

N° d'ordre : 531

50376
1990
109

70809

50376
1990
109

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE FLANDRES ARTOIS

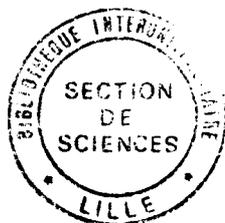
pour obtenir le titre de

DOCTEUR

MENTION : CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE

par

Corinne HATAT



**ROLE DU LIGAND CHIRAL ET MECANISME D'INDUCTION ASYMETRIQUE
DANS L'HYDROGENATION DE CETONES ACTIVEES CATALYSEE PAR DES
COMPLEXES RHODIES CHELATES PAR DES LIGANDS
AMINOPHOSPHINEPHOSPHINITES**

Soutenue le 6 Juin 1990 devant la commission d'examen

Membres du Jury : MM.	A.	MORTREUX	Président
	J.M.	BROWN	Rapporteur
	J.C.	FIAUD	Rapporteur
	J.	BROCARD	Examineur
	F.	PETIT	Examineur

Ce travail a été effectué au laboratoire de Chimie Organique Appliquée, URA CNRS 402, de l'Ecole Nationale supérieure de Chimie de Lille.

Que toutes les personnes qui, par leurs conseils, leurs remarques et leur patience, m'ont permis d'arriver au terme de ce travail, trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.

Je remercie particulièrement les personnes qui ont accepté de faire partie du jury.

Monsieur A. MORTREUX, Professeur à l'Université de Lille I, qui a inspiré et dirigé ce travail et qui a toujours pris le temps de me faire profiter de ses précieux conseils, m'a fait l'honneur de présider ce jury.

Je suis très honorée de la présence de Monsieur J.M. BROWN, professeur à l'Université de Oxford, et lui suis reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur J.C. FIAUD, Chargé de Recherche au CNRS, a bien voulu juger ce travail. Je l'en remercie vivement.

Monsieur J. BROCARD, Professeur à l'Université de Lille I, a bien voulu siéger à ce jury. Je lui adresse mes plus sincères remerciements.

Ma gratitude est acquise à Monsieur F. PETIT, Professeur à l'Université de Lille I et Directeur du laboratoire, qui a accepté d'examiner ce travail et d'apporter à cette étude la caution de son autorité scientifique.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à monsieur B. MOUCHEL pour les précieux conseils qu'il m'a donnés lors des études de RMN.

Mes remerciements vont également aux personnes du Max Planck Institute de Mulheim qui ont bien voulu réaliser certaines études spectroscopiques.

Je remercie également mes camarades de laboratoire, chercheurs, techniciens et secrétaires, pour leur amitié et pour l'aide précieuse que j'ai trouvée auprès d'eux. Ma reconnaissance va tout particulièrement à N. KOKEL, qui fut mon initiateur, et à A. ROUCOUX qui m'a aidée à terminer ce travail.

SOMMAIRE

	<u>pages</u>
Introduction	8
 Chapitre I : rappels bibliographiques	 11
1. <u>La catalyse asymétrique par des complexes de métaux de transition</u>	11
1. 1. Introduction	
1. 2. Intérêts pratiques	
1. 3. Caractéristiques des catalyseurs organométalliques chiraux	
1. 4. Aspects théoriques	
2. <u>Approche du mécanisme et de l'origine de la sélectivité en catalyse asymétrique homogène d'hydrogénation</u>	13
2. 1. Les ligands phosphorés chiraux	
2. 2. Etudes cinétiques et mécanistiques	
2. 3. Origine de l'énantiosélectivité	
3. <u>Hydrogénation asymétrique de cétones</u>	19
3. 1. Réduction par des systèmes "Rh(monophosphine)"	
3. 2. Réduction asymétrique par des systèmes "Rh(aryl-diphosphine)"	
3. 3. Réduction par des systèmes "Rh(alkyl-phosphine)"	
3. 4. Réduction par des systèmes "Rh(alkyl,aryl-diphosphine)"	
4. <u>Conclusion</u>	38
 Chapitre II : les ligands aminophosphinephosphinites et leurs complexes "Rh(AMPP)"	 40
1. <u>Caractéristiques générales des ligands AMPP</u>	40
1. 1. Critères de choix d'une nouvelle classe de ligands	
1. 2. Structure des ligands AMPP	
1. 3. Application à la synthèse asymétrique en catalyse homogène	

2. <u>Synthèse des ligands AMPP</u>	41
2. 1. Coordinats aryl-aminophosphinephosphinites	
2. 2. Coordinats alkyl-aminophosphinephosphinites	
2. 3. Coordinats aminophosphinephosphinites mixtes	
3. <u>Les complexes "Rh(AMPP)"</u>	49
3. 1. Synthèse des complexes "Rh(AMPP)"	
3. 2. Conformations des complexes "Rh(AMPP)"	
3. 3. Caractéristiques des espèces covalentes "Rh ^N (AMPP)" en solution	
4. <u>Conclusion</u>	61
Chapitre III : hydrogénation asymétrique de cétones catalysée par des complexes "Rh(AMPP)"	63
1. <u>Rappels des résultats antérieurs</u>	63
1. 1. Choix du système catalytique	
1. 2. Optimisation des conditions opératoires	
2. <u>Performances des alkyl-AMPP</u>	65
2. 1. Influence des groupes alkyle	
2. 2. Influence de la structure du ligand	
2. 3. Influence de la nature du ligand X des complexes "RhX(AMPP)"	
2. 4. Mise en évidence de l'intérêt des alkyl-AMPP pour la réduction de cétones prochirales	
3. <u>Réduction de cétones par des complexes "RhCl(R',R-AMPP)"</u>	74
3. 1. Performances des ligands R',R-AMPP	
3. 2. Contribution du groupement aminophosphine au contrôle de l'activité ou de la sélectivité d'un complexe "RhCl(AMPP)"	
4. <u>Influence de la température sur les systèmes catalytiques "RhCl(AMPP)"</u>	86
4. 1. Performances des catalyseurs "RhCl(AMPP)" en fonction de la température	
4. 2. Influence de la température sur les précurseurs catalytiques	
4. 3. Relation entre le phénomène dynamique observé et les performances catalytiques	

5. <u>Mécanisme catalytique</u>	94
5. 1. Etapes élémentaires du cycle catalytique	
5. 2. Mécanisme global	
5. 3. Mécanisme énantiosélectif	
6. <u>Conclusion</u>	112
Conclusion générale	114
Partie expérimentale	117
Annexe : Caractéristiques physico-chimiques des complexes "Rh(AMPP)"	128
Références bibliographiques	138

ABREVIATIONS ET SYMBOLES

*	Indique la chiralité
acac	Acétylacétonate
AMPP	Aminophosphinephosphinite
Bu	Butyle
COD	Cycloocta-1,5-diène
cp	Cyclopentadiényle
Cp	Cyclopentyle
CPG	Chromatographie en phase gazeuse
Cy	Cyclohexyle
ee	Excès énantiomérique
Et	Ethyle
IR	Infra rouge
M	Atome de métal
Me	Méthyle
NBD	Norbornadiène
Nm	(α -naphtyl)méthyle
Np	Naphtyle
NR°	Nombre de rotation initial
OTs	Tosylate
P	Monophosphine
P ₂	Diphosphine chélatante
Ph	Phényle
Pr	Propyle
R	Alkyle ou aryle
Rh ^N	Complexe rhodié covalent
Rh ⁺	Complexe rhodié ionique
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RX	Rayon X
S	Molécule de solvant
THF	Tétrahydrofuranne

INTRODUCTION

INTRODUCTION

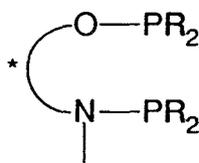
La nécessité de résoudre un mélange racémique, lorsqu'un centre d'asymétrie est produit, a longtemps été une limitation de la chimie de synthèse. En industrie, quand un seul isomère est utilisé, le problème est particulièrement sévère car les techniques de cristallisation fractionnée et les recyclages sont fort coûteux. Le recours à des méthodes biochimiques est généralement préféré.

Le principe de la synthèse asymétrique catalysée par des complexes de métaux de transition, en phase homogène, est sujet à un intérêt croissant puisqu'il permet la production d'une grande quantité de substance optiquement active à partir d'un agent inducteur d'asymétrie présent en faible proportion.

Cette méthode peut, dès lors, devenir une alternative intéressante à la biosynthèse si des produits de pureté optique élevée sont obtenus.

En particulier, l'hydrogénation asymétrique d'oléfines ou de cétones prochirales a été réalisée de manière hautement sélective lorsque des complexes rhodiés associés à des phosphines optiquement actives sont utilisés.

Alors que la synthèse de coordinats phosphorés est souvent longue et délicate, une méthode simple a été développée au laboratoire afin d'obtenir des ligands aminophosphinephosphinites à partir d'aminoalcools ou d'acides naturels :



AMPP

R = alkyl ou aryl

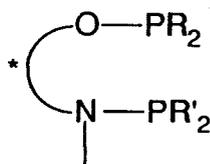
Les travaux rapportés par Mrs A. KARIM⁽¹⁾ et N. KOKEL⁽²⁾ au cours de leur thèse ont montré que des cétones prochirales sont aisément réduites avec une bonne sélectivité à l'aide de complexes rhodiés covalents lorsque les coordinats AMPP employés comme inducteurs d'asymétrie ont leurs atomes de phosphore substitués par des groupements alkyle.

Les conditions opératoires ont été optimisées.

Suite à ces résultats, nous avons cherché à déterminer quels paramètres pouvaient intervenir, au niveau des systèmes catalytiques "Rh(AMPP)", dans le contrôle de la sélectivité ou de l'activité, pour ce type de réaction. A cet effet, des études relatives à des modifications structurales ou électroniques des ligands AMPP, ou de leurs complexes rhodiés, ont été menées.

D'autre part, la synthèse de ligands AMPP "mixtes", dont les atomes de phosphore peuvent être modifiés sélectivement, a été envisagée de manière à déterminer les rôles respectifs des deux fonctions

phosphorées (P-O) et (P-N) de ces coordinats :

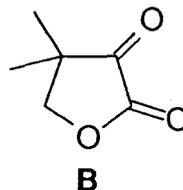
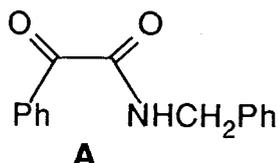


R',R-AMPP

R ≠ R'

R et R' = alkyl ou aryl

Pour réaliser ces études, les réactions d'hydrogénation asymétrique catalysées par les systèmes "Rh(AMPP)" ont été effectuées sur deux substrats types : la N-benzylbenzoylformamide **A** et la cétopantoyllactone **B** :



Ces substrats ont été choisis en fonction de l'intérêt biologique de leurs produits de réduction.

Parallèlement aux résultats fournis par ces travaux et pour une meilleure compréhension du mécanisme réactionnel, diverses analyses physico-chimiques ont été effectuées sur des complexes "Rh(AMPP)" afin de déterminer leur structure. En particulier, de nombreuses études de RMN du ^{31}P ont été réalisées sur les précurseurs catalytiques.

Des informations sur le comportement particulier des coordinats AMPP ont été recherchées en vue d'apporter une contribution à l'élucidation des mécanismes de l'induction asymétrique.

CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

1. La catalyse asymétrique par des complexes de métaux de transition

1. 1. Introduction

Depuis une trentaine d'années, la synthèse asymétrique est étudiée de manière intensive dans la mesure où elle représente une méthode pratique d'introduction d'une chiralité dans des intermédiaires de synthèse de composés possédant une activité biologique : les antibiotiques, les parfums, les insecticides,... Le recours à la résolution d'un mélange racémique, pour obtenir un produit optiquement pur, est ainsi évité.

Différentes voies d'accès possibles permettent l'obtention d'énantiomères purs en synthèse de produits organiques :

- les méthodes physico-chimiques ;
- les méthodes enzymatiques ;
- les méthodes chimiques.

Parmi les méthodes chimiques, les réactions en catalyse asymétrique homogène, effectuées à l'aide de complexes organométalliques, sont celles qui ont abouti aux résultats les plus marquants, approchant, dans certains cas, les remarquables performances atteintes en catalyse enzymatique.

1. 2. Intérêts pratiques

Le principe des réactions asymétriques impliquant un catalyseur chiral est attrayant. En effet, une grande quantité de produit optiquement actif peut être obtenue à l'aide d'une faible quantité de substance chirale. Ceci évite les inconvénients de la synthèse asymétrique classique qui nécessite des quantités stoechiométriques de réactif chiral. Ce dernier est souvent coûteux et rarement recyclable.

Cette idée de transformer, de manière infinie, un substrat en produit optiquement pur, par l'intermédiaire d'un composé asymétrique non modifié par la réaction, rejoint le principe de la catalyse enzymatique. Cette dernière présente, cependant, certaines limites d'utilisation :

- elle ne permet de synthétiser, généralement, que des substances que l'on retrouve dans la nature ;
- les conditions optimums d'utilisation (température, pH, solvant) sont, dans la plupart des cas, très strictes ;
- de nombreuses enzymes requièrent l'utilisation de coenzymes qui sont souvent coûteux et qui doivent être soit présents en quantités stoechiométriques, soit régénérés.

D'autre part, les complexes organométalliques solubles permettent d'obtenir de meilleures sélectivités que les catalyseurs hétérogènes pour lesquels il est souvent difficile d'obtenir des sites actifs totalement identiques. Ceci a pour conséquence de diminuer la sélectivité du catalyseur.

1. 3. Caractéristiques des catalyseurs organométalliques chiraux

Les métaux de transition les plus fréquemment utilisés en catalyse asymétrique sont ceux du groupe VIII. Cependant, les complexes du type $[ML_nX_xZ_z]p^q$ ne sont pas tous actifs en catalyse asymétrique homogène.

Des études relatives à la cinétique, au mécanisme et à la structure d'intermédiaires de certains systèmes catalytiques ont permis de mettre en évidence certains critères de base pour le choix d'un complexe⁽³⁾ :

- présence d'un nombre adéquat de sites de coordination vacants ;
- possibilité de substitution du centre métallique ;
- possibilité de variation du nombre de coordination pour un nombre d'oxydation donné ;
- possibilité du métal d'accéder à différents degrés d'oxydation ;
- présence de ligands pouvant réguler l'activité et la sélectivité du catalyseur.

Ces critères mettent en évidence la facilité de modification structurale de ces catalyseurs, et expliquent le grand nombre de catalyseurs chiraux pouvant être utilisés en catalyse asymétrique^(4,5,6).

La possibilité de modification des complexes organométalliques solubles, au niveau du centre métallique ou des ligands, permet leur adaptabilité dans un grand nombre de réactions asymétriques^(5,7-11).

Néanmoins, une dizaine de réactions, seulement, ont pu aboutir à un excès énantiomérique supérieur à 80%⁽¹²⁾.

Enfin, certains systèmes hautement sélectifs ($ee > 95\%$) peuvent être utilisés industriellement^(9,13,14).

1. 4. Aspects théoriques

La difficulté d'atteindre une très grande sélectivité peut être expliquée par quelques aspects théoriques relatifs à la catalyse.

Lorsque l'étape déterminant la vitesse d'une réaction correspond à l'étape déterminant la sélectivité, la différence d'enthalpie libre des états de transition, conduisant aux isomères R ou S du produit, a été corrélée à la valeur de l'excès énantiomérique (ee)⁽¹⁵⁾.

$$\Delta\Delta G^\ddagger = -RT \ln \left(\frac{100 + ee}{100 - ee} \right) \quad , \quad \%ee = \frac{[(R)] - [(S)]}{[(R)] + [(S)]} \times 100$$

Dans ce cas, il est important de noter que, pour une réaction hautement sélective ($ee=98\%$), la différence entre les énergies d'activation est de $2,72\text{kcal/mol}$ à 25°C , valeur comparable à l'énergie libre de rotation d'une liaison C-C. Ceci implique que les facteurs intervenant dans le transfert de l'information chirale, vers le substrat prochiral, sont plutôt subtiles et difficiles à saisir.

D'autre part, les processus mis en oeuvre en catalyse organométallique font appel à un grand nombre d'étapes successives, où l'étape déterminant la vitesse de réaction n'est pas nécessairement l'étape déterminant la sélectivité (en général, la première étape irréversible).

Outre une approche empirique, il apparaît donc que la connaissance du mécanisme et de la géométrie des intermédiaires réactionnels sont indispensables à l'amélioration d'un système.

C'est dans cette optique que de nombreuses études ont été effectuées dans le domaine de la catalyse homogène d'hydrogénation asymétrique, et en particulier à l'aide de complexes rhodiés.

2. Approche du mécanisme et de l'origine de la sélectivité en catalyse asymétrique homogène d'hydrogénation

La découverte par Wilkinson, en 1966, d'une méthode pratique et rapide pour hydrogéner des oléfines en catalyse homogène à partir du système $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, dans des conditions douces de pression et de température⁽¹⁶⁾, et le développement par Mislow d'une méthode permettant la synthèse de phosphines chirales⁽¹⁷⁾ ont été à la base d'une nouvelle approche de l'hydrogénation asymétrique.

2. 1. Les ligands phosphorés chiraux

Les premiers résultats d'hydrogénation asymétrique ont été obtenus par Horner⁽¹⁸⁾ et Knowles⁽¹⁹⁾, dès 1968, en remplaçant la triphénylphosphine du complexe de Wilkinson par une monophosphine chirale du type $\text{P}^*\text{RR}'\text{R}''$.

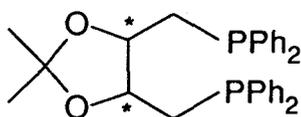
En 1971, Morrison⁽²⁰⁾ et Kagan⁽²¹⁾ ont montré respectivement que la chiralité d'un ligand phosphoré ne doit pas être nécessairement portée par l'atome de phosphore pour obtenir des taux élevés d'induction asymétrique.

2. 1. 1. Voies de synthèse des phosphines chirales

Deux voies de synthèse sont envisageables pour l'obtention de coordinats phosphorés chiraux.

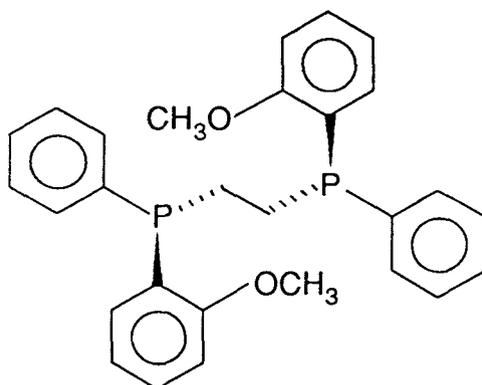
- Le précurseur du ligand chirale est un produit optiquement pur. De nombreux produits naturels chiraux peuvent être utilisés à cet effet : acides, diols, amines, sucres, aminoalcools. Kagan a utilisé cette méthode pour obtenir la DIOP (schéma 1) au départ de l'acide tartrique⁽²²⁾.

Schéma 1. Schéma de la DIOP



- Le précurseur du ligand peut également être achiral. Dans ce cas, une résolution du mélange racémique doit faire suite à la création du centre d'asymétrie. La DIPAMP (schéma 2) a été synthétisée par Knowles selon cette méthode⁽²³⁾.

Schéma 2. Schéma de la (R,R)-DIPAMP



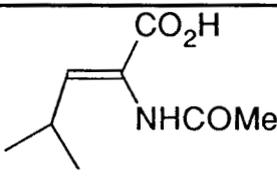
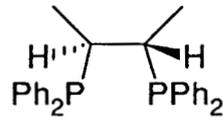
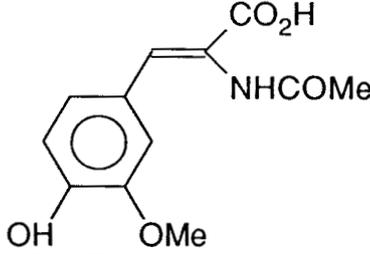
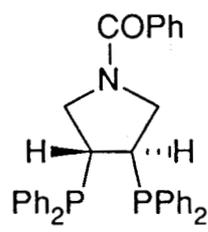
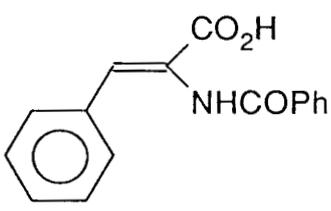
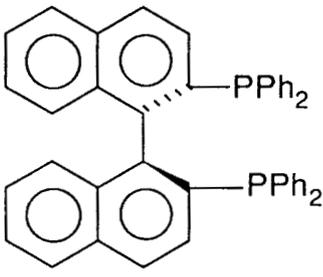
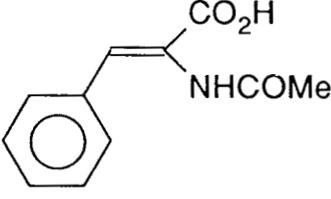
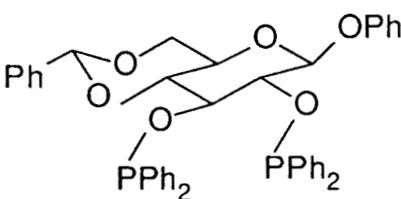
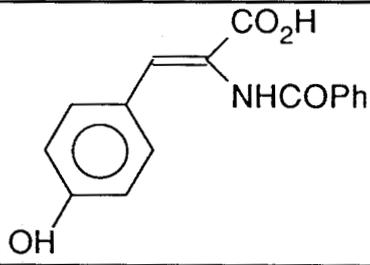
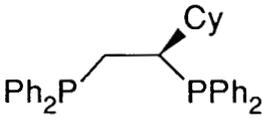
2. 1. 2. Application à l'hydrogénation asymétrique

Les travaux de Morrison⁽²⁰⁾ et de Kagan⁽²¹⁾, précédemment cités, ont entraîné un développement considérable de la synthèse de ligands phosphorés chiraux, mono ou bicoordinants, de structures variables : phosphines, aminophosphines, phosphinites...^(5,6,8,9,10,24).

La multitude de ligands disponibles a permis d'accéder à des excès énantiomériques très élevés, notamment lors de l'hydrogénation asymétrique d'oléfines prochirales catalysée par des complexes du rhodium (tableau 1). Les ligands potentiellement cis-chélatants conduisent toujours à de meilleures inductions asymétriques du fait de la plus grande rigidité conformationnelle qu'ils entraînent au niveau de la formation du complexe.

Néanmoins, les performances plus ou moins bonnes des divers systèmes catalytiques utilisés, généralement issues d'études empiriques, ne peuvent être expliquées que par une connaissance précise des mécanismes réactionnels intervenant au cours de la catalyse.

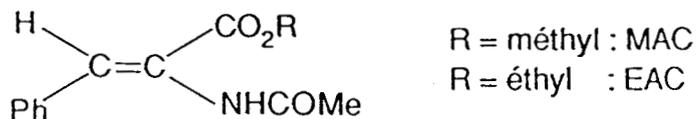
Tableau 1. Hydrogénation asymétrique catalytique de quelques oléfines

Substrat	Ligand	Nom (réf.)	ee% (conf.)
		(S,S)-Chiraphos ⁽²⁵⁾	100 (R) ⁽²⁵⁾
		(R,R)-Pyrphos ⁽²⁶⁾	100 (S) ⁽²⁶⁾
		(S)-BINAP ⁽²⁷⁾	100 (R) ⁽²⁷⁾
		Ph-β-glup ⁽²⁸⁾	99 (S) ⁽²⁸⁾
		(R)-Cycphos ⁽²⁹⁾	98 (S) ⁽²⁹⁾

2. 2. Etudes cinétiques et mécanistiques

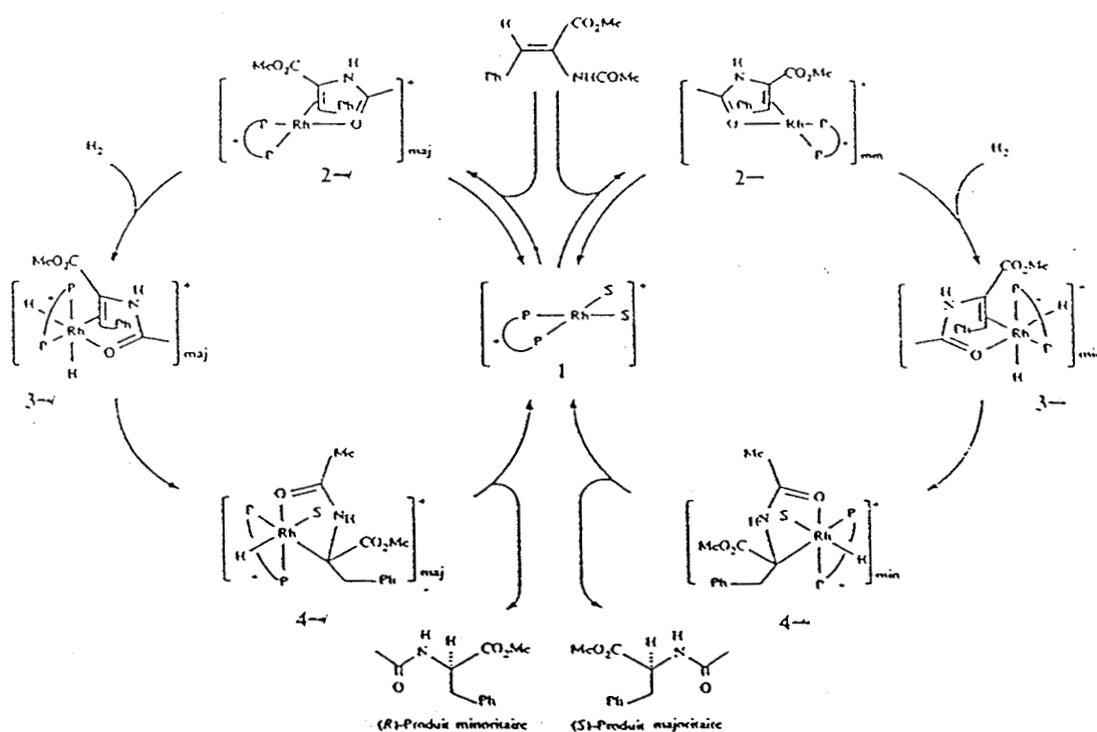
Les principales études mécanistiques relatives à l'hydrogénation asymétrique ont été effectuées lors de la réduction d'acides ou d'esters α -acylaminoacryliques ou α -acylaminocinnamiques ($R^1HC=C(CO_2R^2)NHCOR^3$) ; les (Z)- α -acétamidocinnamate de méthyle (MAC) ou d'éthyle (EAC)

constituent un modèle de base :



Par analogie et suite aux travaux effectués par Halpern sur l'étude de l'hydrogénation du substrat MAC à partir d'un système catalytique non chiral^(5,30,31,32), un schéma mécanistique de l'hydrogénation du MAC, à l'aide de complexes rhodiés ioniques coordonnés par des phosphines chirales, a été décrit^(5,33). Les ligands DIPAMP⁽²³⁾(schéma 2) et Chiraphos⁽²⁵⁾(tableau 1) ont été utilisés à cet effet. Dans le cas du substrat MAC et du ligand DIPAMP, le cycle catalytique (schéma 3) a pu être entièrement élucidé tant au niveau cinétique que thermodynamique excepté pour l'étape 3→4, les intermédiaires dihydrido n'ayant pas pu être isolés⁽³³⁾.

Schéma 3. Schéma de l'hydrogénation du MAC avec le complexe "Rh⁺(DIPAMP)"



Les études cinétiques et spectroscopiques des intermédiaires réactionnels (RMN, RX,...) ont permis de mettre en évidence quelques caractéristiques fondamentales du cycle catalytique :

- en présence d'hydrogène, le précurseur catalytique $[\text{RhP}^*_2(\text{diène})]^+$ se retrouve sous la forme solvatée $[\text{RhP}^*_2(\text{S})_2]^+$ ^(23,30) ;
- la coordination du substrat sur l'espèce catalytique est réversible. Elle s'effectue par l'oxygène

du carbonyle du groupement amide et par coordination symétrique (η^2) de la double liaison oléfinique^(5,33-36) ;

- l'addition oxydante d'hydrogène sur l'adduit $[\text{RhP}^*_2(\text{MAC})]^+$ est irréversible. C'est l'étape lente du cycle catalytique^(5,32,33,37,38) ;
- l'étape d'insertion de l'oléfine dans la liaison Rh-H est irréversible. La migration de l'hydrure se fait sur le carbone β ^(5,39,40) ;
- l'élimination réductrice du produit est irréversible⁽⁵⁾ ;
- l'addition de l'hydrogène sur l'oléfine est cis^(41,42,43).

2. 3. Origine de l'énantiosélectivité

2. 3. 1. Aspect cinétique

Il apparaît, sur le schéma 3, que l'énantiosélectivité est déterminée au niveau de la première étape irréversible : l'addition oxydante d'hydrogène.

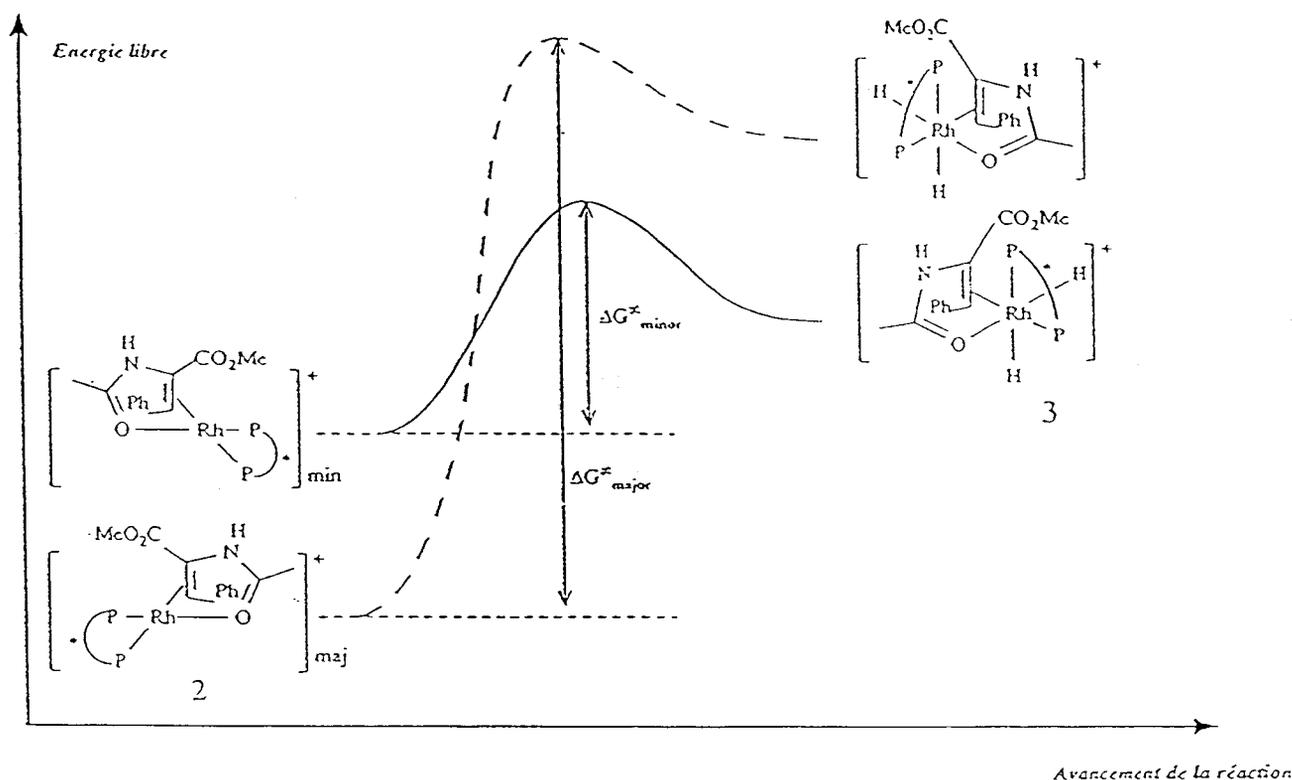
D'autre part, l'oléfine peut se coordiner selon sa face Si ou Re. Il peut donc se former deux adduits $[\text{RhP}^*_2(\text{oléfine})]^+$. L'addition d'hydrogène s'effectuant avec une stéréochimie cis-endo (sur la face coordonnée), les deux adduits précédents ne conduiront pas au même énantiomère du produit.

Des études de RMN du ^{31}P et des analyses RX de certains adduits $[\text{RhP}^*_2(\text{oléfine})]^+$ ^(27,42,44,46,47) ont permis de montrer que l'énantiosélectivité n'est pas liée au mode préférentiel de coordination du substrat sur le catalyseur, contrairement à ce qui avait été suggéré^(44,45,48). Celle-ci est déterminée par les réactivités respectives des deux adduits $[\text{RhP}^*_2(\text{oléfine})]^+$ 2 vis à vis de l'hydrogène. L'adduit $[\text{RhP}^*_2(\text{oléfine})]^+$ 2 minoritaire conduit au produit de configuration prédominante par déplacement rapide de l'équilibre initial (schéma 3), du fait de sa réactivité nettement plus élevée vis à vis de l'hydrogène que l'adduit $[\text{RhP}^*_2(\text{oléfine})]^+$ 2 majoritaire^(5,33,41,46). Ce principe permet d'expliquer les effets de la température et de la pression sur l'excès énantiomérique⁽³³⁾ :

- une augmentation de la température entraîne une amélioration de la sélectivité ;
- une augmentation de la pression provoque une baisse de la sélectivité.

2. 3. 2. Aspect thermodynamique

Dans le cas de la réaction de réduction du substrat MAC avec le ligand DIPAMP, il a été suggéré que la différence de réactivité des deux diastéréoisomères $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MAC})]^+$ a pour origine la différence de stabilité des produits de l'addition oxydante d'hydrogène (c.à.d. $[\text{RhH}_2(\text{DIPAMP})(\text{MAC})]^+$ 3), l'ordre de stabilité de ces produits diastéréoisomères étant opposé à celui des adduits "substrat-catalyseur" 2^(33,49,50). Le profil réactionnel décrivant ce comportement est représenté dans la figure 1.

Figure 1. Profil réactionnel des adduits $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MAC})]^+$ avec H_2 

L'inversion de l'ordre de stabilité des différents adduits proviendrait de la différence de géométrie que forment les cycles du substrat chélatant et de la diphosphine coordonnée. Ces deux cycles de chélation adopteraient une géométrie trans dans le cas des adduits "substrat-catalyseur" **2**, et cis lorsque les dérivés dihydrido **3** sont formés⁽³³⁾.

2. 3. 3. Rôle du ligand dans l'induction asymétrique

Le cycle formé par coordination d'une diphosphine cis-chélatante sur le rhodium prend une conformation privilégiée rigide. Celle-ci peut être observée par des études de RX des complexes " Rh^+P^*_2 ". C'est le cas notamment avec les ligands DIPAMP⁽²³⁾ et Chirapos⁽⁵¹⁾ pour lesquels les conformations observées sont supposées résulter d'interactions électroniques subtiles.

Ainsi, la conformation du métallocycle détermine la position des groupements aryle portés par les atomes de phosphore. Ces groupements présentent un arrangement face-profil, symétrique par rapport au rhodium. Le phényle facial est alors orienté en position équatoriale et se trouve du même côté du plan P-Rh-P que le substituant du phosphore composant le squelette du ligand.

Les conformations ainsi obtenues possèdent une structure hélicoïdale chirale dont les orientations λ ou δ ont pu être corrélées respectivement aux configurations S ou R du produit formé

majoritairement lors de l'hydrogénation de déhydroaminoacides^(52,53):



3. Hydrogénation asymétrique de cétones

La réduction de cétones prochirales est une méthode pratique pour obtenir des alcools optiquement actifs.

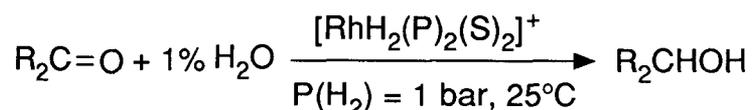
Différentes voies d'accès sont utilisées à cet effet^(8,11) : l'utilisation d'hydrures métalliques, d'organoboranes, de réducteurs organiques, ou bien la réduction catalytique par les métaux en phase hétérogène.

Cependant, les performances obtenues dans la réduction asymétrique d'oléfines prochirales à l'aide de complexes solubles du rhodium ont entraîné le développement de ce type de catalyse pour d'autres substrats, en particulier la réduction asymétrique de cétones prochirales.

3. 1. Réduction par des systèmes "Rh(monophosphine)"

Les premières réductions catalytiques de cétones ont été effectuées par Schrock et Osborn en 1970⁽⁵⁴⁾.

