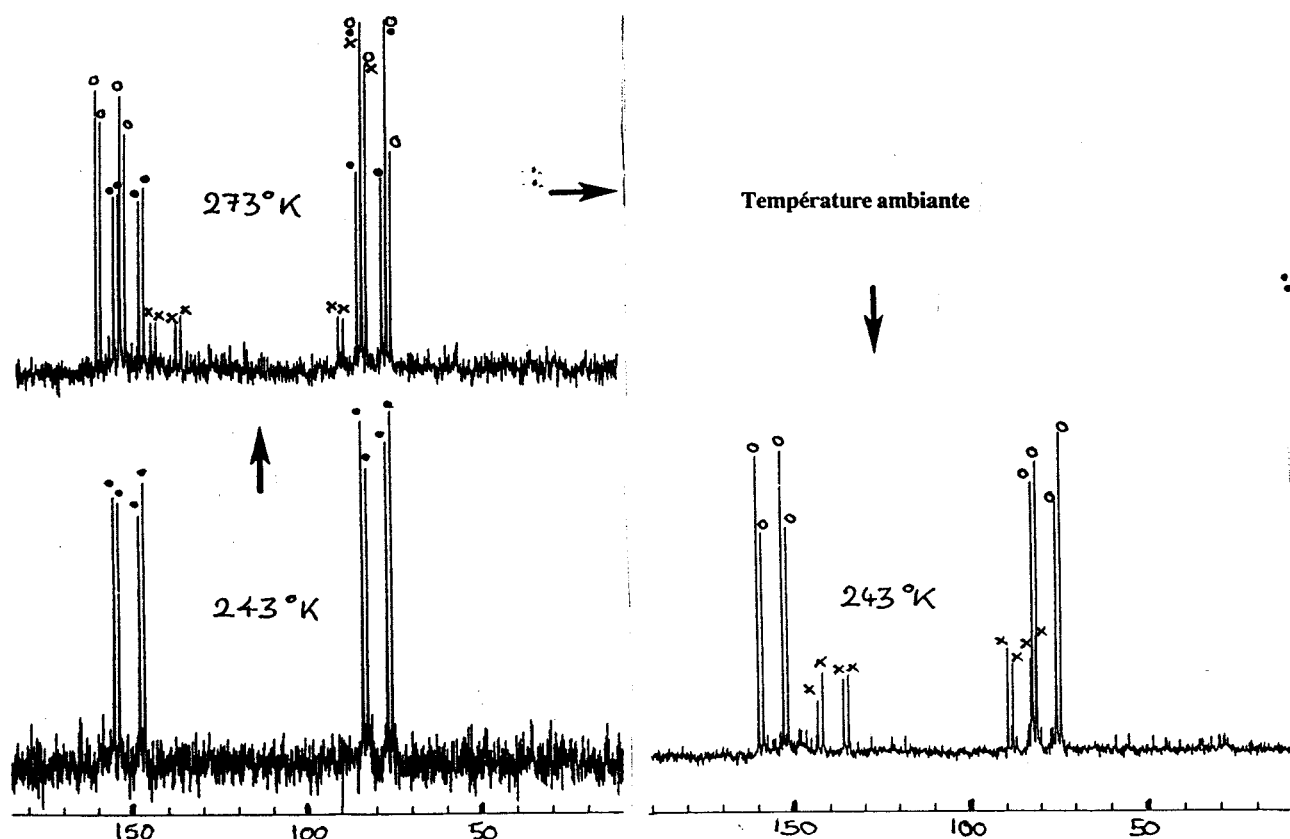
est caractéristique de la rétrodonation très faible intervenant lors de la formation d'une liaison σ entre l'oxygène d'un groupe carbonyle et le rhodium, mise en évidence par Brown⁸⁶⁾ dans le cas des complexes tels que :



Une cétone non fonctionnalisée est *a fortiori* monocoordinante, tandis qu'un dérivé α -dicarbonylé est potentiellement chélatant.

Des adduits du type $[\text{Rh}\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}(\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph})^+]$ ont pu être observés par RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dans le méthanol- d_4 : le précurseur $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{P}-\text{P})]\text{BF}_4$ est hydrogéné dans le solvant d'analyse, puis la solution est dégazée, et trois équivalents du substrat additionnés sous azote à -50°C ; l'échantillon est ensuite analysé en élévation de température :

SHEMA 13 : Spectre de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ d'un mélange $[\text{Rh}(\text{P}-\text{P})\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}]^+ + 3\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph}$ en fonction de la température dans le méthanol- d_4 .



En plus du complexe méthanolique, deux signaux sont observés, ($\{\delta_{\text{PO}} 185,5 ; \delta_{\text{PN}} 108,8 ; {}^2\text{J}_{(\text{P,P})} \approx 45\text{Hz} ;$

${}^1\text{J}_{(\text{PO,Rh})} \approx 226\text{Hz} ; {}^1\text{J}_{(\text{PN,Rh})} \approx 230\text{Hz}\}$ et ($\{\delta_{\text{PO}} = 169,2 ; \delta_{\text{PN}} = 115,5 ; {}^2\text{J}_{(\text{P,P})} \approx 47\text{Hz} ; {}^1\text{J}_{(\text{PO,Rh})} \approx 234\text{Hz} ;$

${}^1\text{J}_{(\text{PN,Rh})} \approx 220\text{Hz}\}$).

Les valeurs numériques des paramètres étant très proches de celles de l'espèce solvatée, dans laquelle le méthanol est σ -coordiné, une nouvelle argumentation en faveur de ce mode d'association du substrat cétonique nous est fournie.

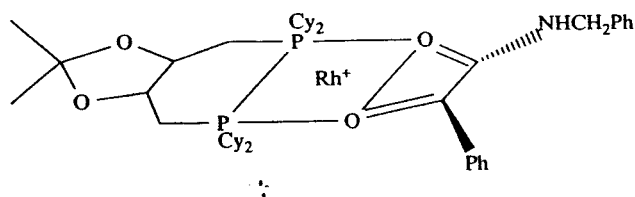
A 243°K, aucune association n'apparaît, mais à 253°K le précurseur méthanolique et les deux adduits sont présents en proportions équivalentes. La proportion de ces derniers croît avec la température (273°K), mais à 306°K des signaux très larges et ininterprétables, caractéristiques d'un équilibre dynamique rapide, sont observés.

Un nouveau refroidissement à 243°K permet l'élimination du signal du complexe méthanolique, la constante d'association du substrat devant être relativement élevée.

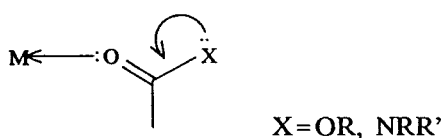
Une analyse similaire a été effectuée par Tani,²⁰⁸ qui décrit la disparition du signal du complexe $[\text{Rh}(\text{Cy-DIOP})(\text{MeOH})_2]^+$, ($\delta 46,74 ; J_{(\text{Rh,P})} = 204,1\text{Hz}$) à +10C dans le méthanol en présence de cinq équivalents du substrat $\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph}$, et l'apparition d'un nouveau signal sous forme de deux doublets dédoublés à $\delta 43,87$ ($J_{(\text{Rh,P})} = 193\text{Hz} ; J_{(\text{P,P})} = 58\text{Hz}$) et $\delta 48,80$ ($J_{(\text{Rh,P})} = 210\text{Hz} ;$

$J_{(P,P)} = 58\text{Hz}$.

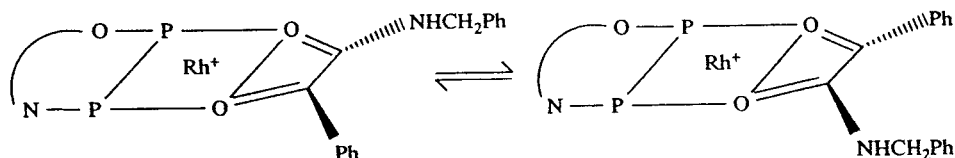
Dans cette étude, le déplacement du signal IR d'élongation du groupe carbonyle de 1630 à 1590cm^{-1} par coordination sur le métal, a été assigné à la structure :



Nous pouvons effectivement penser que dans le cas des α -cétoesters et amides, la fonctionnalité supplémentaire est coordonnée par l'hétéroatome hybridé sp^2 , étant donné qu'un renforcement de la basicité de cet atome par délocalisation électronique intervient :



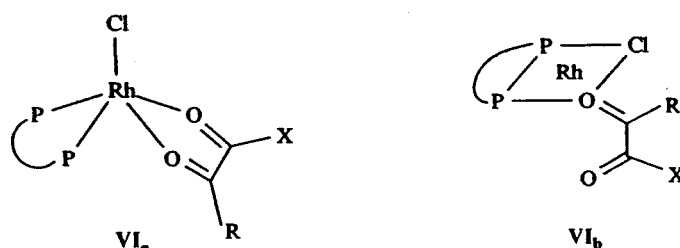
Dès lors, les deux signaux observés sont attribuables aux deux isomères de position formant avec le rhodium des systèmes quasi-plans du fait de la double coordination σ :



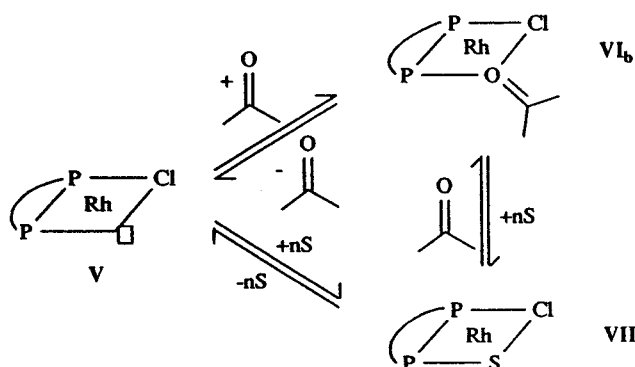
Concernant les entités covalentes, aucun adduit n'a pu être caractérisé spectroscopiquement, comme nous l'avons déjà indiqué, la coordination de la cétone étant logiquement défavorisée sur un centre métallique plus basique .

Une structure pyramidale à base carrée VI_a doit cependant être formée en présence d'une cétone chélatante, bien qu'il est probable que cette entité ne soit pas réactive vis-à-vis de l'hydrogène.

Nous allons voir dans le paragraphe suivant que le schéma catalytique emprunte la voie cétonique. Il est nécessaire d'admettre la forme plan carré VI_b comme espèce réactive :



L'effet défavorable de la force coordinante du solvant sur la cinétique des réductions catalytiques (Tableau 8), ne peut intervenir que par une compétition avec le substrat, les intermédiaires ultérieurs du cycle catalytique étant coordinativement saturés.



L'influence favorable de la basicité des alkyl-AMPP sur la vitesse de réaction n'intervient pas au niveau de la coordination du substrat, puisque celle-ci est au contraire défavorisée par une basicité accrue du centre métallique.

Etape d'addition oxydante de l'hydrogène

La capacité d'un centre métallique à induire la fission de l'hydrogène moléculaire pour former des liaisons métal-hydrogène dépend de nombreux facteurs, dont certains ont été débattus par Halpern et Nynholm,²³⁵⁾ puis par Wilkinson²⁰⁾ :

Lorsqu'un complexe d^8 est oxydé par H_2 pour donner une espèce d^6 : $H_2 + ML_4 \rightleftharpoons H_2ML_4$, il doit apparaître que $2E_{M-H} > E_{H-H} + P$, où E_{M-H} est l'énergie de formation de la liaison métal-hydrogène, E_{H-H} est la force de liaison de l'hydrogène moléculaire et P est l'énergie promotionnelle du métal dans le complexe.

Si la réaction est réversible, alors $2E_{M-H}$ doit être à peu près égal à $E_{H-H} + P$.

Selon Wilkinson, l'interaction primaire de l'hydrogène moléculaire en solution avec une espèce métallique doit impliquer l'intervention d'une orbitale pleine du métal vers une orbitale vide (antiliante) de l'hydrogène.

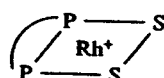
Selon Halpern, les électrons liant de H_2 peuvent attaquer une orbitale vacante du métal.

Le premier de ces deux concepts est le plus probable, particulièrement parce que les activateurs de l'hydrogène moléculaire sont généralement des systèmes électroniquement riches.

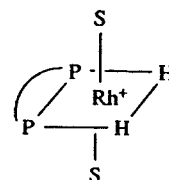
Une remarque importante est que la séparation de charges induite dans la liaison H-H par un tel déplacement électronique va conduire, dans la proximité de l'atome métallique, à un affaiblissement et à un allongement de la liaison, puis à la formation synchrone de deux liaisons M-H. Celles-ci seront cis, tout au moins initialement.

Dans la réaction d'hydrogénation des déhydroaminoacides, (Chapitre I), l'étape d'addition oxydante de l'hydrogène intervient après la coordination du substrat sur une entité ionique.

Il a pourtant été démontré par Brown³⁴⁾ qu'une espèce telle que :



pour laquelle $P-P=Ph_2PCH_2CH_2PPh_2$, réagit rapidement et réversiblement avec l'hydrogène moléculaire, probablement pour donner un cation solvaté tel que :

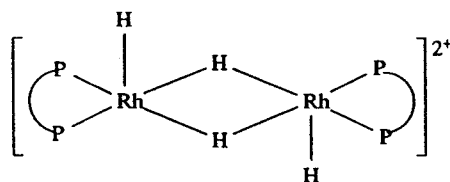


mais puisque celui-ci n'est pas détectable, il a été conclu que la constante d'équilibre de la réaction doit être très faible.

Par utilisation de diphosphines présentant une basicité accrue, (Cy-DIOP ou $(^iPr)_2PCH_2CH_2P(^iPr)_2$), Tani a pu isoler des entités $[Rh(P-P)H_2]^+$ ne contenant pas de solvant coordonné, mais stabilisées dans des structures polymériques.²⁰⁸⁾

Ces adduits dihydrido ne conduisent qu'à une activité très faible, comparativement au complexe solvaté $[Rh(P-P)(MeOH)_2]^+$, lors de la réduction du substrat $PhCOCONHCH_2Ph$.

L'utilisation de la diphosphine $rac-Fe(\eta^5-C_5H_4PPhBu^t)_2$ a par la suite permis la caractérisation de la forme²³⁶⁾ :



Nous avons observé qu'une entité générée *in situ* à partir du dimère $[Ir(COD)Cl]_2$ ⁵⁹⁾ et du coordinat (*S*)-Cy-ProNOP **26** en solution dans le méthanol- d_4 réagit rapidement avec l'hydrogène moléculaire (1atm ; 25°C ; 5mn) pour donner un complexe dihydrido, probablement $Ir(P-P)H_2Cl$: δ -24,1(t,²J(P,H)=16,6Hz) et δ -25,9(t,²J(P,H)=19Hz).

Ce complexe s'avère très peu actif lors de la réduction catalytique de $PhCOCONHCH_2Ph$ à 50°C dans le toluène.

Le comportement précédent contraste avec l'absence de réactivité détectable du complexe $[RhCl\{(S)\text{-Cy-ProNOP}\}]_2$ vis-à-vis de H_2 , ce qui est interprétable comme dans le cas des complexes $MCl(CO)(PPh_3)_2$ ou $M=Rh$ ou Ir , par la densité d'électrons d non liants plus élevée et l'énergie promotionnelle P plus faible pour les atomes volumineux de la troisième série de transition, mais également par la stabilité accrue des liaisons $Ir-H$ par rapport à $Rh-H$.

Dans le cas des précurseurs $[Rh(P-P)(S)_2]^+$, l'isolation d'adduits dihydridorhodium nécessite l'utilisation de diphosphines fortement basiques, l'accroissement de la densité électronique du métal par ces ligands ayant pour conséquence de diminuer l'énergie promotionnelle du métal et, partant, d'améliorer la réactivité des complexes correspondants vis-à-vis de l'hydrogène moléculaire.

Cette activation de H_2 peut intervenir en tant qu'étape initiale ou après coordination du substrat : nous n'avons pas d'argument permettant de trancher bien qu'il faille remarquer qu'aucun adduit n'a été détecté entre un complexe du type $[RhCl\{alkyl\text{-AMPP}\}]_2$ et H_2 ; nous considérerons donc, sur la base des conclusions de Tani,²⁰⁸⁾ que l'étape initiale du cycle catalytique consiste en l'étape de coordination de la cétone.

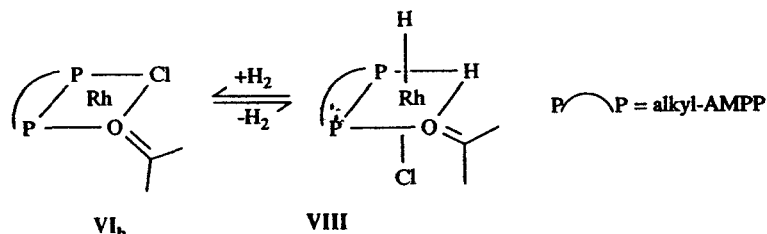
Nous allons voir que l'étape lente du cycle catalytique est déterminée par l'insertion de la cétone dans une liaison $Rh-H$.

Cette remarque constitue la différence essentielle entre les réactions d'hydrogénation catalytique des cétones et des oléfines.

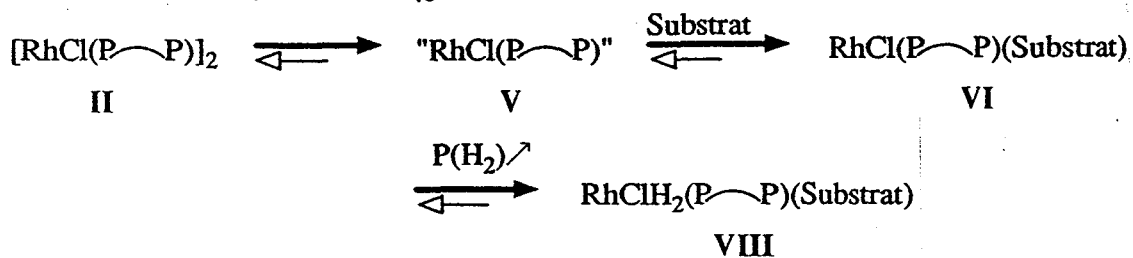
Dans le chapitre I, il a déjà été indiqué que l'étape d'addition oxydante de H_2 sur une espèce $[Rh(\text{cis-diphosphine})\{R^1HC=C(CO_2R^2)(NHCOR^3)\}]^+$ est irréversible, parce que l'étape ultérieure d'insertion migratrice de l'oléfine est rapide et elle même irréversible.

La formation de l'adduit $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})\{\text{PhHC}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})(\text{NHAc})\}\text{H}_2]^+$ à partir du complexe précédent est une réaction endothermique et donc potentiellement réversible, l'état de transition étant énergétiquement proche de cet adduit dihydrido, (voir le diagramme du Chapitre I).

Cette conclusion nous indique que des espèces plus basiques telles que VI_b doivent fixer de manière réversible l'hydrogène moléculaire pour conduire à VIII :



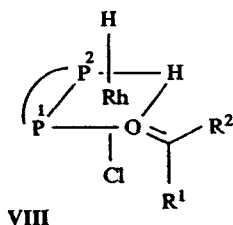
Nous avons observé une amélioration des cinétiques de réaction par augmentation de la pression d'hydrogène (Tableau 10) : ce résultat est à rattacher au déplacement de l'équilibre précédent vers la droite, et à l'accumulation de rhodium catalytiquement actif par répercussion de proche en proche sur l'équilibre de dissociation du procatalyseur II :



Au niveau stéréochimique, la formation de deux liaisons Rh-H par réaction entre VI et H_2 conduit à un complexe d^6 (octaédrique).

L'absence de labilisation de la liaison Rh-halogène dans VIII est caractérisée par l'influence de ce coordinaat sur la sélectivité.

Considérant un positionnement apical de l'halogène, il existe formellement huit isomères géométriques de VIII du fait de la dissymétrie des ligands alkyl-AMPP et de la coordination de la cétone par l'un ou l'autre des doublets non liant de l'atome d'oxygène, les substituants R^1 et R^2 étant orientés d'un côté ou de l'autre du plan $\text{P}^1\text{-Rh-P}^2$:



Etape d'insertion migratrice de la cétone

Une activité catalytique élevée est obtenue par introduction de groupes électroattracteurs en tant que substituants de la cétone utilisée comme substrat.

L'influence favorable de cette substitution peut être comprise par des considérations sur les énergies de liaisons²³⁷ : dans le cas d'une liaison $\text{C}=\text{C}$, la contribution de l'orbitale σ à l'énergie totale de liaison est de 100kcal/mol, et celle de l'orbitale π de 45kcal/mol ; en ce qui concerne un groupe carbonyle, la liaison $\text{C}=\text{O}$ est très forte comparativement au cas précédent (179kcal/mol), et même plus forte que deux liaisons $\sigma(\text{C}-\text{O})$ d'une valeur de 85kcal/mol.

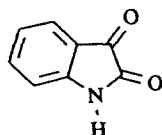
L'hydrogénation de ces deux types de substrats correspond à la rupture d'une liaison π d'énergie de

liaison environ deux fois plus élevée dans le cas d'une cétone, par rapport à un composé oléfinique. (Cette remarque détermine l'origine de l'inefficacité des catalyseurs rhodiés coordonnés par des diphosphines classiques lors des réactions de réduction de cétones).

Il est clair que des substituants attracteurs introduits sur un groupe carbonyle ont pour effet, soit de polariser celui-ci, soit d'abaisser le niveau énergétique de l'orbitale moléculaire π , facilitant dès lors l'étape de transfert du premier atome d'hydrogène en tant qu'hydrure vers le carbone du carbonyle porteur d'une charge partielle positive.

Nous avons déjà indiqué que Fujitsu¹⁸⁵⁾ a relié l'influence des substituants électroattracteurs de la cétone à la susceptibilité accrue du groupe carbonyle par rapport à l'attaque d'un hydrure de rhodium vers le carbone du carbonyle (Paragraphe II.1).

Bien que facilitée par l'activation de la cétone, l'insertion migratrice de la première liaison Rh-H n'en reste pas moins l'étape lente du cycle catalytique : la couleur rouge foncé de la solution catalytique formée entre le complexe covalent de la (S)-Cy-ProNOP **26** et le substrat $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{COCOO}$ à 70°C, et persistant sous H_2 , indique que l'étape lente se situe après la formation d'un adduit entre le substrat et le catalyseur ; l'isatine



possède une structure tout à fait similaire aux diverses benzoylformamides (PhCOCONHR) qui sont aisément réduites dans des conditions douces (Tableau 15), alors qu'aucune activité catalytique n'est observée dans ce cas à température ambiante - une activation thermique de la réaction à 70°C permet néanmoins d'effectuer la réduction de cette cétone avec une vitesse de réaction faible (Tableau 16), - ce phénomène est interprété par l'aromaticité de ce composé, qui introduit un terme énergétique supplémentaire dans le processus de transfert de l'hydrure vers l'atome de carbone de la cétone aromatique.

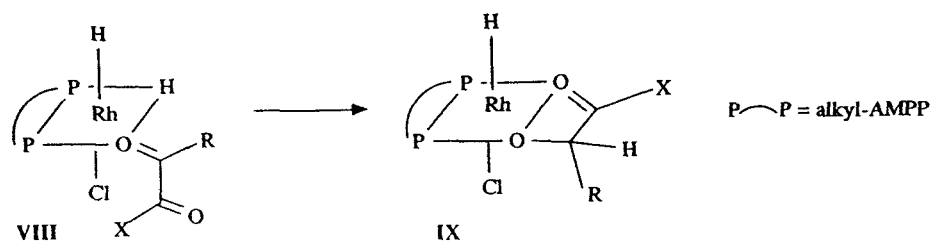
Comme conséquence de l'énergie de liaison élevée de l'orbitale moléculaire π des cétones, la rupture de celle-ci caractérise également l'irréversibilité de l'étape d'insertion migratrice : ce qui est vrai dans le cas des substrats oléfiniques (Chapitre I), l'est *a fortiori* dans le cas des dérivés carbonylés du fait de la différence énergétique citée plus haut.

D'une manière générale, c'est au niveau de cette étape, c'est-à-dire l'insertion du groupe C=O dans la liaison Rh-H pour former une espèce monohydrido-alkoxo-rhodium, que la basicité du ligand phosphoré joue un rôle primordial sur l'activation de la réaction.

Plus précisément, il est possible d'affirmer que l'hydrure réactif est celui qui est en position trans par rapport à une phosphine, pour les raisons suivantes : dans le complexe dihydridoridium $\text{IrH}_2\text{Cl}(\text{PEt}_2\text{Ph})_3$, Chatt a indiqué que l'hydrogène trans au phosphore est réactif vis-à-vis d'acides minéraux dilués, alors que l'hydrogène trans au chlore ne l'est pas²³⁸⁾ ; de même, dans le cas du complexe rhodié $\text{RhH}_2\text{Cl}[\text{P}(\text{p-tol})_3]_3$, Tollman a démontré par une étude en RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ en fonction de la température, que la phosphine trans à un hydrogène est labile.²²⁾

L'observation de la stéréochimie précédente nous permet de schématiser l'étape concernée, pour laquelle une espèce d⁶ est obtenue.

Le radical alkoxo- y est hypothétiquement bicoordonné dans une structure octaédrique IX :

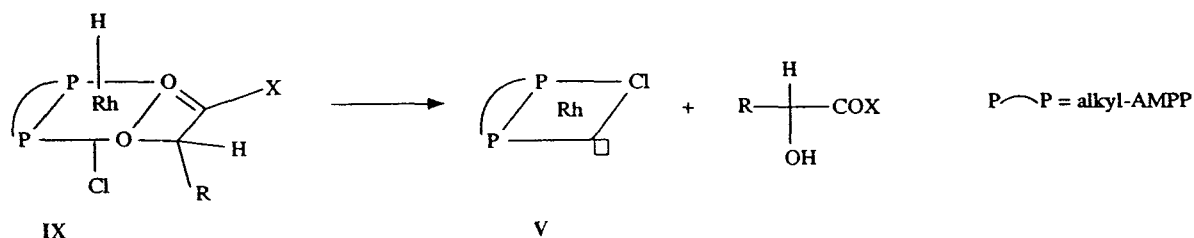


Etape d'élimination réductrice du produit

Nous ne possédons aucune information sur l'étape terminale de cycle catalytique constituée par l'élimination réductrice du produit de réduction.

On peut toutefois admettre l'irréversibilité de cette étape étant donné que l'utilisation de l'éthanol comme solvant dans le cas d'un catalyseur covalent ne modifie pas l'activité catalytique réalisée dans des solvants aprotiques (Tableau 7).

L'espèce active est restituée après l'éloignement de l'alcool formé de la sphère de coordination du catalyseur :

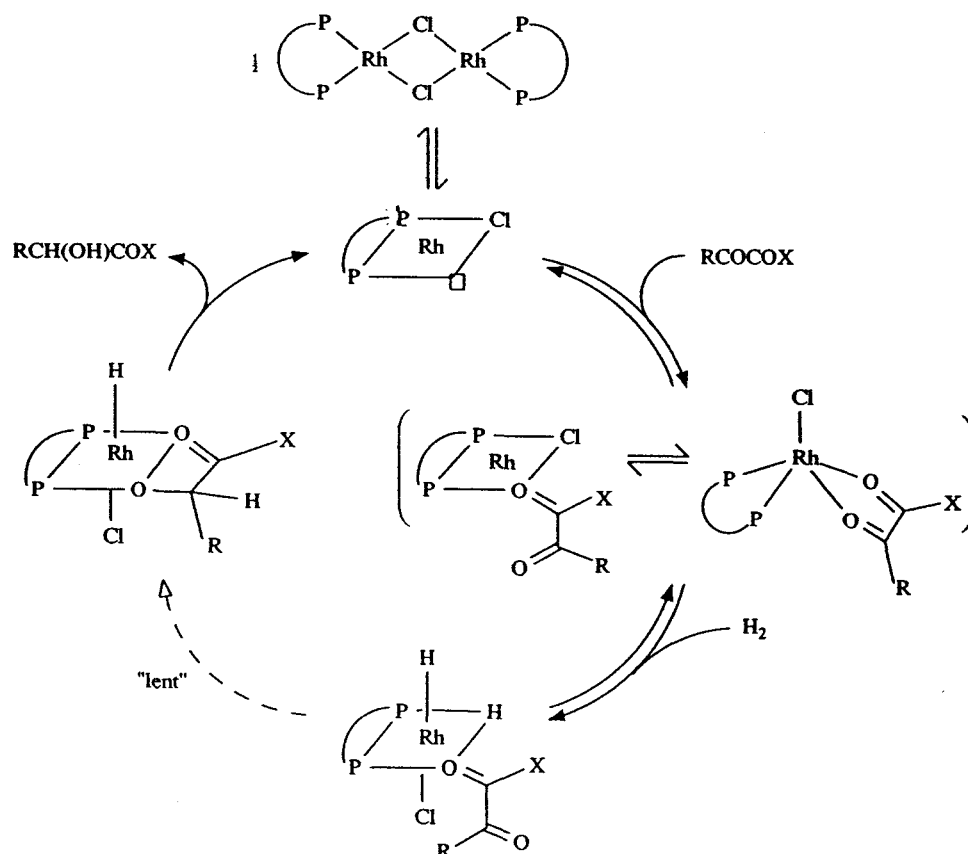


3.7 - Le cycle catalytique

Par l'association des étapes élémentaires décrites ci-dessus, un cycle catalytique complet peut être construit dans le cas de la réduction d' α -cétoesters et -amides par les complexes rhodiés covalents des coordinats alkyl-AMPP.

Nous n'affirmons pas que ce schéma correspond formellement à la réalité, étant donné que nous nous appuyons sur des observations expérimentales, la fugacité de l'espèce active et la trop faible concentration des intermédiaires réactionnels proposés n'ayant pas permis leur observation directe.

SCHEMA 14 : Hydrogénation d' α -céto-esters et -amides par les complexes rhodiés covalents des coordinats alkyl-AMPP (=P—P).



3.8 - Mécanisme sélectif

Le mécanisme de transfert d'asymétrie avec les catalyseurs rhodiés chiraux doit être différent entre les réactions d'hydrogénation de déhydroaminoacides ou des dérivés α -dicarbonylés.

Cette remarque est déduite des différences essentielles relevées par comparaison des mécanismes catalytiques correspondants, notamment au niveau du mode de coordination du substrat (σ pour une cétone et η^2 pour une oléfine), ainsi que l'inéquivalence de l'étape cinétique - dans les deux cas, celle-ci correspond à la première étape irréversible du cycle catalytique, qui est décalée de la formation de l'adduit dihydrido à partir d'un complexe π -oléfinique d'un déhydroaminoacide (Chapitre I), à l'insertion migratrice du groupe C=O dans la liaison Rh-H lors de la réduction de cétones.