Dans des conditions douces de pression et de température, diverses cétones ont pu être réduites à l'aide de complexes du type $[\text{RhH}_2(\text{P})_2(\text{S})_2]^+$, où P est une monophosphine basique (PPh_2Me , PPhMe_2 , PMe_3). PPh_3 s'avère, en effet, être inactif dans les mêmes conditions. Des traces d'eau sont nécessaires à l'activation de la réaction⁽⁵⁴⁾ :

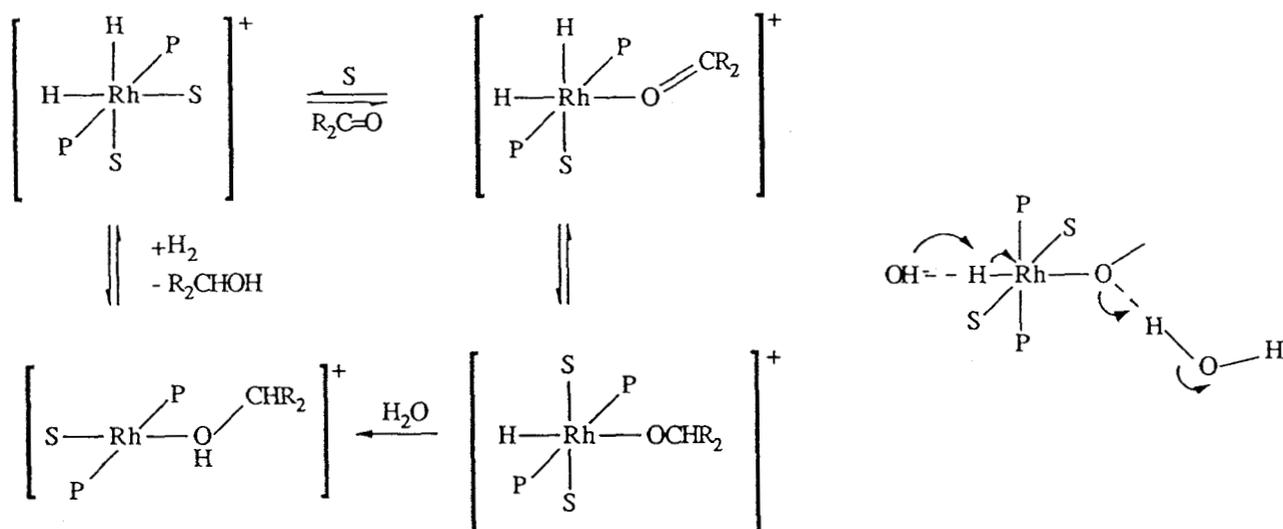


Un cycle catalytique relatif à cette réduction a été proposé⁽⁵⁴⁾ ; il fait intervenir une coordination σ de la cétone (schéma 4).

La caractéristique de ce mécanisme est que la réaction fait appel à une catalyse acido-basique, par addition d'eau, au lieu d'une élimination réductrice classique du produit de réduction.

L'effet favorable de l'addition d'eau sur l'activation de la réaction a également été rapporté par Solodar⁽⁵⁵⁾.

Schéma 4. Schéma de réduction catalytique de cétones avec des complexes "Rh+(monophosphine)"



Schrock et Osborn ont montré que la forme énol de la cétone n'intervient pas⁽⁵⁴⁾. En effet, la réduction de l'acétone en présence de deutérium conduit à l'isopropanol marqué uniquement au niveau du carbone α .

Des cétones dépourvues de forme énolique ont également été réduites⁽⁵⁴⁾.

Enfin, Fujitsu a démontré que la coordination de la cétone sur le rhodium correspond à l'étape lente du cycle⁽⁵⁶⁾.

La synthèse de monophosphines chirales basiques a permis la réduction asymétrique de cétones prochirales. Les résultats obtenus sont, cependant, médiocres, tant au niveau de la sélectivité que de l'activité^(55,57-61).

3. 2. Réduction asymétrique par des systèmes "Rh(aryl-diphosphine)"

Les complexes rhodiés possédant des ligands du type diphosphine cis-chélatante permettent, comme dans le cas de la réduction des oléfines, une nette amélioration de la sélectivité lors de la réduction asymétrique de cétones prochirales.

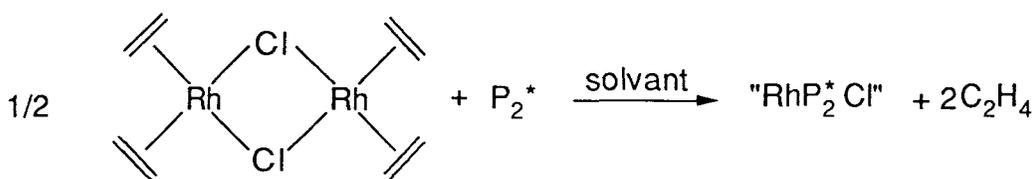
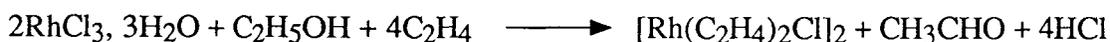
Néanmoins, les performances atteintes varient parfois considérablement selon le type du complexe utilisé, la nature du substrat et les différents paramètres réactionnels.

3. 2. 1. Le complexe rhodié

Les complexes rhodiés utilisés en réduction asymétrique peuvent être de nature covalente ou ionique, selon la voie de synthèse adoptée. Ils sont tous obtenus au départ d'un précurseur rhodié de valence I.

- Complexes covalents

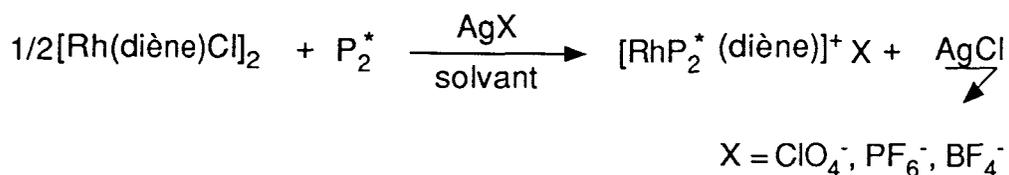
Les espèces catalytiques covalentes sont générées dans le milieu réactionnel, *in situ*, à partir du complexe de Cramer⁽⁶²⁾, par déplacement de l'oléfine par le ligand phosphoré :



Les précurseurs $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ⁽⁶³⁾ et $[\text{Rh}(\text{NBD})\text{Cl}]_2$ ⁽⁶⁴⁾ peuvent également être utilisés à cet effet.

- Complexes ioniques

L'ajout d'un sel d'argent permet d'obtenir l'espèce rhodiée cationique, par précipitation du chlorure d'argent :

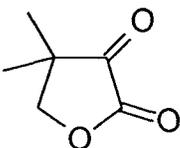
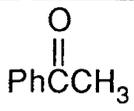
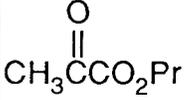


Généralement, les entités ioniques sont plus actives^(65,66,67) mais moins sélectives^(65,66,68) que les entités covalentes.

Une inversion de configuration du produit de réaction a pu être observée lors de la réduction de cétones par des catalyseurs dérivés de la DIOP et de la BPPM, selon leur nature ionique ou covalente^(65,66).

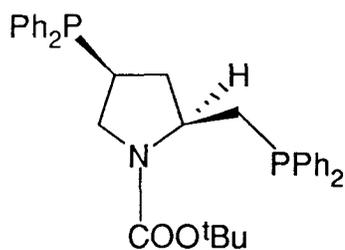
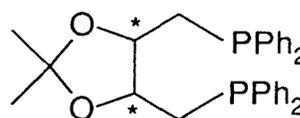
Ces différences de comportement sont illustrées par les exemples consignés dans le tableau 2.

Tableau 2. Hydrogénation de cétones catalysée par des entités rhodiées ioniques ou covalentes ^{a)}

Ligand	Substrat	S/Rh	Solvant	P(H ₂) (bar)	T (°C)	Conv. %	Durée de la réaction (h)	ee% (conf)
(-)-DIOP ^N		100	THF	50	30	38	48	40,1(R) ⁽⁶⁵⁾
(-)-DIOP ⁺		100	THF	50	30	100	48	2,6(R) ⁽⁶⁵⁾
(+)-DIOP ^N		- b)	MeOH	1	50	39	100	51(R) ⁽⁶⁶⁾
(+)-DIOP ⁺		- b)	MeOH	1	50	40	12	2,8(S) ⁽⁶⁶⁾
BPPM ^N		200	MeOH	20	20	65	24	67,4(R) ⁽⁶⁵⁾
BPPM ⁺		200	MeOH	20	20	100	20	20,2(R) ⁽⁶⁵⁾

^{a)} Les sigles + et ^N se réfèrent à des complexes respectivement ioniques et neutres. ^{b)} S/Rh non reporté.

Les structures des ligands présentés dans le tableau 2 sont rappelées ci-dessous :

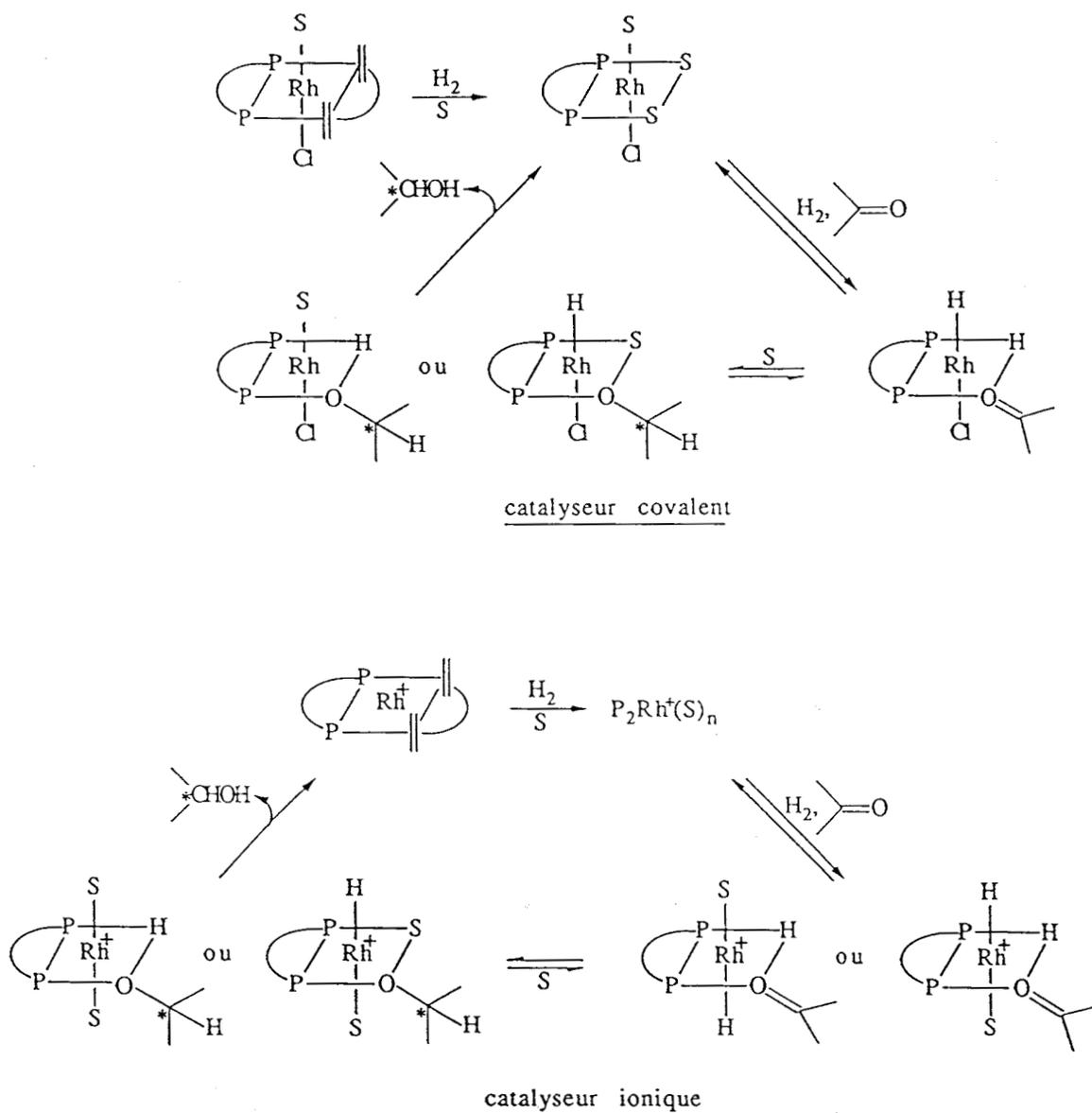
BPPM⁽⁶⁹⁾DIOP^(21,22)

Ces résultats indiquent que le chlore, présent dans les entités rhodiées neutres, joue un rôle important au niveau de l'induction asymétrique dans les réactions d'hydrogénation de cétones prochirales.

D'autre part, Tani a interprété la différence d'activité entre les entités ioniques et covalentes comme le résultat de la coordination plus favorable d'une cétone (monocoordinante) sur un centre Rh⁺ que sur une entité Rh^{N(70)}.

Les études effectuées par Ojima sur des complexes neutres ou ioniques du rhodium, présentant un coordinat DIOP ou BPPM, l'ont amené à proposer deux cycles catalytiques, selon la nature ionique ou covalente de l'entité considérée (schéma 5)⁽⁶⁵⁾.

Schéma 5. Propositions de cycles catalytiques



Certaines caractéristiques de ces cycles catalytiques ont été largement admises pour de tels systèmes d'hydrogénation :

- contrairement aux monophosphines, la force de chélation des phosphines bidentées impose une géométrie cis de ces ligands lors de la coordination sur le rhodium. Dans la mesure où l'emploi de diphosphines permet toujours d'obtenir une énantiosélectivité supérieure à celui de monophosphines,

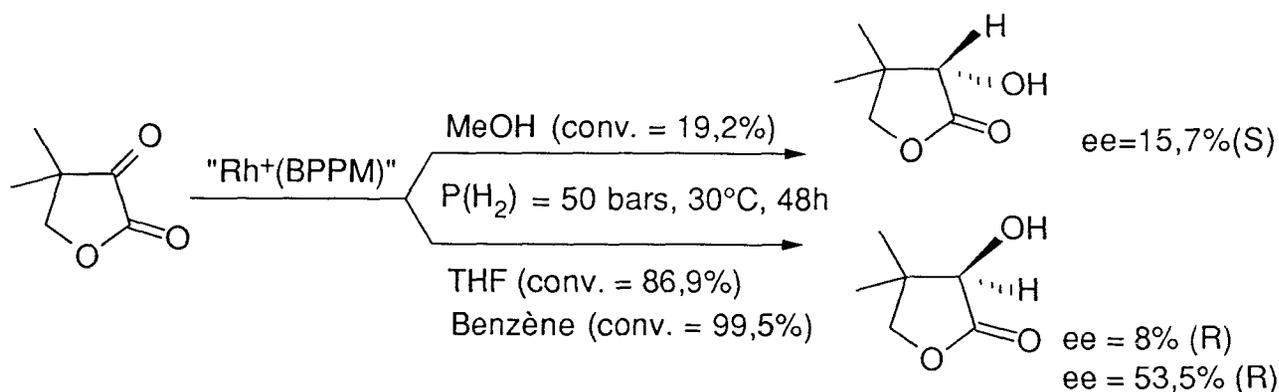
il est probable que la cis-chélation des coordinats du type diphosphine soit conservée durant l'ensemble du cycle catalytique ;

- la présence du chlore dans la sphère de coordination du métal d'un complexe covalent apparaissant comme primordiale, Ojima a proposé que cet halogène ne soit pas dissocié du rhodium durant le cycle catalytique⁽⁶⁵⁾ ; il adopte une orientation apicale. Dans le cas des complexes ioniques, ce site est occupé par une molécule de solvant.

3. 2. 2. Le solvant de réaction

Le solvant peut influencer sur la sélectivité et l'activité de la réaction^(65,66,71-73). Lors de l'hydrogénation de cétones avec les complexes rhodiés ioniques ou covalents de la DIOP et de la BPPM^(65,66), des solvants aprotiques et peu polaires améliorent la sélectivité et l'activité de la réaction.

Ojima a également observé une inversion de configuration⁽⁶⁵⁾ :



Ces résultats mettent en évidence le rôle joué par le solvant au niveau de la sphère de coordination des différentes entités catalytiques.

Halpern a démontré la force de coordination d'un solvant tel que le benzène qui agit comme un ligand η^2 sur les complexes rhodiés ioniques cis-chélatés par une diphosphine⁽³¹⁾.

Dans ce cas, Ojima suggère que la molécule de solvant occupe la position apicale la plus basse, c'est à dire la moins encombrée (cf. schéma 5)⁽⁶⁵⁾.

D'autre part, avec un solvant peu coordinant tel que le méthanol, les deux intermédiaires dihydrido, indiqués dans le schéma 5, pourraient être formés. Cependant, le diastéréoisomère présentant un hydrogène en position apicale la plus basse serait favorisé, du fait de la vacance de ce site (le moins encombré)⁽⁶⁵⁾.

Ainsi, les conditions requises au niveau stérique, favorisant l'une ou l'autre des deux espèces dihydrido, sont opposées et se répercutent au niveau de l'étape énantiosélective du cycle catalytique.

Des observations similaires, quant au rôle du solvant sur la sélectivité, ont également été notées lors de l'utilisation de phosphines chirales monodentates^(55,74).

3. 2. 3. Influence d'additifs

L'ajout d'une base organique, telle que la triéthylamine, permet d'activer les espèces catalytiques "Rh(phosphine)"^(75,78).

Par ailleurs, la variation du rapport molaire NEt_3/Rh peut modifier considérablement l'énantiosélectivité du système.

Les résultats obtenus lors de la réduction de l'acétophénone à partir du système ($1/2$ $[\text{Rh}(\text{NBD})\text{Cl}]_2 + 1$ DIOP) en fonction du rapport NEt_3/Rh illustrent ces effets (tableau 3)⁽⁷⁵⁾.

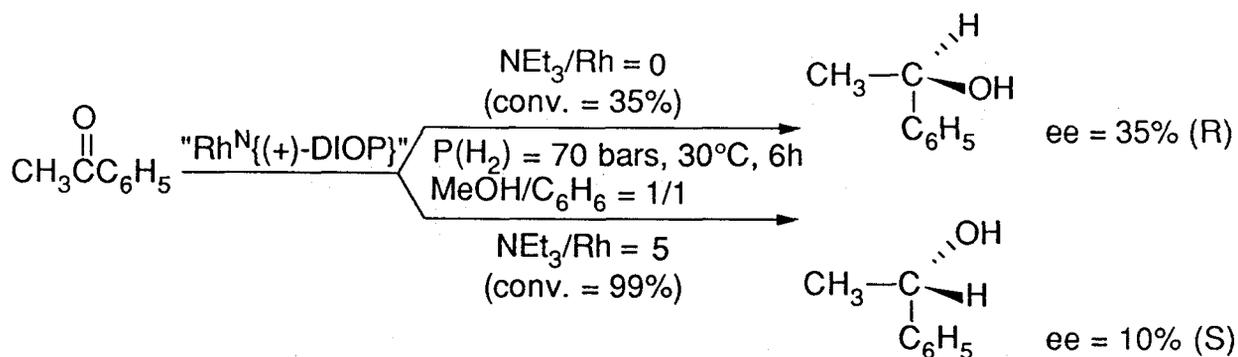
Tableau 3. Influence du rapport NEt_3/Rh sur la sélectivité et l'activité du système "Rh^N(DIOP)" a)

NEt_3/Rh	conversion (%) ^{b)}	e.e % (conf.)
1,5	42	72 % (S)
2	64	80 % (S)
5	73	75 % (S)
20	98	37 % (S)

a) Conditions : $P(\text{H}_2) = 70$ bars ; 50°C ; 10 mmol d'acétophénone ; 0,005 mmol Rh ; 0,0055 mmol (+)-DIOP dans 8ml de benzène. b) Conversion après 6h de réaction.

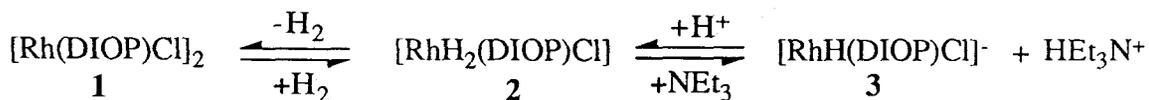
Bien que des rapports NEt_3/Rh élevés permettent d'obtenir une meilleure activité, ils entraînent également une baisse importante des rendements optiques.

Une inversion de configuration a pu être constatée dans certains cas⁽⁷⁸⁾ :

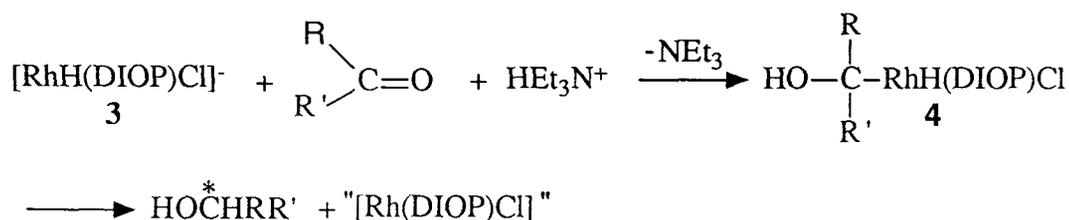


Marko a suggéré, comme interprétation de ces résultats, l'existence d'au moins deux nouvelles espèces catalytiques, en présence de NEt_3 , en plus de celles opérant en l'absence d'amine. Les activités de ces entités sont fonction du rapport NEt_3/Rh ⁽⁶¹⁾.

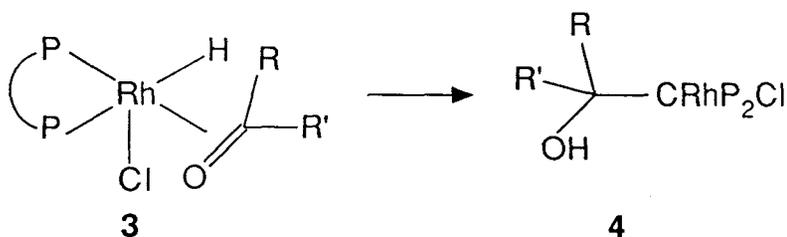
Dans le même sens, Chan et Landis ont émis l'hypothèse que, dans le cas du ligand DIOP, l'effet promoteur de NEt_3 serait de favoriser la déprotonation de l'espèce rhodiée dihydrido **2**, en une forme anionique monohydrido active **3**⁽⁷⁷⁾ :



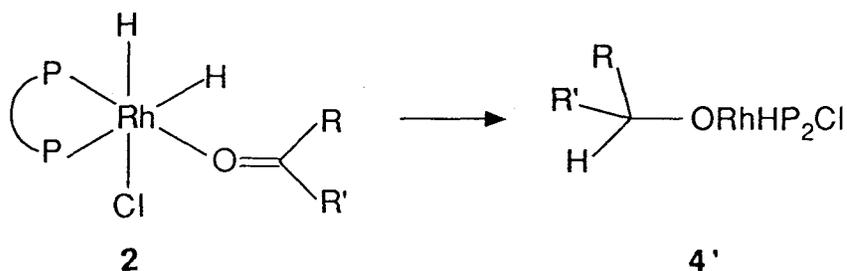
Le cation HEt_3N^+ protonerait alors la cétone et provoquerait la formation d'un intermédiaire hydroxyalkylrhodium **4** :



Ainsi, l'espèce de type hydrido-Rh(I) **3** est considérée comme un acide de Lewis mou, et la cétone se coordine comme une oléfine, en tant que ligand π , pour donner, ensuite, l'intermédiaire catalytique **4** :



Par contre, en l'absence de base, l'espèce dihydrido-Rh (III) **2** agit comme un acide de Lewis dur. La cétone se coordine alors par l'atome d'oxygène pour, ensuite, donner un complexe σ **4'** avec une liaison rhodium-oxygène :



Par conséquent, la différence de mode de coordination de la cétone sur le métal, selon l'entité catalytique active mise en jeu, est à l'origine de la différence des rendements optiques observée en présence ou en absence de base.

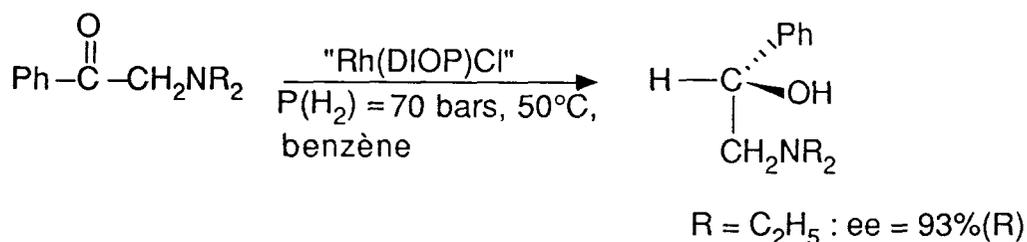
Il faut enfin noter que l'ajout d'eau, lors de la réduction de cétones avec des complexes rhodiés coordonnés par des diphosphines cis-chélatantes, a pour effet de diminuer l'activité du système, sans affecter les rendements optiques⁽⁶⁵⁾.

3. 2. 4. Influence du substrat

Nous avons vu (paragraphe 3.1) que la forme énolique n'intervient pas dans le mode de coordination de la cétone sur le catalyseur.

Une monocoordination σ de la cétone, par un doublet libre de l'oxygène du carbonyle, est généralement considérée en l'absence de base.

Néanmoins, certaines cétones peuvent être considérées comme des chélates. C'est le cas, par exemple, de la famille des α -aminocétone : la double coordination de ces substrats, par leur atome d'oxygène et d'azote, permettrait d'obtenir des complexes intermédiaires de structure plus rigide. Ceci expliquerait la grande pureté optique des alcools correspondants ($ee = 87-95\%$)⁽⁷⁹⁾ :



Ojima a également montré que les composés carbonylés sont faiblement coordinants par rapport à des oléfines chélatantes⁽⁶⁵⁾. En effet, la formation de l'adduit $[\text{Rh}(\text{BPPM})(\text{CH}_3\text{COCO}_2\text{Pr})]^+\text{ClO}_4^-$ n'a pas pu être détectée par RMN du ^{31}P lorsque le complexe $[\text{Rh}(\text{BPPM})(\text{CD}_3\text{OD})_n]^+\text{ClO}_4^-$, en solution dans CD_3OD , est mis en présence d'un large excès de pyruvate de n-propyle.

Enfin, Fujitsu⁽⁵⁶⁾ et Tani⁽⁷⁰⁾ ont montré qu'un appauvrissement électronique, induit par des substituants attracteurs, permet une activation de la réduction de cétones simples.

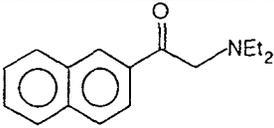
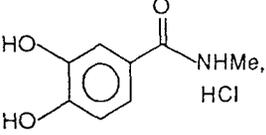
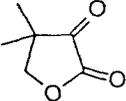
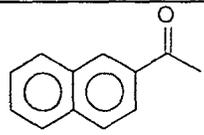
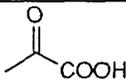
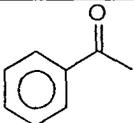
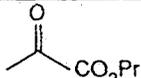
D'une manière générale, l'augmentation de la polarisation du groupement carbonyle permet d'améliorer le pouvoir coordinant de la cétone et favorise l'attaque de l'hydrure sur l'atome de carbone du carbonyle.

Par exemple, les esters pyruviques ($\text{CH}_3\text{COCOOR}'$) peuvent ainsi être réduits sous pression modérée de H_2 et sans activation thermique^(71,73).

En plus des effets électroniques, des effets stériques ont également été évoqués par Tani, dans le cas de cétones simples du type MeCOR, pour expliquer les vitesses décroissantes de réduction dans le sens $\text{Me}_2\text{CO} > \text{MeCO}^i\text{Pr} > \text{MeCO}^t\text{Bu}$; l'encombrement stérique apporté par le substituant R diminuant la facilité de migration de l'hydrure⁽⁷⁰⁾.

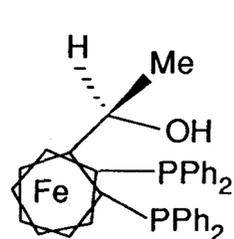
Une optimisation des conditions réactionnelles a permis de réduire un grand nombre de cétones prochirales avec des sélectivités assez élevées. Les résultats les plus significatifs sont consignés dans le tableau 4.

Tableau 4. Hydrogénation de cétones catalysée par des complexes "Rh(aryl-diphosphine)"

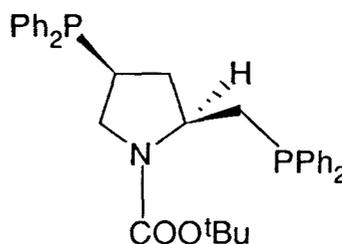
Ligand ^{a)}	Substrat	S/Rh	P(H ₂) (bars)	T (°C)	Solvant	conv. %	durée de la réaction (h)	ee% (conf.)
DIOPN		200	50	70	C ₆ H ₆	93	20	95(+) ⁽⁷⁹⁾
BPPFOH ⁺ + 2ET ₃ N		100	50	40	MeOH-2% H ₂ O	100	7 jours	95(R) ⁽⁶⁷⁾
BPPMN		100	50	30	C ₆ H ₆	100	48	86,7(R) ⁽⁸⁰⁾
DIOPN + 5ET ₃ N		200	70	50	C ₆ H ₆	100	4	84 ⁽⁶⁴⁾
BPPFOH ⁺		200	50	20	MeOH	100	16	83(R) ⁽⁸¹⁾
BDPPN + 5ET ₃ N		100	70	50	MeOH	72	24	82(S) ⁽⁸²⁾
BPPMN		200	20	20	C ₆ H ₆ ou THF	100	24	75,8(R) ⁽⁷³⁾

^{a)} Les sigles ⁺ et ^N se réfèrent à des complexes ioniques ou neutres respectivement.

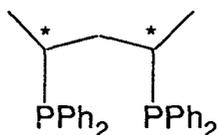
Les structures des ligands présentés dans le tableau 4 sont indiquées ci-dessous :



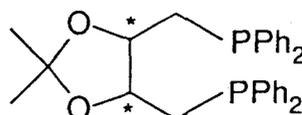
BPPFOH(81)



BPPM(69)



BDPP(83)



DIOP(21,22)

3. 3. Réduction par des systèmes "Rh(alkyl-phosphine)"

L'utilisation de catalyseurs du type "Rh(aryl-diphosphine)", lors de l'hydrogénation de cétones prochirales, a parfois permis la synthèse d'alcools de bonne pureté optique.

Néanmoins, les taux de transformation catalytique restent faibles, même dans des conditions expérimentales sévères de pression et de température, comparativement aux résultats obtenus lors de la réduction d'oléfines à l'aide de ces mêmes systèmes.

La synthèse de diphosphines peralkylées a conduit à l'obtention de systèmes catalytiques nettement plus actifs.

3. 3. 1. Réactivité des complexes rhodiés chélatés par des alkyl-diphosphines

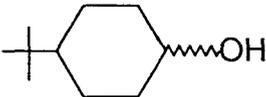
Les premiers résultats relatifs à la réduction de cétones obtenus par Schrock et Osborn⁽⁵⁴⁾ ont mis en évidence la nécessité d'utiliser des phosphines plus basiques que PPh_3 pour activer la réaction.

Ces résultats ont été confirmés par Fujitsu qui a pu hydrogéner, à pression atmosphérique⁽⁵⁶⁾, des cétones simples avec des complexes ioniques coordonnés par des monophosphines trialkylées. L'activité catalytique est décroissante selon l'ordre : $\text{PEt}_3 > \text{PMe}_3 \gg \text{PPh}_3 \approx 0$.

Tani a également montré que les complexes covalents monohydrido coordonnés par des trialkylphosphines, $[\text{RhH}(\text{P}^i\text{Pr}_3)_3]$ et $[\text{RhH}(\text{PCy}_3)_2]$, permettaient de réduire un grand nombre de cétones à pression atmosphérique et à température ambiante⁽⁸⁴⁾.

Cependant, les résultats les plus remarquables obtenus par Tani correspondent à l'utilisation, en milieu anhydre, de complexes ioniques du rhodium coordonnés par des alkyl-diphosphines du type $iPr_2P(CH_2)_nPiPr_2$ (tableau 5)⁽⁸⁴⁾.

Tableau 5. Réduction de cétones par des catalyseurs $[RhP_2(NBD)]^+ClO_4^-$ ^{a)}

Ligand P-P	Substrat	Produit	$t_{1/2}(mn)$
$2P(iPr)_3$			24h/1%
$(iPr)_2P(CH_2)_3P(iPr)_2$			7
$(iPr)_2P(CH_2)_4P(iPr)_2$			2,7
$Ph_2P(CH_2)_4PPh_2$			14h/38%
$(iPr)_2P(CH_2)_3P(iPr)_2$	PhCOCOPh ^{c)}	PhCH(OH)CH(OH)Ph	7
$(iPr)_2P(CH_2)_3P(iPr)_2$	MeCOEt ^{c)}	MeCH(OH)Et	70
$(iPr)_2P(CH_2)_3P(iPr)_2$	MeCOPh ^{c)}	MeCH(OH)Ph	81
$(iPr)_2P(CH_2)_3P(iPr)_2$	PhCOPh ^{c)}	PhCH(OH)Ph	24h/70%
$(iPr)_2P(CH_2)_3P(iPr)_2$			6
$(iPr)_2P(CH_2)_3P(iPr)_2$	PhCHO ^{b)}	PhCH ₂ OH	5,5

a) Solvant : méthanol ; 25°C ; 1atm H₂. b) S/Rh = 200. c) S/Rh = 120.

Les résultats présentés dans le tableau 5 mettent en évidence les performances des systèmes $[Rh(NBD)(iPr_2P(CH_2)_nPiPr_2)]^+ClO_4^-$ par rapport aux complexes rhodiés analogues coordonnés par des aryl-diphosphines.

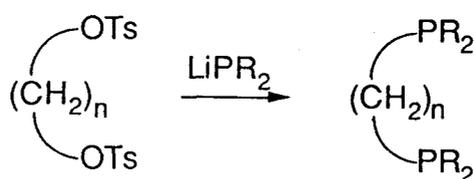
L'inactivité du catalyseur formé à partir de $PiPr_3$ marque l'importance de la structure bidentate et potentiellement chélatante des diphosphines.

Ainsi, la combinaison des effets électroniques des alkyl-phosphines et de la structure cis-chélatante des diphosphines permet d'aboutir à des systèmes catalytiques très actifs pour la réduction d'une grande variété de cétones, à pression atmosphérique et sans activation thermique.

Sur la base de ce principe, la synthèse de diphosphines peralkylées chirales a été envisagée pour activer la réduction asymétrique de cétones prochirales.

3.3.2. Synthèse des alkyl-diphosphines

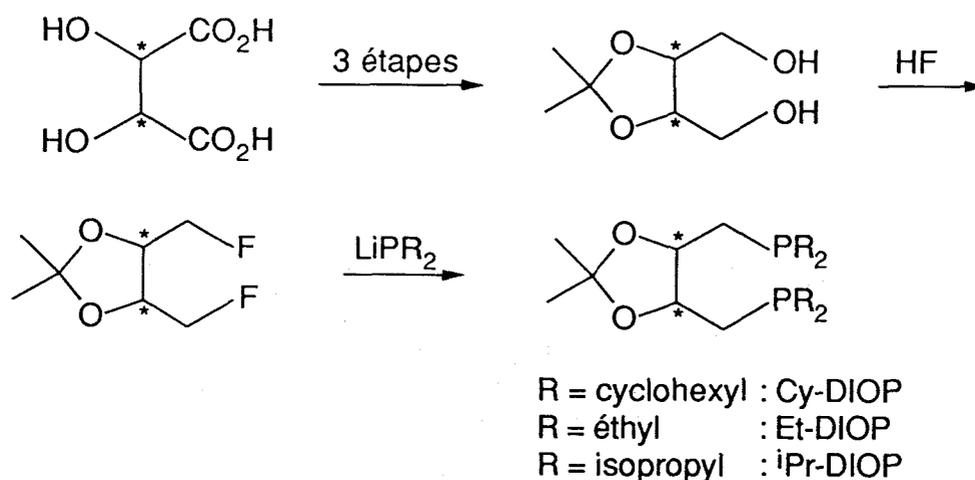
Les diphosphines peralkylées non chirales du type $R_2P(CH_2)_nPR_2$, avec $n=3$ ou 4 , ont pu être synthétisées par la méthode classique conduisant aux aryl-diphosphines. Cette synthèse consiste en la substitution nucléophile d'un ditosylate par un dialkylphosphure alcalin⁽⁷⁰⁾ :



Cependant, cette condensation est inopérante avec les précurseurs de coordinats chiraux⁽⁸⁵⁾.

Le recours aux halogénures a été envisagé par Tani pour obtenir des alkyl-DIOP^(85,86,87). Seuls, les dérivés fluorés ont permis d'atteindre des rendements chimiques corrects (>35%)⁽⁸⁵⁾ (schéma 6).

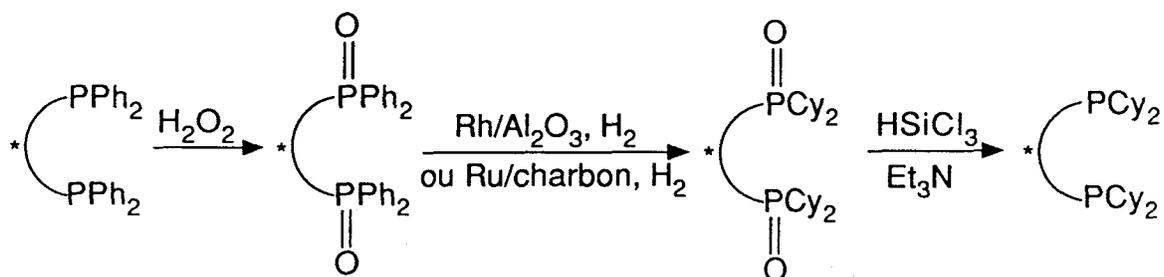
Schéma 6. Synthèse des alkyl-DIOP



Une autre voie de synthèse a été décrite par Tani⁽⁸⁸⁾ et Yamamoto⁽⁸⁹⁾. Cette méthode consiste à transformer les phényl-diphosphines, couramment utilisées en réduction d'oléfines prochirales, en cyclohexyl-diphosphines.