La sélectivité n'est pas influencée sensiblement par le remplacement des groupes phényles du ligand (*S*)-ProNOP **14** par les radicaux cyclohexyles du coordinat (*S*)-Cy-ProNOP **26**, les résultats suivant étant obtenus dans des conditions similaires :

- le substrat $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{COCOO}$, est réduit par des entités covalentes en alcools-R de puretés optiques respectivement égales à 45¹¹⁰ et 47% (Tableau 7),

- l'hydrogénation de l'acide α -acétamidoacrylique $\{\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CO}_2\text{H})(\text{NHAc})\}$ par des complexes ioniques conduit aux dérivés de l'alanine avec des ee respectifs de 74 et 73% {conf.S¹¹⁷},

- par contre, une différence très nette est observée dans le cas de l'acide (*Z*)- α -acétamidocinnamique $\{\text{PhHC}=\text{C}(\text{CO}_2\text{H})(\text{NHAc})\}$ qui est hydrogéné en phénylalanines d'ee respectifs 86,5 et 24,3% {conf.S¹¹⁷}, la présence d'un substituant phényle supplémentaire sur ce dernier substrat par rapport au précédent est une interprétation de ce résultat, du fait de l'intensification des contraintes stériques apparaissant dans le cas des substituants cyclohexyles volumineux des atomes de

phosphore du coordinat.

Bien que de forme et de taille différentes, les radicaux alkyles ou phényles substituant les deux phosphores dans les ligands AMPP, induisent des interactions similaires.

Etant donné que l'étape d'insertion de la cétone dans la liaison Rh-H est la première étape irréversible, celle-ci est également l'étape énantiodéterminante du cycle catalytique.

En effet, ni la température de réaction, ni la pression d'hydrogène appliquée n'ont d'influence sur la sélectivité de la réaction de réduction de $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COCOO}$ par le complexe covalent de la (*S*)-Cy-ProNOP **26** (tableaux 9 et 10), ce qui est relatif respectivement à l'absence d'influence de l'équilibre de coordination initial du substrat, et à la formation de l'adduit dihydrido **VIII** d'une manière non déterminante.

L'intermédiaire **VIII** peut présenter de nombreux isomères géométriques dont on réduira le nombre par des considérations simples :

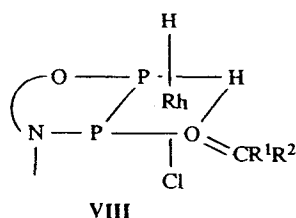
1) lors de l'addition cis d' H_2 sur l'entité (P—P) RhCl(C=O) **VI**, nous avons considéré le déplacement du ligand chloro- vers une position apicale. Ceci a déjà été avancé,¹⁸⁷⁾ (Schéma 2).

Si la cétone était disposée sur un site apical, une étape d'isomérisation serait nécessaire afin d'éliminer le produit de réaction, ce qui constitue un obstacle à la réalisation d'une activité catalytique élevée ;

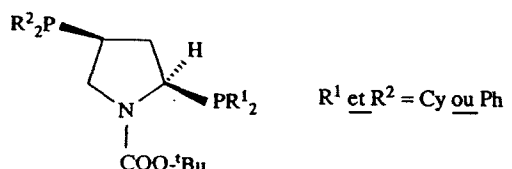
2) l'addition cis d' H_2 sur une face ou l'autre de l'intermédiaire **VI** n'a pas d'influence puisque nous avons postulé une équilibration rapide avant l'étape lente d'insertion migratrice de la cétone dans la liaison Rh-H ;

3) la cétone est coordonnée en position trans par rapport à la fonction phosphinite, puisque ce site est plus acide que celui trans à l'aminophosphine, et parce que l'on supposera, du fait de la très faible activité catalytique réalisée avec la diposphinite (*S*)-Cy-LactOOP **32** et celle plus élevée obtenue avec la Cy-MProNNP **39** par rapport à la (*S*)-Cy-ProNOP **26** (Tableau 12), que la vitesse d'insertion de l'hydrure trans à la fonction aminophosphine est très élevée par rapport à celle d'un hydrure trans à une fonction phosphinite.

A partir de ces considérations, l'intermédiaire **VIII** a donc pour géométrie :



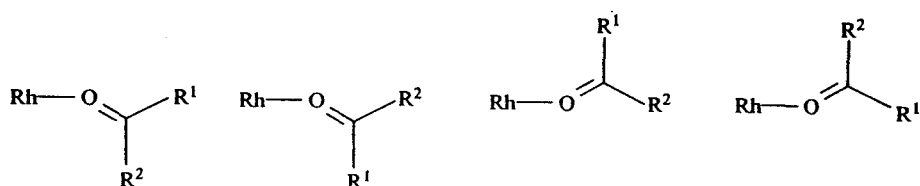
Par les concepts précédents, nous rejoignons exactement les conclusions de Achiwa,²¹⁷⁾ qui a étudié la réaction d'hydrogénation du substrat $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COCOO}$, à l'aide de complexes covalents rhodiés synthétisés à partir de $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ et des ligands :



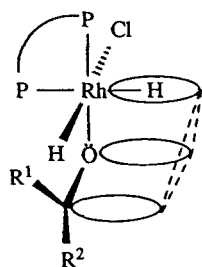
pour lesquels les deux atomes de phosphore peuvent être substitués par des radicaux différents (Cy ou Ph).

Les résultats expérimentaux ont montré qu'un groupe phosphinilé du coordinat contrôle sélectivement l'induction asymétrique, et que l'autre accélère la vitesse de réaction.

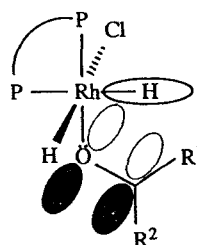
Il nous reste à établir par quel mécanisme s'effectue le transfert d'asymétrie, étant donné que la cétone prochirale peut se coordiner selon quatre géométries différentes :



Lors du transfert de l'hydruure vers le carbone du carbonyle, conduisant à la formation d'une liaison covalente Rh-O, un état de transition à quatre centres présentant un recouvrement orbitalaire maximal est réalisé lorsque les orbitales p_z des atomes de carbone et d'oxygène, et l'orbitale moléculaire Rh-H sont parallèles (a), étant donné que, du fait de l'hybridation sp^2 de l'atome d'oxygène de la cétone, l'autre possibilité est un arrangement perpendiculaire (b) :



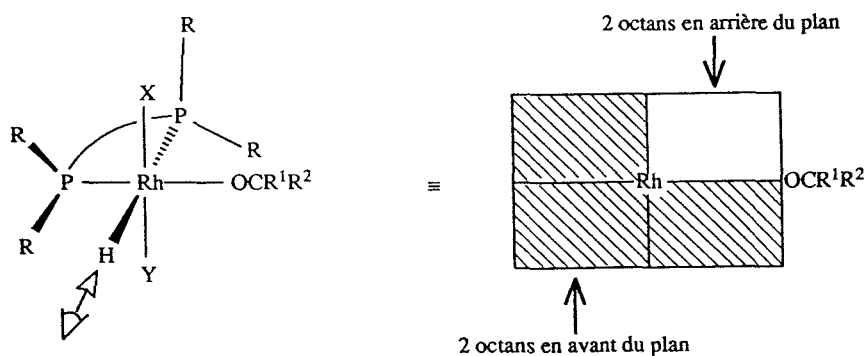
VIIIa



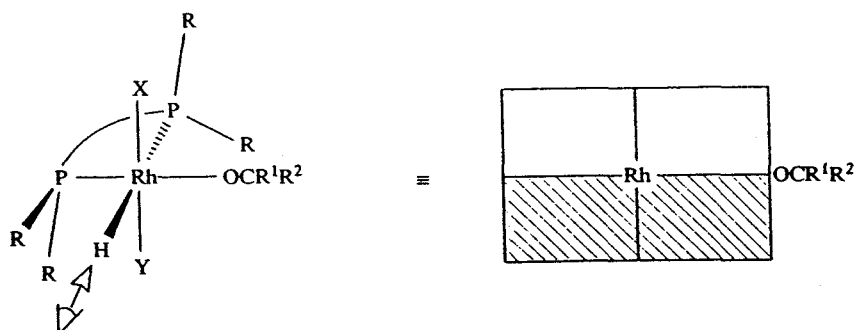
VIIIb

D'autre part, l'observation de la structure VIII selon l'axe H-Rh-P à l'aide de modèles moléculaires Dreiding, nous permet de déterminer l'encombrement stérique au voisinage du site de coordination de la cétone et de représenter celui-ci à l'aide d'octans, il est toutefois nécessaire de considérer plusieurs conformations du cycle de chélation du coordinat, par analogie avec celles décrites dans le Chapitre II :

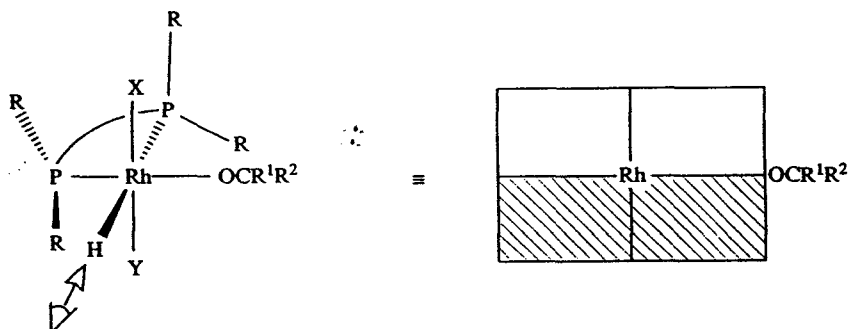
- pour la forme bateau-croisée (observée par analyse RX), une nette différenciation de l'espace apparaît au niveau du site de coordination de la cétone, dans la mesure où celle-ci est *cis* au phosphore lié à l'azote comme nous venons de le proposer :



- cette différenciation est encore plus nette dans le cas d'une conformation chaise, par la disposition symétrique des deux types d'octans :



- la même constatation peut être faite pour une forme bateau, bien que l'existence de celle-ci soit de probabilité plus faible :



Considérant la monocoordination du substrat, la sélectivité élevée obtenue dans certains cas peut s'interpréter comme suit :

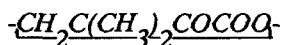


Nous postulons dans ce cas l'existence d'une liaison hydrogène entre le proton porté par l'atome d'azote de la fonction amide et le chlore lié au rhodium, (dans ce cas seul deux isomères géométriques de coordination existent, qui sont représentés dans le schéma 15).

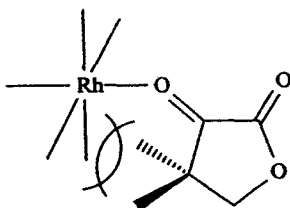
Cette hypothèse est reliée aux observations suivantes :

- aucune sélectivité n'est obtenue avec le substrat PhCOCONEt₂ ne portant pas d'H au niveau de l'azote (Tableau 15) ;
- la sélectivité est faible dans le cas des esters analogues PhCOCO₂R pour la même raison (Tableau 14) ; la sélectivité diminue lorsque le chlore substitué au rhodium est remplacé par un brome, puis un iode (Tableau 6), ce qui correspond à la diminution de la polarité de la liaison Rh-X (Cl > Br > I) et à l'affaiblissement simultané de la liaison hydrogène dans le même sens ;
- la sélectivité est quasiment nulle lorsqu'un catalyseur ionique est utilisé.

Nous pouvons observer que le substituant R de l'amide est orienté dans une région non encombrée de l'espace, relativement à la très faible influence de ce groupe sur la pureté énantiomérique des diverses mandélamides (Tableau 15).

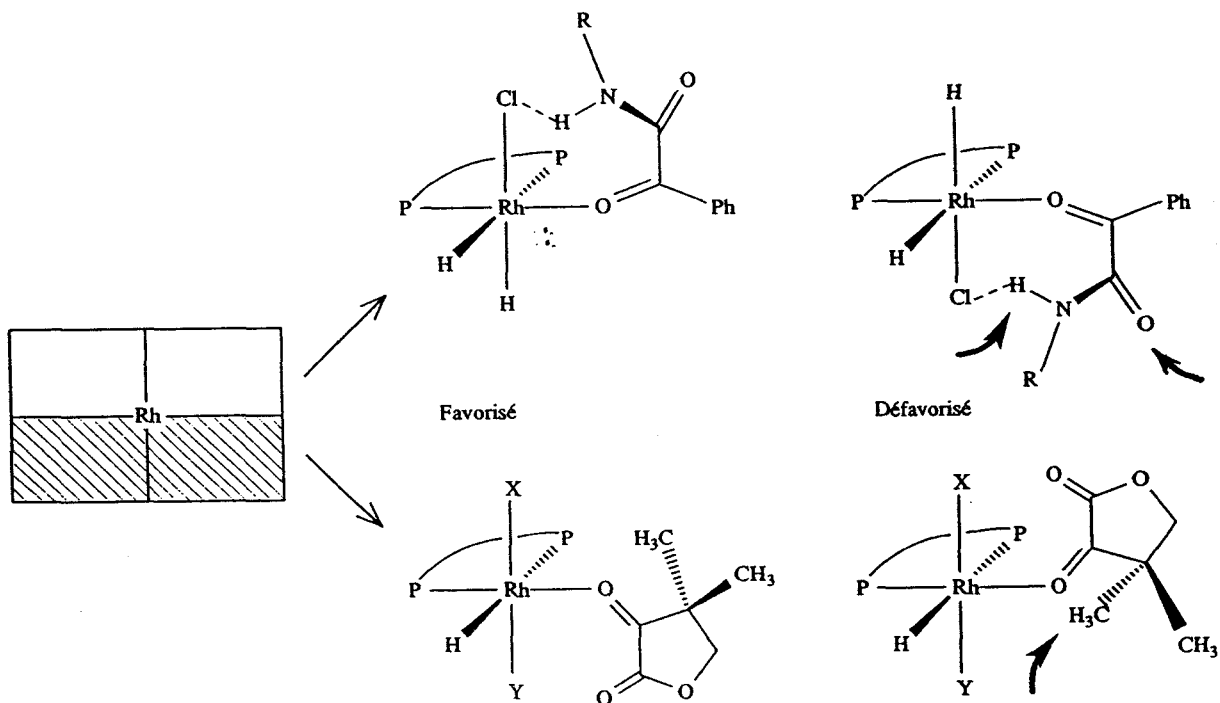


Pour ce substrat, il est nécessaire d'écarter les isomères géométriques présentant le groupe C(CH₃)₂ en direction du catalyseur, du fait de la gêne stérique intense ainsi développée :



Ce même groupe est responsable, au travers de la rigidité conformationnelle du substrat, des interactions stériques qui se développent dans l'un des deux isomères représentés dans le Schéma 15.

SCHÉMA 15 : Mécanisme sélectif dans la réaction d'hydrogénation catalytique asymétrique des cétones.



Considérant l'obtention de l'énantiomère majoritaire à partir de l'isomère géométrique favorisé (contrôle thermodynamique de la sélectivité), ce modèle démontre très clairement que cet isomère n'est pas le même pour chacun des substrats envisagés, interprétant par là le résultat expérimental surprenant de la configuration différente obtenue, *S* ou *R* pour les mandélamides PhCH(OH)CONHR , et *R* ou *S* pour $\text{CH}_2\text{C(CH}_3)_2\text{CH(OH)COO}$, puisque l'addition de l'hydrure s'effectue sur une face différente du carbonyle prochiral.