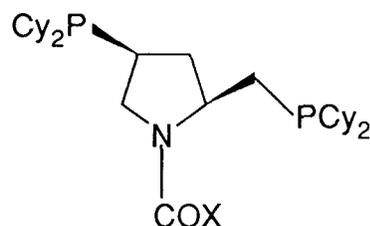
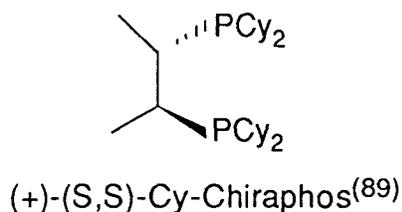
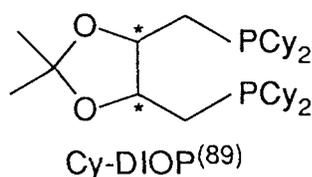
L'hydrogénation des noyaux phényle portés par les atomes de phosphore ne peut pas être réalisée directement. Elle nécessite le passage par une oxydation des phosphines en leurs oxydes.

Cette synthèse se fait en trois étapes, au départ des phényl-diphosphines :



Notons, cependant, que bien que cette méthode soit beaucoup plus générale, elle ne permet de synthétiser que des bis-dicyclohexyl-diphosphines.

Selon ce mode de synthèse, les ligands DIOP^(21,22), Chiraphos⁽²⁵⁾ et BPPM⁽⁷⁷⁾ ont été utilisés pour obtenir leurs analogues cyclohexyle :



- X = O^tBu : BCCP⁽⁸⁸⁾
- X = NHPH : NHPH-Cy-CAPP⁽⁹⁰⁾
- X = NHCy : NHCy-Cy-CAPP⁽⁹⁰⁾
- X = NH^tBu : NH^tBu-Cy-CAPP⁽⁹⁰⁾

Ces ligands ont été utilisés avec succès dans la réaction de réduction asymétrique de cétones prochirales. Néanmoins, leur synthèse nécessite un nombre important d'étapes, ce qui peut limiter leur application en catalyse asymétrique.

3.3.3. Performances des systèmes "Rh(alkyl-diphosphine)"

Les systèmes "Rh^N(alkyl-diphosphine)" se sont avérés performants dans la réaction de réduction asymétrique d' α -cétoesters et d' α -cétoamides⁽⁹¹⁾ (tableau 6).

Même si ces complexes covalents du rhodium ne permettent pas toujours d'atteindre des excès énantiomériques aussi élevés que leurs analogues "Rh(aryl-diphosphine)", leur intérêt principal réside dans leur grande activité catalytique dans des conditions douces de pression et de température.

Tani a également noté l'influence de la taille des groupements alkyle sur l'activité des complexes "Rh(alkyl-DIOP)" lors des réactions de réduction de cétones⁽⁸⁵⁾ : cette activité croît dans le sens

Et*i*Pr<Cy. Ainsi, plus les groupements alkyle sont encombrants, plus l'activité du système augmente.

Tableau 6. Réduction asymétrique de cétones prochirales avec des complexes "Rh(alkyl-diphosphine)"

Ligand ^{a)}	Substrat	S/Rh	P(H ₂) (bar)	T(°C)	Solvant	Conv. %	Durée de la réaction (h)	ee% (conf)
(-)-Cy-DIOP		100	1	25	-	50	5mn	74,9(S) ^{b)} (87)
(-)-Cy-DIOP		50	15	20	C ₆ H ₆ /EtOH = 3/1	69	12h	45(R) ⁽⁸⁹⁾
(-)-Cy-DIOP		200	1	20	THF	100	20h	72(S) ⁽⁹¹⁾
BCCP		10 000	50	50	THF	100	45h	61(S) ⁽⁹⁰⁾
NH ^t Bu-Cy-capp		200	1	35	C ₆ H ₆	50	20mn	66(S) ⁽⁸⁸⁾
NH ^t Bu-Cy-capp		200	1	35	THF	50	25mn	45,7(R) ^{b)} (88)
(+)-Cy-Chiraphos		50	15	20	C ₆ H ₆ /EtOH = 3/1	55	12h	36,9(S) ^{b)} (89)
(-)- <i>i</i> Pr-DIOP		100	1	20	THF	50	27mn	32(R) ⁽⁸⁵⁾

^{a)} Les complexes sont préparés *in situ*, à partir de 0,5[Rh(diène)Cl]₂ + 1 équivalent de diphosphine.

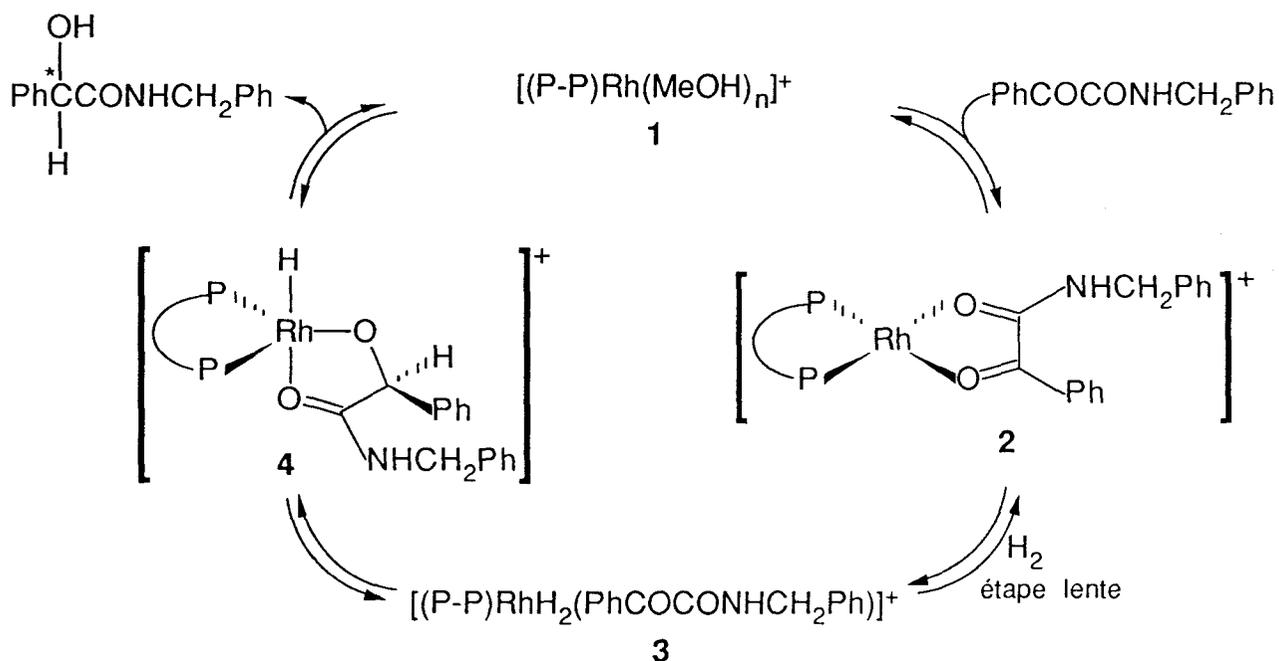
^{b)} Calculé à partir de la rotation maximale rapportée pour le (S)-(+)-PhCH(OH)CONHCH₂Ph, [α]_D²⁵ = +82,2° (c 1,09 ; CHCl₃)⁽²⁾

3. 3. 4. Approche mécanistique

La seule approche mécanistique relative à la réduction asymétrique de cétones prochirales avec des systèmes "Rh(alkyl-diphosphine)" a été effectuée par Tani avec le ligand Cy-DIOP et le substrat PhCOCONHCH₂Ph⁽⁷⁰⁾.

Les résultats expérimentaux, puis des études cinétiques et des identifications spectroscopiques d'intermédiaires réactionnels, l'ont conduit à proposer un schéma mécanistique dans le cas où le précurseur catalytique utilisé est de nature ionique (schéma 7)⁽⁷⁰⁾.

Schéma 7. Cycle catalytique de l'hydrogénation de PhCOCONHCH₂Ph (P-P = Cy-DIOP)

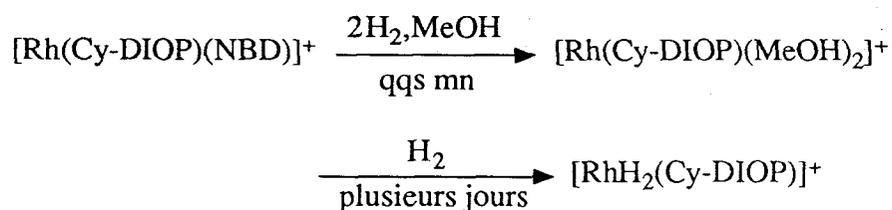


Ce schéma repose sur les observations suivantes⁽⁷⁰⁾ :

- le précurseur catalytique $[Rh(Cy-DIOP)(MeOH)_2]^+$ **1** a été isolé et identifié par IR et par RMN du ¹H et du ³¹P ;

- bien que l'intermédiaire **2** n'ait pas pu être isolé à température ambiante, la disparition en RMN du ³¹P des signaux correspondant à **1**, lors de l'ajout du substrat, et le déplacement des bandes d'absorption des liaisons C=O observé en IR entre le substrat seul (1630 cm⁻¹) et en présence du complexe (1590 cm⁻¹), laissent présumer de cette structure ;

- la formation d'un adduit $[RhH_2(Cy-DIOP)]^+$ a pu être mise en évidence lors de la réaction suivante :



Lors de l'hydrogénation de PhCOCONHCH₂Ph dans les mêmes conditions expérimentales, l'activité de ce complexe est très faible par rapport à celle du précurseur $[Rh(Cy-DIOP)(NBD)]^+$.

Par conséquent, Tani considère que la coordination de la cétone intervient avant l'addition oxydante d'hydrogène⁽⁷⁰⁾ ; celle-ci est alors supposée être l'étape lente du cycle catalytique.

Malgré tout, le mécanisme de l'hydrogénation de cétones prochirales, avec les catalyseurs "Rh(alkyl-diphosphine)", reste peu détaillé : la principale lacune est l'absence d'information et d'analyse du mécanisme de transfert de la chiralité.

3. 4. Réduction par des systèmes "Rh(alkyl,aryl-diphosphine)"

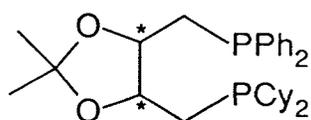
Les études effectuées par Achiwa sur le mécanisme de l'hydrogénation asymétrique de l'acide itaconique ($\text{CH}_2=\text{C}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$)^(92,93), à l'aide du complexe ionique "Rh⁺(BPPM)", l'ont amené à proposer un nouveau concept : "le concept du contrôle respectif". En d'autres termes, Achiwa suggère qu'un groupement phosphoré du ligand diphosphine contrôle sélectivement l'induction asymétrique, alors que l'autre accélère la vitesse de la réaction.

Plus précisément, le contrôle de la sélectivité serait attribué au groupement phosphoré orienté cis par rapport au groupement prochiral du substrat^(90,94,95).

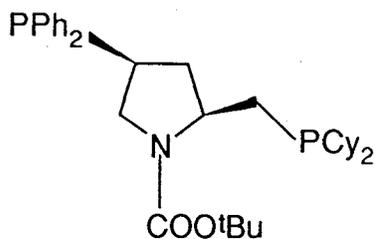
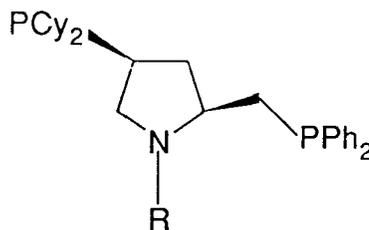
La synthèse de diphosphines "mixtes", les alkyl,aryl-diphosphines, où l'un des atomes de phosphore est substitué par des groupements aryle et l'autre par des groupements alkyle a permis de mettre en application ce nouveau concept lors de la réduction de cétones prochirales.

3. 4. 1. Synthèse des ligands alkyl,aryl-diphosphines

A partir des mêmes précurseurs que ceux utilisés pour la synthèse de la DIOP ou de la BPPM, des ligands mixtes ont été obtenus.^(90,94,96,97,98). Ces ligands sont présentés ci-dessous :



DIOCP(96)

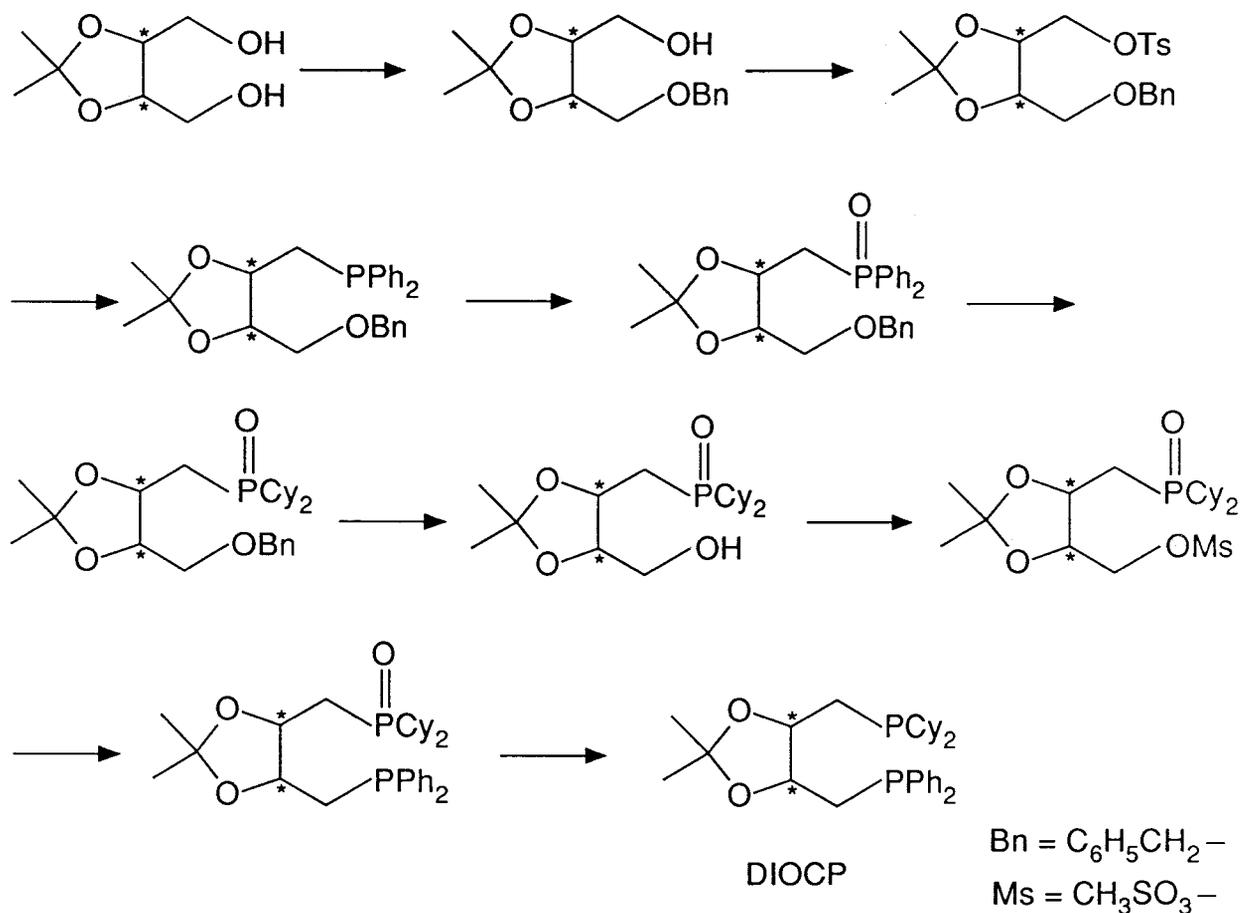


BCPP(90)

R = mésyl	: MSCPM ⁽⁹⁴⁾
R = COOtBu	: BCPM ^(90,94,97,98)
R = CONHPh	: PCCPM ⁽⁹⁷⁾
R = COCH ₃	: ACPM ⁽⁹⁸⁾
R = COOCH ₃	: MCPM ⁽⁹⁸⁾
R = CONHCH ₃	: MCCPM ⁽⁹⁷⁾
R = CONHtBu	: BCCPM ⁽⁹⁷⁾
R = COOPh	: PCPM ^(94,97,98)
R = COtBu	: PVCPM ⁽⁹⁷⁾

La synthèse de ces ligands est encore plus fastidieuse que celle des ligands alkyl-diphosphines, déjà considérée comme rebutante, puisqu'elle nécessite un minimum de trois étapes supplémentaires. Pour illustrer ceci, la synthèse de la DIOCP⁽⁹⁶⁾, au départ de l'acide tartrique, est décrite dans le schéma 8.

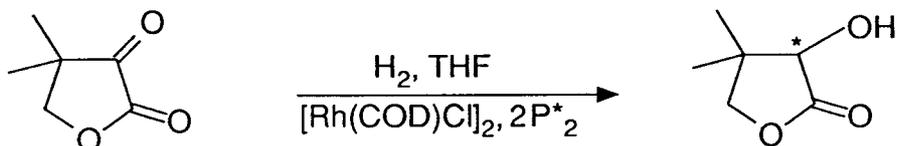
Schéma 8. Synthèse de la DIOCP



3. 4. 2. Application à la synthèse asymétrique

Les systèmes catalytiques obtenus à partir de ces diphosphines "mixtes" ont permis la réduction asymétrique de dérivés carbonyles activés avec une énantiosélectivité très élevée^(90,94,96,97,99,100). La comparaison des résultats obtenus lors de la réaction de réduction de la cétopantoyllactone à l'aide de ligands alkyl-, aryl- ou alkyl,aryl-diphosphine met en évidence l'influence des substituants portés par chaque phosphore (tableau 7).

Tableau 7. Hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone :



Ligand ^{a)}	S/Rh	P(H ₂) (bars)	T (°C)	conv. %	durée de la réaction	e.e % (conf.)
BPPM	100	50	50	100	45	81(R)(101)
BCCP	10000	50	50	100	45	61(S)(90)
BCPM	10000	50	50	100	45	90(R)(90)
BCPP	1000	50	50	75	45	9(R)(90)
(-)-DIOP	100	50	50	100	45	52(R)(89)
(-)-DIOP	50	15	20	100	12	45(R)(96)
(-)-DIOCP	1000	50	50	100	45	72(R)(96)
(-)-DIOCP	1000	15	50	100	70	75(R)(96)

a) Les complexes sont générés *in situ* à partir de 0,5[Rh(COD)Cl]₂ + 1,2 équivalents de diphosphine.

D'après les résultats du tableau 7, il apparaît que la combinaison des effets bénéfiques des groupements aryle sur la sélectivité et des groupements alkyle sur l'activité se retrouve dans le cas des ligands BCPM et DIOCP.

Achiwa attribue les performances de ces deux ligands aux différents effets stériques et électroniques des deux groupements phosphorés intervenant dans l'intermédiaire "rhodium-substrat"^(90,94,96). Le groupement diphénylphosphine, orienté *cis* par rapport au groupement carbonyle du substrat, joue un rôle important dans la détermination du rendement optique. Le groupement dicyclohexylphosphine, orienté *trans* par rapport à la cétone, contrôle la vitesse de la réaction.

Sur ces bases, Achiwa suggère alors que l'addition oxydante d'hydrogène sur l'adduit "catalyseur-substrat" est l'étape déterminant à la fois la vitesse et la sélectivité de la réaction de réduction asymétrique considérée.

Notons enfin que ce concept, attribuant le contrôle de la sélectivité à un groupement phosphoré et le contrôle de l'activité à l'autre, a été confirmé ultérieurement lors de l'hydrogénation d'oléfines prochirales à l'aide de complexes rhodiés coordonnés par de nouveaux ligands mixtes pour lesquels les deux atomes de phosphore sont substitués par des groupements aryle différents⁽¹⁰²⁻¹⁰⁵⁾.

Dans ce cas, le contrôle de la sélectivité est relié à l'encombrement stérique du phosphore *cis* par rapport au substrat prochiral et l'activité est fonction des effets électroniques apportés par les substituants du phosphore *trans*.

4. Conclusion

Les connaissances profondes acquises en synthèse asymétrique, lors de l'hydrogénation d'oléfines prochirales à l'aide de complexes solubles à base de rhodium coordonné par une diphosphine, a permis le développement de la réduction de cétones prochirales, selon le même principe. Dans ce cas, les performances atteintes nécessitent l'utilisation de ligands plus basiques dont la synthèse est fastidieuse. D'autre part, les mécanismes catalytiques et le transfert de la chiralité restent mal connus.

Il semble donc important d'envisager la synthèse de ligands beaucoup plus facile d'accès et dont la structure peut être aisément modifiable. Ceci permettrait de mettre en évidence l'influence des groupements phosphorés sur l'activité et la sélectivité des systèmes catalytiques mis en jeu, afin d'élucider, de manière plus précise, le mécanisme de la réduction asymétrique de cétones prochirales.

**CHAPITRE II : LES LIGANDS AMINOPHOSPHINEPHOSPHINITES
ET LEURS COMPLEXES "Rh(AMPP)"**

CHAPITRE II : LES LIGANDS AMINOPHOSPHINEPHOSPHINITES ET LEURS COMPLEXES "Rh(AMPP)"

1. Caractéristiques générales des ligands AMPP

1. 1. Critères de choix d'une nouvelle classe de ligands

Depuis une quinzaine d'années, le développement considérable de la synthèse de ligands chiraux a permis d'obtenir des réactions en catalyse asymétrique homogène hautement performantes^(5,6,9,10). Cependant, ces ligands sont souvent très difficile d'accès et leur coût de production élevé.

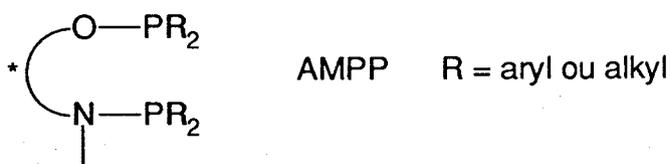
C'est pourquoi le laboratoire a eu comme objectif, depuis plusieurs années, de développer la synthèse d'un nouveau type de ligand qui répond aux exigences suivantes :

- facilité de synthèse ;
- prix modérés des matériaux de base ;
- disponibilité d'une grande variété de structures permettant leur utilisation dans différents types de réaction.

Dans cette optique, la synthèse des ligands aminophosphinephosphinites (AMPP) a été élaborée à partir d'acides aminés ou d'aldéhydes naturels chiraux^(106,107).

1. 2. Structure des ligands AMPP

Les ligands AMPP sont des ligands bidentates. Ils se singularisent, par rapport aux diphosphines classiques, par la présence de deux atomes de phosphore différents de par la nature de l'hétéroatome adjacent :



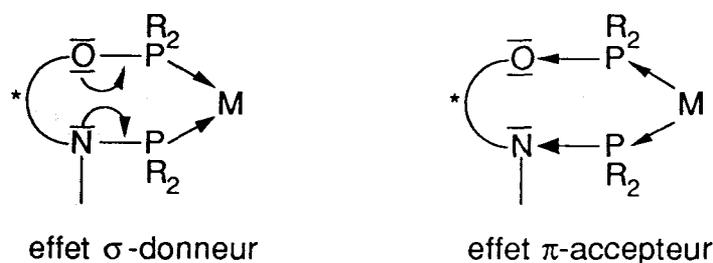
Les fonctions aminophosphine et phosphinite sont reliées entre elles par un squelette carboné à deux carbones. La chiralité du ligand peut ainsi être portée par l'un de ces deux carbones ou par les deux en même temps.

La présence des deux groupes PR_2 pouvant se coordiner sur un métal fait des AMPP des ligands potentiellement chélatants ; ces deux groupes permettent également le transfert de l'information chirale. A ce niveau, les AMPP adoptent donc un comportement similaire à celui des diphosphines classiques.

Cependant, la présence des atomes d'azote et d'oxygène liés à chacun des groupes PR_2 peut entraîner des modifications des facteurs intervenant dans la coordination du ligand sur le métal.

Le pouvoir π -accepteur des groupes O-PR_2 et N-PR_2 est supérieur à celui d'un groupe C-PR_2 du fait de leur plus grande électronégativité⁽¹⁰⁸⁾.

Par contre, la présence des doublets libres des atomes d'azote et d'oxygène peut contribuer à augmenter le pouvoir σ -donneur du ligand AMPP par effet mésomère donneur :



La combinaison de ces deux effets caractérise la force de coordination des ligands AMPP sur un métal, ainsi que leur nature électronique dissymétrique.

1. 3. Application à la synthèse asymétrique en catalyse homogène

Les ligands AMPP se sont avérés être de bons agents inducteurs d'asymétrie dans diverses réactions catalytiques en phase homogène :

- hydroformylation des oléfines^(110,111);
- hydrosilylation de l'acétophénone et d'imines^(112,113);
- hydrogénation d' oléfines^(107,110,114-118) et de cétones activées^(110,118,119);
- réactions de couplage carbone-carbone sur des complexes du rhodium, platine ou nickel^(110,120-122).

Les résultats obtenus sont souvent comparables ou supérieurs à ceux décrits dans la littérature⁽¹¹⁰⁾. Il apparaît donc que la présence d'un atome d'azote ou d'oxygène directement lié à un atome de phosphore n'affecte pas défavorablement la sélectivité des catalyseurs.

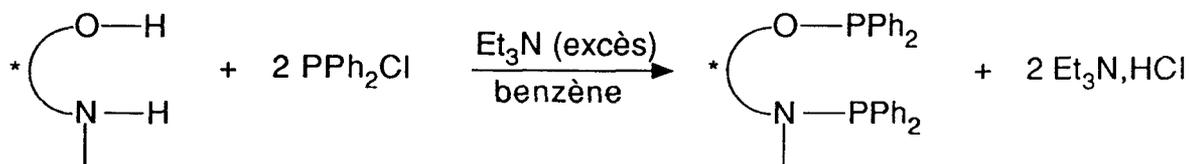
De plus, la structure métallocycle à 7 chaînons, formée par coordination d'un ligand AMPP sur un métal, est généralement avantageuse sur le plan de l'activité⁽¹²³⁾.

2. Synthèse des ligands AMPP

2. 1. Coordinats aryl-aminophosphinephosphinites

La synthèse des aryl-AMPP a déjà été décrite⁽¹⁰⁶⁾. Elle s'effectue en une seule étape, par phosphinylation d'un aminoalcool chiral avec la chlorodiphénylphosphine.

Un excès de triéthylamine permet de neutraliser l'acide formé :



Après élimination du chlorhydrate formé, ces coordinats sont obtenus quantitativement et suffisamment purs pour être utilisés directement en catalyse asymétrique. Il est possible de purifier ces produits par chromatographie liquide sur gel de silice, avec, comme éluant, un mélange acétate d'éthyle/diéthylamine (98/2)⁽¹⁰⁷⁾. Une simple filtration de la solution benzénique sur une courte colonne du même type permet souvent d'atteindre la même pureté.

Le nombre important de β -aminoalcools, qu'ils soient naturels ou obtenus par réduction d' α -aminoacides, permet de synthétiser des ligands AMPP de structures très variables^(106,114,124-127).

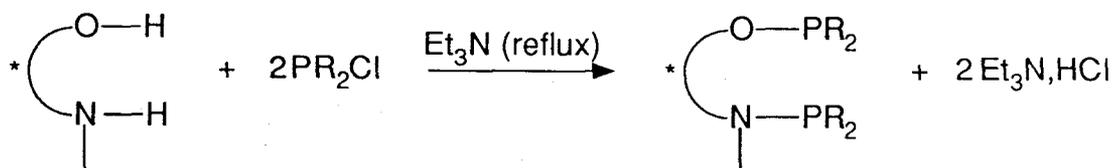
Plus récemment, des ligands aryl-AMPP ont également été synthétisés par Pracejus à partir d'aminoalcools dont la pureté optique est obtenue par résolution d'un mélange racémique⁽¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾.

2. 2. Coordinats alkyl-aminophosphinephosphinites

Selon le même principe synthétique que celui utilisé pour la synthèse des aryl-AMPP, des ligands alkyl-AMPP plus basiques sont facilement obtenus⁽¹¹⁹⁾.

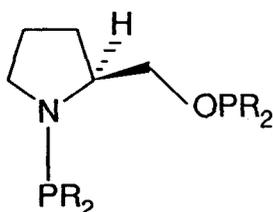
Dans ce cas, la phosphinylation des aminoalcools s'effectue avec une chlorodialkylphosphine (voir partie expérimentale pour le détail de la synthèse).

Du fait de l'encombrement stérique des groupements alkyle secondaires et de la basicité plus importante des précurseurs phosphorés, une activation thermique est parfois nécessaire à la condensation. Celle-ci doit alors se faire dans la triéthylamine à reflux :

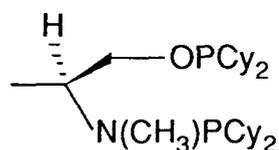


Les alkyl-AMPP utilisées pour activer la réaction d'hydrogénation des cétones (chap. III) sont

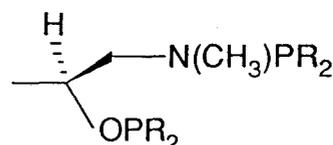
présentées ci-dessous :



- R = cyclohexyl : (S)-Cy-ProNOP **1 a**
 R = cyclopentyl : (S)-Cp-ProNOP **1 b**
 R = isopropyl : (S)-iPr-ProNOP **1 c**
 R = méthyl : (S)-Me-ProNOP **1 d**
 R = (α -naphtyl)méthyl : (S)-Nm-ProNOP **1 e**



(S)-Cy-AlaNOP **2 a**

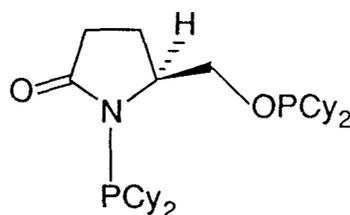


R = cyclohexyl : (S)-Cy-isoAlaNOP **3 a**

R = cyclopentyl : (S)-Cp-isoAlaNOP **3 b**

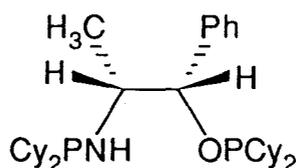
Des travaux en cours ont pour objectif la synthèse de nouvelles alkyl-AMPP cycliques comparables aux ligands **1a-e**, mais dont la structure du squelette carboné est modifiée.

Le ligand (S)-Cy-5-oxoProNOP **4** a ainsi été synthétisé à partir de la (S)-2-(hydroxyméthyl)-5-pyrrolidinone :



(S)-Cy-5-oxo-ProNOP **4**

Dans les mêmes conditions, le ligand (D)-(1S,2R)-Cy-NorEphos **5** a pu être obtenu à partir de la (D)-(1S,2R)-NorEphédrine :

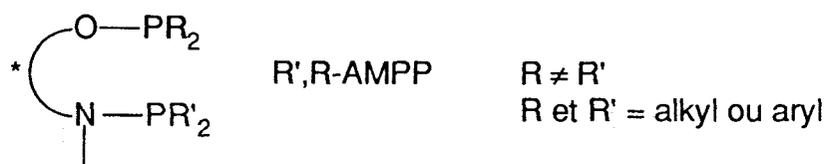


(D)-(1S,2R)-Cy-NorEphos **5**

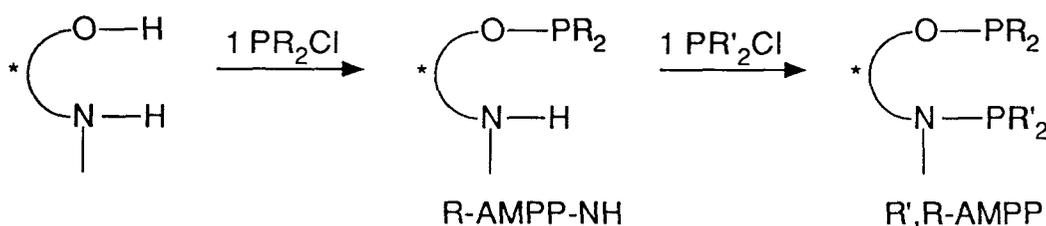
Tous les ligands alkyl-AMPP ont été caractérisés par leur spectre de RMN du ^{31}P (cf. partie expérimentale). Ceux-ci présentent systématiquement deux signaux ; le plus déblindé est attribué à la fonction phosphinite (P-O) sur la base de l'électronégativité respective des atomes d'oxygène et d'azote.

2. 3. Coordinats aminophosphinephosphinites mixtes

Pour mieux comprendre l'influence de chacune des fonctions aminophosphine et phosphinite des ligands décrits ci-dessus, nous nous sommes attachés à synthétiser de nouveaux ligands AMPP dont les groupements substituant les deux atomes de phosphore sont différents :

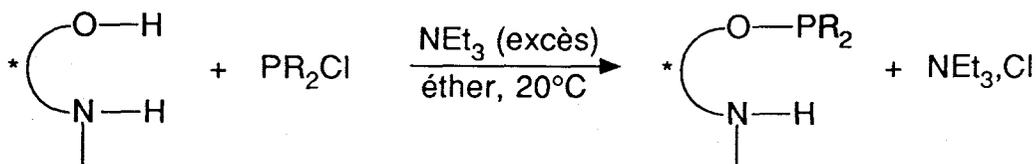


Selon le même principe synthétique que pour l'obtention des alkyl- ou aryl-AMPP, ces ligands R',R-AMPP sont obtenus à partir d'aminoalcools optiquement purs. Dans ce cas, deux étapes sont nécessaires :



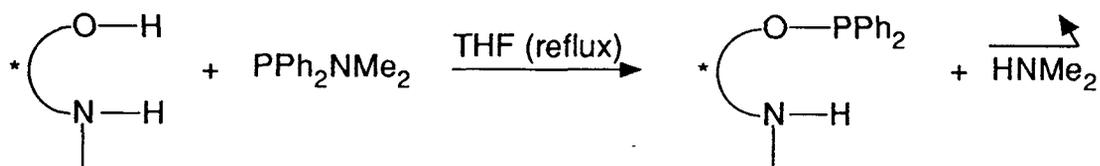
- 1^{ère} étape : synthèse des intermédiaires R-AMPP-NH

Une première étape consiste en l'obtention de l'intermédiaire aminophosphinite (R-AMPP-NH). Cette réaction s'effectue à température ambiante et en présence d'un excès de triéthylamine :

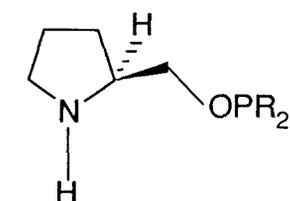


La synthèse des aryl-aminophosphinites peut également s'effectuer au moyen d'une méthode

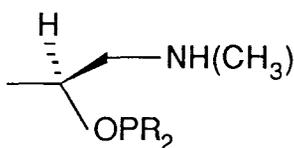
mise au point au laboratoire, déjà décrite⁽¹⁰⁶⁾, et qui conduit aux mêmes résultats :



Tous les intermédiaires aminophosphinites, obtenus en vue de la synthèse des ligands R',R-AMPP, ont pu être identifiés par analyse de RMN du ^{31}P (cf. partie expérimentale). Ils peuvent être soit isolés, soit utilisés tels quels, en solution, pour poursuivre la réaction. Ces intermédiaires sont présentés ci-dessous :



- R = phényl : (S)-ProNHOP **6 a**
- R = cyclohexyl : (S)-Cy-ProNHOP **6 b**
- R = cyclopentyl : (S)-Cp-ProNHOP **6 c**
- R = isopropyl : (S)-ⁱPr-ProNHOP **6 d**



- R = cyclohexyl : (S)-Cy-isoAlaNHOP **7 a**
- R = cyclopentyl : (S)-Cp-isoAlaNHOP **7 b**

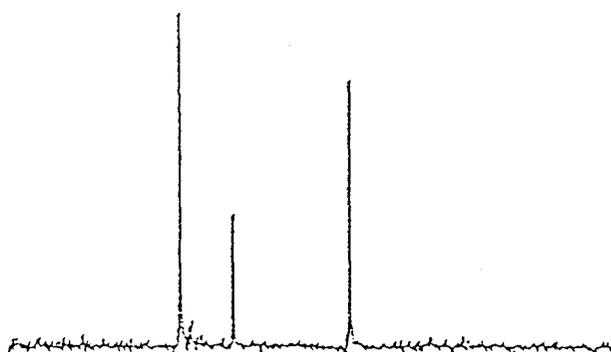
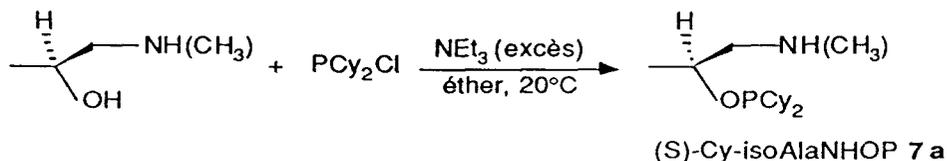
Durant cette étape, il a été possible de suivre l'avancement de la réaction par analyse de RMN du ^{31}P d'échantillons prélevés au milieu réactionnel. L'examen des spectres obtenus permet de mettre en évidence, au cours de la réaction, la présence d'autres espèces phosphorées en plus de l'aminophosphinite désirée.

Néanmoins, ces différentes espèces tendent à disparaître au cours du temps. En fin de réaction, les spectres de RMN du ^{31}P ne présentent plus qu'un seul pic relatif à la fonction phosphinite.

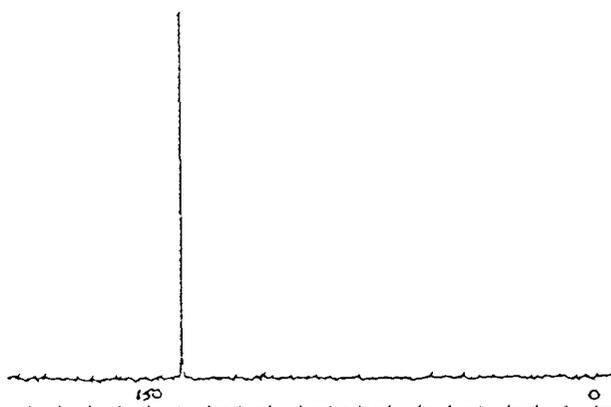
Ceci nous conduit à suggérer que si, dans un premier temps, différentes espèces phosphorées sont susceptibles de se former dans les conditions réactionnelles décrites précédemment, des échanges intra ou intermoléculaires pourraient intervenir, par la suite, pour conduire au composé thermodynamiquement le plus stable, à savoir l'aminophosphinite R-AMPP-NH.

Ces phénomènes sont illustrés par les spectres de RMN du ^{31}P des prélèvements effectués au cours du temps lors de la synthèse des intermédiaires **7a** et **7b** (figure 2 et 3).

Dans le cas où R = cyclohexyl, les deux spectres A et B présentés dans la figure 2 ont été obtenus après respectivement 2 et 4 heures de réaction.

Figure 2. Spectres de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dans le toluène- d_8 à 306 K du produit de la réaction :

Spectre A ; t = 2 heures



Spectre B ; t = 4 heures

Après 4 heures de réaction, il n'apparaît plus qu'une seule espèce phosphorée en RMN du ^{31}P (spectre B ; $\delta = 137,9$ ppm) ; il ne peut s'agir que du composé (S)-Cy-isoAlaNHOP 7a.

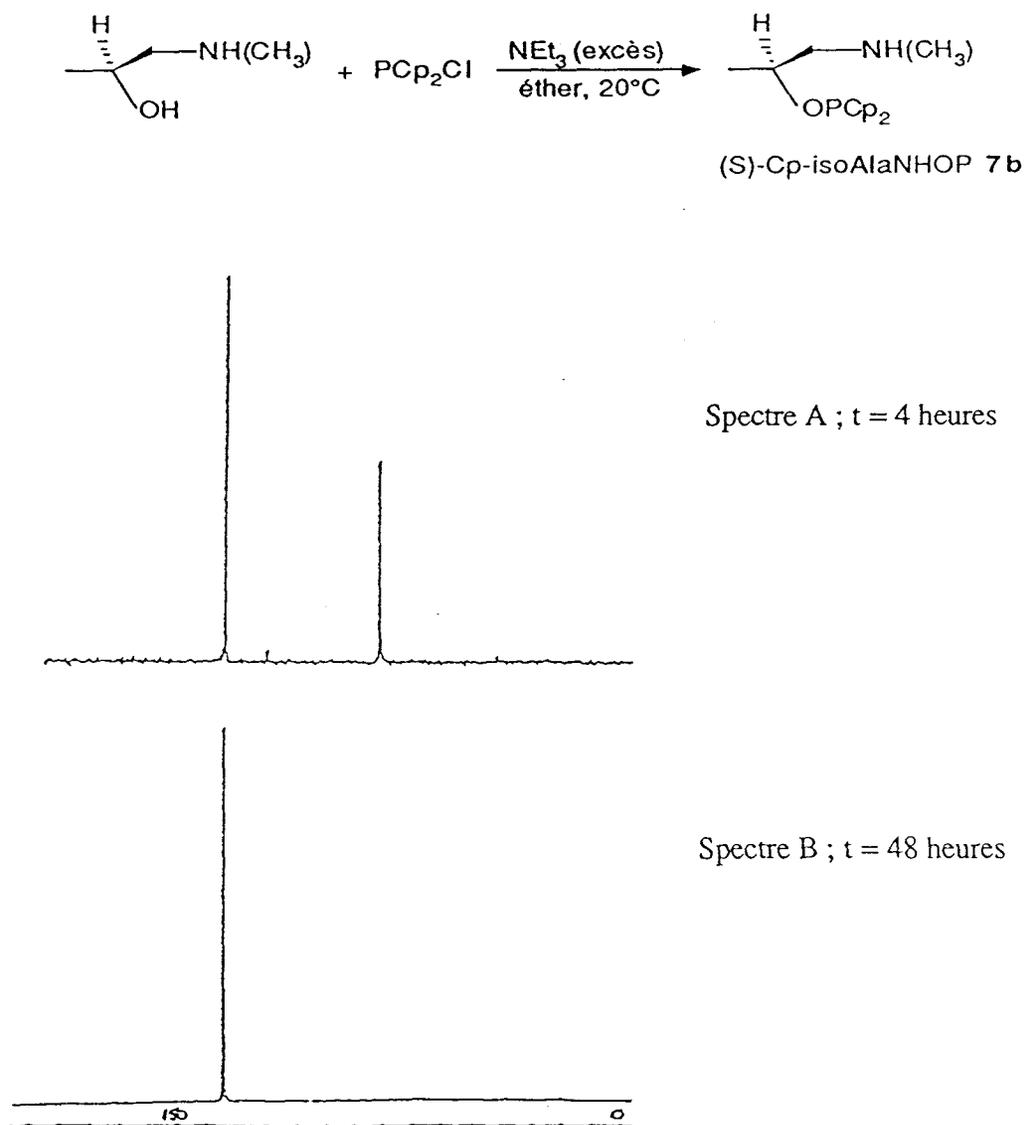
Sur cette base, le spectre A, relevé après 2 heures de réaction, peut être expliqué par la présence des espèces suivantes :

- la (S)-Cy-isoAlaNHOP 7a ($\delta(\text{P}_\text{O}) = 137,9$ ppm) ;
- la (S)-Cy-isoAlaNOP 3a ($\delta(\text{P}_\text{O}) = 138,4$ ppm ; $\delta(\text{P}_\text{N}) = 81,8$ ppm) ;
- le PCy_2Cl n'ayant pas encore réagi ($\delta = 121,0$ ppm).

En supposant qu'il reste également de l'isoalaninol en solution, l'évolution de la réaction vers la formation du seul composé (S)-Cy-isoAlaNHOP 7a peut être interprétée comme le résultat d'échanges intermoléculaires conduisant au produit le plus stable.

Lorsque R = cyclopentyl, un autre type de spectre a été obtenu. La figure 3 présente les spectres de RMN du ^{31}P des prélèvements effectués après 4 heures (spectre A) et 48 heures (spectre B) de réaction.

Figure 3. Spectres de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dans le toluène- d_8 à 306 K du produit de la réaction :



L'examen du spectre A nous indique la présence de deux phosphores différents, correspondant respectivement à une fonction phosphinite ($\delta(\text{P}_\text{O}) = 134,7 \text{ ppm}$) et à une fonction aminophosphine ($\delta(\text{P}_\text{N}) = 82,0 \text{ ppm}$).

Il peut donc s'agir soit du spectre de la (S)-Cp-isoAlaNOP 3b (auquel cas la moitié de l'isoalaninol de départ est encore présent en solution), soit du spectre d'un mélange de deux espèces : une aminophosphine ("PN-OH") et une aminophosphinite ("PO-NH").

Or, le seul signal présent dans le spectre B, en fin de réaction, correspond à l'espèce (S)-Cp-isoAlaNHOP **7b**.

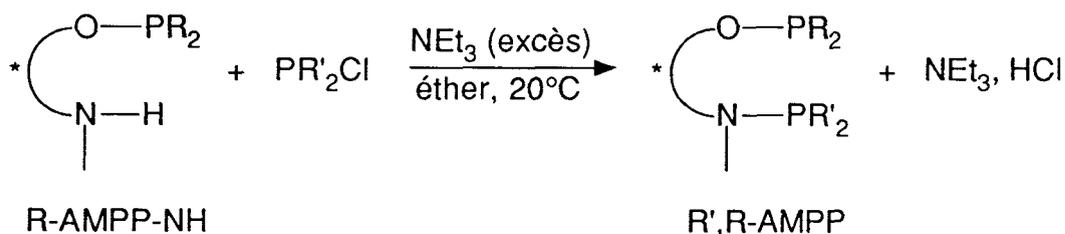
L'identité des déplacements chimiques dûs à la fonction phosphinite ($\delta(\text{P}_\text{O}) = 134,7$ ppm), dans les deux spectres A et B, suggérerait alors qu'après 4 heures de réaction (spectre A) nous soyons en présence des espèces "PO-NH" et "PN-OH". Cette dernière espèce disparaîtrait, au cours du temps, pour fournir uniquement la (S)-Cp-isoAlaNHOP **7b** en fin de réaction, par échanges intra ou intermoléculaires.

Des phénomènes similaires ont également été observés lors de la synthèse des espèces alkyl- ou aryl-ProNHOP **6a-d**.

Notons, également, qu'il n'a pas été possible d'effectuer la synthèse du ligand (S)-isoAlaNHOP. Dans ce cas, l'espèce aminophosphine se forme dans un premier temps, de manière prépondérante. L'évolution en faveur de l'espèce aminophosphinite est très lente. Après 8 jours de réaction, un spectre de même allure que le spectre A de la figure 3 est obtenu ; il n'évolue plus par la suite. Les espèces présentes se dégradent, ensuite, par chauffage du milieu réactionnel.

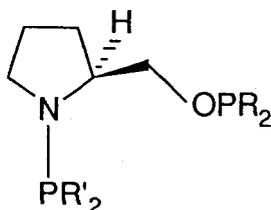
- 2^{ème} étape : synthèse des ligands R',R-AMPP

La seconde étape permettant d'obtenir les R',R-AMPP consiste en une simple condensation de l'intermédiaire R-AMPP-NH avec un deuxième précurseur phosphoré PR'₂Cl :



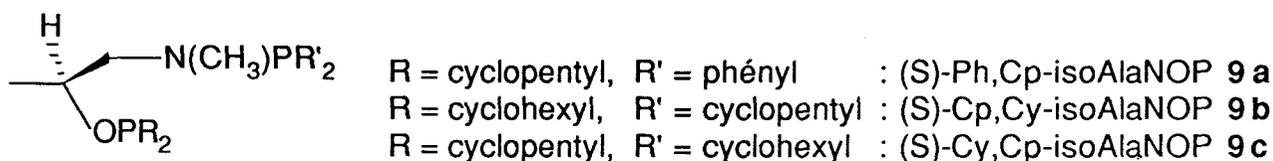
Les coordinats R',R-AMPP obtenus, et utilisés en hydrogénation de cétones (chap. III), sont issus du (S)-prolinol ou du (S)-isoalaninol :

- R',R-AMPP issus du (S)-prolinol



R = phényl,	R' = cyclohexyl	: (S)-Cy,Ph-ProNOP	8 a
R = cyclohexyl,	R' = phényl	: (S)-Ph,Cy-ProNOP	8 b
R = cyclohexyl,	R' = cyclopentyl	: (S)-Cp,Cy-ProNOP	8 c
R = cyclopentyl,	R' = cyclohexyl	: (S)-Cy,Cp-ProNOP	8 d
R = phényl,	R' = cyclopentyl	: (S)-Cp,Ph-ProNOP	8 e
R = cyclopentyl,	R' = phényl	: (S)-Ph,Cp-ProNOP	8 f
R = phényl,	R' = isopropyl	: (S)- ⁱ Pr,Ph-ProNOP	8 g
R = isopropyl,	R' = phényl	: (S)-Ph, ⁱ Pr-ProNOP	8 h
R = isopropyl,	R' = cyclopentyl	: (S)-Cp, ⁱ Pr-ProNOP	8 i
R = cyclopentyl,	R' = isopropyl	: (S)- ⁱ Pr,Cp-ProNOP	8 j

- R',R-AMPP issus du (S)-isoalaninol

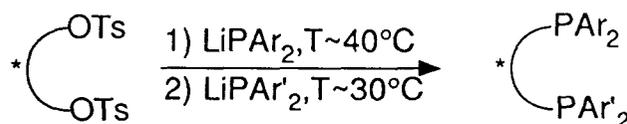


L'avancement de la réaction a été suivie par analyse de RMN du ^{31}P . Aucun échange entre les groupements PR_2 et PR'_2 des fonctions phosphinite (O-PR_2) et aminophosphine ($\text{N-PR}'_2$) n'a été observé durant cette synthèse. Les caractéristiques spectroscopiques de RMN du ^{31}P de ces ligands sont indiquées dans la partie expérimentale.

Il est important de noter la facilité avec laquelle ces ligands peuvent être obtenus. Rappelons, effectivement, que la synthèse des ligands "mixtes" alkyl,aryl-diphosphines (chap. I) nécessite au minimum trois étapes supplémentaires par rapport à la synthèse, déjà fastidieuse, des alkyl- ou aryl-diphosphines classiques. De plus, elle demande l'utilisation de groupements protecteurs rendant la synthèse encore plus délicate^(90,96).

Enfin, le schéma synthétique préconisé par Achiwa^(90,94,96-98) pour obtenir ces ligands "mixtes" ne permet la substitution des atomes de phosphore que par un nombre restreint de groupements aryle ou alkyle. Les ligands alkyl,aryl-diphosphines possèdent nécessairement des groupes cyclohexyle ou phényle au niveau des atomes de phosphore.

Par contre, un plus grand nombre de ligands mixtes aryl,aryl'-diphosphines peut être obtenu ; en effet, la bonne réactivité des diarylphosphures alcalins (LiPAR_2 ; Ar = aryl) sur un dithosylate permet d'éviter le passage par un dérivé difluoré. La synthèse d'aryl,aryl'-diphosphines mixtes devient alors plus accessible⁽¹⁰²⁻¹⁰⁵⁾:



Dans notre cas, deux étapes suffisent pour fournir les R',R-AMPP à partir d'aminoalcools. Toutes les combinaisons possibles peuvent être envisagées, dans la mesure où les précurseurs PR_2Cl et $\text{PR}'_2\text{Cl}$ sont disponibles.

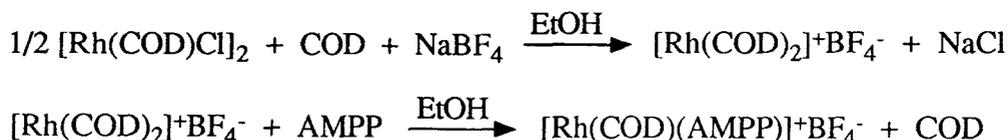
3 Les complexes "Rh(AMPP)"

3. 1. Synthèse des complexes "Rh(AMPP)"

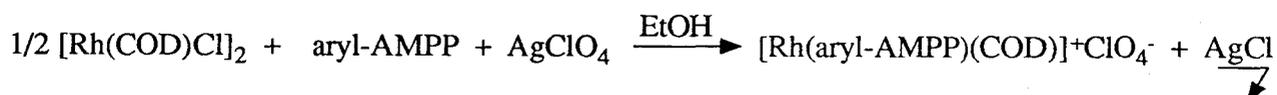
Les complexes "Rh(AMPP)", utilisés comme précurseurs catalytiques dans les réactions d'hydrogénation asymétrique, peuvent être soit des entités ioniques, soit des entités covalentes.

3. 1. 1. Synthèse des précurseurs catalytiques ioniques

Quelle que soit l'AMPP utilisée, une espèce rhodiée ionique peut être obtenue en deux étapes à partir du dimère $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2^{(63)}$, par la méthode de Schrock et Osborn⁽¹²⁸⁾:



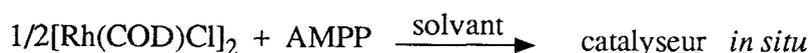
Dans le cas des aryl-AMPP, une autre méthode a été préconisée⁽¹⁾:



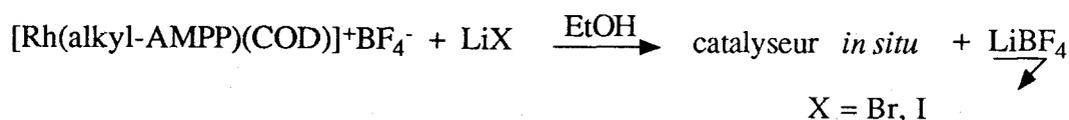
Lorsque des alkyl-AMPP sont utilisées, cette procédure conduit à la dégradation du complexe.

3. 1. 2. Synthèse des précurseurs catalytiques covalents

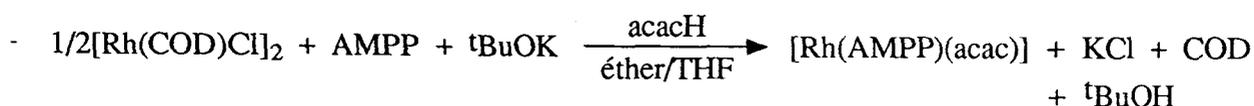
Les catalyseurs covalents chlorés sont produits à partir du dimère $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2^{(63)}$ et d'une quantité stoechiométrique d'un coordinat AMPP. Généralement, ces catalyseurs sont formés *in situ* lors de la réaction catalytique. Ils peuvent, néanmoins, être isolés en plus grandes quantités :

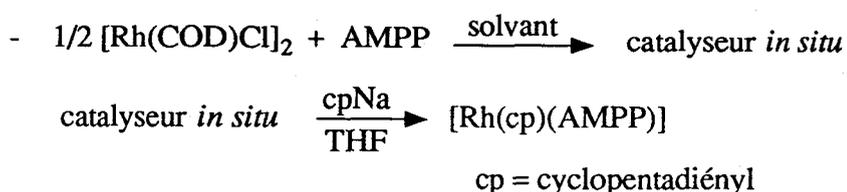


A partir de complexes ioniques " $\text{Rh}^+(\text{alkyl-AMPP})$ " et d'une quantité stoechiométrique d'un halogénure de lithium, des entités covalentes iodées ou bromées sont obtenues⁽²⁾:



Des précurseurs covalents non halogénés peuvent également être obtenus à partir du complexe $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2^{(63)}$ ou d'entités chlorées formées *in situ* :





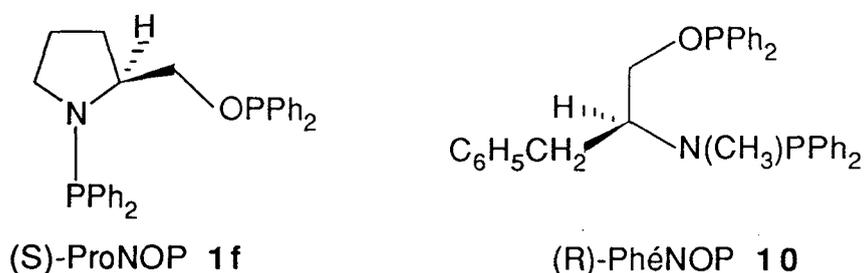
3. 2. Conformations des complexes "Rh(AMPP)"

Lors de l'hydrogénation asymétrique de déhydroaminoacides en présence de complexes rhodiés coordonnés par des diphénylphosphines, une relation entre la conformation du précurseur catalytique et la configuration du produit obtenu majoritairement a pu être établie (cf. chap I)^(52,53). Il est donc important d'arriver à déterminer la conformation adoptée par les différents complexes "Rh(AMPP)" afin de savoir si ce principe leur est applicable.

3. 2. 1. Structure des complexes "Rh(AMPP)" à l'état solide

Il est possible de déterminer la conformation d'un complexe à l'état solide par l'étude de sa structure cristallographique.

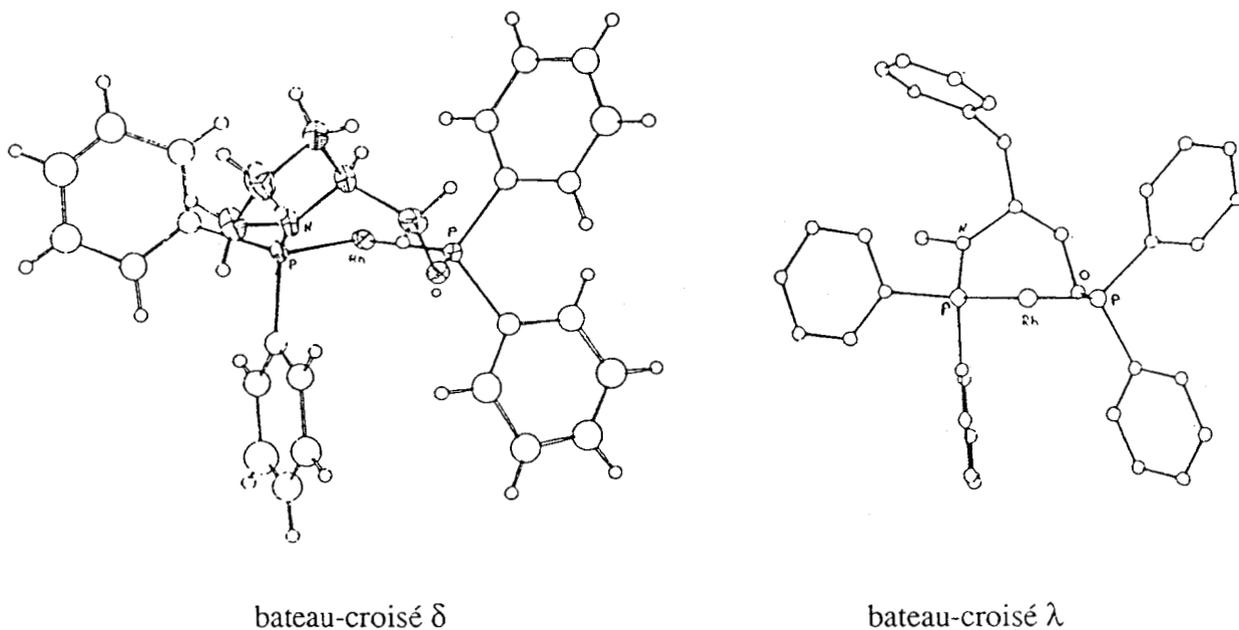
Ainsi, Cesarotti⁽¹⁰⁷⁾ et Pavlov⁽⁵³⁾ ont respectivement observé par analyse RX (figure 4) la structure conformationnelle des complexes rhodiés ioniques de la (S)-ProNOP **1f** et de la (R)-PhéNOP **10** :



Alors que le complexe de la (S)-ProNOP **1f** adopte une conformation δ , celle du complexe de la (R)-PhéNOP **10** est λ . Néanmoins, la comparaison de ces deux structures permet de mettre en évidence certaines similitudes :

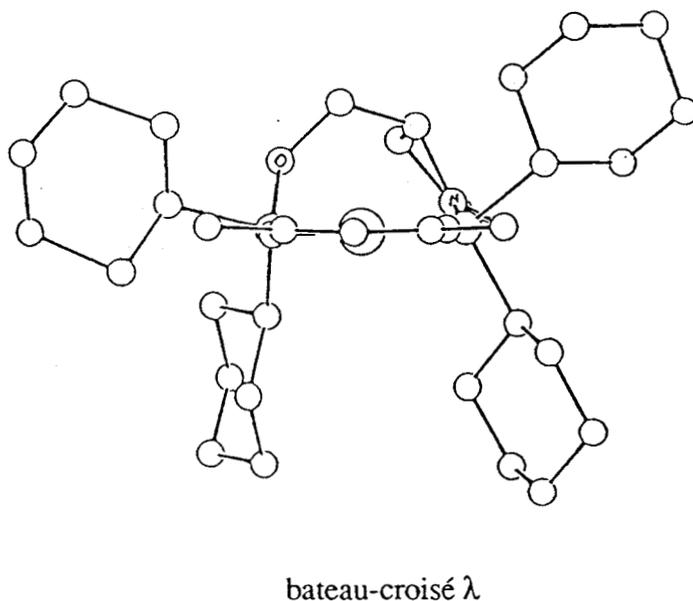
- le métallocycle adopte une conformation bateau-croisé ;
- l'atome d'azote a une hybridation quasi- sp^2 ;
- l'atome d'oxygène se trouve dans le plan P-Rh-P ;
- les substituants phényle de la fonction phosphinite sont orientés symétriquement par rapport au plan P-Rh-P. Dans ce cas, Pavlov considère que la sélectivité dépend essentiellement de la fonction aminophosphine⁽⁵³⁾.

Figure 4. Structures cristallographiques des complexes $[\text{Rh}(\text{COD})\{(\text{S})\text{-ProNOP}\}][\text{ClO}_4].\text{THF}^{(107)}$ et $[\text{Rh}(\text{COD})\{(\text{R})\text{-PhéNOP}\}][\text{ClO}_4]^{(53)}$



Pour notre part, nous nous sommes attachés, en collaboration avec le Max Planck Institute de Mulheim, à déterminer la structure cristallographique du complexe covalent $[\text{Rh}(\text{acac})\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}]$. L'analyse RX de ce complexe permet d'observer que le cycle de chélation adopté par la (S)-Cy-ProNOP **1a** coordonnée au rhodium est de conformation bateau-croisé λ (figure 5).

Figure 5. Structure cristallographique du complexe $[\text{Rh}(\text{acac})\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}]$



La comparaison entre les structures cristallographiques des complexes $[\text{Rh}(\text{COD})\{(\text{S})\text{-ProNOP}\}]^+$ et $[\text{Rh}(\text{acac})\{(\text{S})\text{-CyProNOP}\}]$ permet de constater que les conformations des cycles de chélation de la (S)-Cy-ProNOP **1a** (figure 5) et de la (S)-ProNOP **1f** (figure 4) sont opposées.

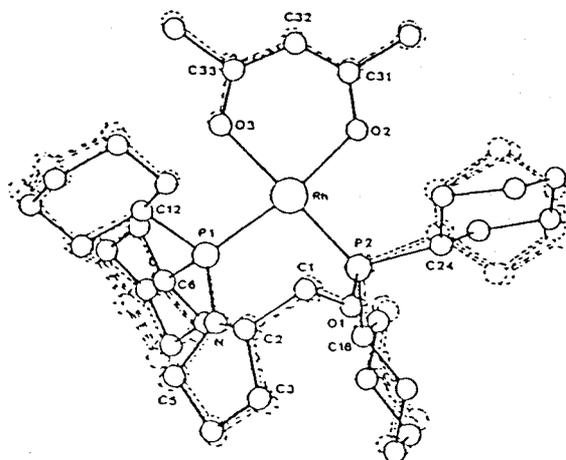
Dans le cas du complexe de la (S)-Cy-ProNOP **1a**, l'atome d'azote, pratiquement hybridé sp^2 , est dans le plan P-Rh-P et peut donner un doublet p vers une orbitale d vide du phosphore (formation éventuelle d'une liaison π). Dans le cas du complexe de la (S)-ProNOP **1f**, c'est l'atome d'oxygène qui est dans ce plan.

L'analyse des données cristallographiques relatives à ces complexes indique également que les distances P-Rh du complexe de la (S)-Cy-ProNOP **1a** (2,18 et 2,21 Å) sont plus petites que celles observées pour le complexe de la (S)-ProNOP **1f** (2,27 et 2,28 Å). Ces différences peuvent être dues soit à un effet trans plus important du COD du complexe ionique que celui du ligand acac du complexe covalent, soit à un effet σ -donneur plus important du ligand (S)-Cy-ProNOP **1a**. Effectivement, la présence de groupements cyclohexyle sur les atomes de phosphore rend ce ligand plus basique que la (S)-ProNOP **1f**.

En ce qui concerne le complexe de la (S)-Cy-ProNOP **1a**, $[\text{Rh}(\text{acac})\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}]$, l'étude de RX indique que la longueur de la liaison P-O du ligand est inférieure à celle de la liaison P-N (respectivement 1,649 et 1,695 Å). Ceci s'explique par l'électronégativité supérieure de l'atome d'oxygène par rapport à l'azote. Il doit donc en résulter une rétrodonation plus importante du métal vers le groupe P-O que vers le groupe P-N. Dans ce cas, le site trans au groupe P-N est soumis à une influence plus basique. Cette hypothèse est confirmée par la différence des distances entre le rhodium et chacun des atomes d'oxygène du ligand acac. En effet, la liaison $\text{Rh-O}_{(\text{acac})}$ trans à la fonction phosphinite est plus courte que celle trans à la fonction aminophosphine (respectivement 2,087(7) et 2,097(4) Å).

Finalement, l'analyse RX du complexe $[\text{Rh}(\text{acac})\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}]$ permet d'observer 4 molécules indépendantes qui présentent une différence sensible uniquement au niveau de l'orientation des substituants cyclohexyle des atomes de phosphore et notamment pour l'un d'entre eux, comme le montre la figure 6.

Figure 6. Orientation des groupes cyclohexyle dans le complexe $[\text{Rh}(\text{acac})\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}]$



3. 2. 2. Possibilités conformationnelles des cycles de chélation des ligands AMPP

Les structures cristallographiques des complexes de la (S)-ProNOP **1f** (figure 4) et de la (S)-Cy-ProNOP **1a** (figure 5) mettent en évidence un point essentiel : deux ligands AMPP de configuration identique, issus du même aminoalcool et ne différant entre eux que par la nature des substituants des atomes de phosphore peuvent adopter, à l'état solide, deux conformations différentes.

De ce fait, il convient donc de savoir dans quelles mesures un ligand dont la structure est peu rigide, tel que les AMPP décrites précédemment, peut adopter diverses conformations lorsqu'il est chélaté sur un métal.

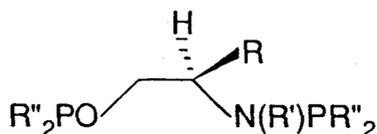
En effet, les différentes conformations envisageables pour les AMPP acycliques, ou issues du prolinol, peuvent être inspirées des conformations remarquables du cycloheptane puisque ces ligands forment des cycles à 7 atomes par coordination sur le métal. Ceci n'est, évidemment, qu'un modèle approché du fait de la présence de deux liaisons phosphore-métal (plus longues qu'une liaison carbone-carbone) et des hétéroatomes d'azote et d'oxygène.

Diverses analyses RX effectuées par Kagan sur des complexes de la DIOP ont montré que ce ligand pouvait adopter des conformations chaise, croisée ou bateau⁽¹²⁹⁾. Cependant, les conformations du cycle de chélation de la DIOP correspondent généralement aux conformations chaise ou chaise "twistée". Les résultats des analyses RX et des études de RMN effectuées sur certains de ces complexes laissent supposer que la souplesse conformationnelle de la DIOP est conservée en solution^(129,130).

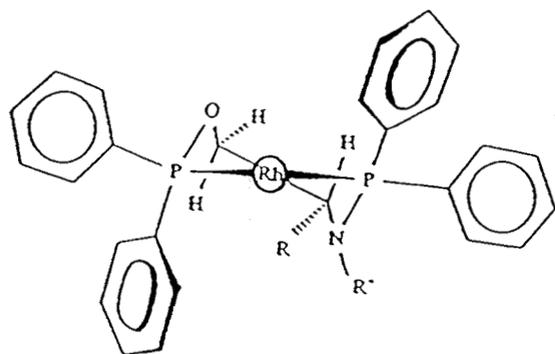
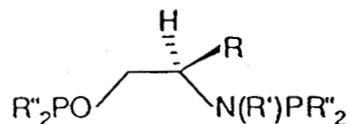
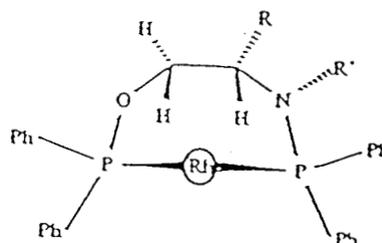
Par analogie avec la DIOP, la flexibilité des ligands AMPP précités doit leur permettre de s'adapter à des conformations variées.

L'étude des cycles de chélation des AMPP non rigides, à l'aide des modèles moléculaires Dreiding, permet d'observer différentes conformations a priori stables, en plus de celles observées par RX.

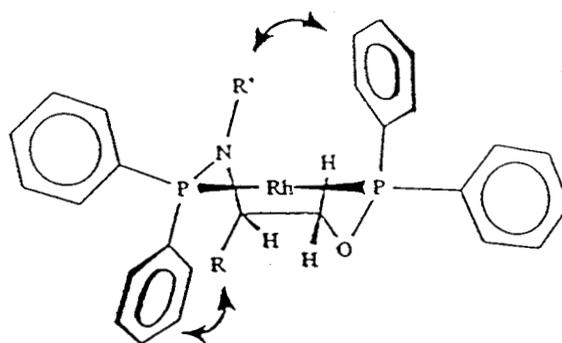
Par exemple, dans le cas des AMPP de configuration S, dont la chiralité est portée par le carbone en α de la fonction aminophosphine :



il est possible d'envisager, en plus des conformations bateau-croisé λ ou δ observées par RX, des conformations chaise λ ou bateau π . Celles-ci sont représentées dans la figure 7, en ce qui concerne les ligands phényl-AMPP.

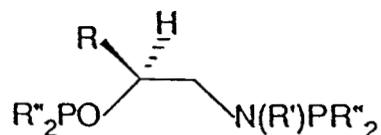
Figure 7. Conformations chaise λ et bateau π pour des ligands du type :chaise λ bateau π

Par contre, la représentation de la forme chaise δ indique de fortes interactions entre les groupes R et R' et les substituants des atomes de phosphore (figure 8).

Figure 8. Conformation chaise δ 

De plus, les ligands du type ProNOP (1a-f, 4a-b et 8a-j) ne peuvent pas adopter cette conformation. Il est, en effet, impossible dans ce cas de "connecter" les groupes R et R' afin de former le cycle pyrrolidine.

D'autre part, si l'on considère des ligands AMPP de configuration S, mais dont la chiralité est portée par le carbone en α de la fonction phosphinite :



tels que les ligands issus de l'isoalaninol, des conformations différentes doivent être envisagées.

Ces ligands peuvent adopter la même conformation chaise λ (figure 7). Par contre, les conformations bateau-croisé sont différentes de celles observées pour la (S)-Cy-ProNOP **1a** ou la (S)-ProNOP **1f** (figures 4 et 5). Ceci s'explique par l'encombrement stérique différent apporté par le substituant R.

Ainsi, si l'on considère une structure où l'atome d'oxygène se situe dans le plan P-Rh-P, seule la conformation λ du bateau-croisé (similaire à celle représentée pour le complexe de la (R)-PhéNOP **10** dans la figure 4) est envisageable. De même, si l'atome d'azote est placé dans le plan P-Rh-P, aucune interaction stérique n'apparaît dans la conformation bateau-croisé δ (par opposition à la conformation bateau-croisé λ observée par RX pour le complexe de la (S)-Cy-ProNOP **1a**).

3. 2. 3. Relation entre la configuration des produits de réduction et la conformation des ligands AMPP chélatés sur le rhodium

Des précédentes observations concernant les études des analyses RX ou des modèles moléculaires Dreiding, il apparaît que les AMPP ne peuvent pas être considérées comme des ligands bidentates dont le cycle de chélation aurait une seule conformation privilégiée.

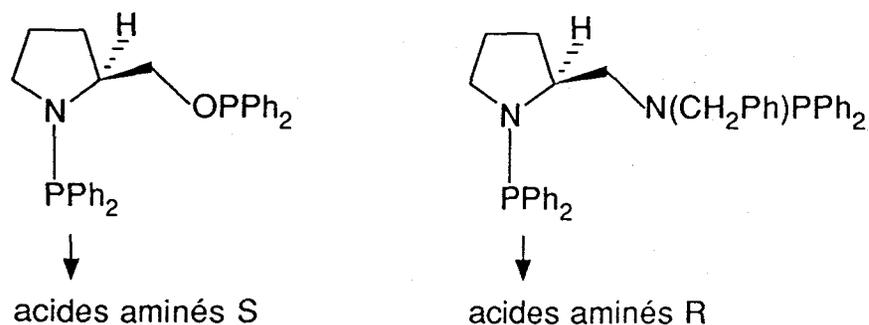
Il n'est donc pas possible, dans ce cas, de considérer le modèle de Knowles qui prédit la configuration prédominante du produit de réduction des oléfines prochirales à partir de la conformation adoptée par une diphosphine coordonnée sur le rhodium (chap. I)⁽⁵²⁾.

Par exemple, le complexe de la (S)-ProNOP **1f**, de conformation δ , fournit les aminoacides S⁽¹¹⁰⁾, ce qui est en contradiction avec le modèle préconisé.