La modification de sélectivité peu sensible observée pour $\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph}$ lors d'une élévation de température provient de la mobilité conformationnelle engendrée dans ce substrat par rotation autour des liaisons σ , contrairement à ce que l'on observe dans le cas de la dihydro-4,4-diméthyl-2,3-furanedione qui est rigide et ne donne lieu à aucune variation de sélectivité (Tableau 9).

Pour tous les autres substrats non considérés dans le modèle précédent, mais conduisant à des sélectivités faibles, tels que les esters benzoylformiques (Tableau 14), ou les composés décrits dans le Tableau 17, la faible énantiosélectivité doit provenir d'une différenciation uniquement stérique et très modérée entre les deux substituants du carbonyle stéréogénique, plusieurs formes coordonnées pouvant dès lors être réactives.

IV CONCLUSION

Les résultats expérimentaux que nous avons obtenus lors de l'hydrogénation de cétones prochirales par les systèmes catalytiques «rhodium-alkylaminophosphinephosphinite», s'avèrent exceptionnels dans certains cas, notamment en ce qui concerne l'activité et l'énantiosélectivité ($ee=80\%$) de ces réactions.

Les études poursuivies au laboratoire montrent que des rapports catalytiques au moins aussi

élevés que 10^4 conduisent quantitativement aux produits de réaction sans modification de l'énantiosélectivité, ainsi qu'à l'obtention d' ee^s d'environ 90%.

Nos systèmes catalytiques rejoignent donc les systèmes les plus performants présentés dans le premier chapitre, et atteignent les performances requises par une application industrielle.

Nous avons remarqué que, contrairement à ce qui aurait pu être supposé *a priori*, les substrats du type α -cétoesters et -amides réduits avec une sélectivité élevée, se comportent essentiellement en tant que ligands monodentates, des interactions très spécifiques étant responsables de celle-ci.

Des travaux en cours visent à optimiser ces interactions, par modification sélective des substituants des atomes de phosphore des coordinats AMPP, s'appuyant sur l'aisance avec laquelle ces structures peuvent être modifiées.

Nous pensons, par cette approche, atteindra dans un proche avenir des puretés énantiomériques supérieures ou égales à 95%, et activer des substrats jusqu'à présent peu réactifs, tels les imines et certaines cétones.

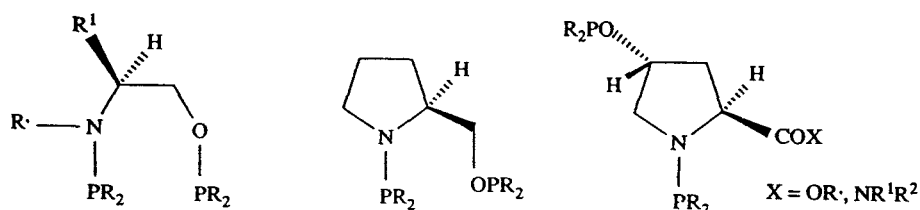
CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

L'étude rapportée dans ce mémoire a concerné les réactions d'hydrosilylation d'imines prochirales et d'hydrogénation asymétrique de doubles liaisons hétéroatomiques. Des catalyseurs rhodiés solubles coordonnés par les ligands aminophosphinephosphinites, AMPP, ont été utilisés à cet effet.

La synthèse de ces coordinats, aisément accessibles à partir des α -aminoalcools et α -aminoacides naturels, a été décrite, ainsi que les nombreuses structures qui ont été préparées jusqu'à présent.

Les dérivés bifonctionnels à squelette hydrocarboné acyclique, ou comportant un cycle pyrrolidine, ont été particulièrement étudiés :



Les résultats très modestes réalisés lors de l'hydrogénation des sels d'immonium et des imines ont été attribués à la structure des catalyseurs, plutôt qu'à la nature des chélates.

Il a été suggéré plusieurs possibilités afin d'activer cette réaction.

Des imines de puretés optiques modérées ($ee < 29,4\%$) ont été obtenues par hydrosilylation catalytique d'imines par des complexes covalents.

Des modifications surprenantes de l'énantiosélectivité en fonction de la structure du chélate ont permis l'élaboration d'un modèle de transfert de chiralité.

Il a été démontré que la réaction d'hydrogénation des cétones peut être effectuée dans des conditions douces lorsque les AMPP sont substituées par des groupes alkyles au niveau des atomes de phosphore, ($R = \text{alkyle}$).

Les meilleures performances ont été réalisées à l'aide de complexes covalents chlorés en solvant peu polaire.

Diverses amides mandéliques et la pantoyl lactone ont pu être obtenues avec des ee atteignant 80%, et ceci pour les deux énantiomères, dans le cas des Cp-AMPP, ($R = \text{cyclopentyle}$) :



L'augmentation simultanée de la pression et de la température a été suggérée pour atteindre des taux de transformation catalytiques élevés.

Ceci a été confirmé par les études poursuivies au laboratoire puisqu'un rapport catalytique de 10^4 a conduit quantitativement à la pantoyllactone sans modification de l'énantiosélectivité.

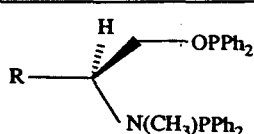
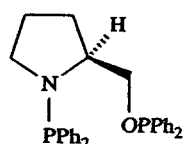
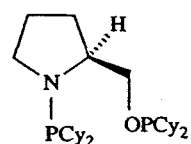
A partir d'observations expérimentales, et d'études physicochimiques, notamment de RMN du ^{31}P , un cycle catalytique complet a été proposé.

Un modèle de transfert de chiralité a également été élaboré.

Les résultats précédents viennent s'ajouter à ceux déjà obtenus dans d'autres transformations

catalytiques asymétriques, et démontrent que les AMPP sont d'une efficacité souvent comparable, et parfois supérieure à celle des autres diphosphines dont la synthèse plus complexe en limite l'application. De plus, la variété de structures des aminophosphinephosphinites permet l'obtention de l'un ou l'autre des énantiomères avec une sélectivité similaire.

Un nouveau concept a d'autre part été développé, concernant l'existence d'un comportement dynamique des ligands AMPP coordonnés sur le rhodium, et qui peut être résumé à partir de la configuration des produits, en fonction du type de réaction, du substrat, et du ligand :

Configuration des produits	Hydrogénation		Hydrosilylation	
	déhydroaminoacide	cétone	cétone	imine
	S	\ \	S	S
	R	S R	S	S
	R	S R	S	R

Si la structure du métallocycle était rigide, des corrélations homogènes entre les configurations obtenues devraient apparaître, ce qui n'est pas le cas.

Nous avons montré que la ProNOP **14**, n'obéit pas à la relation établie par Knowles, entre la conformation la plus stable du ligand chélaté sur le rhodium, et la configuration prédominante des produits de l'hydrogénation des déhydroaminoacides.

En ce qui concerne la réaction d'hydrosilylation des imines, des variations de l'énantiosélectivité obtenue à l'aide des AMPP acycliques bidentées, ont justifié la considération de géométries ne correspondant pas à la conformation privilégiée.

Enfin, lors de l'étude de la réaction d'hydrogénation des cétones, les deux conformères de l'espèce «RhCl{(S)-Cy-ProNOP}» ont été observés en solution par RMN du ³¹P.

Ces résultats pourraient être étayés par des études structurales détaillées des complexes catalytiques.

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

1 - Analyses

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Kofler.

Les spectres de RMN du proton ont été obtenus à l'aide d'appareils Brüker WP-60 ou WP-80. Ce dernier type de spectromètre a été exclusivement utilisé pour l'analyse des noyaux ^{31}P et ^{19}F .

Les analyses IR ont été effectuées à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer 683-PE 3500.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 141.

Les analyses chromatographiques en phase vapeur ont été effectuées par utilisation d'un chromatographe Delsi série 30 couplé à un intégrateur calculeur Intelsmat ICR-1B ou Delsi Enica 21, et d'une colonne SE 30 en verre, ou WCOT en silice fondue (Chrompack).

2 - Gaz

L'azote U et l'hydrogène C (Alphagaz, La Carboxyque Française) alimentent les installations expérimentales après passage sur tamis moléculaire 3 Å.

3 - Solvants

Le méthanol et l'éthanol anhydres sont obtenus par distillation magnésienne sous courant d'azote et conservés en tubes de Schlenk.

Le chlorure de méthylène est distillé sur hydrure de calcium sous atmosphère d'azote.

Après un préséchage adéquat, et une déperoxydation dans le cas des éthers par passage sur alumine basique, le benzène, le toluène, le pentane, le THF et l'éther sont distillés sur le céthyle de l'acétophénone, formé en présence de sodium ou d'un alliage de sodium et de potassium, (liquide à température ambiante), en fonction de la température d'ébullition du solvant.

La triéthylamine est conservée sur des pastilles de potasse, puis distillée sous azote à partir d'une solution à 2% d'isocyanate de phényle.

4 - Synthèses organiques

4.1 - SUBSTRATS

Les substrats non décrits ci-dessous sont d'origine commerciale.

Les procédures décrites ont été employées pour la synthèse des composés $\text{PhCH}_2\text{C}(=\text{NCH}_2\text{Ph})$,²³⁹⁾ $\text{ArC}(=\text{NH}_2^+)\text{CO}_2\text{EtX}$,^{173,174)} $\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph}$ ²⁰⁸⁾ et $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COCOQ}$.²⁴⁰⁾

Le cyanoformiate d'éthyle utilisé lors de la synthèse des sels d'immonium^{173,174)} a été fourni par la SNPE.

(1) *Benzoylhydrazone du diméthoxy-2,4-benzoylformiate d'éthyle* : à un mélange de 7,96g (29mmol) du chlorure de l'immonium du diméthoxy-2,4-benzoylformiate d'éthyle et de 4,35g (32mmol) de benzoylhydrazine, 50cc d'éthanol absolu sont ajoutés.

Le mélange hétérogène orange ainsi formé se transforme spontanément en une solution jaune pâle contenant un précipité blanc.

De la pyridine (6ml) est introduite dans le mélange, qui est maintenu sous agitation durant la nuit. L'éthanol est ensuite chassé, puis le produit est extrait par l'éther (2 x 150ml) d'une solution aqueuse d'acide citrique à 10% (25ml).

La phase organique est séchée ($MgSO_4$), filtrée, puis évaporée. Le résidu est cristallisé dans l'éther conduisant à l'obtention d'un solide blanc (8,37g ; 86,3%) : IR (pastille de KBr) : $\nu = 3365, 3305, 1710, 1615, 1580$ et 1420 cm^{-1} ; RMN du 1H ($CDCl_3$, HMDSO) : $\delta = 1,21$ et $1,29$ (dt, CH_3 ; $J=7,2\text{Hz}$) ; $3,71$ et $3,74$ (ds, CH_3) ; $3,78$ et $3,81$ (ds, CH_3) ; $4,26$ (q, CH_2 ; $J=7,2\text{Hz}$) ; $6,4-8,3\text{ppm}$ (m, Harom).

(2) *Oxime du diméthoxy-2,4-benzoylformiate d'éthyle* : 7,7g (0,11mol) du chlorhydrate de l'hydroxylamine sont opposés à 8,27g (32mmol) du sel d'immonium utilisé en (1), dans 55ml d'éthanol absolu.

Une solution jaune-orangée précipitant une poudre blanche est obtenue. Ce mélange étant agité, 8ml (0,1mol) de pyridine sont introduits lentement à l'aide d'une seringue.

Après l'addition de la moitié de cette quantité, une solution incolore présentant un précipité abondant est obtenue. En fin d'addition, l'agitation est maintenue, puis le traitement du mélange réactionnel est réalisé comme en (1).

Un produit brut sous forme de solide blanc est quantitativement obtenu (8g), et est recristallisé dans l'éther (4,83g ; 64%) : IR (pastille de KBr) : $\nu = 3240, 1731, 1639, 1620, 1586$ et 1427 cm^{-1} ; RMN du 1H ($CDCl_3$, HMDSO) : $\delta = 1,14$ et $1,27$ (dt, CH_3 ; $J=7,2\text{Hz}$) ; $3,71$ (s, CH_3) ; $3,76$ (s, CH_3) ; $3,42$ et $4,30$ (dq, CH_2 ; $J=7,2\text{Hz}$) ; $6,3-7,5\text{ppm}$ (m, Harom).

Les différentes benzoylformamides ont été préparées par une légère modification de la méthode décrite,²⁰⁸ [(3)-(7)] :

(3) *Benzoylformamide* : dans une solution éthanolique (15ml) de 3,5gr (2,13mmol) de benzoylformiate de méthyle, on fait passer lentement un courant d'ammoniac. Après une demi heure, une poudre blanche précipite. 50ml de pentane sont ajoutés, puis le produit est isolé par filtration et rincé au pentane.

Une amide pure est obtenue par cristallisation dans un mélange éthanol-éther de pétrole ($Eb=40-60^\circ C$), (2,37g ; 74,6%).

(4) *N,N-diéthyl-benzoylformamide* : dans 20ml d'éthanol, 6,87g (41,8mmol) de benzoylformiate de méthyle sont opposés à 5g (68,4mmol) de diéthylamine.

L'agitation est maintenue durant une nuit, puis le solvant est chassé, et l'huile résiduelle distillée. Un liquide légèrement coloré en jaune est obtenu (6,12g ; 71,6%) : $Eb = 95^\circ C/2\text{mm}$; IR (film liquide) : $\nu = 3055, 2973, 2920, 1727, 1675, 1450$ et 1190 cm^{-1} .

(5) *N-néopentyl-benzoylformamide* : 10,36gr (63,1mmol) de benzoylformiate de méthyle et 5,8gr (66mmol) de néopentylamine sont opposés dans 30ml d'éthanol.

Après évaporation du solvant, l'huile résiduelle est dissoute dans l'éther, et le produit de réaction cristallise à froid. La cristallisation est prolongée par addition d'hexane.

L'amide est isolée par filtration sous forme d'un solide blanc. Le filtrat est évaporé, et une nouvelle

crystallisation est effectuée dans un mélange éther-hexane.

Une fraction supplémentaire (0,6g) est obtenue qui est ajoutée à la précédente (11,2g ; 81,6%) : IR (pastille de KBr) : $\nu = 3281, 2955, 2858, 1683, 1662, 1639, 1592$ et 1207 cm^{-1} ; RMN du ^1H (C_6D_6 , HMDSO) : $\delta = 0,57$ (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; $5,67$ (d, CH_2 ; $J=6,8\text{Hz}$) ; $6,97$ (m, Harom) ; $8,5\text{ppm}$ (m, NH).

(6) *N-[(S)- α -méthylbenzyl]-benzoylformamide* : dans 15ml d'éthanol absolu sont opposés 9,77g (59,5mmol) de benzoylformiate de méthyle et 10,65g (87,9mmol) de (S)-(-)- α -phénéthylamine.

Après une nuit d'agitation, le produit est précipité par addition d'hexane et isolé par filtration.

Une recristallisation est effectuée à partir d'un mélange chloroforme-hexane, permettant l'isolation d'un solide blanc. Par ce mode opératoire, nous obtenons un rendement similaire (9,75g ; 65% - litt.²⁴¹ 67%) et des résultats analytiques identiques à ceux décrits par l'utilisation d'une méthode de synthèse plus fastidieuse²⁴¹ : F = 110-111°C, (litt. 111-112°C) ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -103^\circ$ (c 1 ; EtOH), (litt. -106°).

(7) *N-[(R)- α -méthylbenzyl]-benzoylformamide* : le mode opératoire est identique à celui décrit en (6), 5,80g (35,3mmol) d'ester et 5,06g (41,7mmol) de (R)-(+)- α -phénéthylamine ont été employés.

Le rendement est similaire (5,93g ; 66%) : F = 112°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +104,5^\circ$ (c 1 ; EtOH).

(8) *Benzoylformiate d'éthyle* : 14,16g (94,3mmol) d'acide benzoylformique, 220mg d'acide tosylique, et un excès d'éthanol absolu (15ml, 256mmol) sont réunis en présence de 210ml de benzène dans un ballon de 0,5l équipé d'un séparateur de Dean-Stark.

Le mélange est porté à reflux 10h, puis extrait successivement avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10% (100ml), puis avec 100ml d'eau.

La phase organique est séchée (MgSO_4) puis évaporée. Le résidu huileux est distillé sur carbonate de potassium. Un liquide légèrement coloré en jaune est isolé (15,46g ; 92%) : Eb = 75-76°C/0,5mm ; IR (film liquide) : $\nu = 2975, 1727, 1678, 1590, 1442$ et 1197 cm^{-1} .

(9) *Benzoylformiate d'isopropyle* : un mode opératoire identique à (8) est appliqué par utilisation de 6,12g (40,7mmol) d' α -cétoacide, de 4g (67mmol) d'isopropanol, et de 65mg de catalyseur acide dans le benzène.

Une huile légèrement jaune est obtenue par distillation (4g ; 51,1%) : Eb = 90°C/0,7mm ; IR (film liquide) : $\nu = 2973, 1721, 1678, 1590, 1442$ et 1203 cm^{-1} .

(10) *Benzoylformiate de benzyle* : le mode opératoire est identique à (8), 10,04g (66,9mmol) d'acide benzoylformique, 6,9g (63,8 mmol) d'alcool benzylique et 180mg de catalyseur acide sont réunis dans 150ml de benzène.

Par distillation du produit, une huile légèrement jaune est isolée (10,61g ; 69,2% par rapport à l'alcool) : Eb = 154°C/1mm ; RMN du ^1H (C_6D_6 , HMDSO) : $\delta = 5$ (s, CH_2) ; $7,1$ (m, Harom) ; $7,9\text{ppm}$ (m, Harom).

(11) *Diméthoxy-2,4-benzoylformiate d'éthyle* : celui-ci est quantitativement obtenu par hydrolyse à température ambiante du chlorure de l'immonium du diméthoxy-2,4-benzoylformiate d'éthyle en présence d'eau, suivie d'une extraction par le chloroforme, d'un séchage de la phase organique (MgSO_4), puis d'une évaporation du solvant laissant une huile résiduelle orange.

Par distillation de 8,38g de ce produit brut, on isole une huile légèrement jaune (7g ; 83,5%) qui cristallise à froid : Eb = 160°C/0,1mm ; IR (pastille de KBr) : $\nu = 2960, 2825, 1720, 1643, 1587, 1450, 1208, 1155$ et 1117 cm^{-1} ; RMN du ^1H (CDCl_3) : $\delta = 1,2$ (t, CH_3 ; $J=7,2\text{Hz}$) ; $3,72$ (s, CH_3) ; $3,76$ (s, CH_3) ; $4,29$ (q, CH_2 ; $J=7,2\text{Hz}$) ; $6,5$ (m, 2Harom) ; $7,9\text{ppm}$ (d, 1Harom ; $J=9\text{Hz}$).

(12) *N*-benzyl-4-hydroxybenzoylformamide :

4.2 - PRODUITS CHIRAUX

Certains composés obtenus par les réactions de réduction décrites précédemment ont été synthétisés sous forme optiquement pure, dans le but de déterminer les puretés optiques amenées par ces réactions.

(13) (*S*)-(+)-*N*-benzylmandélamide : le mode opératoire décrit en (8) est tout d'abord appliqué pour la réaction entre 11,98g (78,8mmol) d'acide L-(+)-(*S*)-mandélique et de 7g (94,5mmol) de butanol, en présence de 103mg d'acide tosylique dans 150ml de benzène.

En fin de traitement, l'évaporation du solvant laisse quantitativement une huile incolore correspondant à l'ester butylique, soluble dans l'hexane. Ce liquide n'est pas purifié mais directement opposé à 10,1g (9,5mmol) de benzylamine en l'absence de solvant.

Ce mélange est agité plusieurs heures, puis on lui ajoute du chloroforme et précipite le produit par de l'hexane à froid. Le solide blanc isolé par filtration est recristallisé à partir d'un mélange cyclohexane-chloroforme (9,74g ; 51%) : $[\alpha]_D^{26} = +82,2^\circ$ (c 1,09 ; CHCl_3) ; IR (pastille de KBr) : $\nu = 3390, 3175, 1635, 1440$ et 1060 cm^{-1} ; RMN du ^1H (CD_3COCD_3 , EtOH) : $\delta = 4,5$ (d, CH_2 ; $J=7\text{Hz}$) ; 5,2 (s, CH) ; 7,35 (s, Harom) ; 7,6 (m, Harom) ; 8ppm (sl, NH).

(14) (*R*)-(-)-*N*-benzylmandélamide : la méthode décrite en (13) est appliquée. 10,27g (67,5mmol) d'acide D-(-)-(*R*)-mandélique, 6g (80mmol) de butanol, 109mg de catalyseur acide, et 8,7g (81mmol) de benzylamine ont été utilisés.

Le rendement est similaire (8,1g ; 33,6mmol) : $[\alpha]_D^{26} = -80,9^\circ$ (c 1,09 ; CHCl_3) ; IR et RMN du ^1H identiques à précédemment.

(15) (*S*)-(+)-*N*-néopentylmandélamide : un mode opératoire identique à (8) est appliqué pour la synthèse de l'intermédiaire obtenu à partir de 8,42g (55,3mmol) d'acide L-(+)-(*S*)-mandélique, de 6g (0,1mol) de propanol, et de 121mg d'acide tosylique.

Après un reflux de deux heures et traitement classique, une huile incolore est obtenue, à laquelle on additionne 10ml de néopentylamine et 50ml de méthanol anhydre.

Ce mélange est porté à reflux 3 heures, puis le solvant est éliminé, et l'huile résiduelle est distillée. L'ester mandélique résiduel est éliminé entre 85 et 150°C sous vide, puis l'amide est recueillie sous forme d'une huile jaune très visqueuse, qui dépose des cristaux à partir d'une solution froide dans l'hexane.

Les cristaux isolés par filtration ont tendance à fondre, mais le produit est finalement obtenu sous forme solide par séchage prolongé sous vide (5,6g ; 45,8%) : $[\alpha]_D^{20} = 73,2^\circ$ (c 1, CHCl_3) ; IR (pastille de KBr) : $\nu = 3395, 3320, 2955, 1652, 1447$ et 1060 cm^{-1} .

(16) (*S*)-(+)-mandélate de benzyle : le mode opératoire est identique à (8), à partir de 11,68g (76,8mmol) d'acide L-(+)-(*S*)-mandélique, de 10g (92,5mmol) d'alcool benzylique, et de 104mg d'acide tosylique.

Le produit de réaction étant peu soluble dans le benzène, l'acétate d'éthyle est choisi comme solvant d'extraction.

Une cristallisation est effectuée dans un mélange acétate d'éthyle-hexane à froid. L'ester est filtré, rincé à l'hexane, puis avec un peu d'éther froid, et séché (14,8g ; 79,5%) : $[\alpha]_D^{20} = +57,5^\circ$ (c 1,03 ; CHCl_3) ; IR (pastille de KBr) : $\nu = 3430, 1716, 1437, 1172$ et 1059 cm^{-1} .

4.3 - PRECURSEURS DE COORDINATS PHOSPHORES

Les amino-alcools utilisés pour la synthèse des coordinats AMPP sont soit d'origine commerciale, soit préparés par les méthodes décrites.^{110,113)}

Les autres composés sont décrits ci-après.

(17) (S)-1-N-méthylamino-2-propanol (N-méthyl-isopropanolamine) :

- dans un ballon de 250cc muni d'une agitation magnétique, et isolé de l'air ambiant par l'intermédiaire d'un bulleur, on introduit 40g (0,384mol) de (S)-(-)-lactate de méthyle. Par l'intermédiaire d'un tube plongeur, on fait buller lentement de la méthylamine gazeuse au sein de l'ester précédent. Le mélange ainsi formé s'échauffe tout d'abord, puis revient lentement à température ambiante. On évapore la solution résiduelle pour éliminer l'amine en excès et le méthanol formé. Le résidu liquide est distillé et l'on obtient la (S)-N-méthyllactamide sous forme d'une huile incolore (36,78g ; 92,8%) : Eb = 93°C/0,5mm ; IR (film liquide) : ν = 3320, 2965, 1640, 1441 et 1005 cm^{-1} ; RMN du ^1H (CDCl_3 , HMDSO) : δ = 1,34 (d, CH_3 ; J=6,8Hz) ; 2,76 (d, CH_3 ; J=4,95Hz) ; 3,88 (s, OH) ; 4,15 (q, CH ; J=6,8Hz) ; 6,86ppm (s, NH).

- dans un ballon de 0,5l muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant à eau, et placé sous courant d'azote, on introduit 13g (0,35mol) d'hydrure double de lithium et d'aluminium ainsi que 200ml de THF anhydre.

Ce mélange étant refroidi et agité, on lui ajoute goutte à goutte une solution de 15,45g (149,8mmol) de (S)-N-méthyllactamide dans 80ml de THF. L'ensemble est porté à reflux du THF durant 2 heures, puis neutralisé à froid et successivement par 13ml d'eau, 13ml de NaOH 4N, puis 39cc d'eau.

Un nouveau reflux est effectué durant 20 minutes, puis le mélange chaud est filtré et le résidu rincé plusieurs fois avec du THF bouillant.

Après évaporation du solvant, l'huile incolore résiduelle conduit par distillation au (S)-1-N-méthylamino-2-propanol sous forme d'un solide blanc (6,69g ; 50,1%) : Eb = 34°C/1,5mm ; RMN du ^1H (C_6D_6 , HMDSO) : δ = 1,0 (d, CH_3 ; J=6,2Hz) ; 2,05 (s, CH_3) ; 2,17 (d, CH_2 ; J=6,4Hz) ; 2,7 (s, NH + OH) ; 3,65ppm (sx, CH ; J=6,23 et 6,42Hz).

(18) rac. et (S)-(+)-2-méthylaminométhylpyrrolidine :

- l'intermédiaire (S)-5-oxopyrrolidine-2-(N-méthylcarboxamide) a été synthétisé par la méthode décrite,¹¹²⁾ au départ de l'acide L-(+)-(S)-glutamique : $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -23,8^\circ$ (c 1 ; H_2O), (litt.¹¹²⁾ $+10,1^\circ$; F = 153-155°C, (litt.¹¹²⁾ 150-152°C).

- 5,94g (41,8mmol) de la diamide précédente en suspension dans 50ml de THF anhydre sont transférés sur une suspension de 4g (106mmol) d'hydrure double de lithium et d'aluminium dans 50ml de THF, de manière à porter le mélange à reflux du THF.

Ce reflux est maintenu par chauffage et le mélange agité magnétiquement durant six heures, puis un traitement est effectué comme en (17).

Par distillation on isole la diamine sous forme d'une huile incolore (3g ; 62,9%) : Eb \approx 30-40°C/5mm ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0,408^\circ$ (pur), (litt.¹¹²⁾ $+3^\circ$ (c 1 ; CH_2Cl_2) ; les analyses IR et de RMN du ^1H sont similaires à rapportées.¹¹²⁾

- la réduction précédente a été de nouveau effectuée à partir de 6,856g (48,24mmol) de diamide, ce qui a permis l'isolation de la (S)-(+)-2-méthylaminométhylpyrrolidine avec un excellent rendement (5,23g ; 95%) : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +61,2^\circ$ (c 1,02 ; CHCl_3).

Remarque : Schmidt et Scholm décrivent l'utilisation de l'acide glutamique L pour la synthèse du prolinol et de la 2-méthylaminométhylpyrrolidine de configuration R.¹¹²⁾

Une confusion est intervenue à ce niveau puisque le précurseur L est de configuration S, et que les

produits dextrogyres *S* ont été obtenus.

De plus, le signe (-) a du être omis dans l'expression du pouvoir rotatoire de la (*S*)-5-oxopyrrolidine-2-(*N*-méthylcarboxamide).

4.4 - COORDINATS PHOSPHORES

Les ligands aminophosphinephosphinites substitués par des noyaux phényles au niveau des atomes de phosphore ont été synthétisés par les méthodes décrites.^{113,114,115)}

La chlorodicyclopentylphosphine a été préparée par une légère modification de la méthode décrite.²⁴²⁾

Les diverses alkyl-AMPP ont été synthétisées par la procédure générale décrite ci-après, excepté la Me-ProNOP **29** obtenue par la méthode habituelle^{103,104,105)} mais traitée comme en (19).

(19) (*S*)-alkyl-aminophosphinephosphinites et (*S*)-alkyl-phosphinites : une solution de 22mmol de chlorodialkylphosphine dans 50ml de Et₃N anhydre est transférée sous azote sur 10mmol du composé difonctionnel (amino-alcool, diamine, ou diol).

Le mélange est agité magnétiquement et porté à reflux de la triéthylamine pour une durée pouvant varier de 2 à 30 heures.

On évapore ensuite le solvant de manière à obtenir un résidu pâteux, auquel on ajoute 50ml d'éther anhydre. Ce mélange est filtré et élué par 2 x 50ml d'éther sur une courte colonne (10cm) d'alumine basique activée de grade 1 (anhydre), conservée à +80°C avant emploi.

L'évaporation du filtrat fournit soit un solide, soit une huile très dense, généralement incolore, et pouvant être utilisée directement pour la synthèse de catalyseurs *in situ*.

Dans certains cas, la réactivité insuffisante de la fonction aminée conduit à une phosphinite, produit de monoréaction.

Ces composés ont été caractérisés par analyse en RMN du ³¹P (toluène-d₈ ; H₃PO₄ externe) :

(<i>S</i>)-Cy-ProNOP 26	δ = 53,9 et 146,5ppm
(<i>S</i>)-Cp-ProNOP 27	δ = 57 et 142ppm
(<i>S</i>)- ⁱ Pr-ProNOP 28	δ = 63,0 et 151,3ppm
(<i>S</i>)-Me-ProNOP 29	δ = 22 et 119,9ppm
(<i>S</i>)-Cy-AlaNOP 30	δ = 72,6 et 147,4ppm
(<i>S</i>)-Cy-iso-AlaNOP 31	δ = 78,2 et 135,8ppm
(<i>S</i>)-Cy-LactOOP 32	δ = 141,2 et 149ppm
(<i>S</i>)-Cy-ValNHOP 33	δ = 144,3ppm
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-Cy-NorEphos 34	δ = 53,7 et 151,1ppm
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-Cy-Ephos-NH 35	δ = 150,1ppm
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-Cy-Ephos-NH 36	δ = 150,1ppm
ⁱ Pr-ψ-Ephos-NH 37	δ = 151,3ppm
rac-Cy-MProNNP 39	δ = 52,3 et 78,6ppm

5 - Synthèse des catalyseurs

Les complexes rhodiés [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂⁵⁸⁾, [Rh(COD)Cl]₂⁵⁹⁾, [Rh(NBD)Cl]₂⁶⁰⁾, [Rh(COD)₂]⁺²³¹⁾ et [Rh(allyl)₂X]₂²³²⁾ et iridié [Ir(COD)Cl]₂⁵⁹⁾ ont été préparés selon les méthodes décrites.