D'autre part, les complexes de la (S)-ProNOP **1f** et de la (S)-Cy-ProNOP **1a** permettent d'obtenir des aminoacides de même configuration⁽¹¹⁰⁾, alors que les analyses RX indiquent que les conformations des cycles de chélation de ces deux ligands peuvent être opposées.

Il semblerait donc que, lorsque des ligands de squelette non rigide possèdent des fonctions aminophosphine ou phosphinite, leur comportement diffère des diphosphines couramment utilisées.

Par exemple, les complexes de la (S)-ProNOP⁽¹¹⁸⁾ et de son "homologue" (S)-diaminophosphine⁽¹³¹⁾ conduisent à des produits de configurations opposées :



Par conséquent, lorsque les ligands possèdent un squelette non rigide, leur configuration ne permet pas, par elle seule, d'imposer au cycle de chélation une conformation préférentielle unique.

Dès lors, il devient impossible de considérer le modèle de Knowles⁽⁵²⁾ dans le cas des AMPP considérées.

3. 2. 4. Relation entre la souplesse conformationnelle des complexes "Rh(AMPP)" et leurs performances catalytiques

L'efficacité des complexes "Rh(AMPP)" en catalyse asymétrique est très certainement liée à la dissymétrie et à la souplesse conformationnelle des ligands AMPP chélatés sur le rhodium.

En effet, le cycle de chélation étant soumis à des contraintes conformationnelles lors des différents changements structurels intervenant dans chaque étape élémentaire du cycle catalytique⁽¹³²⁾, la souplesse conformationnelle d'un cycle heptagonal peut être un facteur expliquant l'activité de ces catalyseurs.

Il a d'ailleurs été montré que l'activité catalytique de complexes possédant une diphosphine du type $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2$, avec $n = 4$ ou 5 , est nettement supérieure au cas où $n = 2$ lors de l'hydrogénation de précurseurs d'acides aminés⁽¹³³⁾.

Ainsi, il a été postulé par Kagan⁽¹²⁹⁾ que les conformations de la DIOP peuvent évoluer au cours du cycle catalytique et différer selon les substrats. Un tel changement conformationnel a été observé par Ojima lors de la transformation du complexe $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{BPPM})]^+$ en $[\text{Rh}(\text{PhCH}=\text{C}(\text{NH}-\text{Ac})\text{COOH})(\text{BPPM})]^+$ ^(134,135).

Il doit être également possible d'envisager, dans le cas des ligands AMPP flexibles, une modification conformationnelle du cycle de chélation durant l'étape énantiosélective du cycle catalytique, ce qui pourrait expliquer leurs différents comportements.

3. 3. Caractéristiques des espèces covalentes "Rh^N(AMPP)" en solution

3. 3. 1. Nature du précurseur catalytique

Tous les précurseurs catalytiques halogénés, obtenus sous forme covalente et symbolisés par la formule "RhX(AMPP)", présentent les mêmes caractéristiques, qu'ils soient générés *in situ* ou bien isolés.

L'étude de la solubilité de ces entités dans divers solvants met en évidence leur nature covalente. Quelque soit le ligand AMPP coordonné au rhodium, les catalyseurs sont solubles dans le pentane, le benzène, le toluène, le chlorure de méthylène ou le tétrahydrofurane. Par contre, ils sont insolubles dans l'eau et très peu solubles dans l'éthanol. De ce fait, ce dernier est généralement utilisé pour éliminer les impuretés éventuellement présentes.

3. 3. 2. Identification des entités covalentes en RMN du phosphore

La présence de deux atomes de phosphore dans les entités "RhX(AMPP)" fait de la spectroscopie de RMN du ^{31}P une technique pratique permettant d'identifier rapidement les complexes en solution.

Ainsi, tous les précurseurs covalents "RhX(AMPP)", utilisés par la suite en catalyse (chap. III) peuvent être caractérisés par leur spectre de RMN du ^{31}P .

La similitude des paramètres de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ des complexes "RhX(AMPP)" (cf. annexe) suggère que ceux-ci sont tous de structure très semblable.

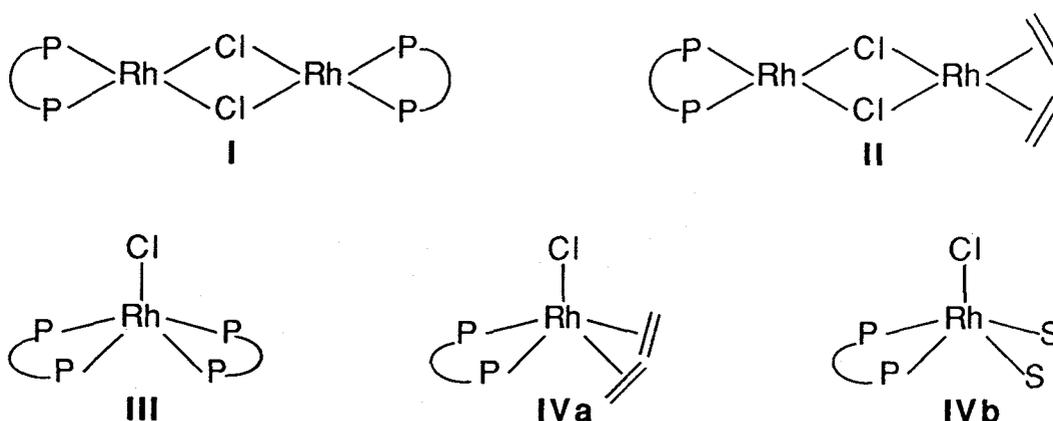
Celle-ci reste, néanmoins, à déterminer.

3. 3. 3. Structure des précurseurs "RhX(AMPP)" en solution

Le rhodium à l'état d'oxydation I est un métal d^8 paramagnétique qui peut conduire, selon son nombre de coordinence, à différentes structures de complexes ⁽¹³⁶⁾: plan-carré (hybridation dsp^2) ou pyramidale (bipyramide trigonale ou pyramide à base carrée ; hybridation dsp^3). Cependant, la structure plan-carré est la plus commune.

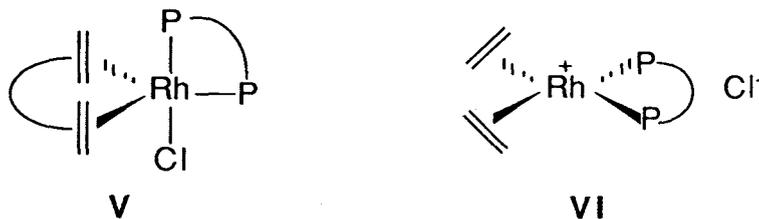
D'autre part, l'observation d'une constante de couplage $^2J(\text{P-P})$, présente dans tous les complexes "RhX(AMPP)", met en évidence la nature chélatante des ligands AMPP coordonnés sur le rhodium.

Des études effectuées par Baird⁽¹³⁷⁾ et par James et Mahajan⁽¹³⁸⁾, à l'aide des ligands bidentates DIOP et bis(diphénylphosphino)-1,2-propane (dppp), ont montré que différentes structures des complexes du rhodium (I) pouvaient exister lors de la réaction de l'un de ces ligands avec le précurseur $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}_2]$ ⁽⁶²⁾ :



Bakos et coll. ont également observé, par analyse de RMN du ^{31}P du complexe

[Rh(NBD){(S,S)-BDPP}Cl] (BDPP = (-)-(2S,4S)-2,4-bis(diphénylphosphino)pentane) différentes espèces en solution, selon le solvant, qu'ils attribuent aux structures **IVa**, **V** ou **VI**(139):



Les espèces **II** et **III** ont été observées par analyse de RMN du ^{31}P lorsque les rapports P_2/Rh sont respectivement de 0,5 et 2.

La formation des précurseurs covalents "RhCl(AMPP)" étant effectuée avec un rapport AMPP/Rh de 1, les structures **II** et **III** ne sont pas envisageables.

Des études antérieures ont montré que le complexe covalent de la (S)-Cy-ProNOP **1a**, obtenu à partir du précurseur $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, ne pouvait pas être une espèce catalytiquement active qui serait stabilisée par coordination du solvant et qui aurait la structure du type **IVb**(2). En effet, le spectre RMN du ^{31}P de l'espèce "RhCl(Cy-ProNOP)" n'est pas modifié par l'addition de H_2 , d'un substrat (cétone) ou de COD, ni après réduction catalytique. De plus, la stabilité des complexes isolés à l'état solide et leur insolubilité dans l'éthanol est en contradiction avec une espèce du type **IVb** qui a une nature réactive.

Les structures **IVa**, **V** et **VI** ne sont pas possibles puisque l'absence de COD coordonné sur le métal a été confirmée par diverses analyses du complexe de la (S)-Cy-ProNOP **1a** : CPG(2), RMN ^1H (2) et ^{13}C , analyse élémentaire, spectre de masse (cf. annexe).

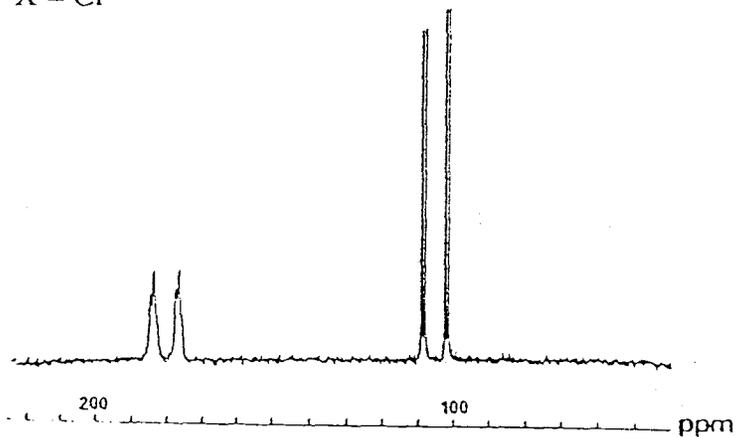
Sur ces bases, nous pouvons supposer que la structure du type **I** correspond à celle du précurseur "RhX(AMPP)", lorsque X est un halogène. Celui-ci génère ensuite l'espèce active dans des conditions catalytiques.

La structure du type **I**, qui est la plus probable, peut être confirmée par certaines études :

- l'analyse en RMN du ^{31}P des espèces "RhX(Cy-ProNOP)", avec X = Cl, Br ou I, permet de comparer les constantes de couplage $^2\text{J}(\text{P-P})$ observées (à ± 2 Hz près). Or, les spectres présentés dans la figure 9 montrent une diminution de la constante $^2\text{J}(\text{P-P})$ dans le sens X = Cl (31,5 Hz) > X = Br (23,6 Hz) > X = I (9,8 Hz). La diminution de cette constante doit correspondre à un effet trans croissant de l'halogène dans le sens I > Br > Cl. Ceci laisse supposer que nous sommes bien en présence d'une structure plan-carré ;

Figure 9. Spectres de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ des complexes "RhX(Cy-ProNOP)" dans le toluène- d_6 à 306 K

X = Cl



$$\delta(\text{P}_\text{O}) = 179,5 \text{ et } 180,9 \text{ ppm}$$

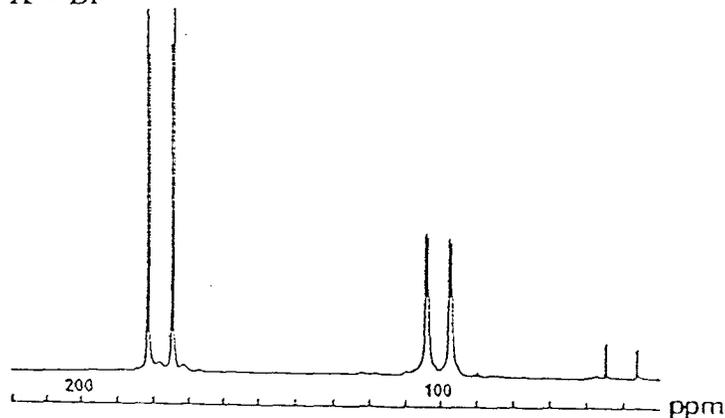
$$\delta(\text{P}_\text{N}) = 105,0 \text{ ppm}$$

$$^2\text{J}(\text{P},\text{P}) \approx 31,5 \text{ Hz}$$

$$^1\text{J}(\text{P}_\text{O}-\text{Rh}) \approx 225 \text{ Hz}$$

$$^1\text{J}(\text{P}_\text{O}-\text{Rh}) \approx 217 \text{ Hz}$$

X = Br



$$\delta(\text{P}_\text{O}) = 178,0 \text{ ppm}$$

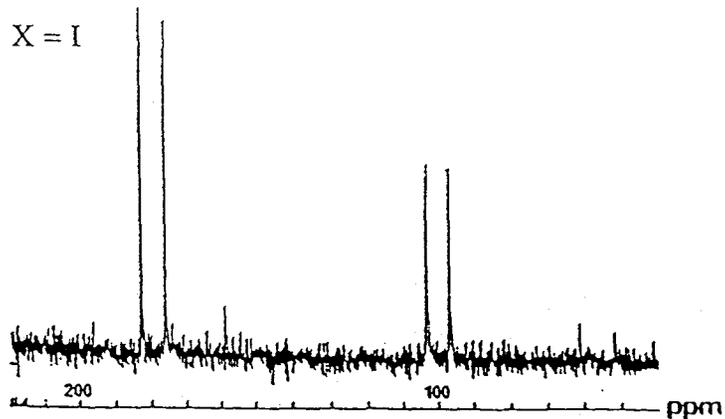
$$\delta(\text{P}_\text{N}) = 100,4 \text{ ppm}$$

$$^2\text{J}(\text{P},\text{P}) \approx 23,6 \text{ Hz}$$

$$^1\text{J}(\text{P}_\text{O}-\text{Rh}) \approx 225 \text{ Hz}$$

$$^1\text{J}(\text{P}_\text{N}-\text{Rh}) \approx 212,7 \text{ Hz}$$

X = I



$$\delta(\text{P}_\text{O}) = 179,6 \text{ ppm}$$

$$\delta(\text{P}_\text{N}) = 100,0 \text{ ppm}$$

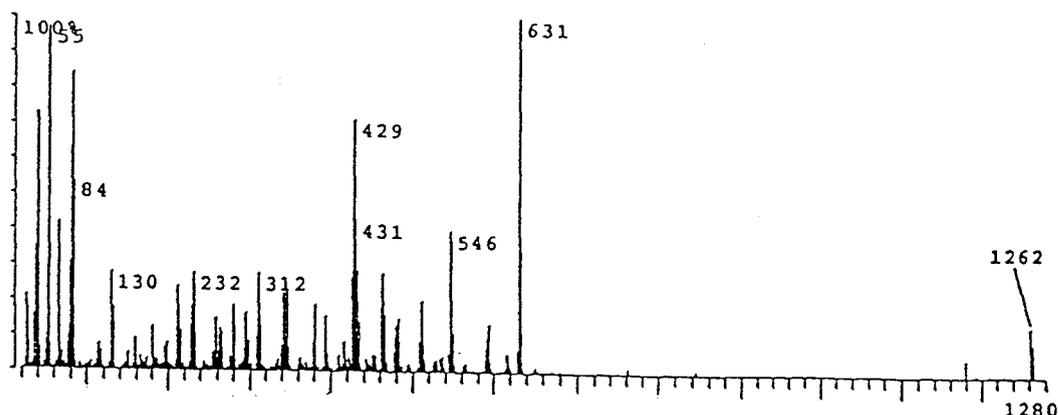
$$^2\text{J}(\text{P},\text{P}) \approx 9,8 \text{ Hz}$$

$$^1\text{J}(\text{P}_\text{O}-\text{Rh}) \approx 220,5 \text{ Hz}$$

$$^1\text{J}(\text{P}_\text{N}-\text{Rh}) \approx 212,7 \text{ Hz}$$

- une analyse en spectrométrie de masse du complexe rhodié covalent de la (S)-Cy-ProNOP 1a, obtenu à partir du précurseur $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, met en évidence la structure dimérique du type I, puisque le spectre indique l'ion moléculaire correspondant au dimère $[\text{RhCl}\{(S)\text{-Cy-ProNOP}\}]_2$ (figure 10).

Figure 10. Spectre de masse du complexe $[\text{RhCl}\{(S)\text{-Cy-ProNOP}\}]_2$



Une structure identique a également été caractérisée en RX par Chan et coll. dans le cas du ligand $\text{Cy}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PCy}_2$ ⁽¹⁴⁰⁾.

4. Conclusion

La simplicité de la méthode de synthèse des AMPP à partir d'aminoalcools chiraux permet d'obtenir une famille importante de coordinats.

Des ligands AMPP ont déjà été utilisés avec efficacité dans diverses réactions de catalyse asymétrique.

La souplesse conformationnelle de leurs complexes est probablement responsable de l'activité élevée de ce type de catalyseurs.

La nature dissymétrique des AMPP, d'un point de vue électronique et géométrique, confère à ces ligands et à leurs complexes des caractéristiques toutes particulières.

C'est pourquoi nous avons voulu tester, en hydrogénation asymétrique de cétones, les nouvelles AMPP synthétisées ; ceci afin de déterminer l'influence des diverses propriétés de ces ligands pour ce type de réaction catalytique.

CHAPITRE III : HYDROGENATION ASYMETRIQUE DE CETONES CATALYSEE PAR DES COMPLEXES "Rh(AMPP)"

1. Rappels des résultats antérieurs

Les différentes études menées sur la réaction de réduction de cétones prochirales, décrites dans le chapitre I, ont montré que l'obtention de catalyseurs actifs implique, pour ce type d'hydrogénation asymétrique, l'utilisation de diphosphines peralkylées chirales.

Les travaux précédemment effectués au laboratoire ont eu pour but de montrer l'intérêt de l'utilisation des alkyl-AMPP en réduction asymétrique de cétones et d'optimiser les conditions opératoires^(1,2,126).

1. 1. Choix du système d'étude

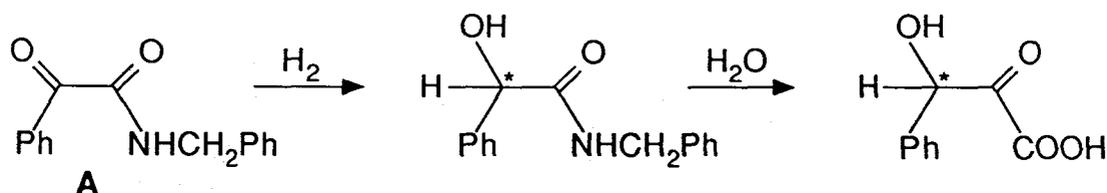
De manière à justifier de l'intérêt de la réduction de cétones par des complexes "Rh(AMPP)", le choix des substrats à réduire et des systèmes catalytiques mis en oeuvre ont dû être définis.

1. 1. 1. Choix des substrats

D'une manière générale, les complexes rhodiés coordonnés par des alkyldiphosphines sont peu performants dans la réaction de réduction de cétones prochirales simples. Les ligands alkyl-AMPP ont donc été testés lors de l'hydrogénation asymétrique de cétones activées : les α -cétoesters ou les α -cétoamides.

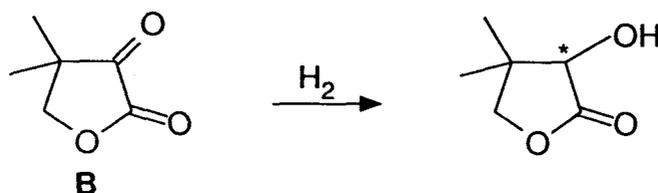
Deux substrats, dont les produits de réduction présentent un intérêt biologique, ont été choisis afin de déterminer les conditions optimales de réaction :

- la réduction de la N-benzylbenzoylfomamide **A** conduit, après hydrolyse, à l'acide mandélique, dont certains esters sont utilisés comme antiseptiques urinaires :



- la dihydro-4,4-diméthyl-furanne-2,3-dione **B**, couramment appelée cétopantoyllactone,

conduit, après réduction, à la pantoyllactone :



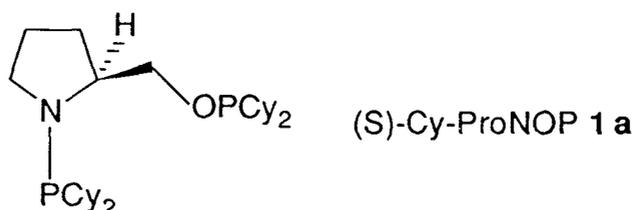
L'isomère D-(-) de la pantoyllactone est un important intermédiaire dans la biosynthèse du coenzyme A^(141,142).

Jusqu'à présent, cette étape s'effectue par une réaction enzymatique.

1. 1. 2. Choix du ligand

En vue de simplifier au maximum la synthèse des alkyl-AMPP et dans la mesure où le précurseur PCy₂Cl est commercial, les premières études se sont portées sur les dérivés cyclohexyle.

Le (S)-prolinol étant également commercial et bon marché, les études systématiques relatives à la réduction de cétones ont donc été menées, en grande partie, à l'aide d'entités "Rh{(S)-Cy-ProNOP}".



1. 2. Optimisation des conditions opératoires

Les études effectuées sur l'hydrogénation des substrats **A** et **B** à l'aide des complexes rhodiés de la (S)-Cy-ProNOP **1a** ont permis de déterminer les conditions optimales de réaction^(1,2,126) :

- le catalyseur doit être de nature covalente. Les précurseurs ioniques sont peu actifs et peu sélectifs ;

- bien que le solvant ait une influence peu marquée sur la sélectivité de la réaction, le toluène, utilisé par la suite, offre le meilleur compromis entre une bonne activité et une bonne sélectivité des systèmes catalytiques utilisés ;

- la présence du produit de la réduction dans le milieu réactionnel n'a pas d'influence sur la sélectivité du système catalytique mis en oeuvre ;

- une augmentation de la température permet d'activer la réaction, et donc de diminuer le temps total de la réaction. Alors que pour le substrat **A**, les ee diminuent avec une augmentation de la

température, la sélectivité augmente légèrement dans le cas du substrat **B** avec une température croissante. Au delà de 80°C, le catalyseur tend à se dégrader ;

- une augmentation de la pression active le système catalytique sans, pour autant, que la sélectivité ne soit modifiée et ce quel que soit le substrat.

2. Performances des alkyl-AMPP

La méthode de synthèse des AMPP, présentée dans le chapitre II, nous a permis de préparer rapidement divers coordinats alkyl-AMPP.

Afin de déterminer l'influence des différents paramètres structuraux relatifs à ces ligands et à leurs complexes rhodiés, à la fois sur l'activité et l'énantiosélectivité de la réaction d'hydrogénation asymétrique de cétones activées, les complexes "Rh(alkyl-AMPP)" ont été testés lors de la réduction de la N-benzylbenzoylformamide **A** et de la cétopantoyllactone **B**.

Avant propos :

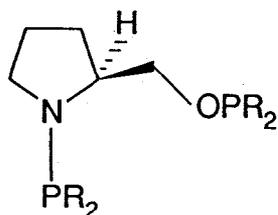
- les entrées des tableaux de résultats du chapitre III sont repris dans le texte entre crochets : [entrée] ;

- en dehors de toutes précisions, les conditions opératoires des réactions présentées dans le chapitre III sont les suivantes : $P(H_2) = 1 \text{ bar}$; $T = 20^\circ\text{C}$; [substrat] = $0,4 \text{ mol.l}^{-1}$; $S/Rh = 200$; solvant = toluène (30 ml) ; conversion quantitative basée sur le nombre de moles d' H_2 consommé ; NR° = nombre initial de moles d'hydrogène consommées/nombre de moles de rhodium/temps ;

- les excès énantiomériques sont déterminés à partir des rotations maximales des énantiomères purs : $[\alpha]_D^{25} = -50,7^\circ$ (c 2,05 ; H_2O) pour la (R)-pantoyllactone⁽¹⁴³⁾ ; $[\alpha]_D^{26} = +82,2^\circ$ (c 1,09 ; $CHCl_3$) pour la (S)-N-benzylmandélamide^(2,119).

2. 1. Influence des groupes alkyle

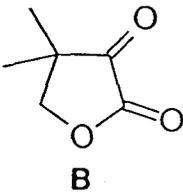
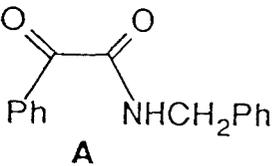
Les coordinats de type ProNOP **1a-e**, dont nous décrivons ci-après les structures, ont été utilisés afin de déterminer l'influence des substituants alkyle lors de l'hydrogénation des cétones **A** et **B**.



R = cyclohexyl	: (S)-Cy-ProNOP 1 a
R = cyclopentyl	: (S)-Cp-ProNOP 1 b
R = isopropyl	: (S)-iPr-ProNOP 1 c
R = méthyl	: (S)-Me-ProNOP 1 d
R = (α -naphtyl)méthyl	: (S)-Nm-ProNOP 1 e

Les performances catalytiques obtenues avec ces ligands sont présentées dans le tableau 8.

Tableau 8. Hydrogénation des substrats A et B catalysée par les complexes
(1/2[Rh(COD)Cl]₂ + 1(S)-alkyl-ProNOP) générés *in situ*

Entrée	Substrat	Ligand	NR° (mn ⁻¹)	t _{1/2} (mn)	Durée de la réaction(h)	ee%(conf.)
1	 B	(S)-Cp-ProNOP 1b	4,3	19	1,0	75,6(R)
2		(S)- ⁱ Pr-ProNOP 1c	4,3	19	1,7	55,8(R)
3		(S)-Cy-ProNOP 1a	4,2	27	12	47,0(R)
4		(S)-Nm-ProNOP 1e	-	-	8%/48h	-
5	 A	(S)-Cp-ProNOP 1b	23,6	5	0,5	79,4(S)
6		(S)- ⁱ Pr-ProNOP 1c	8,0	13	1,4	74,2(S)
7		(S)-Cy-ProNOP 1a	5,5	19	1,5	74,0(S)
8		(S)-Me-ProNOP 1d ^{a)}	-	-	15	19,4(S)
9		(S)-Nm-ProNOP 1e	-	-	0%/48h	-

^{a)}P(H₂) = 20 bars ; T = 50°C ; conversion quantitative vérifiée par RMN ¹H.

Les résultats du tableau 8 mettent en évidence les faibles performances obtenues avec les ligands (S)-Me-ProNOP **1d**, [8], et (S)-Nm-ProNOP **1e**, [4,9]. L'activité très médiocre de ces ligands peut être expliquée par leur faible basicité.

Dans le cas du ligand (S)-Nm-ProNOP **1e**, l'activité quasi nulle observée, [4,9], est également à relier à l'encombrement stérique élevé provoqué par les substituants (α -naphtyl)méthyle. D'autre part, la petite taille des substituants méthyle du ligand (S)-Me-ProNOP **1d** pourrait être à l'origine de la sélectivité réduite du complexe correspondant, [8].

Il apparaît donc que des substituants alkyle secondaires, rendant les ligands fortement basiques, sont nécessaires pour activer la réaction d'hydrogénation des cétones sous pression atmosphérique et à température ambiante.

En ce qui concerne les ligands **1a-c**, il est difficile de relier la sélectivité ou l'activité de leurs complexes à l'encombrement stérique et à la basicité apportés par les substituants des atomes de phosphore (cyclohexyle, cyclopentyle, isopropyle) : la combinaison de ces deux effets reste très subtile.

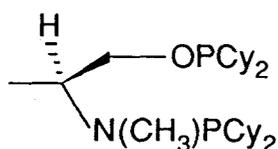
Néanmoins, il faut remarquer que la présence de substituants cyclopentyle permet une amélioration remarquable des performances catalytiques, [1,5], que ce soit au niveau de la sélectivité ou de l'activité.

2. 2. Influence de la structure du ligand

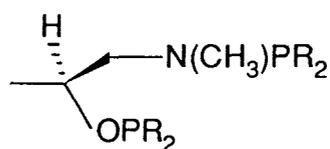
La grande variété d'aminoalcools chiraux disponible permet la synthèse d'alkyl-AMPP de structures variées.

Dans le cadre d'une étude sur la structure des alkyl-AMPP, nous avons comparé les performances des alkyl-ProNOP **1a-b** avec celles obtenues à l'aide de ligands issus d'autres aminoalcools : l'alaninol, l'isoalaninol et le 5-oxoprolinol (ce précurseur particulier fait actuellement l'objet d'une étude plus complète ; celle-ci est effectuée au laboratoire par A. Roucoux).

Les structures de ces ligands sont rappelées ci-dessous :

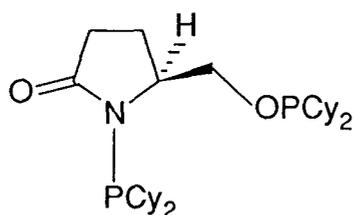


(S)-Cy-AlaNOP **2 a**

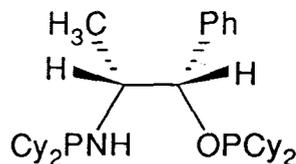


R = cyclohexyl : (S)-Cy-isoAlaNOP **3 a**

R = cyclopentyl : (S)-Cp-isoAlaNOP **3 b**



(S)-Cy-5-oxo-ProNOP **4**



(D)-(1S,2R)-Cy-NorEphos **5**

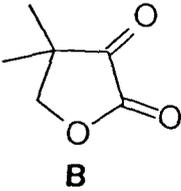
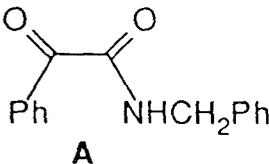
Les résultats d'hydrogénation obtenus avec ces ligands sont indiqués dans le tableau 9.

Dans un premier temps, il est intéressant de noter que la présence de groupements cyclopentyle conduit systématiquement à une amélioration des performances catalytiques puisque tous les ligands cyclopentyl-AMPP permettent, au minimum, un gain important de l'activité catalytique, [1,5,13,18].

On pourra aussi remarquer les très bonnes performances obtenues avec le ligand (S)-Cy-5-oxoProNOP **4**, [10,15], par rapport aux résultats fournis par la (S)-Cy-ProNOP **1a**, [3,7]. La présence de la fonction amide du ligand (S)-Cy-5-oxoProNOP **4** doit entraîner des modifications d'ordre géométrique et électronique au niveau de la fonction aminophosphine qui auraient pour conséquence d'améliorer la sélectivité du système catalytique.

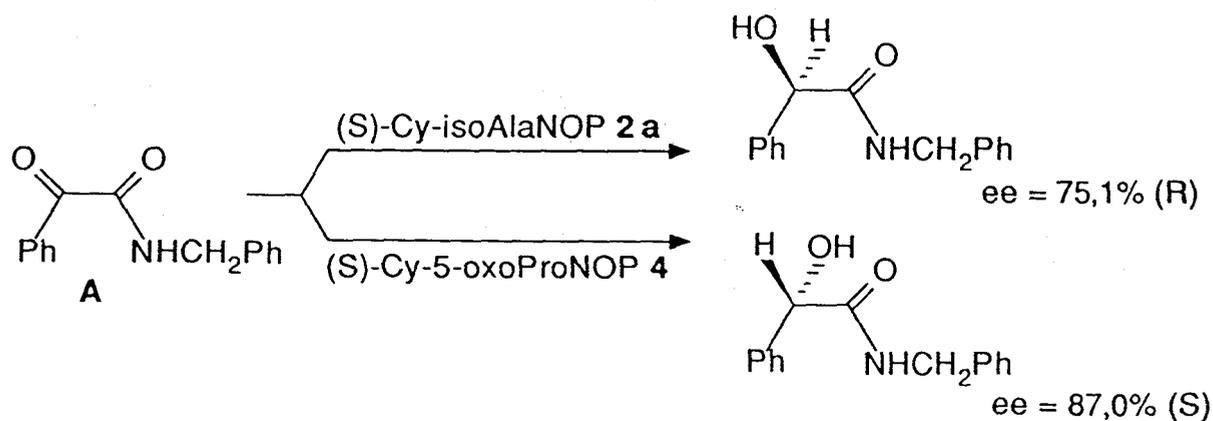
Finalement, le seul coordinat issu de la (1S,2R)-(+)-éphédrine conduit à un catalyseur peu actif et peu sélectif, [14,19]. Il est toutefois regrettable de n'avoir pas pu synthétiser son homologue (1R,2R) afin de comparer ces deux ligands.

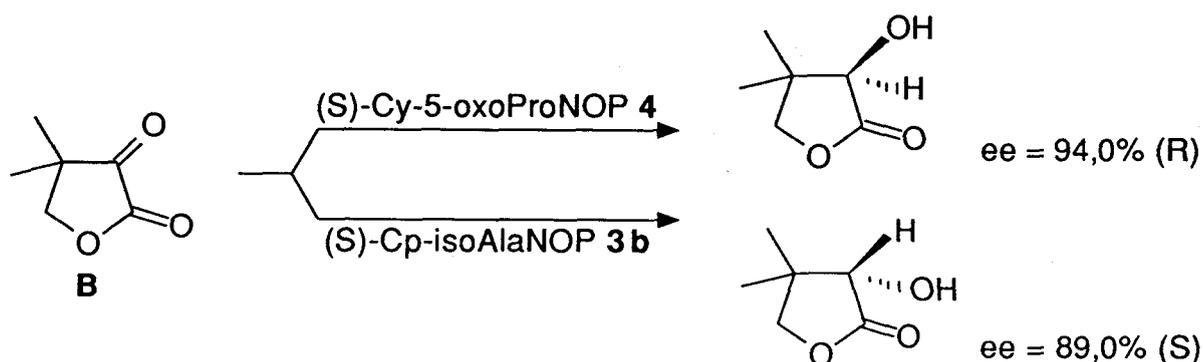
Tableau 9. Hydrogénation des cétones **A** et **B** catalysée par des complexes
(1/2[Rh(COD)Cl]₂ + 1 alkyl-AMPP) générés *in situ*.

Entrée	Substrat	Ligand	NR° (mn ⁻¹)	t _{1/2} (mn)	Durée de la réaction(h)	ee%(conf.)
3	 B	(S)-Cy-ProNOP 1a	4,2	27	12	47,0(R)
1		(S)-Cp-ProNOP 1b	4,3	19	1,0	75,6(R)
10		(S)-Cy-5-oxoProNOP 4	4,2	58	6	94,0(R)
11		(S)-Cy-AlaNOP 2a	2,8	64	12	75,5(R)
12		(S)-Cy-isoAlaNOP 3a	8,3	13	1,3	80,0(S)
13		(S)-Cp-isoAlaNOP 3b	22,9	4	1,2	89,0(S)
14		(D)-Cy-NorEphos 5^a	-	-	48	37,0(S)
7	 A	(S)-Cy-ProNOP 1a	5,5	19	1,5	74,0(S)
5		(S)-Cp-ProNOP 1b	23,6	5	0,5	79,4(S)
15		(S)-Cy-5-oxoProNOP 4	2,8	-	12	87,0(S)
16		(S)-Cy-AlaNOP 2a	2,8	73	12	76,9(S)
17		(S)-Cy-isoAlaNOP 3a	7,0	15	1,5	75,1(R)
18		(S)-Cp-isoAlaNOP 3b	27,9	4	0,5	70,5(R)
19		(D)-Cy-NorEphos 5	0,55	-	48	49,2(R)

^a)P(H₂) = 20 bars.

On peut également observer que, par un choix judicieux du ligand, les deux énantiomères des produits de réduction des substrats **A** et **B** peuvent être obtenus. Dans tous les cas, des puretés optiques élevées sont atteintes :





Cette possibilité de choix de configuration du produit de réduction est tout à fait indispensable, d'un point de vue pratique, puisqu'une réaction asymétrique n'a d'intérêt que si elle peut conduire au produit de configuration désirée.

On peut également voir que les isomères géométriques (S)-alkyl-AlaNOP 2a et (S)-alkyl-isoAlaNOP 3a-b, de même configuration absolue, conduisent à des alcools chiraux de configurations opposées pour les deux substrats envisagés, [11,12 et 16,17].

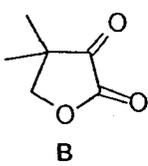
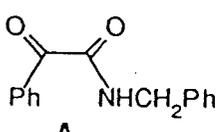
Ceci met en évidence l'importance de la position du carbone asymétrique sur le squelette carboné du ligand dans la détermination de la conformation préférentielle adoptée par le cycle de chélation du coordinat sur le rhodium. Cette conformation doit être différente lorsque la chiralité se situe au niveau du carbone en α de la fonction phosphinite ou en α de la fonction aminophosphine ; cette différence est probablement à l'origine de l'inversion de configuration des produits de la réaction.

2. 3. Influence de la nature du ligand X des complexes covalents "RhX(AMPP)"

Les études antérieures indiquent la supériorité des complexes covalents par rapport aux complexes ioniques lors de la réduction de cétones⁽²⁾. Pour notre part, nous avons cherché à connaître l'importance de la présence de l'halogène des complexes rhodiés covalents du type "Rh^N(AMPP)". Dans ce but, nous avons comparé les performances de divers complexes covalents de la (S)-Cy-ProNOP 1a (tableau 10). Ces derniers ont été décrits dans le chapitre II.