A partir des AMPP* (substituées par des noyaux phényles), les complexes cationiques [Rh(dioléfine)(AMPP*)]⁺ClO₄⁻ ont été synthétisés par la méthode classique.¹⁾

(20) *Tétrafluoroborate du cyclooctadiène-(Cy-ProNOP)-rhodium*, $[Rh(COD)(Cy-ProNOP)]^+ BF_4^-$: 597,2mg (1,21mmol) du coordinat (S)-Cy-ProNOP **26** en solution dans 5ml de CH_2Cl_2 sont transférés sous azote sur une solution rouge foncé de 486mg (1,20mmol) du complexe $[Rh(COD)]_2^+ BF_4^-$ dans 1ml de CH_2Cl_2 .

Instantanément, la couleur de la solution formée par mélange vire au rouge plus clair.

L'agitation est maintenue une demi heure, puis le solvant est évaporé. Par séchage prolongé sous vide, et grattage du résidu, on obtient un solide poudreux, qui est ensuite rincé au pentane (15ml).

Le complexe cationique est isolé quantitativement après séchage : RMN du ^{31}P (CD_3OD , H_3PO_4 externe) : $\delta = 87$ et $151,3ppm$; $^2J(P,P) \sim 15,8Hz$; $^1J(P_o, Rh) \sim 164Hz$; $^1J(P_N, Rh) \sim 160Hz$.

(21) *Dimère du (Cy-ProNOP)-chloro-rhodium*, $[RhCl(Cy-ProNOP)]_2$:

- synthèse à partir de $[Rh(COD)Cl]_2$: 624mg (1,264mmol) du coordinat (S)-Cy-ProNOP **26** en solution dans 5ml de THF sont transférés sur un mélange hétérogène de 308mg (0,625mmol) de $[Rh(COD)Cl]_2$ dans 1ml de THF.

Une solution limpide rouge est obtenue qui est agitée durant 15 minutes, puis évaporée. Le complexe est réduit en poudre, puis 15ml d'éthanol anhydre sont ajoutés. Ce mélange est chauffé de manière à atteindre le reflux de l'éthanol, et filtré aussitôt.

Par séchage du résidu, le complexe covalent est obtenu quantitativement sous forme de solide orange : RMN du ^{31}P (toluène- d_8 ; H_3PO_4 externe ; $50^\circ C$) : $\delta = 105,7$ et $180ppm$; $^2J(P,P) \sim 31,5Hz$; $^1J(P_o, Rh) \sim 224,5Hz$; $^2J(P_N, Rh) \sim 216,6Hz$.

- obtention de microcristaux : le précurseur utilisé est le $[Rh(allyl)_2Cl]_2$. Mis en présence du ligand (S)-Cy-ProNOP **26** dans divers solvants organiques, aucune réaction n'est observée et il est nécessaire d'activer thermiquement la formation du complexe.

Lorsque le solvant est l'éthanol, dans lequel $[Rh(Cy-ProNOP)Cl]_2$ est quasiment insoluble, le produit dépose sous forme de microcristaux dès que le mélange du précurseur allylique et du ligand est porté à $60^\circ C$.

(22) *Génération in situ de catalyseurs covalents* : 1 équivalent de complexe $[Rh(\text{dioléfine})Cl]_2$ et 2,2 équivalents d'un coordinat AMPP sont mélangés dans un solvant organique, la solution résultante est agitée magnétiquement durant 15 minutes puis utilisée pour une réaction catalytique ou une analyse spectroscopique (Tableau 18 du Chapitre 4).

(23) *Dimère du (Cy-ProNOP)-bromo-rhodium*, $[RhBr(Cy-ProNOP)]_2$:

- 1 équivalent de $[Rh(COD)(Cy-ProNOP)]^+$ et 1,1 équivalent de bromure de lithium sont réunis en solution éthanolique. Ce mélange est agité durant 15 minutes, puis le solvant est évaporé, et remplacé par du toluène anhydre.

Le précipité blanc est éliminé par filtration, et la solution limpide obtenue directement utilisée pour une réaction catalytique ou une analyse spectroscopique : RMN du ^{31}P (toluène- d_8 ; H_3PO_2 externe) : $\delta = 100,4$ et $178ppm$; $^2J(P,P) \sim 23,6Hz$; $^1J(P_o, Rh) \sim 22Hz$; $^1J(P_N, Rh) \sim 220Hz$.

- les mêmes résultats analytiques et expérimentaux sont obtenus lorsque ce complexe est préparé au départ du dimère $[Rh(allyl)_2Br]_2$ et du coordinat (S)-Cy-ProNOP **26** dans les proportions 1/2,2.

(24) *Dimère du (Cy-ProNOP)-iodo-rhodium*, $[RhI(Cy-ProNOP)]_2$: ce composé est préparé indifféremment par l'une des deux méthodes décrites en (23), à l'aide d'iodure de lithium dans le premier cas, ou du dimère $[Rh(allyl)_2I]_2$ dans le second : RMN du ^{31}P (toluène- d_8 ; H_3PO_4 externe) : $\delta = 100$ et $179,6ppm$; $^2J(P,P) \sim 9,8Hz$; $^1J(P_o, Rh) \sim 220,5Hz$; $^1J(P_N, Rh) \sim 212,7Hz$.

6 - Déroulement d'une réduction catalytique

(25) *Réaction d'hydrosilylation de la N-benzylimine de l'acétophénone* : dans un réacteur à fond plat connecté à une ligne vide-azote, sont introduit 2,091g (10mmol) de substrat, qui est ensuite dégazé et placé sous azote.

La solution catalytique préparée comme en (22) à partir du complexe de Cramer et d'un coordinat AMPP ou du ligand DIOP dans 15ml de toluène anhydre (0,2mmol de rhodium ; substrat : Rh = 50) est ensuite transférée sur le substrat. 2ml de diphénylsilane sont enfin ajoutés à la solution à l'aide d'une seringue (~10,9mmol).

Le réacteur est isolé et la solution agitée vigoureusement à l'aide d'un barreau magnétique plat durant 15 heures.

Le mélange est alors neutralisé par l'addition de 7ml d'HCl à 10% (19mmol) et suffisamment d'acétone pour former une solution homogène. Après 1 heure d'agitation, l'acétone est évaporée, 75ml d'une solution d'HCl à 5% sont ajoutés, et les produits organiques sont éliminés par extraction à l'éther (2 x 50ml).

La phase aqueuse est rendue basique par addition d'une solution de soude concentrée, et de nouveau épuisée à l'éther (2 x 100ml).

La phase organique est séchée ($MgSO_4$), puis évaporée. L'huile résiduelle est distillée sous vide, la N-benzyl- α -phénéthylamine étant isolée lorsque la température du bain d'huile atteint 160°C, après élimination de la benzylamine résiduelle.

La pureté optique de l'amine est déterminée à partir de la rotation maximale rapportée pour l'isomère R énantiomériquement pur²⁴³) : $[\alpha]_D^{20} = +56,2^\circ$ (c 1,071 ; EtOH).

(26) *Réaction d'hydrogénation sous pression atmosphérique* : une cellule d'hydrogénation se compose d'un erlen, muni d'un col fermé par un raccord de type «quickfit», et reliée à l'aide d'un robinet à trois voies à une ligne vide-azote ou à une burette à gaz remplie d'hydrogène.

Le substrat est introduit pur ou en solution dans la cellule, et convenablement dégazé et placé sous atmosphère d'azote avant l'introduction de la solution de catalyseur.

Une fois ce mélange effectué, la solution réactionnelle est à nouveau purgée et placée sous hydrogène. La réaction est déclenchée par mise en route de l'agitation magnétique à la température désirée. L'avancement de la réaction peut être suivi par la quantité d'hydrogène consommé dans la burette.

(27) *Réaction d'hydrogénation sous pression* : la procédure est identique à celle employée en (26), mais le réacteur utilisé est un autoclave en acier inoxydable garni intérieurement d'une cartouche en téflon.

L'avancement de la réaction peut être suivi soit par la variation de pression indiquée par le manomètre dont est équipé l'autoclave, soit par le prélèvement périodique d'échantillons couplé à une analyse chromatographique ou spectroscopique.

7 - Traitement des produits d'hydrogénation

(28) *Réduction du chlorure de l'immonium du résorcyl-4-glyoxylate d'éthyle* : la solution catalytique est évaporée, et le résidu est repris dans l'eau. Le catalyseur est éliminé par filtration, puis l'eau est chassée par évaporation. Le résidu solide jaune est additionné d'acétate d'éthyle. La poudre ocre obtenue par filtration est purifiée par acétylation selon l'exemple suivant : 0,527g (2,13mmol théorique) du

chlorhydrate du résorcyl-4-glycinat d'éthyle en solution dans 25ml de CHCl_3 sont soumis à l'action de l'anhydride acétique (0,8ml) en présence de Et_3N (1,5ml).

Après 24 heures d'agitation, le mélange est extrait à l'eau (2 x 20ml) et traité par un mélange de charbon actif et de MgSO_4 durant 15 heures.

Après filtration sur célite, évaporation et séchage, le dérivé triacétylé est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle (0,6g ; 83,5%), que l'on soumet à une analyse de RMN du ^1H dans le CDCl_3 en présence d'un équivalent massique d' $\text{Eu}(\text{tfc})_3$.

Les alcools chiraux obtenus lors de l'hydrogénation de cétones sont purifiés par des méthodes plus simples après évaporation du solvant.

- Tous les hydroxy-esters, ainsi que l' α -phényléthanol, et les mandélamides dérivées de la diéthylamine, de la néopentylamine et de l'ammoniac, ont été purifiés par distillation sous vide à l'aide d'une courte colonne.

- La N-benzylmandélamide est lavée par une quantité minimale d'éther.

- Les N- α -méthylbenzyl-mandélamides sont directement acylées par l'anhydride trifluoroacétique.

- La N-benzyl-hydroxy-4-mandélamide, le chlorhydrate de quinuclidinol, et le dioxindole sont dissous dans l'eau, le catalyseur étant éliminé par filtration.

Pour le dernier de ces composés, un résidu violet est isolé dont le spectre de masse correspond à celui d'un mélange équimolaire d'isatine et de dioxindole : sur la base des informations de la littérature, ce composé correspond à l'isatyde.^{244,245)}

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES

- 1 - KARIM A., Thèse, Lille, 696, (1986).
- 2 - CURTIN D.Y. : *Record Chem. Progr.* 15, (1954), p 111.
- 3 - LOWE J.P. : *Prog. Phys. Org. Chem.* 6, (1968), p 1.
- 4 - BRUNNER H. : *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22, (1983), p 897.
- 5 - LEHNINGER A.L. : *Biochemistry*, Worth Publishers Inc., New-York, (1785), p 208.
- 6 - HALPERN J. : *Inorg. Chim. Acta*, 50, (1981), p 11.
- 7 - WALLER F.J. : *J. Mol. Catal.*, Review Issue, (1986), p 43.
- 8 - CASEY C.P. : *J. Chem. Educ.*, 63, 3, (1986), p 188 à p 225.
Notamment KNOWLES W.S., p 222.
- 9 - HENRICI-OLIVE G. : *Advan. Polym. Sci.*, 6, (1969), p 421.
- 10 - PINO P. & CONSIGLIO G. dans «Fundamental research in homogeneous catalysis», (M. TUTSUI ed.), Plénum, New-York, 3, (1979), p 519 à p 536.
- 11 - KAGAN H.B. dans «Comprehensive Organometallic Chemistry», (G. WILKINSON & F.G.A. STONE, eds.), Pergamon, Oxford, 8, (1982), p 463 à p 498.
- 12 - PINO P. & CONSIGLIO G. : *Purc. & Appl. Chem.*, 55, 11, (1983), p 1781.
- 13 - «Asymmetric Synthesis», (J.D. MORRISON, ed.), Academic Press, Orlando, Vol. 5 sur la catalyse asymétrique, (1985).
 - a) KAGAN H.B., Chap. 1 : «Chiral ligands for Asymmetric Catalysis», p 1 à p 39.
 - b) HALPERN J., Chap. 2 : «Asymmetric Catalytic Hydrogenation : Mechanism & Origin of Enantioselection», p 41 à p 69.
 - c) KOENIG K.E., Chap. 3 : «The Applicability of Asymmetric Homogeneous Catalytic Hydrogenation», p 71 à p 101.
 - d) OJIMA I. & HIRAI K., Chap. 4 : «Asymmetric Hydrosilylation & Hydrocarbonylation», p 103 à p 145.
 - e) Autres Chapitres.
- 14 - a) APSIMON J.W. & SEGUIN R.P. : *Tetrahedron*, 35, (1979), p 2797.
b) APSIMON J.W. & LEE COLLIER T. : *Tetrahedron*, 42, (1986), p 5157.
- 15 - BRUNNER H. : *J. Organomet. Chem.*, 300, (1986), p 39.
- 16 - CESAROTTI E. : *Industrial Applications of Homogeneous Catalysis & Related Topics*, France, (1985), Livre du Congrès p 126.
- 17 - TAKAYA H., OHTA T., SAYO N., KUMOBAYASHI H., AKUTAGAWA S., INOUE S., KASAHARA I. & NOYORI R. : *J. Am. Chem. Soc.*, 109, (1987), p 1597.
- 18 - NAGEL U., KINZEL E., ANDRADE J. & PRESCHER G. : *Chem. Ber.*, 119, (1986), p 3326.
- 19 - TANI K., YAMAGATA T., TATSUNO Y., YAMAGATA Y., TOMITA K., AKUTAGAWA S., KUMOBAYASHI H. & OTSUKA S. : *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 24, (1985), p 217.
- 20 - OSBORN J.A., JARDINE F.H., YOUNG J.F. & WILKINSON J. : *J. Chem. Soc. A*, (1966), p 1711.
- 21 - TOLMAN C.A., FALLER J.W. dans «Homogeneous catalysis with Metal Phosphines Complexes», (L.H. PIGNOLET, ed.), Plenum, New-York, Chap. 2, (1983).
- 22 - TOLMAN C.A., MEAKIN P.Z., LINDNER D.L. & JESSON J.P. : *J. am. Chem. Soc.*, 96, (1974), p 2762.

- 23 - ARAI H. & HALPERN J. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1971), p 1751.
- 24 - HALPERN J., OKAMOTO T. & ZAKHARIEV A. : J. Mol. Catal., 2, (1976), p 65.
- 25 - WINK D.A. & FORD P.C. : J. Am. Chem. Soc., 109, (1987), p 436.
- 26 - HALPERN J. & WONG C.S. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1973), p 629.
- 27 - HUSSEY A.S. & YAKEUSHI Y. : J. Org. Chem., 35, (1970), p 643.
- 28 - SIEGEL S. & OHRT D. : Inorg. Nucl. Chem. Lett., 8, (1972), p 15.
- 29 - DEMORTIER Y. & DE AGUIREE I. : Bull. Soc. Chim. France, (1974), p 1614.
- 30 - ROUSSEAU C., EVRARD M. & PETIT F. : J. Mol. Catal., 3, (1977/78), p 309.
- 31 - DE CROON W.H.J.M., VAN NISSELROOIJ P.F.M.T., KUIPERS H.J.A.M. & COENEN J.W.E. : J. Mol. Catal., 4, (1978), p 325.
- 32 - CANDLIN J.P. & OLDHAM A.R. : Discuss. Faraday Soc., 46, (1968), p 60.
- 33 - a) SCHROCK R.R. & OSBORN J.A. : J. Am. Chem. Soc., 98, (1976), p 2134.
b) Idem p 2143.
c) Idem p 4450.
- 34 - BROWN J.M., CHALONER P.A., KENT A.G., MURRER B.A., NICHOLSON P.N., PARKER D. & SIDEBOTTOM P.J. : J. Organomet. Chem., 216, (1981), p 263.
- 35 - POULIN J.C., DANG T.P. & KAGAN H.B. : J. Organomet. Chem., 84, (1975), p 87.
- 36 - HALPERN J., RILEY D.P., CHAN A.S.C. & PLUTH J.J. : J. Am. Chem. Soc., 99, (1977), p 8056.
- 37 - LANDIS C.R. & HALPERN J. : J. Organomet. Chem., 250, (1983), p 485.
- 38 - SHAPLEY J.R., SCHROCK R.R. & OSBORN J.A. : J. Am. Chem. Soc., 91, (1969), p 2816.
- 39 - KNOWLES W.S. & SABACKY M.J. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1968), p 1445.
- 40 - HORNER L., SIEGEL H. & BUTHE H. : Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 7, (1968), p 942.
- 41 - MORRISON J.D., BURNETT R.E., AGUIAR A.M., MORROW L.J. & PHILLIPS C. : J. Am. Chem. Soc., 93, (1971), p 1301.
- 42 - DANG T.B. & KAGAN H.B. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1971), p 481.
- 43 - KAGAN H.B. & DANG T.P. : J. Am. Chem. Soc., 94, (1972), p 6429.
- 44 - VINEYARD B.D., KNOWLES W.S., SABACKY M.J., BACHMAN G.L. & WEINKAUFF D.J. : J. Am. Chem. Soc., 99, (1977), p 5946.
- 45 - HORNER L., WINKLER H., RAPP A., MENTRUP A., HOFFMANN H. & BECK P. : Tetrahedron Lett., (1961), p 161.
- 46 - NAUMANN K., ZON G. & MISLOW K. : J. Am. Chem. Soc., 91, (1969), p 7012.
- 47 - MORRISON J.D. & MASLER W.F. : J. Org. Chem., 39, (1974), p 270.
- 48 - FISHER C. & MOSHER H.S. : Tetrahedron Lett., (1977), p 2487.
- 49 - VALENTINE D.Jr., BLOUNT J.F. & TOTH K. : J. Org. Chem., 45, (1980), p 3691.
- 50 - LAFONT D., SINOUE D. & DESCOTES G. : J. Organomet. Chem., 169, (1979), p 87.
- 51 - YAMAMOTO K., TOMITA A. & TSUJI J. : Chem. Lett., (1978), p 3.
- 52 - KING R.B., BAKOS J., HOFF C.D. & MARKO L. : J. Org. Chem., 44, (1979), p 3095.
- 53 - HAYASHI T., MISE T., FUKUSHIMA M., KAGOTANI M., NAGASHIMA N., HAMADA Y., MATSUMOTO A., KAWAKAMI S., KONISHI M., YAMAMOTO K. & KUMADA M. : Bull. Chem. Soc. Jpn, 53, (1980), p 1138.
- 54 - MIYASHITA A., TAKAYA H., SOUCHI T. & NOYORI R. : Tetrahedron, 40, (1984),

- p 1245.
- 55 - UEDA T., YAMAMOTO K., CHIKAMATSU H., OKAMOTO Y. & YOSHIDA T. : 5th International Symposium on Homogeneous Catalysis, Japon, (1986), Abstract C 21.
- 56 - TANAKA M. & OGATA I. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1975), p 735.
- 57 - FIORINI M., GIONGO G.M., MARCATI F. & MARCONI W. : J. Mol. Catal., 1, (1975/76), p 451.
- 58 - CRAMER R. : Inorg. Chem., (1962), p 722.
- 59 - VAN DER ENT A. & ONDERDELINDEN A.L. : Inorg. Synth., 14, (1973), p 92.
- 60 - ABEL E.W., BENNETT M.A. & WILKINSON G. : J. Chem. Soc., (1959), p 3178.
- 61 - CAPLAR V., COMISSO G. & SUNJIC V. : Synthesis, (1981), p 85.
- 62 - KLABUNOVSKI E.I. : Rus. Chem. Rev., 51, 7, (1982), p 1103.
- 63 - FRYZUK M.D. & BOSNICH B. : J. Am. Chem. Soc., 99, (1977), p 6262.
- 64 - MACNEIL P.A., ROBERTS N.K. & BOSNICH B. : J. Am. Chem. Soc., 103, (1981), p 2273.
- 65 - RILEY D.P. & SHUMATE R.E. : J. Org. Chem., 45, (1980), p 5187.
- 66 - SCOTT J.W., KEITH D.D., NIX G., PARRISH D.R., REMINGTON S., ROTH G.P., TOWSEND J.M., VALENTINE D. & YANG R. : J. Org. Chem., 46, (1981), p 5086.
- 67 - MIYANO S., NAWA M. & HASHIMOTO H. : Chem. Lett., (1980), p 729.
- 68 - HANAOKI K., KASHIWABARA K. & FUJITA J. : Chem. Lett., (1978), p 489.
- 69 - SINOUE D. & KAGAN H.B. : J. Organomet. Chem., 114, (1976), p 325.
- 70 - GLASER R., GERESH S. & BLUMENFELD J. : J. Organomet. Chem., 112, (1976), p 355.
- 71 - BAKOS J., TOTTH I., HEIL B. & MARKO L. : J. Organomet. Chem., 279, (1985), p 23.
- 72 - KNOWLES W.S., SABACKY M.J. & VINEYARD B.D. : Adv. Chem. Ser., 132, (1974), p 274.
- 73 - KAGAN H.B., LANGLOIS N. & DANG T.P. : J. Organomet. Chem., 90, (1975), p 353.
- 74 - KNOWLES W.S., SABACKY J.M. & VINEYARD B.D. : Ann. N.Y.Acad. Sci., 172, (1970), p 232.
- 75 - KAGAN H.B. : Pure & Appl. Chem., 43, (1975), p 401.
- 76 - ACHIWA K. : J. Am. Chem. Soc., 98, (1976), p 8265.
- 77 - OJIMA I., KOGURE T. & YODA N. : J. Org. Chem., 45, (1980), p 4728.
- 78 - OJIMA I. : Pure & Appl. Chem., 56, (1984), p 99.
- 79 - SINOUE D. : Tetrahedron Lett., 22, (1981), p 2987.
- 80 - LANDIS C.R. & HALPERN J. : J. Am. Chem. Soc., 109, (1987), p 1746.
- 81 - CHAN A.S.C., PLUTH J.J. & HALPERN J. : Inorg. Chim. Acta, 37, (1979), p L 477.
- 82 - CHAN A.S.C., PLUTH J.J. & HALPERN J. : J. Am. Chem. Soc., 102, (1980), p 5952.
- 83 - BROWN J.M. & CHALONER P.A. : J. Am. Chem. Soc., 102, (1980), p 3040.
- 84 - BROWN J.M. & CHALONER P.A. : J. Chem. Soc. Perkin Trans II, (1982), p 711.
- 85 - BROWN J.M. & CHALONER P.A. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1978), p 321.
- 86 - BROWN J.M. & CHALONER P.A. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1979), p 613.
- 87 - BROWN J.M. & MURRER B.A. : J. Chem. Soc. Perkin Trans II, (1982), p 489.
- 88 - CHAN A.S.C. & HALPERN J. : J. Am. Chem. Soc., 102, (1980), p 838.
- 89 - BROWN J.M. & PARKER D. : Organometallics, 1, (1982), p 950.

- 90 - DETELLIER C., GELBARD G. & KAGAN H.B. : J. Am. Chem. Soc., 100, (1978), p 7556.
- 91 - KOENIG K.E. & KNOWLES W.S. : J. Am. Chem. Soc., 100, (1981), p 7561.
- 92 - ALCOCK N.W., BROWN J.M., DEROME A.E. & LUCY A.R. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1985), p 575.
- 93 - BROWN J.M. & CHALONER P.A. : Tetrahedron Letters, 21, (1978), p 1877.
- 94 - CHUA P.S., ROBERTS N.K., BOSNICH B., OKRASINSKI S.J. & HALPERN J. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1981), p 1278.
- 95 - BROWN J.M. & CHALONER P.A. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1980), p 344.
- 96 - CRISTOPHEL W.C. & VINEYARD B.D. : J. Am. Chem. Soc., 101, (1979), p 4406.
- 97 - KOENIG K.E., BACHMAN G.L. & VINEYARD B.D. : J. Org. Chem., 45, (1980), p 2362.
- 98 - BALL R.G. & PAYNE N.C. : Inorg. Chem., 16, 5, (1977), p 1187.
- 99 - KNOWLES W.S., VINEYARD B.D., SABACKY M.J. & STULTS B.R. dans «Fundamental research in Homogeneous Catalysis», (M. TSUTSUI ed.), Plenum, New-York, 3, (1979), p 537 à p 548.
- 100 - HALPERN J. : Science, 217, (1982), p 401.
- 101 - KNOWLES W.S. : Acc. Chem. Res., 16, (1983), p 106.
- 102 - HAMMOND G.S. : J. Am. Chem. Soc., 77, (1955), p 334.
- 103 - PETIT M., MORTREUX A., PETIT F., BUONO G. & PEIFFER G. : Nouv. J. Chim., 7, (1983), p 593.
- 104 - CESAROTTI E., CHIESA A. & D'ALFONSO G. : Tetrahedron Lett., 23, (1982), p 2995.
- 105 - PRACEJUS G. & PRACEJUS H. : J. Mol. Catal., 24, (1984), p 227.
- 106 - CESAROTTI E., CHIESA A., CIANI G. & SIRONI A. : J. Organomet. Chem., 251, (1983), p 79.
- 107 - MORTREUX A., PETIT F., BUONO G. & PEIFFER G. : Bull. Soc. Chim. France, 4, (1987), p 631.
- 108 - PAVLOV V.A., SPITSYNA N.I., VOLOBOEV A.A., GORSHKOV L.S., SEREBRYAKOV E.P. & KLABUNOVSKII E.I. : Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim., 3, (1984), p 729.
- 109 - BUONO G., TRIANTAPHYLIDES C., PEIFFER G. & PETIT F. : Synthesis, 12, (1982), p 1030.
- 110 - KARIM A., MORTREUX A., PETIT F., BUONO G., PEIFFER G. & SIV C. : J. Organomet. Chem., 317, (1986), p 93.
- 111 - ENDERS D. & EICHENAUER H. : Chem. Ber., 112, (1979), p 2933.
- 112 - SCHMIDT U. & SCHOLM R. : Synthesis, (1978), p 752.
- 113 - BUONO G., SIV C., PEIFFER G., TRIANTAPHYLIDES C., DENIS P., MORTREUX A. & PETIT F. : J. Org. Chem., 50, (1985), p 1781.
- 114 - DENIS P., MORTREUX A., PETIT F., BUONO G. & PEIFFER G. : J. Org. Chem., 49, (1984), p 5274.
- 115 - KARIM A., MORTREUX A. & PETIT F. : Tetrahedron Lett., 27, (1986), p 345.
- 116 - CROS P., BUONO G., PEIFFER G., DENIS P., MORTREUX A. & PETIT F. : Nouv. J. Chim., 11, (1987), p 573.
- 117 - KARIM A., MORTREUX A. & PETIT F. : J. Organomet. Chem., 312, (1986), p 375.
- 118 - HARMON R.E., GUPTA S.K. & BROWN J.D. : Chem. Rev., 73, (1973), p 21.
- 119 - DOBSON G.R. & SMITH L.A. : Inorg. Chem., 9, (1970), p 1001.

- 120 - PAVLOV V.A., KLABUNOVSKII E.I., STRUCHKOV Yu.T., VOLOBOEV A.A. & YANOVSKY A.I. : J. Mol. Catal., 44, (1988), p 217.
- 121 - ONUMA K.I. & NAKAMURA A. : Bull. Chem. Soc. Jpn, 54, (1981), p 761.
- 122 - ONUMA K., ITO T. & NAKAMURA A. : Bull. Chem. Soc. Jpn, 53, (1980), p 2016.
- 123 - KASHIWABARA K., HANAKI K. & FUJITA J. : Bull. Chem. Soc. Jpn, 53, (1980), p 2275.
- 124 - FIORINI M. & GIONGO G.M. : J. Mol. Catal., 5, (1979), p 303.
- 125 - GLASER R., TWAIK M., GERESH S. & BLUMENFELD J. : Tetrahedron Lett., (1977), p 4635.
- 126 - AVIRON-VIOLET P., COLLEUILLE Y. & VARAGNAT J. : J. Mol. Catal., 5, (1979), p 41.
- 127 - PRACEJUS H., PRACEJUS G. & SELKE R. : Fund. Res. Hom. Catal., 5; (1984), p 67.
- 128 - FIORINI M. & GIONGO G.M. : J. Mol. Catal., 7, (1980), p 411.
- 129 - MIYANO S., NAWA M., MORI A. & HASHIMOTO H. : Bull. Chem. Soc. Jpn, 57, (1984), p 2171.
- 130 - TAMAO K., YAMAMOTO H., MATSUMOTO H., MIYAKE N., HAYASHI T. & KUMADA M. : Tetrahedron Lett., 16, (1977), p 1389.
- 131 - VALENTINI C., CERNIA E., FIORINI M. & GIONGO G.M. : J. Mol. Catal., 23, (1984), p 81.
- 132 - BALAVOINE G., BRUNIE S. & KAGAN H.B. : J. Organomet. Chem., 187, (1980), p 125.
- 133 - COREY E.J., SACHDEV H.S., GOUZOUTAS J.Z. & SAENGER W. : J. Am. Chem. Soc., 92, (1970), p 2488.
- 134 - CHARLES J.P., CRISTOL H. & SOLLADIE G. : Bull. Soc. Chim. France, 3, (1972), p 1124.
- 135 - HARADA K. & MATSUMOTO K. : J. Org. Chem., 33, (1968), p 4467.
- 136 - MERIC R. & VIGNERON J.P. : Tetrahedron Lett., 24, (1974), p 2059.
- 137 - YAMADA K., TAKEDA M. & IWAKUMA T. : Tetrahedron Lett., 22, (1981), p 3869.
- 138 - OJIMA I., YAMAMOTO K. & KUMADA M. dans «Aspects of Homogeneous Catalysis», (R. UGO, ed.), D. REIDEL, Dordrecht, 3, (1977), p 185 à p 228.
- 139 - YAMAMOTO K., HAYASHI T. & KUMADA M. : J. Organomet. Chem., 46, (1972), p C 65.
- 140 - a) OJIMA I., NIHONYANAGI M. & NAGAI Y. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1972), p 938.
b) OJIMA I., KOGURE T., NIHONYANAGI M. & NAGAI Y. : Bull. Chem. Soc. Jpn, 45, (1972), p 3506.
- 141 - JOHNSON T.H., KLEIN K.C. & THOMEN S. : J. Mol. Catal., 12, (1981), p 37.
- 142 - BRUNNER H. & MOKHLESURAHMAN A.F.M. : Chem. Ber., 117, (1984), p 710.
- 143 - CORRIU R.J.P. & MOREAU E. : J. Organomet. Chem., 85, (1975), p 19.
- 144 - HAYASHI T., YAMAMOTO K. & KUMADA M. : Tetrahedron Lett., (1974), p 49.
- 145 - OJIMA I., KOGURE T. & NAGAI Y. : Chem. Lett., (1973), p 541.
- 146 - OJIMA I., KOGURE T. & KUMAGAI M. : J. Org. Chem., 42, (1977), p 1671.
- 147 - BRUNNER H., BECKER R. & RIEPL G. : Organometallics, 3, (1984), p 1354.
- 148 - DE CHARENTENAY F., OSBORN J.A. & WILKINSON G. : J. Chem. Soc. A., (1968),