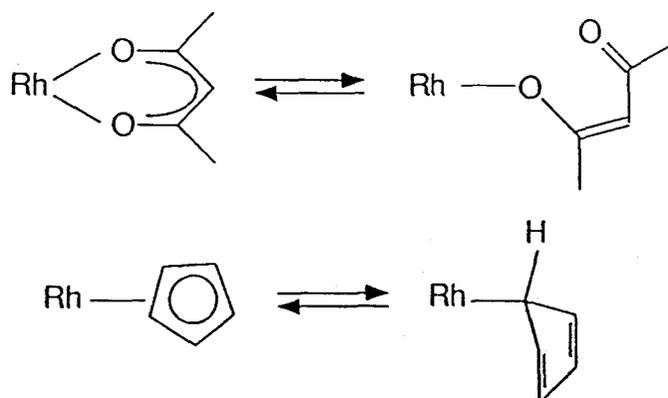
Ces résultats prouvent bien la supériorité des complexes covalents halogénés, [3,7], tant sur l'activité que sur l'énantiosélectivité de la réaction. Les différences de mode de coordination et d'encombrement stérique des ligands acac et cp, par rapport à un halogène, en sont certainement les causes.

Tableau 10. Hydrogénation des cétones A et B à l'aide de complexes covalents du type "RhX{(S)-Cy-ProNOP}"

Entrée	X	Substrat	NR° (mn ⁻¹)	t _{1/2} (mn)	Durée de la réaction(h)	ee%(conf.)
3	Cl	 B	4,2	27	12	47,0(R)
20	acac		1,2	120	14	33,5(R)
21	cp		1,0	-	46%/48h	-
22	cp ^{a)}		9,7	16	1,3	20,0(R)
7	Cl	 A	5,5	19	1,5	74,0(S)
23	acac		0,34	-	65%/48h	39,0(S)

a) T = 70°C.

Du point de vue de la vitesse de réaction, l'activité des complexes "RhX(AMPP)" doit, en partie, dépendre de la facilité avec laquelle un intermédiaire [RhXH₂(substrat)(AMPP)] peut être formé. Cette facilité doit aller dans le sens Cl > acac > cp puisque le coordina X doit alors intervenir en temps que ligand monocoordinant. Or, il s'avère qu'un équilibre intervient, dans le cas des ligands acac et cp, entre une forme chélatante et une forme monocoordinante :



L'équilibre de ces deux formes est plus facilement déplacé vers la droite dans le cas du ligand acac que pour le ligand cp, ce qui explique leur différence au niveau des vitesses de réaction.

L'influence de l'halogène sur les performances catalytiques suggère que celui-ci ne soit pas dissocié du rhodium durant tout le cycle catalytique.

Nous avons également voulu déterminer l'influence de la polarité de la liaison Rh-halogène sur les performances des systèmes "Rh(alkyl-AMPP)". Les résultats sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11. Hydrogénation des cétones **A** et **B** catalysée par des entités "Rh(halogène)(alkyl-AMPP)"

Entrée	Précurseur catalytique	Substrat	NR° (mn ⁻¹)	t _{1/2} (mn)	Durée de la réaction(h)	ee%(conf.)
7	0,5[Rh(COD)Cl] ₂ + 1(S)-ProNOP	A	5,5	19	1,5	74,0(S)
24	[Rh(COD){(S)-Cy-ProNOP}] ⁺ BF ₄ ⁻ +LiBr	A	5,5	18	1,5	69,0(S)
25	[Rh(COD){(S)-Cy-ProNOP}] ⁺ BF ₄ ⁻ +LiI	A	2,4	40	12	62,2(S)
3	0,5[Rh(COD)Cl] ₂ + 1(S)Cy-ProNOP	B	4,2	27	12	47,0(R)
26	[Rh(COD){(S)-Cy-ProNOP}] ⁺ BF ₄ ⁻ +LiBr	B	9,7	11	1,5	53,6(R)
27	[Rh(COD){(S)-Cy-ProNOP}] ⁺ BF ₄ ⁻ +LiI	B	12,5	10	1,3	60,3(R)
13	0,5[Rh(COD)Cl] ₂ + 1(S)-Cp-isoAlaNOP	B	22,9	4,3	2	89,0(S)
28	[Rh(COD){(S)-Cp-isoAlaNOP}] ⁺ BF ₄ ⁻ +LiI	B	34,6	5,5	0,5	92,4(S)

Dans le cas du substrat **A**⁽²⁾, il a été montré que la sélectivité diminue lorsque le chlore [3] est remplacé par un brome, [24], et un iode, [25]. Par contre, dans le cas de la cétopantoyllactone **B**, l'augmentation de la sélectivité et de l'activité évoluent dans le sens Cl<Br<I, [3,26,27].

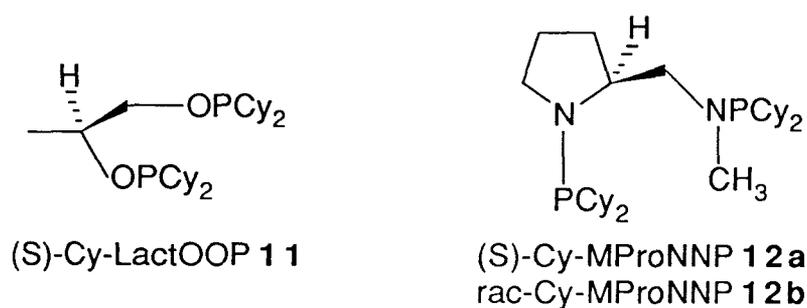
Il apparaît donc que la taille de l'halogène et la polarité de la liaison Rh-halogène ont des effets différents, selon le substrat étudié, au niveau de l'intermédiaire formé au cours de l'étape énantiosélective.

2. 4. Mise en évidence de l'intérêt des alkyl-AMPP pour la réduction de cétones prochirales

2. 4. 1. Importance des groupements phosphinite et aminophosphine

L'importance des groupements fonctionnels P-O et P-N des ligands alkyl-AMPP peut être mise en évidence par comparaison avec des ligands diphosphinites et diaminophosphines.

A cet effet, les ligands (S)-Cy-LactOOP **11** et Cy-MProNNP **12a-b**, déjà synthétisés au laboratoire^(2,129b), ont été utilisés dans la réaction de réduction de cétones, par comparaison avec les ligands (S)-Cy-ProNOP **1a**, (S)-Cy-isoAlaNOP **3a** et (S)-Cy-AlaNOP **2a**.



Notons que l'efficacité du ligand (S)-Cy-MProNNP **12a** n'est pas totalement établie, puisque sa pureté optique n'a pas été confirmée.

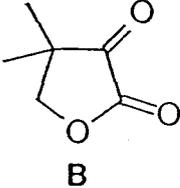
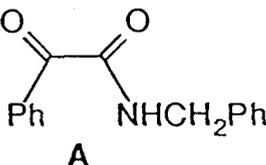
Le tableau 12 présente les résultats obtenus avec ces différents ligands.

Par rapport aux ligands alkyl-AMPP, un coordinat de type "PO-OP" conduit à un catalyseur très peu actif et très peu sélectif, [32]. Ceci prouve l'importance de la présence d'au moins une fonction aminophosphine pour obtenir de bonnes performances catalytiques.

Du point de vue de l'activité, les résultats vont dans le sens : rac-Cy-MProNNP > (S)-Cy-ProNOP > (S)-Cy-LactOOP. Ceci doit être relié à la basicité des ligands qui va dans le sens (PN-NP) > (PO-NP) > (PO-OP) puisque la rétrodonation du métal vers le phosphore est plus faible pour un groupement (P-N) que pour un groupement (P-O) (cf. chap. I).

Ces résultats sont en accord avec ce qui a déjà été noté dans la littérature (chap. I) : une augmentation de la basicité d'un ligand permet d'améliorer l'activité catalytique.

Tableau 12. Influence des fonctions P-O et P-N des ligands lors de la réduction des cétones **A** et **B** catalysée par les complexes $(1/2[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2 + 1 \text{ P}^*_2)$ générés *in situ*

Entrée	Ligand	Substrat	NR° (mn ⁻¹)	t _{1/2} (mn)	Durée de la réaction(h)	ee%(conf.)
3	(S)-Cy-ProNOP 1a	 B	4,2	27	12	47,0(R)
29	(S)-Cy-MProNNP 12a		-	90	8	52,0(S)
30	rac-Cy-ProNNP 12b		15,3	7	0,7	-
7	(S)-Cy-ProNOP 1a	 A	5,5	19	1,5	74,0(S)
31	rac-Cy-ProNNP 12b		14,6	7	1,0	-
17	(S)-Cy-isoAlaNOP 3a		7,0	15	1,5	75,1(R)
16	(S)-Cy-AlaNOP 2a		2,8	73	12	76,9(R)
32	(S)-Cy-LactOOP 11		0,2	-	48	1,4(R)

Il est difficile de donner une conclusion relative à la sélectivité du ligand (S)-Cy-MProNNP **12a** du fait de son impureté optique probable. Néanmoins, ce ligand permet de réduire la cétopantoyllactone **B** avec un excès énantiomérique comparable à celui obtenu avec la (S)-Cy-ProNOP **1a**, mais avec une configuration opposée, [3 et 29]. D'un point de vue pratique, ce ligand ne présente pas trop d'intérêt lors de la réduction de la cétopantoyllactone **B** puisque seul, l'énantiomère R de la pantoyllactone est utilisé pour la biosynthèse du coenzyme A. De plus, la synthèse de ce ligand nécessite 5 étapes à partir de l'acide glutamique^(129b), alors que les diverses ProNOP sont obtenues en deux étapes à partir de la proline.

2. 4. 2. Accessibilité à des niveaux de conversion élevés

A l'aide des ligands alkyl-AMPP, il est donc possible d'atteindre des niveaux de conversion très élevés. En durcissant les conditions opératoires, des puretés optiques équivalentes à celles obtenues à pression atmosphérique et à température ambiante sont atteintes, mais avec des rapports substrat/catalyseur nettement plus grands, notamment dans le cas de la réduction de la cétopantoyllactone **B** (tableau 13).

Tableau 13. Hydrogénation du substrat **B** catalysée par des complexes
 "Rh(halogène)(alkyl-AMPP)" avec des rapports S/Rh élevés^{a)}

Entrée	Ligand	S/Rh	T (°C)	P (bars)	Durée de la réaction(h)	ee%(conf.)
33	(S)-Cy-ProNOP 1a	1 000	20	60	18 ^{b)}	46,6(R)
34	(S)-Cy-ProNOP 1a	5 000	70	60	18 ^{b)}	48,1(R)
35	(S)-Cp-ProNOP 1b	5 000	70	60	2	76,0(R)
36	(S)-Cp-ProNOP 1b	10 000	70	60	4	77,0(R)
37	(S)-Cp-isoAlaNOP 3b	10 000	70	60	18 ^{b)}	87,0(S)
38	(S)-Cp-isoAlaNOP 3b	10 000 ^{c)}	70	60	3	89,2(S)

a) Réactions quantitatives vérifiées par CPG. b) La durée de la réaction étant supérieure à 6 heures, l'agitation sous pression de H₂ a été poursuivie toute une nuit. c) Complexe formé à partir de ([Rh(COD){(S)-Cp-isoAlaNOP}]⁺BF₄⁻ + LiI).

3. Réduction de cétones par des complexes "RhCl(R',R-AMPP)"

Les résultats expérimentaux obtenus lors de l'hydrogénation des cétones prochirales **A** et **B** avec les systèmes "Rh(alkyl-AMPP)" montrent que ces complexes sont au moins aussi performants que ceux présentés dans le chapitre I.

A ce niveau, il devient donc essentiel d'arriver à déterminer, de façon plus précise, les rôles respectifs des fonctions phosphinite et aminophosphine, sur le plan de l'activité des catalyseurs et de l'induction asymétrique.

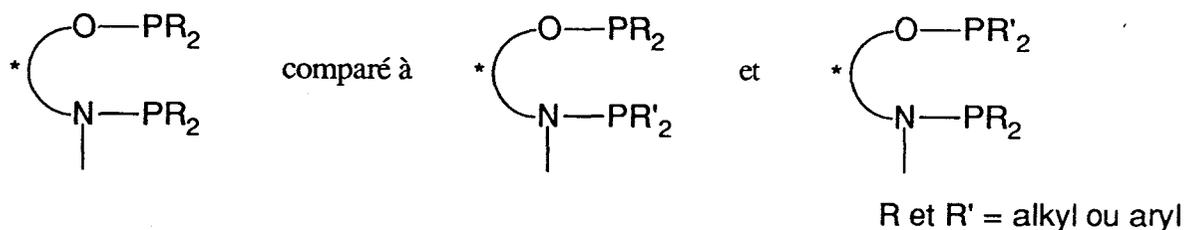
Les résultats présentés dans le paragraphe 2.4 (tableau 12) montrent déjà l'importance de la fonction aminophosphine au sein du complexe pour obtenir de bonnes performances.

Afin de pouvoir déterminer la contribution apportée par chacun des deux atomes de phosphore, il est important de pouvoir modifier les substituants de l'un de ces phosphores de telle sorte que ces changements n'affectent pas les caractéristiques de l'autre phosphore.

Les ligands R',R-AMPP, dont la synthèse est décrite dans le chapitre II, correspondent parfaitement à ce principe puisque chaque atome de phosphore peut être modifié individuellement.

Par conséquent, il devient possible de comparer un ligand AMPP possédant les mêmes substituants sur chaque phosphore avec deux autres ligands AMPP "mixtes" qui ont la même

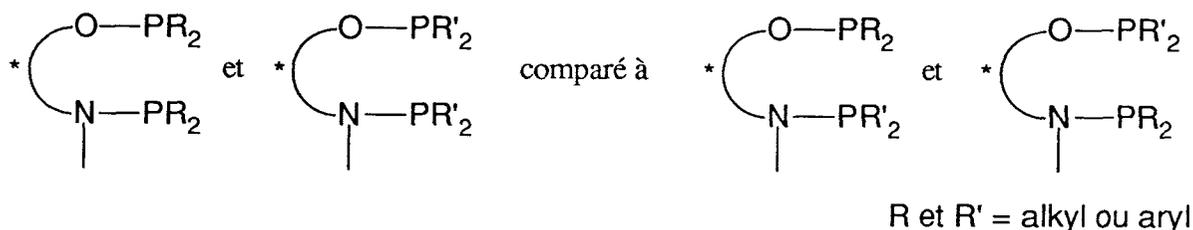
structure et qui diffèrent au niveau de la substitution d'un seul des deux atomes de phosphore :



3. 1. Performances des ligands R',R-AMPP

Les tableaux 14 à 27 présentent les performances obtenus lors de la réduction des substrats N-benzylbenzoylformamide **A** et cétopantoyllactone **B** à l'aide des complexes "RhCl(R',R-AMPP)".

Les résultats présentés dans chaque tableau permettent la comparaison entre deux ligands mixtes et leurs "homologues" non mixtes :



Remarque : dans le cadre de l'étude des ligands mixtes aryl,alkyl-AMPP ou alkyl,aryl-AMPP et à titre comparatif, les ligands (S)-ProNOP **1f**⁽¹²⁶⁾ et (S)-isoAlaNOP **3c** ont été testés lors de l'hydrogénation des cétones **A** et **B**.

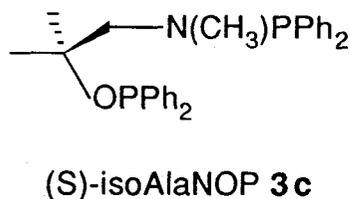
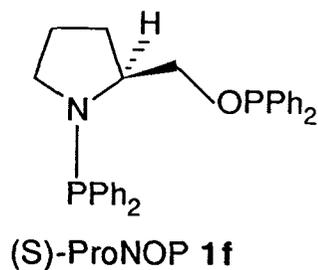
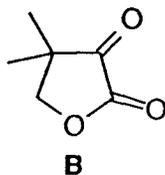


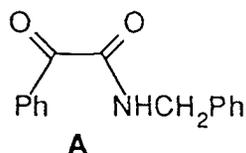
Tableau 14. Hydrogénation de



; R et R' = Cy ou Cp

Entrée	Ligand	R	R'	T (°C)	P (bar)	t _{1/2} (mn)	Durée de la réaction(h)	ee%(conf.)
3		Cy	Cy	20	1	27	12	47,0(R)
1		Cp	Cp	20	1	19	1,0	76,0(R)
39		Cy	Cp	20	1	10	1,0	81,0(R)
40		Cp	Cy	20	1	15	1,3	40,7(R)

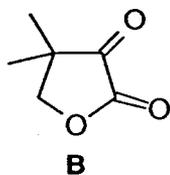
Tableau 15. Hydrogénation de



; R et R' = Cy ou Cp

Entrée	Ligand	R	R'	T (°C)	P (bar)	t _{1/2} (mn)	Durée de la réaction(h)	ee%(conf.)
7		Cy	Cy	20	1	19	1,5	74,0(S)
5		Cp	Cp	20	1	5	0,5	79,4(S)
41		Cy	Cp	20	1	9,5	1,3	76,8(S)
42		Cp	Cy	20	1	15,5	2,0	73,9(S)

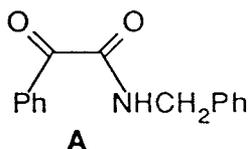
Tableau 16. Hydrogénation de



; R et R' = Cp ou iPr

Entrée	Ligand	R	R'	T (°C)	P (bar)	t _{1/2} (mn)	Durée de la réaction(h)	ee%(conf.)
1		Cp	Cp	20	1	19	1,0	76,0(R)
2		iPr	iPr	20	1	19	1,7	56,0(R)
43		Cp	iPr	20	1	9	2,0	45,6(R)
44		iPr	Cp	20	1	16	1,2	78,0(R)

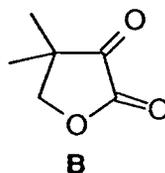
Tableau 17. Hydrogénation de



; R et R' = Cp ou iPr

Entrée	Ligand	R	R'	T (°C)	P (bar)	t _{1/2} (mn)	Durée de la réaction(h)	ee%(conf.)
5		Cp	Cp	20	1	5	0,5	79,4(S)
6		iPr	iPr	20	1	13,5	1,4	74,2(S)
45		Cp	iPr	20	1	10	1,2	55,4(S)
46		iPr	Cp	20	1	16	1,0	69,0(S)

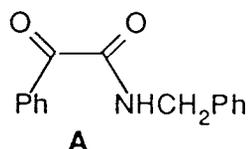
Tableau 18. Hydrogénation de



; R et R' = Ph ou Cy

Entrée	Ligand	R	R'	T (°C)	P (bar)	t _{1/2} (mn)	Durée de la réaction(h)	ee%(conf.)
47		Ph	Ph	50	50	-	18	60,0(R)
3		Cy	Cy	20	1	27	12	47,0(R)
48		Ph	Cy	50	50	-	2	38,5(R)
49		Cy	Ph	50	50	-	1,5	68,0(R)

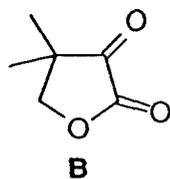
Tableau 19. Hydrogénation de



; R et R' = Ph ou Cy

Entrée	Ligand	R	R'	T (°C)	P (bar)	t _{1/2} (mn)	Durée de la réaction(h)	ee%(conf.)
50		Ph	Ph	50	50	-	18	49,0(S)
7		Cy	Cy	20	1	19	1,5	74,0(S)
51		Ph	Cy	20	1	210	18	63,7(S)
52		Cy	Ph	20	1	150	18	77,5(S)

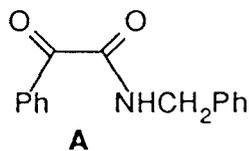
Tableau 20. Hydrogénation de



; R et R' = Ph ou Cp

Entrée	Ligand	R	R'	T (°C)	P (bar)	t _{1/2} (mn)	Durée de la réaction(h)	ee%(conf.)
47		Ph	Ph	50	50	-	18	60,0(R)
1		Cp	Cp	20	1	19	1,0	76,0(R)
53		Ph	Cp	20	1	20	1,0	74,6(R)
54		Cp	Ph	20	1	-	48	85,0(R)

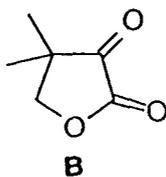
Tableau 21. Hydrogénation de



; R et R' = Ph ou Cp

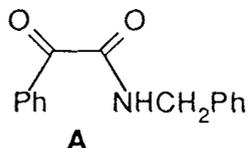
Entrée	Ligand	R	R'	T (°C)	P (bar)	t _{1/2} (mn)	Durée de la réaction(h)	ee%(conf.)
50		Ph	Ph	50	50	-	18	49,0(S)
5		Cp	Cp	20	1	5	0,5	79,4(S)
55		Ph	Cp	20	1	-	18	74,1(S)
56		Cp	Ph	20	1	-	18	81,7(S)

Tableau 22. Hydrogénation de

; R et R' = Ph ou *i*Pr

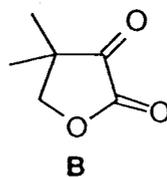
Entrée	Ligand	R	R'	T (°C)	P (bar)	t _{1/2} (mn)	Durée de la réaction(h)	ee%(conf.)
47		Ph	Ph	50	50	-	18	60,0(R)
2		<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	20	1	19	1,7	56,0(R)
57		Ph	<i>i</i> Pr	20	1	23	2,5	52,1(R)
58		<i>i</i> Pr	Ph	50	50	-	1,0	78,3(R)

Tableau 23. Hydrogénation de

; R et R' = Ph ou *i*Pr

Entrée	Ligand	R	R'	T (°C)	P (bar)	t _{1/2} (mn)	Durée de la réaction(h)	ee%(conf.)
50		Ph	Ph	50	50	-	18	49,0(S)
6		<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	20	1	13,5	1,4	74,2(S)
59		Ph	<i>i</i> Pr	20	1	33	3	72,2(S)
60		<i>i</i> Pr	Ph	20	1	150	12	64,8(S)

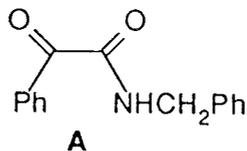
Tableau 24. Hydrogénation de



; R et R' = Cy ou Cp

Entrée	Ligand	R	R'	T (°C)	P (bar)	t _{1/2} (mn)	Durée de la réaction(h)	ee%(conf.)
12		Cy	Cy	20	1	13,5	1,3	80,0(S)
13		Cp	Cp	20	1	7,5	2,0	89,0(S)
61		Cy	Cp	20	1	7	0,5	89,0(S)
62		Cp	Cy	20	1	12,0	1,3	78,0(S)

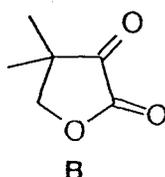
Tableau 25. Hydrogénation de



; R et R' = Cy ou Cp

Entrée	Ligand	R	R'	T (°C)	P (bar)	t _{1/2} (mn)	Durée de la réaction(h)	ee%(conf.)
17		Cy	Cy	20	1	15	1,5	75,1(R)
18		Cp	Cp	20	1	4	0,5	70,5(R)
63		Cy	Cp	20	1	6,5	0,5	76,5(R)
64		Cp	Cy	20	1	15	2,3	72,2(R)

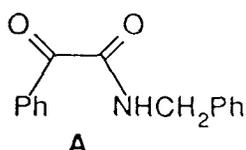
Tableau 26. Hydrogénation de



; R et R' = Ph ou Cp

Entrée	Ligand	R	R'	T (°C)	P (bar)	t _{1/2} (mn)	Durée de la réaction(h)	ee%(conf.)
65		Ph	Ph	50	50	-	18	11,0(R)
13		Cp	Cp	20	1	7,5	2	89,0(S)
66		Cp	Ph	20	1	-	18	81,0(R)

Tableau 27. Hydrogénation de



; R et R' = Ph ou Cp

Entrée	Ligand	R	R'	T (°C)	P (bar)	t _{1/2} (mn)	Durée de la réaction(h)	ee%(conf.)
67		Ph	Ph	50	50	-	18	3,3(R)
18		Cp	Cp	20	1	4	0,5	70,5(R)
68		Cp	Ph	20	1	-	18	87,5(S)

D'un premier examen des tableaux 14 à 27, différents points sont mis en évidence :

- les ligands dont les deux atomes de phosphore sont substitués par des groupements alkyle sont plus actifs que les ligands ayant au moins un phosphore substitué par des groupements aryle. Autrement dit, le remplacement des substituants aryle d'un seul phosphore d'un ligand aryl-AMPP par des groupements alkyle suffit à améliorer considérablement l'activité du catalyseur. Cette première remarque confirme l'importance de la basicité des ligands sur l'activation de la réaction d'hydrogénation de cétones prochirales ;

- généralement, les ligands R',R-AMPP ou R,R-AMPP (R et R' = alkyl ou aryl) les plus actifs sont aussi les plus sélectifs ;

- il existe au moins un ligand mixte R',R-AMPP qui conduit à des résultats proches de ceux du ligand non mixte R,R-AMPP (ou R',R'-AMPP) donnant les meilleures performances.

Dans la mesure où la modification des substituants d'un seul atome de phosphore d'un ligand peut entraîner de grands changements au niveau de l'activité ou de l'énantiosélectivité d'un catalyseur, nous sommes amenés à penser que l'activité et la sélectivité d'un complexe ne sont contrôlées que par un seul groupement phosphoré du coordinat AMPP.

Rappelons à cet effet, que Achiwa a mis en évidence un concept du "contrôle respectif" de la sélectivité et de l'activité des complexes^(90,94,96) par chacun des deux phosphores de ligands mixtes issus de la BPPM ou de la DIOP (chap. I).

Il nous faut donc déterminer si ce concept peut également être appliqué aux ligands AMPP.

3. 2. Contribution du groupement aminophosphine au contrôle de l'activité ou de la sélectivité d'un complexe "RhCl(AMPP)"

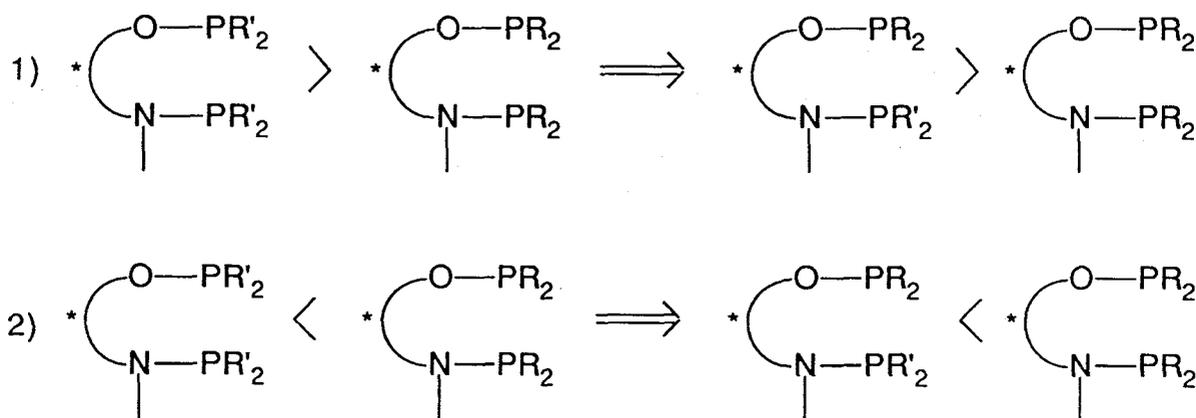
La recherche de l'influence du groupement aminophosphine des ligands AMPP sur les performances des catalyseurs "RhCl(AMPP)" se justifie dans la mesure où les résultats présentés dans le tableau 12 montrent déjà l'action prépondérante d'un groupement (P-N) par rapport à un groupement (P-O).

Rappelons, en effet, qu'il est possible de voir dans ce tableau que le remplacement d'un atome d'oxygène du ligand Cy-LactOOP 11, [32] par un groupement N(CH₃), conduisant soit à la Cy-AlaNOP 2a, [16], soit à la Cy-isoAlaNOP 3a, [17], permet un gain considérable de l'activité catalytique (et une amélioration de la pureté optique du produit de la réduction).

D'autre part, une amélioration de la vitesse de la réaction est observée lors du remplacement de l'oxygène de la Cy-ProNOP 1a par un groupe aminé conduisant à la Cy-MProNNP 12b, [30,31].

Ainsi, il doit être possible de déterminer la contribution du groupe (P-N) des AMPP, au niveau de la sélectivité ou de l'activité des complexes, par comparaison des résultats obtenus avec les différents ligands au sein de chacun des tableaux 14 à 27.

Le contrôle de l'un des deux facteurs cités ci-dessus pourra être attribué à la fonction (P-N) si l'une des deux propositions schématisées ci-dessous est vérifiée :



Les signes > et < correspondent respectivement à une supériorité ou une infériorité d'un point de vue sélectivité ou activité, selon le facteur étudié.

3. 2. 1. Contrôle de l'activité par le groupement (P-N)

Quel que soit le tableau analysé, l'activité catalytique obtenue en présence du ligand mixte comportant les mêmes substituants sur le groupe (P-N) que le ligand non mixte qui conduit au catalyseur le plus performant, est nettement plus importante que celle du complexe possédant le ligand non mixte le moins actif (proposition 1).

Réciproquement, le ligand mixte substitué au niveau du (P-N) par les mêmes groupements que le ligand non mixte donnant la moins bonne activité catalytique conduit à des performances inférieures à celles obtenues avec le ligand non mixte dont l'activité est la plus grande (proposition 2).

Ainsi, dans chaque tableau, la comparaison des deux ligands mixtes avec les ligands non mixtes ayant la même fonction aminophosphine (N-PR'₂) permet de répondre à l'une des propositions (1 ou 2) décrites ci-dessus.

Une telle comparaison basée sur l'observation des groupes (P-O) ne permet pas d'atteindre une telle cohérence.

Ces résultats mettent en évidence la prépondérance du groupe aminophosphine dans le contrôle de l'activité catalytique.

De plus, la grande différence d'activité entre les ligands AMPP (mixtes ou non) possédant ou non des groupements aryle sur la fonction (P-N) peut être expliquée à partir de l'hypothèse émise par Achiwa⁽¹⁰⁴⁾. Il considère que le facteur déterminant la vitesse de la réaction est d'ordre électronique : plus le groupement phosphoré contrôlant l'activité du catalyseur est électroniquement riche, meilleure est la vitesse d'hydrogénation de cétones.

3. 2. 2. Contrôle de la sélectivité par le groupement (P-N)

Selon le même principe, il est possible de voir si la fonction aminophosphine contrôle également l'énantiosélectivité de la réaction.

En ce qui concerne les ligands mixtes totalement alkylés, la comparaison avec leurs "homologues" alkyl-AMPP (tableaux 14-17, 24, 25) permet systématiquement de répondre aux propositions 1 ou 2, démontrant ainsi le contrôle du facteur sélectivité par le groupe (P-N).

Une seule exception apparaît lors de l'hydrogénation du substrat PhCOCONHCH₂Ph A : le ligand (S)-Cp,Cy-isoAlaNOP **9b** conduit à un meilleur excès énantiomérique, [63], que le ligand (S)-Cy-isoAlaNOP **3a**, [17].

Or, si l'on considère que l'activité et la sélectivité des complexes sont étroitement liées (ce que

nous avons suggéré précédemment), il semble normal que le ligand (S)-Cp,Cy-isoAlaNOP **9b** qui conduit à un système très actif, [63], soit aussi très sélectif.

A ce moment, l'anomalie se trouve au niveau de la sélectivité du complexe de la (S)-Cp-isoAlaNOP **3b** qui est étonnamment faible compte tenu de sa grande activité, [18], et compte tenu du fait que, globalement, les ligands ayant des substituants cyclopentyle sur le groupe (P-N) conduisent à des systèmes hautement sélectifs.

En ce qui concerne les ligands mixtes alkyl,aryl-AMPP, les propositions 1 ou 2 sont toujours vérifiées, [48,51,53,55,57,59].

Par contre, si les performances obtenues avec les ligands aryl,alkyl-AMPP ne répondent pas dans l'ensemble à ces propositions, [49,52,54,56,58,60,66,68], elles restent néanmoins très homogènes entre elles ; ces ligands conduisent toujours à des sélectivités nettement supérieures à celles atteintes avec les complexes "Rh(aryl-AMPP)" et parfois à celles des complexes "Rh(alkyl-AMPP)" correspondants [41,52,54,56,58,68].

Pour expliquer ces résultats, il est nécessaire de tenir compte de la modification du facteur électronique apportée par la présence de substituants phényle sur la fonction aminophosphine, par rapport à des substituants alkyle.

Effectivement, si l'on considère que l'activité et la sélectivité d'un catalyseur sont contrôlées par le même groupement phosphoré (P-N), la faible sélectivité des complexes de la (S)-ProNOP **1f** ou de la (S)-isoAlaNOP **3c** peut être reliée à leur activité très médiocre (conséquence de leur faible basicité).

Par contre, dans le cas des ligands aryl,alkyl-AMPP, la présence de substituants plus basiques sur le phosphore ne contrôlant pas la réaction (groupe (P-O)) permet une amélioration modérée de l'activité catalytique probablement par augmentation de la densité électronique globale du métal.

Dès lors, le contrôle de la sélectivité par le groupement aminophosphine n'est plus affecté par une activité catalytique très faible et ne doit dépendre que des effets stériques apportés par les groupements aryle de cette fonction.

Des exemples marquant le contrôle de la sélectivité par le groupe (P-N) sont présentés dans les tableaux 26 et 27 : le remplacement des groupes cyclopentyle de la fonction aminophosphine du ligand (S)-Cp-isoAlaNOP **3b** par des groupements phényle permet d'obtenir un complexe qui conduit majoritairement à des produits de configuration inverse, [13,66] et [18,68].

Ces deux complexes permettant d'obtenir des excès énantiomériques élevés, l'inversion de configuration peut alors être attribuée à une différence de conformation qu'adoptent préférentiellement ces deux ligands par chélation sur le rhodium ; cette différence serait la conséquence d'une substitution différente du groupement aminophosphine.

Par contre, la sélectivité quasi nulle obtenue dans le cas du ligand (S)-isoAlaNOP **3c** peut être attribuée à l'impossibilité pour le cycle de chélation de ce ligand d'adopter une conformation

préférentielle unique au niveau de la première étape irréversible.

Un tel changement de configuration a également été remarqué par Achiwa⁽⁹⁰⁾ lors de la réduction de la cétopantoyllactone lorsque des ligands dérivés de l'hydroxyproline sont utilisés.

De l'ensemble des indications apportées par l'étude comparative entre les ligands AMPP mixtes ou non, il apparaît que la fonction aminophosphine détermine à la fois le contrôle de l'activité et de la sélectivité des complexes "Rh(AMPP)".

Cette constatation est en contradiction avec l'hypothèse du "contrôle respectif" décrite par Achiwa dans le cas des ligands dérivés de la DIOP ou de la BPPM, lors de l'hydrogénation de cétones prochirales^(90,96).

4. Influence de la température sur les systèmes catalytiques "RhCl(AMPP)"

4. 1. Performances des catalyseurs "RhCl(AMPP)" en fonction de la température

Les études antérieures réalisées par N.Kokel⁽²⁾ sur le complexe $[\text{RhCl}\{(S)\text{-Cy-ProNOP}\}]_2$ ont montré qu'une augmentation de la température permettait d'activer considérablement la réaction.

Du point de vue de la sélectivité, des effets inverses ont été observés selon le substrat hydrogéné. Dans le cas de la N-benzylbenzoylformamide **A**, une augmentation de la température (de 0 à 70°C) entraîne une diminution de la sélectivité. Celle-ci a été interprétée comme le résultat d'une augmentation de la mobilité conformationnelle de ce substrat, par rotation autour des liaisons σ au niveau de l'étape énantiosélective⁽²⁾.

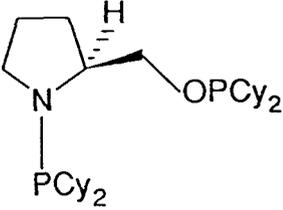
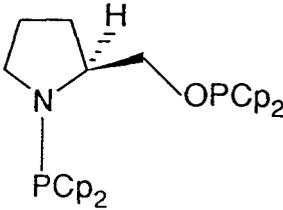
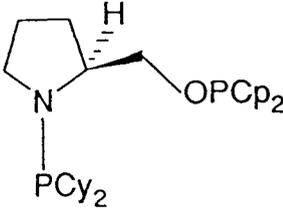
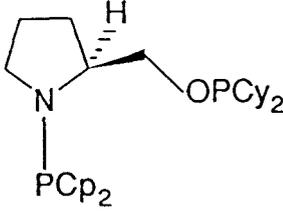
Un tel phénomène n'intervient pas dans le cas de la cétopantoyllactone **B** qui a une structure rigide. Cependant, une augmentation de la sélectivité avec la température a été observée pour ce substrat.

Nous avons donc voulu déterminer, de manière plus précise, dans quelle mesure une augmentation de la température pouvait jouer sur la sélectivité et l'activité catalytique des complexes "RhCl(AMPP)" lors de la réduction de la cétopantoyllactone **B**.

A cet effet, une étude de l'hydrogénation de ce substrat en fonction de la température a été menée avec plusieurs ligands AMPP.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 28.