- p 787.
- 149 - HASZELDINE R.N., PARISH R.V. & PARRY D.J. : J. Chem. Soc. A., (1969),
p 683.
- 150 - CORRIU R.J.P. & MOREAU J.J.E. : J. Organomet. Chem., 120, (1976), p 337.
- 151 - HAYASHI T., YAMAMOTO K., KASUGA K., OMIZU H. & KUMADA M. : J. Organomet.
Chem., 113, (1976), p 127.
- 152 - OJIMA I., KOGURE T., KUMAGAI M., HORIUSHI S. & SATO T. : J. Organomet.
Chem., 122, (1976), p 122.
- 153 - KOLB I. & HETFLEJS J. : Coll. Czechoslov. Chem. Commun., 45, (1980),
p 2224.
- 154 - CORRIU R.J.P. & MOREAU J.J.E. : Nouv. J. Chim., 1, (1977), p 71.
- 155 - KAGAN H.B. & PEYRONEL J.F. : Nouv. J. Chim., 2, (1978), p 211.
- 156 - OJIMA I. & NAGAI Y. : Chem. Lett., (1974), p 223.
- 157 - GLASER R. : Tetrahedron Lett., (1975), p 2127.
- 158 - BENES J. & HETFLEJS J. : Coll. Czechoslov. Chem. Commun., 41,
(1976), p 2264.
- 159 - OJIMA I., KOGURE T. & NAGAI Y. : Tetrahedron Lett., 27, (1973), p 2475.
- 160 - KONO H., OJIMA I., MATSUMOTO M. & NAGAI Y. : Org. Prep. Proc. Int., 5,
(1973), p 135.
- 161 - LANGLOIS N., DANG T.P. & KAGAN H.B. : Tetrahedron Lett., 49, (1973),
p 4865.
- 162 - KAGAN H.B., LANGLOIS N. & DANG T.P. : J. Organomet. Chem., 90, (1975),
p 353.
- 163 - BECKER R., BRUNNER H., MAHBOOBI S. & WIEGREBE W. : Angew. Chem. Int. Ed.
Eng., 24, (1985), p 995.
- 164 - BRUNNER H. & BECKER R. : Angew. Chem. Int. Ed. Eng., 23, (1984), p 222.
- 165 - BRUNNER H., BECKER R. & GAUDER S. : Organometallics, 5, (1986), p 739.
- 166 - DUMONT W., POULIN J.C., DANG T.P. & KAGAN H.B. : J. Am. Chem. Soc., 95,
(1973), p 8295.
- 167 - PEYRONEL J.F., FIAUD J.C. & KAGAN H.B. : J. Chem. Res. (S), (1980), p 320.
- 168 - LONGLEY C.J., GOODWIN T.J. & WILKINSIN G. : Polyhedron, 5, (1986),
p 1625.
- 169 - BOTTEGHI C., BIANCHI M., BENEDETTI M. & MATTEOLI U. : Chimia, 29,
(1975), p 256.
- 170 - VASTAG S., BAKOS J., TOROS S., TAKACH N.E., KING R.B., HEIL B. & MARKO
L. : J. Mol. Catal., 22, (1984), p 283.
- 171 - YAMAMOTO K. & SAEED-UR-REHMAN : Chem. Lett., (1984), p 1603.
- 172 - BABA N., NISHIYAMA K., ODA J. & INOUE Y. : Agr. Biol. Chem., 40,
(1976), p 1441.
- 173 - HUNSBERGER I.M. & AMSTUTZ E.D. : J. Am. Chem. Soc., 70, (1948), p 671.
- 174 - WILLRATH H.H., WEBER D. & SEIFFERT K. : Ger. Pat. 2 118 988, (1970).
- 175 - «Aldrichimica Acta», 20, (1987), p 53.
- 176 - NOYORI R., YAMINO I. & YAMIMOTO Y. : J. Am. Chem. Soc., 102, (1981),
p 3129.
- 177 - IMAI T., TAMURA T., YAMAMURO A., SATO T., WOLLMANN T.A., KENNEDY R.M. &
MASAMUNE S. : J. Am. Chem. Soc., 108, (1986), p 7402.
- 178 - PIERRE J.L. : L'actualité Chimique, (1984), p 33.
- 179 - OHNO A., IKEGUCHI M., KIMURA T. & OKA S.

- a) J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1978), p 328.
b) J. Am. Chem. Soc., 101, (1979), p 7036.
- 180 - HARADA K., MUNEGUMI T. & NOMOTO S. : Tetrahedron Lett., 22, (1981), p 111.
- 181 - TAI A., HARADA T., HIRAKI Y. & MURAKAMI S. : Bull. Chem. Soc. Jpn, 56, (1983), p 1414.
- 182 - KVINTOVICS P., JAMES B.R. & HEIL B. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1986), p 1810.
- 183 - WALDRON R.W. & WEBER J.H. : Inorg. Chem., 16, 5, (1977), p 1220.
- 184 - SCHROCK R.R. & OSBORN J.A. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1970), p 567.
- 185 - FUJITSU H., MATSUMURA E., TAKESHITA K. & MOCHIDA I. : J. Chem. Soc. Perkin Trans I, (1981), p 2650.
- 186 - OJIMA I. & KOGURE T. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1977), p 428.
- 187 - OJIMA I. & KOGURE T. : J. Organomet. Chem., 195, (1980), p 239.
- 188 - BONVICINI P., LEVI A., MODENA G. & SCORRANO G. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1972), p 1188.
- 189 - OHKUBO K., SETOGUCHI M. & YOSHINAGA K; : Inorg. Nucl. Chem. Letters, 15, (1979), p 235.
- 190 - TANAKA M., WATANABE Y., MITSUDO T.A., IWANE H. & TAGEGUMI Y. : Chem. Lett., (1973), p 239.
- 191 - HEIL B., TOROS S., VASTAG S. & MARKO L. : J. Organomet. Chem., 94, (1975), p C 47.
- 192 - TOROS S., HEIL B., KOLLAR L. & MARKO L. : Acta. Chim. Hung., 119, (1985), p 135.
- 193 - TOROS S., HEIL B. & MARKO L. : J. Organomet. Chem., 159, (1978), p 401.
- 194 - LEVI A., MODENA G. & SCORRANO G. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1975), p 6.
- 195 - JOO F. & TROCSANYI E. : J. Organomet. Chem., 231, (1982), p 63.
- 196 - HAYASHI T., MISE T. & KUMADA M. : Tetrahedron Lett., 48, (1976), p 4351.
- 197 - TOROS S., KOLLAR L., HEIL B. & MARKO L. : J. Organomet. Chem., 232, (1982), p C 17.
- 198 - OJIMA I., KOGURE T. & TERASAKI T. : J. Org. Chem., 43, 18, (1978), p 3444.
- 199 - TOROS S., HEIL B., KOLLAR L. & MARKO L. : J. Organomet. Chem., 197, (1980), p 85.
- 200 - HAYASKI T., KATSUMURA A., KONISHI M. & KUMADA M. : Tetrahedron Lett., 5, (1979), p 425.
- 201 - ACHIWA K. : Heterocycles, 9, (1978), p 1539.
- 202 - SOLODAR J. : Chem. Tech., (1975), p 421.
- 203 - ACHIWA K. : Tetrahedron Lett., 42, (1977), p 3735.
- 204 - ACHIWA K. : Tetrahedron Lett., 50, (1977), p 4431.
- 205 - FIORINI M., MARCATI F. & GIONGO G.M. : J. Mol. Catal., 3, (1977/78), p 385.
- 206 - ACHIWA K. : Chem. Lett., (1977), p 777.
- 207 - KNOWLES W.S., SABACKY M.J. & VINEYARD B.D. : Chem. Tech., 2, (1972), p 590.
- 208 - TANI K., TANIGAWA E., TATSUNO Y. & OTSUKA S. : J. Organomet. Chem., 279,

- (1985), p 87.
- 209 - HEIL B., TOROS S., BAKOS J. & MARKO L. : J. Organomet. Chem., 175, (1979), p 229.
- 210 - TOROS S., KOLLAR L., HEIL B. & MARKO L. : J. Organomet. Chem., 253, (1983), p 375.
- 211 - a) GREEN M., OSBORN R.B.L., ROST A.J. & STONE F.G.A. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1966), p 502.
b) CLARKE B., GREEN M., OSBORN R.B.L. & STONE F.G.A. : J. Chem. Soc. A, (1968), p 167.
- 212 - TANI K., SUWA K., TANIGAWA E., YOSHIDA T., OKANO T. & OTSUKA S. : Chem. Lett., (1982), p 261.
- 213 - TANI K., SUWA K., YAMAGATA T. & OTSUKA S. : 27th Symposium on Organometallic Chemistry, Japon, (1980), Abstract of Papers B 118.
- 214 - TANI K., SUWA K. & OTSUKA S. : ACS Symposium Series, 185, (1982), p 283.
- 215 - TANI K., SUWA K., YAMAGATA T. & OTSUKA S. : Chem. Lett., (1982), p 265.
- 216 - TANI K., ISE T., TATSUNO Y. & SAITO T. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1984), p 1641.
- 217 - MORIMOTO T., TAKAHASHI H., FUJII K., CHIBA M. & ACHIWA K. : Chem. Lett., (1986), p 2061.
- 218 - TAKAHASHI H., HATTORI M., CHIBA M., MORIMOTO T., ACHIWA K. : Tetrahedron Lett., 27, (1986), p 4477.
- 219 - MORIMOTO T., TAKAHASHI H., HATTORI M., CHIBA M. & ACHIWA K. : 5th International Symposium on Homogeneous Catalysis, Japon, (1986), Abstract C 24, p 250.
- 220 - TAKAHASHI T., MORIMOTO T. & ACHIWA K. : Chem. Lett., (1987), p 855.
- 221 - a) PURKO M., NELSON W.O. & WOOD W.A. : J. Biol. Chem., 207, (1954), p 51.
b) BROWN G.M. & REYNOLDS J.J. : Annu. Rev. Biochem., 32, (1963), p 419.
- 222 - ZOU B., GOPALAN A.S., VANMIDDLESWORTH F., SHIEH W. & SIH C. : J. Am. Chem. Soc., 105, (1983), p 5925.
- 223 - LAMBRECHT B. : Eur. J. Med. Chem., 14, (1979), p 111.
- 224 - STILLER E.T., HARRIS S.A., FINKELSTEIN J., KERESZTEZY J.C. & FOLKERS K. : J. Am. Chem. Soc. 62, (1940), p 1785.
- 225 - BONNER W.A.J. : J. Am. Chem. Soc., 73, (1951), p 3126.
- 226 - ROGER R. : J. Chem. Soc., 2, (1932), p 2168.
- 227 - DALE J.A. & MOSHER H.S. : J. Am. Chem. Soc., 95, (1973), p 512.
- 228 - MCKENZIE A. & SMITH I.A. : J. Chem. Soc., 121, (1922), p 1348.
- 229 - PRATESI P., LA MANNA A., CAMPIGLIO A. & GHISLANDI V. : J. Chem. Soc., 2, (1958), p 2069.
- 230 - NAGAI U., SHISHIDO T., CHIBA R. & MITSUHASHI H. : Tetrahedron, 21, (1965), p 1701.
- 231 - SCHROCK R.R. & OSBORN J.A. : J. Am. Chem. Soc., 93, (1971), p 3089.
- 232 - POWELL J. & SHAW B.L. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1966), p 236.
Idem : J. Chem. Soc. A, (1968), p 583.
- 233 - SLACK D.A., GREVELING I. & BAIRD M.C. : Inorg. Chem., 11, (1979), p 3125.
- 234 - CHAN D.M.T., MARDER T.B., MILSTEIN D. & TAYLOR N.J. : J. Am. Chem. Soc.,

- 109, (1987), p 6385.
- 235 - HALPERN J. & NYNHOLM R.S. dans «Proc. 3rd Internal. Congr. Catal.», (W.M.H. SACHTLER, G.C.A. SCHUITT & P. ZWIETERING, eds.), North Holland Pub. Co., Amsterdam, 1, (1965), p 25 et 146.
- 236 - BUTLER I.R., CULLEN W.R., MANN B.E. & NURSE C.R. : J. Organomet. Chem., 280, (1985), p C 47.
- 237 - COTTRELL T.L. : «The Strength of Chemical Bonds», (W. CLOWES & SONS, eds.), Butterworths Scient. Pub., London, 2nd Ed., (1958).
- 238 - CHATT J., COFFEY R.S. & SHAW B.L. : J. Chem. Soc., (1965), p 7393.
- 239 - HANTSCH A. & HORNBOSTEL E. : Ber., 19, (1886), p 3003.
- 240 - OJIMA I., KOGURE T. & YODA Y. : Org. Synth., 63, (1985), p 18.
- 241 - HARADA K. & MUNEGUMI T. : Bull. Chem. Soc. Jpn, 57, (1984), p 3203.
- 242 - VOSKUIL W. & ARENS J.F. : Recueil, 82, (1963), p 302.
- 243 - PARCK K. : J. Prackt. Chem., 86, (1912), p 287.
- 244 - HELLER G. : Ber., 37, (1904), p 938.
- 245 - WAHL A. & HANSEN W. : Comptes rendus, 178, (1924), p 393.



RESUME

Les chélates mixtes aminophosphinephosphinites $R_2PN(R')CH(R^1)CH(R^2)OPR_2$ aisément synthétisés au départ de produits naturels chiraux, ont déjà démontré leur efficacité pour diverses réactions énantiosélectives en catalyse homogène.

Ce travail montre que l'utilisation de complexes rhodiés, modifiés par ces ligandes permet l'hydrosilylation des imines avec des excès énantiomériques de 29,4 %.

L'hydrogénation des cétones activées ($ee = 80\%$) a aussi été effectuée dans des conditions douces ($H_2 : 1 \text{ atm} ; 20^\circ\text{C}$) par l'emploi de coordinats alkylés au niveau des atomes de phosphore ($R = \text{alkyle}$), permettant ainsi d'envisager l'accès aux alcools correspondants dans des conditions favorables à des applications industrielles potentielles ($\text{substrat/Rh} = 10000$) ; une étude mécanistique de cette réaction a abouti à la proposition d'un cycle catalytique détaillé.

Par comparaison avec les résultats antérieurs obtenus lors de l'hydrogénation asymétrique des oléfines, un problème conformationnel a été soulevé, suggérant l'existence d'une flexibilité du cycle de chélation des coordinats précédents, et pouvant intervenir durant l'étape sélective des transformations catalytiques envisagées.

Corrélativement, des modèles stéréochimiques d'induction asymétrique ont été avancés.

MOTS CLEFS

Catalyse homogène
Hydrosilylation
Cétone
Synthèse asymétrique

Hydrogénation
Imines
Rhodium
Aminophosphinephosphinite