Tableau 28. Effet de la température sur l'hydrogénation de la cétopantoyllactone **B** catalysée par des complexes (1/2 [Rh(COD)Cl]₂ + 1 AMPP) générés *in situ*

Entrée	Ligand	T (°C)	NR° (mn ⁻¹)	t _{1/2} (mn)	ee%(conf.)
3 69 70		20 45 70	4,2 8,2 13,9	27 13 8	47,0(R) 51,0(R) 53,0(R)
1 71 72		20 50 70	4,3 34 43	19 3,3 2	75,6(R) 76,8(R) 76,6(R)
40 73 74		20 50 70	6,2 16,6 25	15 7,3 4,3	40,7(R) 45,3(R) 54,0(R)
39 75 76		20 50 70	2,8 30,5 37,5	10 3 2,3	81,0(R) 79,9(R) 80,0(R)

Il apparaît que les effets de la température sur l'activité et la sélectivité de la réaction sont différents selon le complexe utilisé.

En effet, les ee obtenus lors de la réduction de la cétopantoyllactone **B** avec les complexes de la (S)-Cp-ProNOP **1b** et de la (S)-Cp,Cy-ProNOP **8c** ne sont pas modifiés par une variation de la température. Par contre, une augmentation de la température provoque une amélioration de la sélectivité lorsque la réaction est catalysée par les complexes de la (S)-Cy-ProNOP **1a** ou de la (S)-Cy,Cp-ProNOP **8d**.

D'autre part, pour les espèces catalytiques dont la sélectivité n'est pas modifiée par la température, [1,39,71,72,75,76], l'activation de la réaction est très importante lorsque l'on augmente la température. Cette activation est nettement plus modérée lorsque l'énantiosélectivité de la réaction de réduction augmente avec une température croissante.

4. 2. Influence de la température sur les précurseurs catalytiques

Afin de trouver une explication à ces résultats, nous avons été amenés à étudier le comportement des précurseurs catalytiques, par analyse de RMN du ^{31}P , en fonction de la température. Une telle étude effectuée par N.Kokel⁽²⁾ sur le complexe $[\text{RhCl}\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}]_2$ a mis en évidence un phénomène dynamique vers 310 K. Ce phénomène a été attribué à une mobilité conformationnelle du cycle de chélation de la (S)-Cy-ProNOP **1a** coordonnée sur le rhodium.

Les spectres de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ des quatre complexes utilisés lors de l'hydrogénation de la cétopantoyllactone **B** ont été effectués tous les 20°C, de 223 à 343 K.

Quelle que soit l'entité utilisée, la même allure générale est observée, indiquant un phénomène dynamique :

- élargissement des pics vers la température de coalescence ;
- diminution de l'intensité des pics ;
- diminution du rapport signal/bruit vers la température de coalescence.

Connaissant les proportions approximatives des deux espèces en équilibre en dessous de la température de coalescence T_c , le rapport des populations n_a/n_b permet de déterminer la différence d'énergie libre conformationnelle entre ces deux espèces :

$$n_a/n_b = \exp(-\Delta E/RT)$$

Les valeurs de $|\Delta E|$, pour les différents complexes, sont indiquées dans le tableau 29.

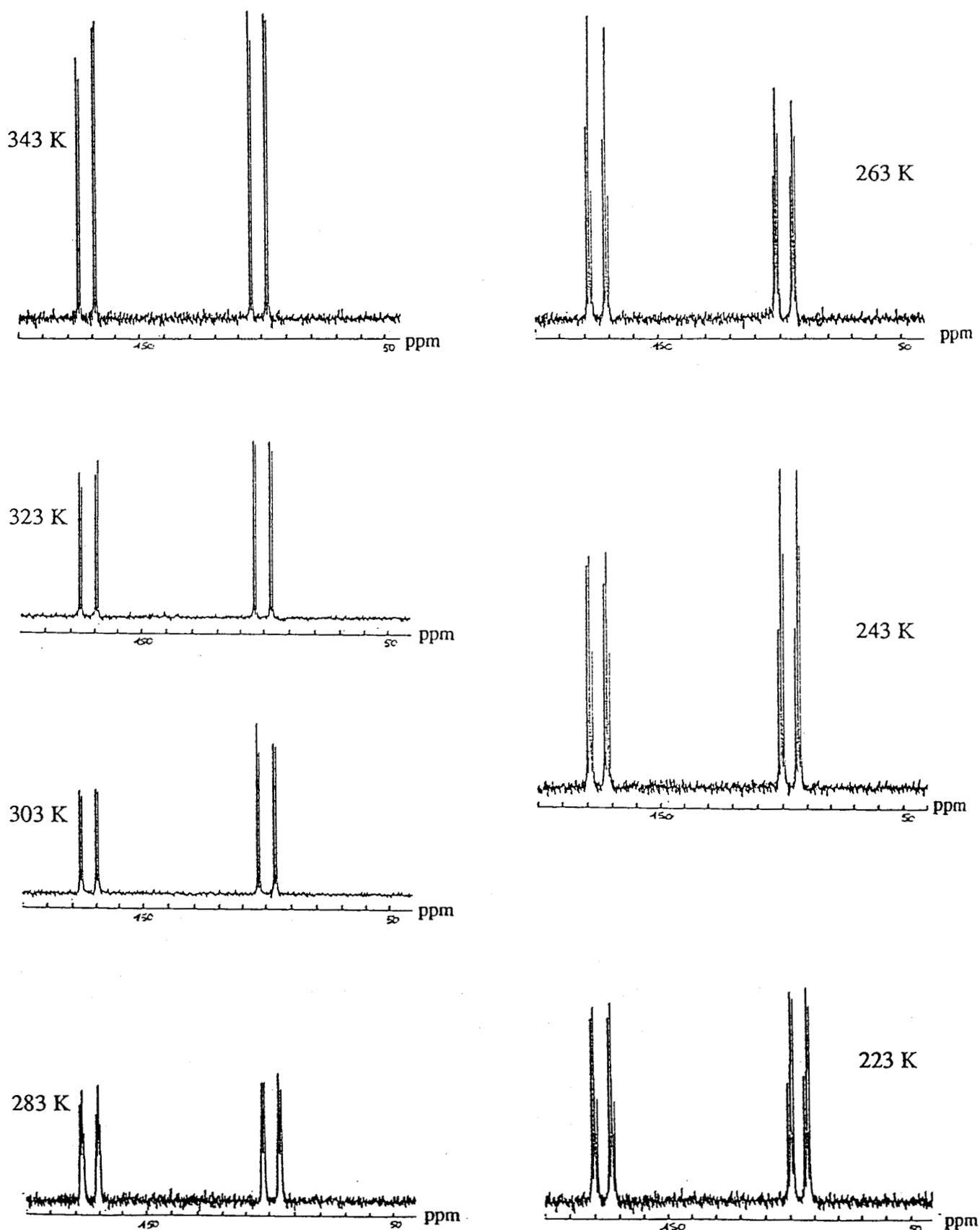
La faible valeur de ΔE entre les deux espèces exclut la possibilité d'inversion chaise-chaise ou chaise-bateau des groupes cyclohexyle.

Tableau 29. ΔE liées aux phénomènes dynamiques des complexes $[\text{RhCl}(\text{AMPP})]_2$ en solution dans le toluène

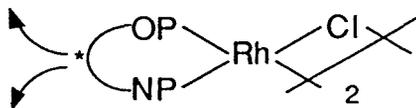
Complexe	T_c (K)	n_a/n_b	$ \Delta E $ à 263 K (kcal/mol)
$[\text{RhCl}\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}]_2$	320	1,8	0,31
$[\text{RhCl}\{(\text{S})\text{-Cp-ProNOP}\}]_2$	290	1,5	0,21
$[\text{RhCl}\{(\text{S})\text{-Cp,Cy-ProNOP}\}]_2$	300	1,7	0,28
$[\text{RhCl}\{(\text{S})\text{-Cy,Cp-ProNOP}\}]_2$	315	1,4	0,18

A titre d'exemple, les spectres obtenus lors de l'étude du complexe de la (S)-Cp-ProNOP **1b** sont présentés dans la figure 11.

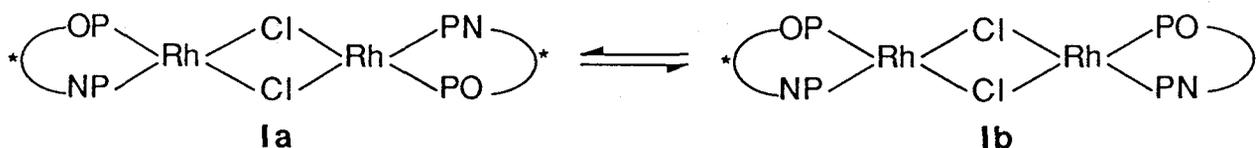
Figure 11. Spectres de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ du complexe $[\text{RhCl}\{(\text{S})\text{-Cp-ProNOP}\}]_2$ dans le toluène- d_8 en fonction de la température



Bien que ce phénomène dynamique ait été attribué à un mouvement global du métallocycle⁽²⁾:

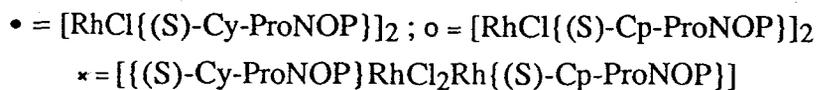
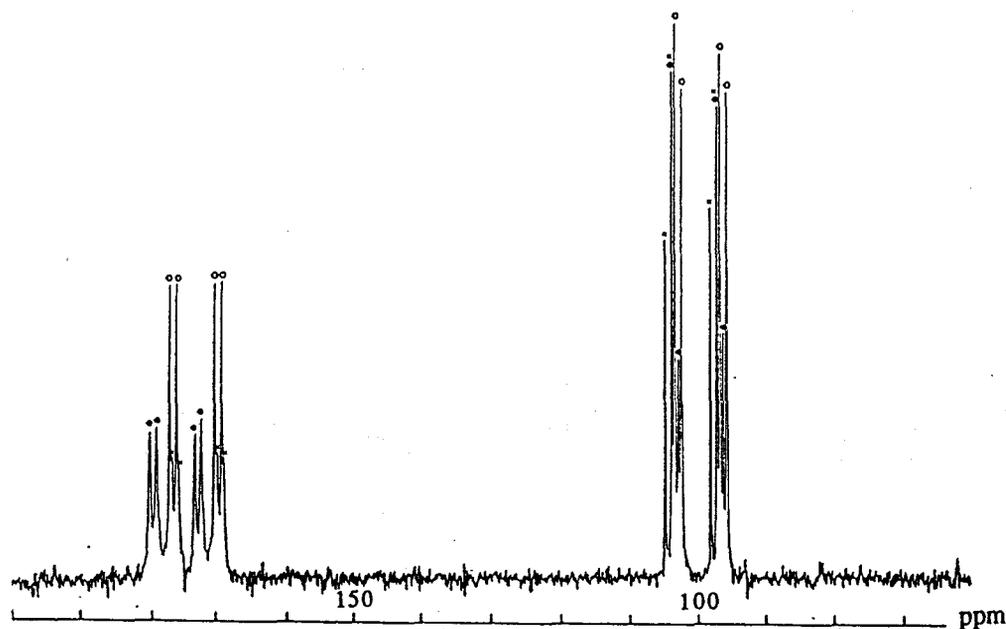


la possibilité d'un équilibre entre deux dimères **Ia** et **Ib** peut également être envisagée :



Or, l'analyse de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ du mélange des complexes $[\text{RhCl}\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}]_2$ et $[\text{RhCl}\{(\text{S})\text{-Cp-ProNOP}\}]_2$ fait apparaître une troisième espèce, en plus de ces deux complexes, qui doit correspondre au complexe $\{[(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}]\text{RhCl}_2\text{Rh}\{(\text{S})\text{-Cp-ProNOP}\}\}$ (figure 12).

Figure 12. Spectre de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ du mélange des complexes $[\text{RhCl}\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}]_2$ et $[\text{RhCl}\{(\text{S})\text{-Cp-ProNOP}\}]_2$ dans le toluène- d_8 à 306 K

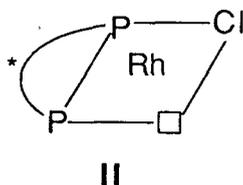


De plus, les températures de coalescence des quatre complexes analysés présentent toutes une différence d'environ 10°C entre les études faites dans le toluène et le THF. Or un changement conformationnel du métallocycle ne doit pas dépendre du solvant.

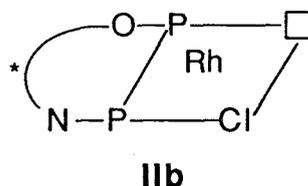
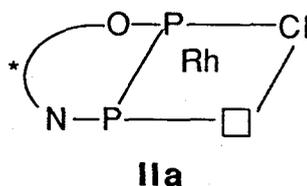
Enfin, les complexes $[\text{Rh}(\text{acac})\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}]$, $[\text{Rh}(\text{cp})\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}]$, $[\text{Rh}\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}(\text{COD})]^+$ et $[\text{Rh}\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}(\text{MeOH})_2]^+$, qui ne peuvent exister que sous forme monomérique, ne présentent pas de tels phénomènes dans la même zone de température. Or un équilibre lié à une modification conformationnelle du cycle de chélation devrait, a priori, être également possible pour ces espèces.

Il semblerait donc que le phénomène observé en fonction de la température corresponde à un équilibre entre deux complexes dimériques diastéréoisomères ; cet équilibre serait suffisamment rapide à haute température pour qu'un seul signal moyen soit observé, à l'échelle de temps de la RMN.

L'équilibre existant entre les deux dimères **Ia** et **Ib** nécessite, d'autre part, le passage par une forme intermédiaire monomérique et donc une rupture des formes dimériques ; celle-ci doit se faire au niveau des liaisons Rh-Cl puisque le spectre de masse du complexe de la (S)-Cy-ProNOP **Ia** met en évidence le fragment " $\text{RhCl}\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}$ " (figure 10). Cette espèce monomérique n'est pas suffisamment stable pour être observée en RMN. On peut, néanmoins, penser que celle-ci correspond à l'espèce active **II** qui est à l'origine du mécanisme catalytique :



Si l'on considère que cette rupture se produit préférentiellement en trans par rapport à la fonction phosphinite (car la plus π -acide), l'espèce dimérique **Ia** conduit, par dissociation, à deux monomères identiques **IIa**, alors que l'espèce **Ib** fournit deux espèces monomères **IIa** et **IIb** :

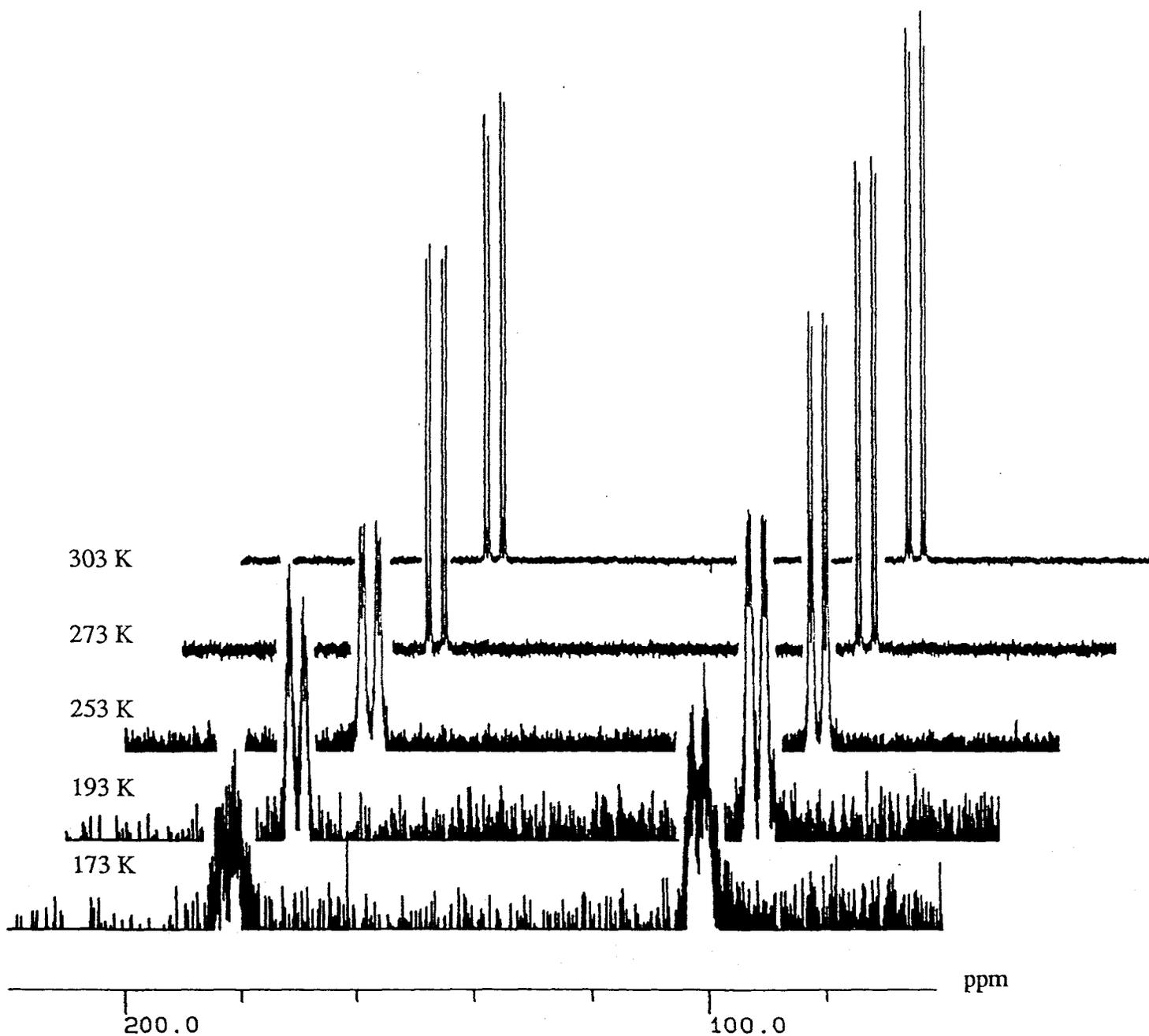


Bien que le phénomène dynamique observé par RMN du ^{31}P soit attribué à un équilibre entre deux dimères, ceci ne doit pas exclure la possibilité d'un phénomène lié à la souplesse conformationnelle des cycles de chélation.

En effet, dans le cas des complexes $[\text{Rh}(\text{acac})\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}]$ et $[\text{Rh}(\text{cp})\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}]$, un autre phénomène dynamique apparaît mais à une température beaucoup plus basse ($220\text{ K} < T_c < 190\text{ K}$). Un exemple de ce phénomène est présenté dans la figure 13. Il pourrait alors

s'agir d'un équilibre conformationnel du métallocycle (ceci n'a pas été observé pour les espèces dimériques car les études de RMN ont été effectuées à des températures supérieures à 220 K).

Figure 13. Spectre de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ du complexes $[\text{Rh}(\text{acac})\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}]$ en solution dans le THF en fonction de la température



Ce type d'équilibre a été observé par Brown⁽¹³⁰⁾ dans le cas du complexe $[\text{Rh}(\text{DIOP})(\text{COD})]^+$. Il est attribué à un équilibre entre les conformations chaise et bateau du cycle de chélation de la DIOP dans un rapport 4/1 à 190 K ($T_c \approx 210$ K).

Bakos et coll⁽¹³⁹⁾ ont également noté un équilibre rapide (à l'échelle de temps de la RMN) chaise - chaise-croisée dans le cas du complexe $[\text{RhCl}\{(\text{S,S})\text{-BDPP}\}(\text{NBD})]$ lorsque celui-ci a une structure plan-carré ((S,S)-BDPP = (2S,4S)-2,4bis(diphénylphosphino)pentane).

4. 3. Relation entre le phénomène dynamique observé et les performances catalytiques

D'après les résultats présentés dans le tableau 28, il apparaît que les systèmes catalytiques dont la sélectivité est modifiée par une augmentation de la température correspondent aux cas où les précurseurs catalytiques présentent, par analyse de RMN du ^{31}P , un équilibre entre deux espèces dont la température de coalescence est supérieure à 310 K.

Nous avons vu dans le paragraphe précédant que l'équilibre entre deux dimères nécessite le passage par les espèces monomères **Ia** et **Ib**. Or l'étape du cycle catalytique qui suit la formation de l'espèce active est nécessairement plus favorisée par la présence de l'une ou l'autre des deux espèces monomériques **Ia** ou **Ib**.

Si la quantité de l'espèce active préférentielle, en solution, est suffisamment importante, une augmentation de la température n'aura comme seule conséquence qu'une accumulation de rhodium catalytiquement actif, et donc un accroissement de la vitesse de réaction. L'autre espèce ne réagira pas et se recombinera sous une forme dimérique.

Par contre, si la quantité globale d'espèce active est faible, les deux entités monomériques interviendront dans le cycle catalytique. Ainsi, au niveau de l'étape énantiodéterminante, ces deux espèces doivent pouvoir conduire à des intermédiaires différents. Il est alors possible d'envisager que le transfert de la chiralité se fasse différemment selon l'intermédiaire formé. Ceci doit être le cas pour les précurseurs catalytiques dont l'équilibre entre les deux espèces dimériques est lent, c'est à dire lorsque la température de coalescence est élevée.

Dans ce cas, l'augmentation de la quantité des espèces actives en solution, par une augmentation de la température, permet d'accroître la concentration de l'espèce favorable à la poursuite du processus catalytique. Ceci évite alors que l'autre espèce active puisse intervenir dans le cycle catalytique et provoquer une induction asymétrique différente au niveau de l'étape énantiosélective.

5. Mécanisme catalytique

Sur la base du mécanisme proposé par Ojima⁽⁶⁵⁾ et des études effectuées par Achiwa à l'aide des coordinats DIOP et BPPM, ainsi que de leurs analogues alkylés (chap. I), nous avons voulu faire une approche du mécanisme réactionnel et comprendre l'origine favorable d'une basicité accrue du ligand diphosphoré sur l'activité catalytique.

Malgré les activités et les sélectivités importantes obtenues à l'aide des ligands alkyl-AMPP, il n'a pas été possible d'isoler d'intermédiaires catalytiques.

Aucune modification du spectre de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ d'un complexe $[\text{RhCl}(\text{AMPP})_2]$ n'a pu être observée quelles que soient les conditions envisagées : addition sur le complexe d'un substrat (cétone) et/ou d'hydrogène à différentes températures.

Il apparaît donc, d'une part, que l'entité active générée par dissociation du précurseur catalytique se recombine rapidement sous sa forme dimérique stable $[\text{RhCl}(\text{AMPP})_2]$ et, d'autre part, que les intermédiaires réactionnels sont présents à un taux bien trop faible pour qu'ils puissent être détectés par spectroscopie.

Enfin, compte tenu du processus dissociatif générant l'espèce active, il est possible qu'une partie, seulement, de la totalité du précurseur de départ soit impliquée dans le cycle catalytique à un instant donné. Celle-ci doit, de plus, être de géométrie telle que l'activation de la réaction globale soit favorable.

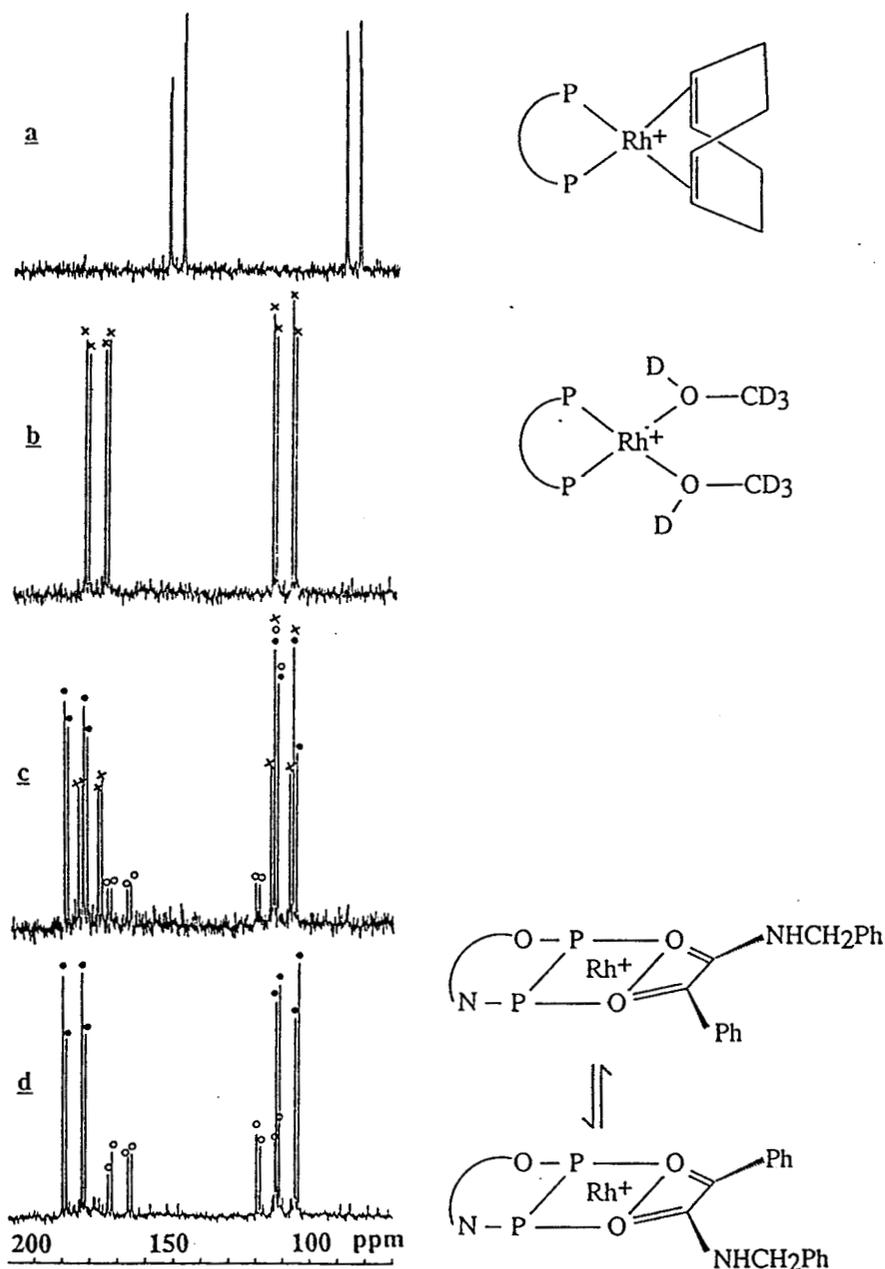
Il est cependant possible d'envisager les étapes élémentaires du cycle catalytique en se basant sur les résultats expérimentaux obtenus, décrits précédemment, et notamment sur les effets apportés par la modification du groupement aminophosphine (P-N).

5. 1. Etapes élémentaires du cycle catalytique

5.1.1. Coordination de la cétone

Le mode de coordination d'une cétone sur un complexe peut être déduit des observations des spectres de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de complexes cationiques " $\text{Rh}^+\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}$ ", puisque des adduits du type $[\text{Rh}\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}(\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph})]^+$ ont pu être observés (figure 14).

En solution dans le méthanol, le précurseur $[\text{Rh}(\text{COD})\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}]^+\text{BF}_4^-$ (a) est hydrogéné pour conduire, après que la solution soit placée sous atmosphère d'azote, à l'espèce solvatée (b). Trois équivalents de $\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph}$ sont ensuite ajoutés à 243 K et le mélange est analysé en élévation de température.

Figure 14. Analyses de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de complexes " $\text{Rh}^+\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}$ " dans le méthanol

A 243 K, aucune association n'apparaît. A 273 K, deux adduits sont présents en plus de l'espèce solvatée (c). A 306 K, des signaux larges sont observés, caractéristiques d'un équilibre dynamique rapide. Un nouveau refroidissement à 243 K permet de voir que les signaux relatifs à l'espèce solvatée ont disparu alors que ceux qui caractérisent les deux adduits persistent (d).

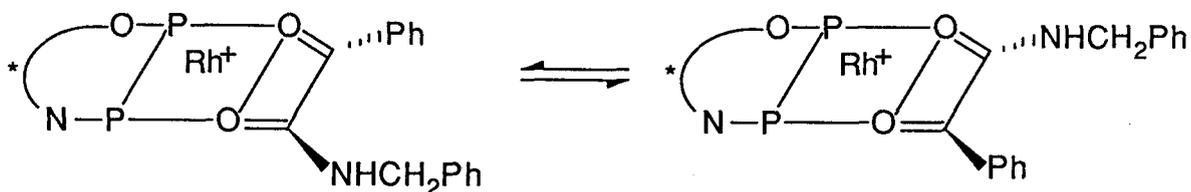
Les paramètres de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de ces deux adduits sont très différents de ceux de l'espèce $[\text{Rh}\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}](\text{COD})^+\text{BF}_4^-$ (a). Dans ce cas, la présence du COD coordonné au métal entraîne un blindage des signaux ainsi que des constantes de couplage faibles, du fait de la rétrodonation importante du métal vers l'oléfine.

Par contre, les valeurs des paramètres de l'espèce méthanolique (b), qui fait intervenir le méthanol comme ligand σ -donneur, sont comparables à celles des deux adduits. On peut donc supposer que la cétone (PhCOCONHCH₂Ph **A**) adopte un mode de coordination similaire : la formation d'une liaison σ -dative entre un doublet non liant d'un groupe carbonyle du substrat et le métal.

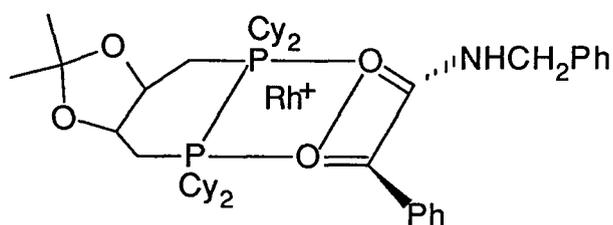
Dans le cas des α -cétocesters ou α -cétocamides, la seconde fonctionnalité doit également pouvoir être coordonnée par l'hétéroatome hybridé sp^2 puisque la basicité de cet atome est renforcée par une délocalisation électronique :



Ainsi, les deux signaux indiquant deux adduits peuvent être attribués aux deux isomères de position qui résultent de la nature cis chélatante du substrat :



Une telle analyse a déjà été effectuée par Tani⁽⁷⁰⁾ dans le cas du ligand Cy-DIOP ; il propose également une structure quasi plane similaire :

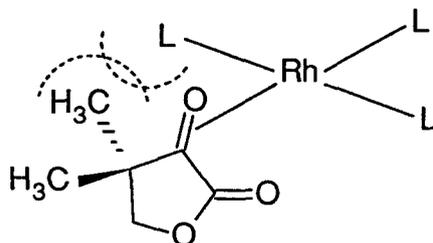


Le mode de coordination d'une fonction carbonyle a également été décrit par Brown et coll⁽³⁴⁾ ; il est caractérisé par une faible rétrodonation intervenant lors de la formation d'une liaison σ entre l'oxygène du carbonyle et un centre Rh⁺.

Cette faible acidité π d'un groupe carbonyle σ -coordonné implique que la force de coordination d'une cétone sur un métal est faible par rapport à une oléfine.

D'autre part, l'hypothèse d'une liaison η^2 est à éliminer dans la mesure où, dans le cas de la cétopantoyllactone **B**, une telle association fait apparaître des contraintes stériques importantes au

niveau des deux faces du carbonyle :



La coordination d'une cétone par son atome d'oxygène a également été évoquée par Marko⁽⁶¹⁾ dans le cas d'un intermédiaire H_2RhP_2Cl ; ce mode de coordination est favorisé par la nature acide de Lewis dur d'un centre Rh(III).

Considérant le phénomène dynamique observé pour l'espèce ionique $[Rh\{(S)\text{-Cy-ProNOP}\}(\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph})]^+$, la labilité de cet adduit doit être encore plus élevée pour une espèce covalente plus basique ; ceci explique qu'aucune espèce "Rh^N-substrat" n'ait pu être détectée spectroscopiquement.

Ainsi, l'influence favorable de la basicité des alkyl-AMPP sur la vitesse de la réaction n'intervient pas au niveau de la coordination du substrat.

Il semble donc peu probable que la coordination de la cétone corresponde à l'étape énantiosélective, à moins que cet adduit "rhodium-substrat" n'évolue rapidement et irréversiblement par déplacement de l'équilibre initial.

5. 1. 2. Addition oxydante de l'hydrogène

L'hydrogène moléculaire est relativement inerte et son énergie de dissociation est de 104 kcal mol⁻¹. L'activation de l'hydrogène dépend de nombreux facteurs. Deux voies peuvent être envisagées pour qu'elle ait lieu. Celles-ci ont respectivement été décrites par Halpern⁽¹⁴⁴⁾ et par Osborn et Coll.⁽¹⁶⁾ :

- H₂ agit en temps que donneur d'électrons : les électrons liants de la molécule d'hydrogène sont partiellement transférés vers des orbitales vacantes du métal (liaison donneur-accepteur) ;

- H₂ agit en temps qu'accepteur d'un électron : c'est un transfert d'un électron de l'atome de métal vers une orbitale antiliante de l'hydrogène moléculaire (liaison dative). Dans ce cas, la séparation des charges induites dans la liaison H-H, par déplacement électronique du métal vers H₂, doit conduire progressivement à son affaiblissement et son allongement, de manière synchrone avec la formation des liaisons M-H. Ces deux liaisons seront donc, dans un premier temps, cis.

Ce dernier concept semble plus concevable puisque l'hydrogène moléculaire est généralement activé par des systèmes électroniquement riches⁽¹⁰⁸⁾.

Par exemple, pour un complexe du type $[RhCl(PPh_3)_2L]$, l'activation de H₂ est rapide lorsque L est un ligand ayant une nature π -acide faible (benzène, acétate d'éthyle...).

Par contre si L est fortement π -acide (monoxyde de carbone, éthylène...), aucune activation n'apparaît à pression atmosphérique.

Ainsi, pour qu'un complexe d^8 soit oxydé par H_2 pour donner une espèce d^6 selon la réaction suivante :



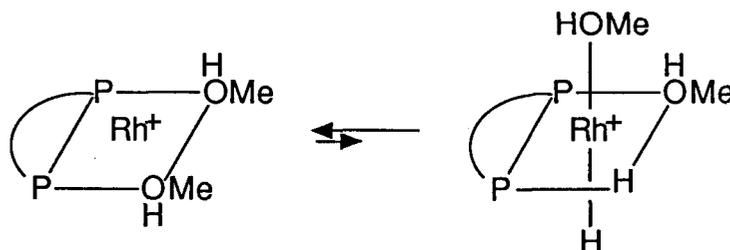
il faut que $2 E_{M-H} > E_{H-H} + P$; E_{M-H} est l'énergie de formation de la liaison M-H, E_{H-H} correspond à la force de la liaison H-H et P à l'énergie promotionnelle du métal^(16,108).

Donc, tout ligand qui diminue la densité électronique du métal augmente son énergie promotionnelle et diminue la capacité des complexes à activer l'hydrogène moléculaire.

D'autre part, pour que la réaction soit réversible, il faut que $2 E_{M-H} \approx E_{H-H} + P$. E_{H-H} et E_{M-H} étant quasiment constantes, la réversibilité de la réaction dépend de l'énergie promotionnelle P du métal.

Il est largement admis^(30,145,146) (et démontré) que l'addition oxydante de H_2 sur les complexes $[RhCl(PPh_3)_3]$ et $[Rh(P)_2(S)_2]^+$ est généralement réversible du moment que les ligands sont en trans.

Alors qu'il n'a pas été observé d'espèce dihydrido à partir de complexes du type $[RhP_2(S)_2]^+$, où P_2 est une aryldiphosphine cis-chelatante, Brown⁽³⁷⁾ a néanmoins pu démontrer que, lorsque $P_2 = Ph_2PCH_2CH_2PPh_2$, le complexe méthanolique $[Rh(Ph_2PCH_2CH_2PPh_2)(MeOH)_2]^+$ peut réagir avec H_2 et former un complexe dihydrido :



La réaction d'hydrogénation du complexe méthanolique effectuée avec de l'hydrogène enrichi en para indique que cette réaction est réversible.

Le complexe dihydrido n'étant pas détectable par analyse de RMN du ^{31}P , Brown en conclue que l'équilibre entre ces deux espèces est rapide et fortement déplacé vers la gauche⁽³⁷⁾.

Par utilisation d'alkyl-diphosphines, des espèces dihydrido du type $[RhH_2P_2]^+$ ont pu être isolées notamment par Tani⁽⁷⁰⁾ dans le cas des ligands Cy-DIOP ou $(iPr)_2P(CH_2)_4P(iPr)_2$.

Lors de la réduction de $PhCOCONHCH_2Ph$, ces complexes sont nettement moins actifs que les espèces solvatées $[RhP_2(MeOH)_2]^+$; leur faible réactivité est supposée être la conséquence d'une structure polymérique⁽⁷⁰⁾.

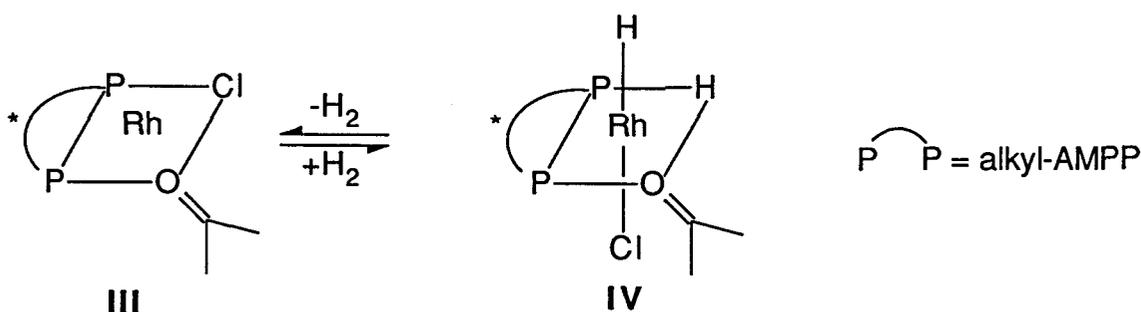
L'isolement d'adduits dihydridorhodium, à partir de précurseurs du type $[Rh(\text{diphosphine})(S)_2]^+$, nécessite donc l'utilisation de ligands fortement basiques qui permettent d'augmenter la densité électronique du métal et, par conséquent, de diminuer l'énergie promotionnelle du métal.

La réactivité des complexes correspondants vis à vis de l'hydrogène moléculaire est alors accrue.

Concernant la réversibilité ou non de l'étape d'addition oxydante de H_2 , il a été montré dans le chapitre I que pour une espèce $[Rh(\text{cis-diphosphine})\{R^1HC=C(CO_2R^2)(NHCOR^3)\}]^+$ cette addition est irréversible car l'étape suivante (insertion migratrice de l'oléfine) est rapide et irréversible.

Cette réaction doit cependant être potentiellement réversible puisque, dans le cas du substrat MAC et du ligand DIPAMP (chap. I), elle est endothermique et que l'état de transition est énergétiquement proche de l'adduit dihydrido (figure 1, chap. I).

Des espèces plus basique telles que **III** doivent donc pouvoir fixer de manière réversible l'hydrogène moléculaire pour donner **IV** :



Les résultats expérimentaux obtenus lors des réactions catalytiques nous permettent de supposer que l'addition oxydante de l'hydrogène ne correspond pas à l'étape énantiosélective.

En effet, pour les deux substrats étudiés, aucune modification de l'énantiosélectivité n'est obtenue pour des pressions d'hydrogène allant de 1 à 60 bars. Puisque la formation d'adduits diastéréoisomériques, lors de l'addition oxydante de l'hydrogène, doit être influencée par une modification de la pression, les résultats indiquent que cette étape n'est pas énantiodéterminante.

Cette activation de l'hydrogène peut intervenir en temps qu'étape initiale ou après coordination du substrat. Comme aucun adduit $[RhCl(\text{alkyl-AMPP})H_2]$ n'a pu être isolé, nous n'avons pas d'élément pour déterminer l'ordre de ces deux étapes.

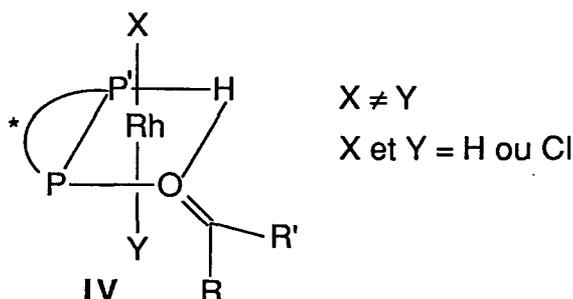
Néanmoins, quel que soit l'ordre d'addition de H_2 et de la cétone, un intermédiaire $[RhCl(\text{AMPP})(\text{cétone})H_2]$ est formé. Il est important de noter qu'au niveau de cet intermédiaire, le substrat ne peut pas intervenir en tant que chélate ; seule, une monocoordination du carbonyl prochiral est envisageable.

Ainsi, d'un point de vue géométrique, le nombre d'isomères de cet adduit, théoriquement accessible, peut être déterminé sur les bases suivantes :

- l'addition oxydante de H_2 est réversible ;
- la coordination de la cétone s'effectue par l'un ou l'autre des doublets non liants de l'oxygène du carbonyl prochiral, les substituants R et R' étant orientés de part et d'autre du plan P-Rh-P ;
- les deux phosphores de l'AMPP se différencient de par la nature dissymétrique de ce type de ligand ;

- la liaison Rh-halogène ne doit pas être labile compte tenu de l'influence de ce coordinaat sur la sélectivité. Par analogie avec les observations de Ojima⁽⁶⁵⁾ l'halogène est supposé prendre une position apicale.

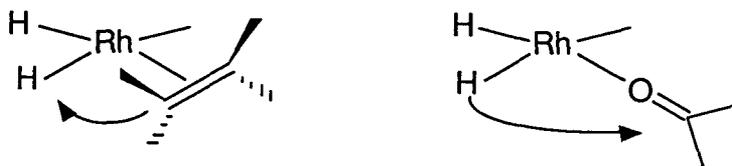
Il en résulte que 8 isomères géométriques du complexe octaédrique d^6 IV peuvent formellement exister :



5. 1. 3. Migration de l'hydrure

L'hydrogénation d'une oléfine ou d'une cétone implique la rupture d'une liaison π . L'énergie requise pour cette rupture est inférieure d'au moins 10 kcal/mol pour une liaison C=C comparativement à une liaison C=O de structure similaire⁽¹⁴⁷⁾.

Le processus d'insertion qui fait intervenir le transfert d'un hydrure vers le carbone prochiral doit être énergétiquement plus favorable pour une liaison C=C⁽¹⁴⁸⁾ que pour une liaison C=O compte tenu de la différence de mode de coordination de ces deux fonctions sur le métal :



Le déplacement de l'hydrure vers le carbone du groupe C=O, ainsi que l'énergie élevée de cette liaison π , suppose que l'attaque nucléophile de l'hydrure vers la cétone ne peut s'effectuer que si le caractère hydrure de la liaison Rh-H est marqué.

D'une part, Chatt et Coll ont rapporté que la labilité d'un ligand anionique est fonction de la nature du ligand situé en position trans⁽¹⁴⁹⁾; par exemple, dans le cas du complexe $[\text{IrH}_2\text{Cl}(\text{PEt}_2\text{Ph})_3]$, l'hydrogène trans au phosphore est réactif vis à vis des acides minéraux dilués alors que l'hydrogène trans au chlore ne l'est pas⁽¹⁵⁰⁾.

D'autre part, Crabtree indique qu'un hydrure métallique est stabilisé par un coordinaat situé en trans lorsque ce dernier a un pouvoir π accepteur important⁽¹⁵¹⁾.

Ainsi, si l'on considère l'addition oxydante d'hydrogène sur un complexe du rhodium possédant une diphosphine cis-chélatante, au moins un hydrure sera en trans par rapport à un phosphore.

C'est donc au niveau de cette étape que la basicité des ligands AMPP joue un rôle essentiel au niveau de l'activation de la réaction.

L'augmentation de la basicité d'une phosphine entraîne la diminution de la rétrodonation π du métal vers ce ligand, ce qui a pour conséquence d'augmenter la polarisation de la liaison Rh-H.

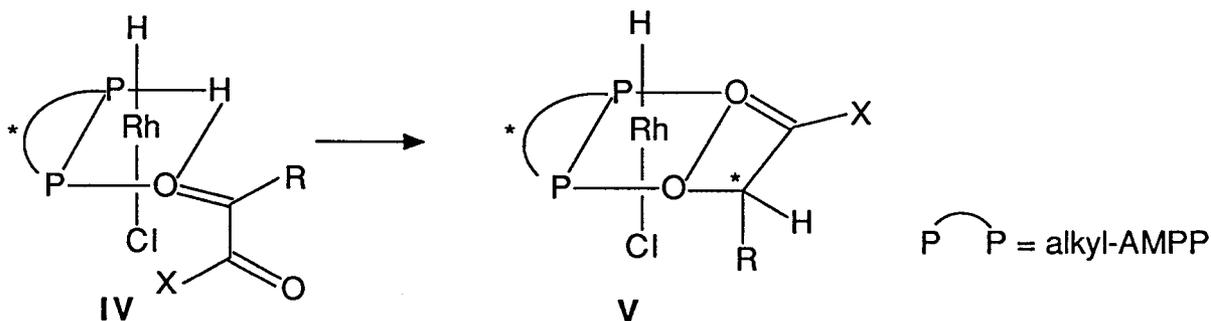
Ceci explique la grande activité des complexes "Rh(alkyl-AMPP)", lors de l'hydrogénation des cétones, par rapport aux complexes "Rh(aryl-AMPP)".

Enfin, la présence de groupes électroattracteurs comme substituants sur la fonction carbonyle (carboxy ou carboxamido dans notre étude) a pour effet soit d'augmenter la polarisation de la liaison C=O, soit de diminuer le niveau énergétique de l'orbitale moléculaire π , et donc de favoriser l'attaque nucléophile de l'hydrure sur le carbone prochiral. Ceci explique que les cétones non activées, telle que l'acétophénone, ne sont pas réduites efficacement.

L'influence qu'ont les substituants électroattracteurs d'une cétone sur la facilité d'un hydrure de rhodium à réagir sur le carbone d'un carbonyle a déjà été rapportée par Fujitsu⁽⁵⁶⁾.

Compte tenu du fait que le processus d'insertion d'une oléfine dans une liaison Rh-H est considéré comme irréversible et qu'il s'effectue plus facilement que dans le cas des cétones, l'étape d'insertion migratrice doit nécessairement être irréversible lors de la réaction d'hydrogénation des cétones.

La géométrie de l'intermédiaire correspondant à cette étape peut être schématisée de manière hypothétique en considérant un encombrement stérique minimum :



5. 2. Mécanisme global

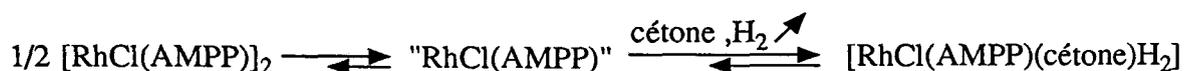
L'association des étapes élémentaires décrites ci-dessus permet d'imaginer un cycle catalytique (schéma 9), bien que celui-ci soit basé sur des observations expérimentales et non sur l'observation d'intermédiaires réactionnels.

La lenteur du processus d'insertion doit pouvoir impliquer que l'addition des deux réactifs (H_2 , cétone) est réversible.

L'amélioration des vitesses de réaction par une augmentation de la température correspond à un déplacement de l'équilibre de dissociation du précurseur dimérique vers la droite :

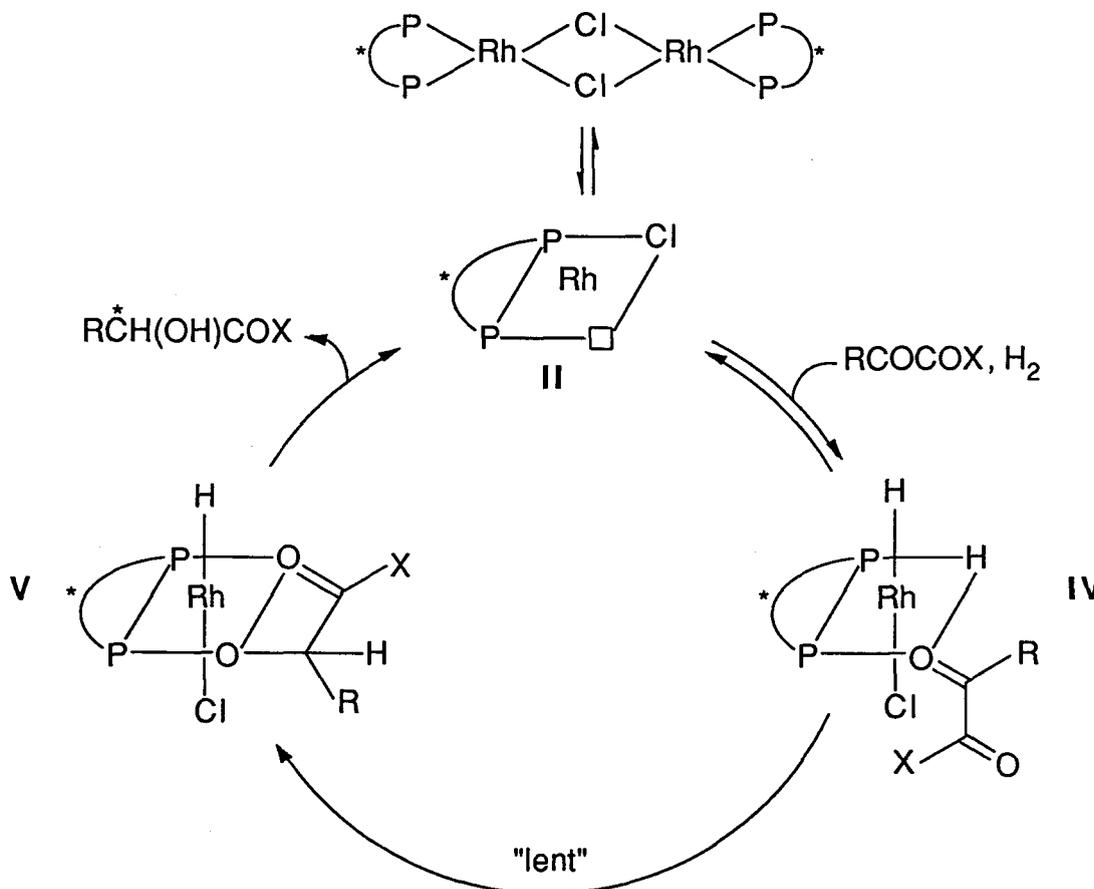


De même, une augmentation de la pression, qui favorise l'addition de l'hydrogène, a pour conséquence de déplacer vers la droite, et ce de proche en proche, les différents équilibres précédant cette addition d'hydrogène. Il en résulte une augmentation de la quantité de rhodium catalytiquement actif, et donc une augmentation parallèle de la vitesse de réaction :



Après l'insertion du substrat, une entité monohydridoalcoxorhodium est formée ; l'alcool est ensuite libéré par élimination réductrice.

Schéma 9. Mécanisme d'hydrogénation de dérivés d' α -cétoacides dans le toluène.



5. 3. Mécanisme énantioselectif

5. 3. 1. Structure de l'intermédiaire à l'origine de l'étape énantioselective

Des observations précédentes, il ressort que des différences importantes apparaissent entre le mécanisme catalytique proposé pour l'hydrogénation de déhydroaminoacides (chap. I) et celui que nous proposons dans le cadre de la réduction de dérivés α -dicarbonylés : différences au niveau du mode de coordination, de la première étape irréversible... Celles-ci doivent également se répercuter au niveau du mécanisme de transfert de l'asymétrie.

Dans le cas de la réduction de cétones potentiellement chélatantes, la structure de l'intermédiaire IV, supposé être à l'origine de l'étape énantioselective, implique nécessairement une monocoordination de la fonction carbonyle prochirale de la cétone.

Par conséquent, le groupe phosphoré qui contrôle la vitesse, car trans à l'hydrure, est également responsable de la différenciation énantiotopique, par les interactions qu'il engendre avec le substrat cis-coordiné.

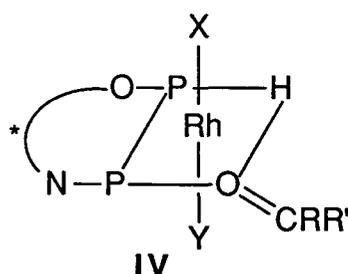
A partir des informations données lors de la description du cycle catalytique, il est possible de prévoir que la cétone sera coordonnée préférentiellement sur le site le plus acide et que l'attaque de l'hydrure sera favorisée par un ligand basique en trans.

Or, de part la nature dissymétrique des ligands AMPP, les sites en trans de chacune des deux fonctions phosphorées ont des propriétés différentes.

La différence d'électronégativité entre les atomes d'oxygène et d'azote implique que la fonction (P-O) a une acidité π plus importante que la fonction (P-N). Cette différence a été confirmée lors de l'étude du complexe $[\text{Rh}(\text{acac})\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}]$ (chap. II).

Dès lors, le groupement carbonyle doit se coordonner préférentiellement en position trans par rapport à la fonction phosphinite, car c'est le site le plus acide. L'hydrure est donc trans à la fonction aminophosphine, c'est à dire trans à la fonction phosphorée de l'AMPP ayant l'acidité π la plus faible. Le caractère hydrure de la liaison Rh-H est alors renforcé favorablement.

La structure de l'intermédiaire IV doit donc avoir comme géométrie :



$X \neq Y$
 $X \text{ et } Y = \text{H ou Cl}$

A partir de ce concept, nous rejoignons les conclusions de Achiwa (chap. I) qui montre qu'un groupe phosphoré contrôle sélectivement l'induction asymétrique (cis par rapport à la cétone) et que l'autre détermine la vitesse de réaction (trans par rapport à la cétone).

Par contre, dans notre cas, un seul des deux groupements phosphorés contrôle simultanément ces deux paramètres et le mécanisme stipulé par Achiwa ne peut pas être appliqué dans notre cas.

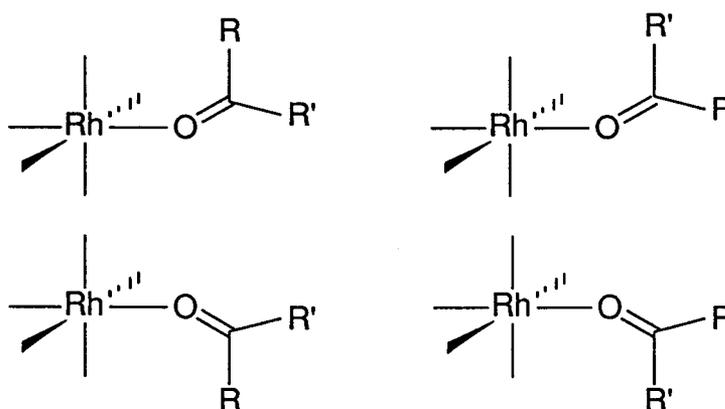
Cette hypothèse est confortée par les résultats d'hydrogénation obtenus à l'aide des ligands mixtes R',R-AMPP.

En effet, ils ont permis de montrer que la fonction aminophosphine contrôle à la fois la vitesse et l'énantiosélectivité de la réaction.

Ceci permet également d'expliquer la faible réactivité obtenue avec la (S)-Cy-LactOOP **11** par rapport aux ligands (S)-Cy-isoAlaNOP **3a** ou (S)-Cy-AlaNOP **2a** : la vitesse d'insertion de l'hydrure trans à la fonction aminophosphine doit être très élevée par rapport à celle d'un hydrure trans à une fonction phosphinite.

5. 3. 2. Différentiations énantiotopiques pour chaque substrat

Si l'on considère la structure **IV**, la cétone prochirale peut se coordiner selon différentes géométries. Le nombre d'isomères possibles peut être réduit à 4 dans la mesure où les orbitales P_z des atomes de carbone et d'oxygène et l'orbitale moléculaire Rh-H doivent être parallèles lors du transfert de l'hydrure :

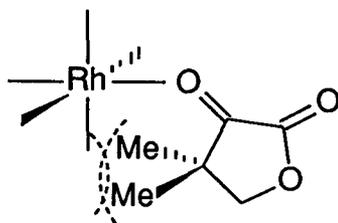


Pour chacun des deux substrats, ce nombre peut être réduit si l'on considère les interactions intervenant lors du transfert de chiralité.



En ce qui concerne la cétopantoyllactone **B**, le nombre de stéréoisomères envisageables peut être réduit si l'on admet qu'une coordination orientant les groupes méthyle vers le métal est fortement

défavorisée :

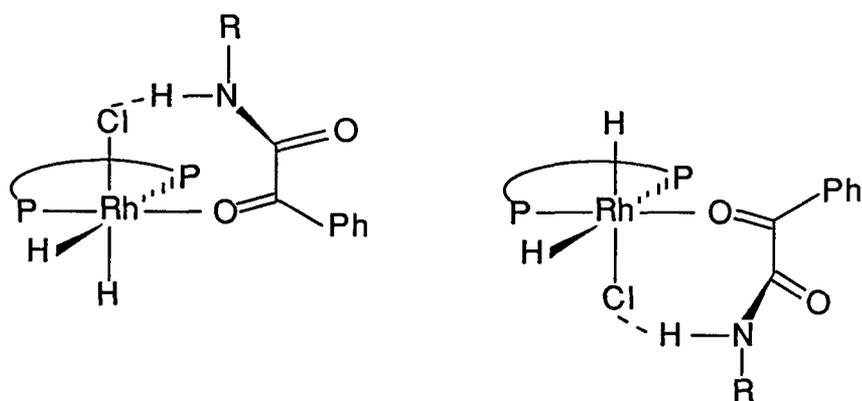


Dans ce cas, l'isomère favorisé est celui pour lequel un des groupes méthyle énantiotopes présente l'interaction la moins forte avec le ligand placé en cis (fonction P-N). De plus, la taille de l'halogène a, pour ce substrat, un effet favorable sur la différenciation énantiotopique puisque le complexe iodé est le plus performant.

La plus grande facilité de former l'espèce active à partir du dimère dans le sens $I > Br > Cl$ peut également expliquer l'amélioration très nette de l'activité dans le même sens.

- PhCOCONHCH₂Ph

Dans le cas du substrat PhCOCONHCH₂Ph A, deux isomères géométriques de coordination sont particulièrement favorisés si l'on tient compte de la possibilité d'une liaison hydrogène entre l'hydrogène lié à l'azote de la fonction amide et l'halogène du métal :

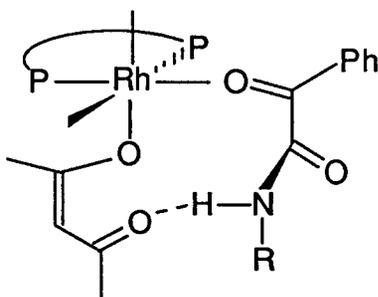


L'existence de cette liaison hydrogène permet d'expliquer la diminution de la sélectivité lorsque le chlore, coordonné au rhodium, est remplacé par un brome ou un iode.

La diminution de la polarité de la liaison Rh-X ($Cl > Br > I$) entraîne un affaiblissement de la liaison hydrogène et, de ce fait, une diminution de la différenciation énantiotopique.

La nécessité de cette liaison hydrogène peut également expliquer l'inactivité du complexe $[Rh(cp)\{(S)\text{-Cy-ProNOP}\}]$ pour cette réaction. Dans ce cas, il n'y a pas de liaison hydrogène possible. Par contre, dans le cas du complexe $[Rh(acac)\{(S)\text{-Cy-ProNOP}\}]$, il est possible d'évoquer

une liaison hydrogène, même si celle-ci est bien plus faible que dans le cas d'un halogène :



L'importance du groupe N-H du substrat est donc bien définie. Ceci explique que la réduction du substrat $\text{PhCOCONEt}_2^{(2)}$ conduise à un ee nul.

Ainsi dans le cas du substrat $\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph}$ A, l'intermédiaire IV favorisé sera celui pour lequel le groupement carbonyle de l'amide présentera le moins d'interactions avec le groupement aminophosphine situé en cis.

5. 3. 3. Origine de la discrimination diastéréoisomérique

Si l'on considère un contrôle thermodynamique de l'énantiosélectivité pour des réductions hautement sélectives ($ee > 80\%$), l'énantiomère majoritaire sera obtenu à partir de l'intermédiaire géométrique IV le plus stable.

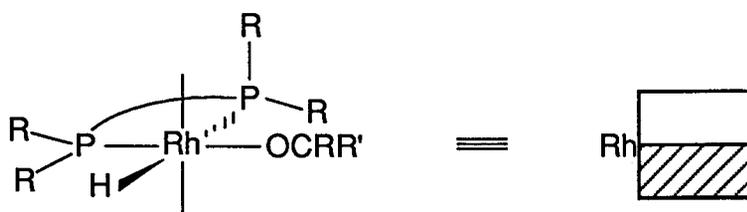
A l'aide de modèles moléculaires Dreiding, il est possible de modéliser les interactions qui interviennent au niveau de l'espèce IV, considérée comme étant à l'origine du transfert de chiralité.

L'observation de cette espèce permet de voir les encombrements stériques au voisinage du site de coordination de la cétone.

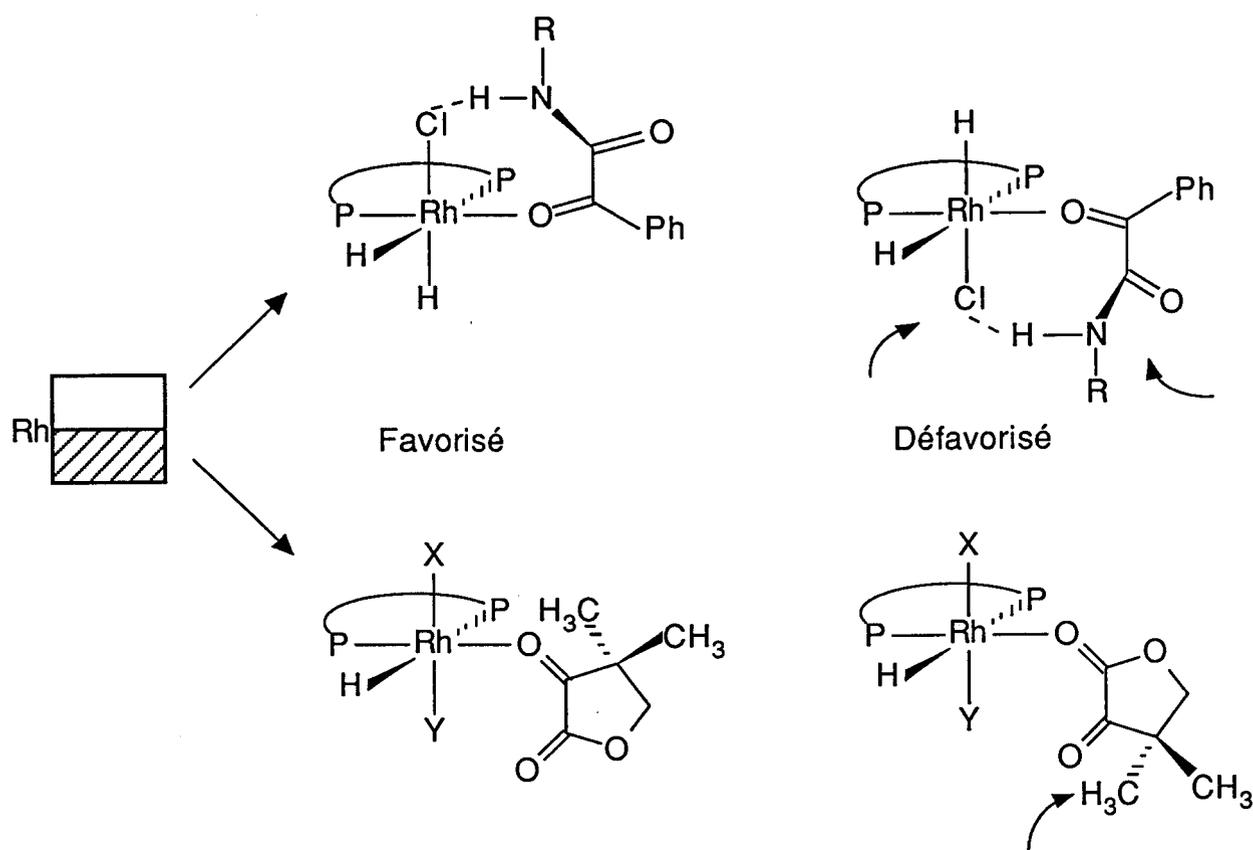
Ceux-ci résultent principalement de l'orientation ψ -axiale ou ψ -équatoriale des substituants du phosphore de la fonction aminophosphine.

Si l'on se fixe arbitrairement l'arrangement de ces substituants et que l'on considère, selon l'axe H-Rh-P_N, les 2 octants situés en arrière du plan et du côté du site de coordination de la cétone, il apparaît des encombrements stériques différents.

Par exemple, si l'octant inférieur (et en arrière du plan) est le plus encombré :



il est possible de voir, pour chaque substrat, l'isomère géométrique favorisé :



Ce modèle a pour principal avantage d'interpréter la différence de configuration du produit de réduction des deux substrats étudiés pour un même ligand (dans la mesure où la sélectivité est contrôlée thermodynamiquement).

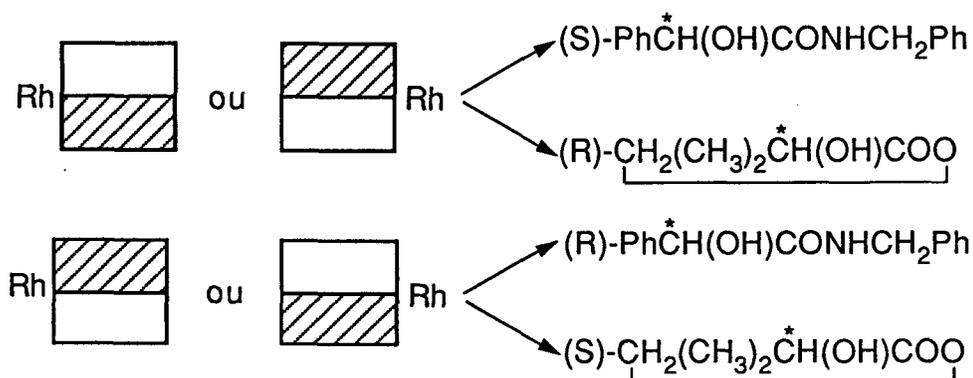
La diminution de la sélectivité observée pour $\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph}$, lors d'une augmentation de la température, résulte de la mobilité conformationnelle de ce substrat, par rotation autour des liaisons σ , qui défavorise la liaison hydrogène.

5. 3. 4. Relation entre configuration d'un produit et conformation du chélate AMPP coordonné au rhodium.

La principale difficulté existante pour pouvoir déterminer la relation entre la configuration des produits et la conformation d'un complexe est la conséquence de la souplesse conformationnelle des ligands AMPP chélatés sur le rhodium.

Sur la base du modèle préconisé dans le paragraphe précédent, nous pouvons relier la configuration du produit majoritaire (dans le cas des deux substrats étudiés) à l'encombrement

stérique apporté, au niveau de l'intermédiaire IV, par les substituants du groupement P-N dans les deux octants où ils sont susceptibles de se trouver (octants en arrière du plan selon l'axe H-Rh-P_N) :



Cependant, nous avons vu (chap. II) que les ligands AMPP peuvent adopter des conformations chaise δ et bateau-croisé λ ou δ . Celles-ci sont rappelées dans les figures 15 et 16.

A l'aide des modèles moléculaires Dreiding et des structures RX, il convient donc, pour chaque ligand, d'arriver à déterminer quelles peuvent être les conformations a priori les plus stables qui concordent avec la configuration du produit obtenu majoritairement pour chaque substrat. Ces conformations peuvent être différentes selon les substituants portés par les fonctions aminophosphine et phosphinite.

Figure 15. Conformations possibles pour les dérivés du (S)-prolinol ou du (S)-alaninol

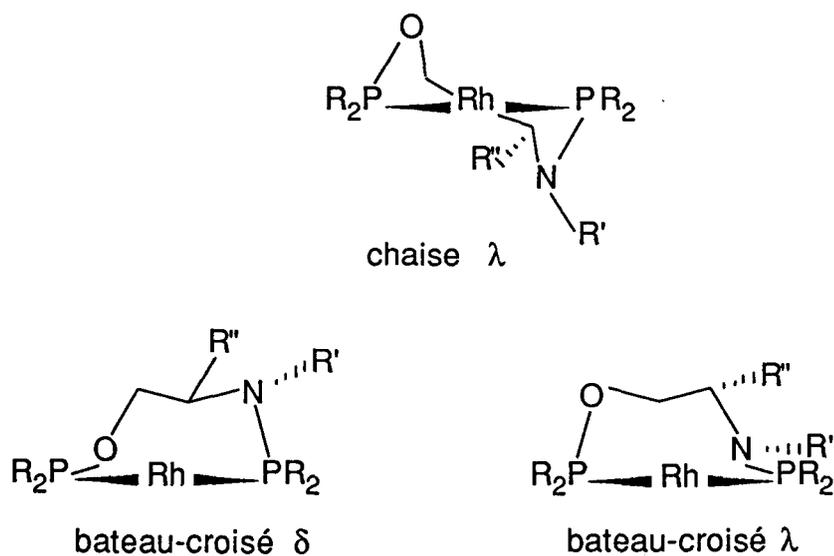
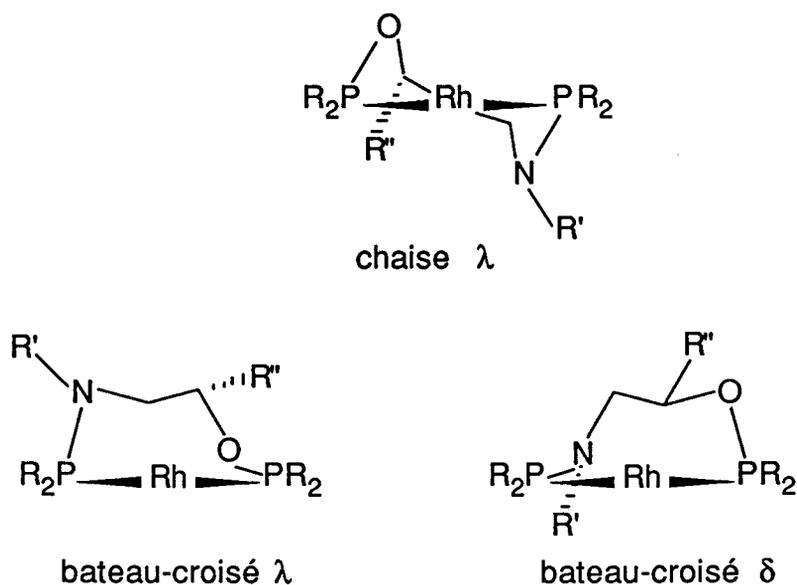


Figure 16. Conformations possibles pour les dérivés du (S)-isoalaninol

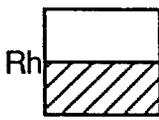


Les tableaux 30 et 31 résument les conclusions auxquelles nous avons abouti dans le cas où les rendements sont $>80\%$. Les hypothèses sur lesquelles nous nous sommes appuyés pour obtenir ces résultats seront discutées ci après.

Tableau 30. Relation entre la conformation du métallocycle et la configuration des produits dans le cas des ligands dérivés du (S)-alaninol ou du (S)-prolinol.

N-PR ₂	conformation	octants	configuration de la pantoyllactone	configuration de la N-benzylmandélamide
N-P(Ph) ₂	chaise λ	Rh	R	S
N-P(Alkyl) ₂	bateau λ (N-P-Rh-P plan)	Rh	R	S

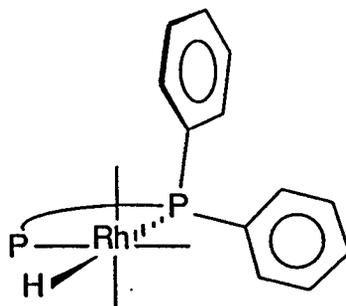
Tableau 31. Relation entre la conformation du métallocycle et la configuration des produits dans le cas des ligands dérivés du (S)-isoalaninol.

N-PR ₂	conformation	octants	configuration de la pantoyllactone	configuration de la N-benzylmandélamide
N-P(Ph) ₂	chaise λ		R	S
N-P(Alkyl) ₂	bateau δ (N-P-Rh-P plan)		S	R

La conformation chaise λ est très défavorisée dans le cas des ligands alkyl-AMPP. En effet, les substituants alkyle portés par le P-N ne présentent pas, comme dans le cas des phényle, un plan moyen dans lequel se trouve également l'atome de phosphore de la fonction aminophosphine ; ils créent des interactions stériques importantes avec le squelette du ligand. De plus, l'identité des conformations chaise pour tous les ligands alkyl-AMPP ne justifie pas de l'inversion de configuration notée pour les deux substrats A et B entre les (S)-alkyl-ProNOP et les (S)-alkyl-isoAlaNOP.

Par contre, cette conformation chaise doit pouvoir exister lorsque les substituants du groupe P-N sont des phényle. C'est d'ailleurs généralement la conformation adoptée par les diphosphines classiques formant des métallocycles à 7 chaînons.

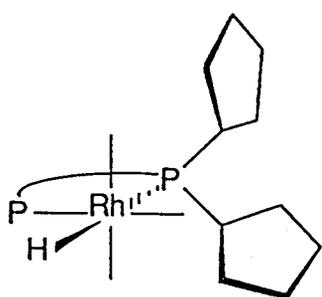
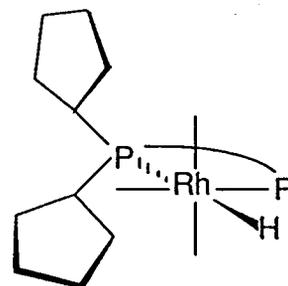
Dans ce cas, l'encombrement stérique au niveau de la fonction aminophosphine se situe principalement dans l'octant inférieur :



Les conformations bateau-croisé ayant l'atome d'azote dans le plan P-Rh-P (λ pour les dérivés de l'alaninol et du prolinol, δ pour ceux de l'isoalaninol) ne peuvent pas être envisagées pour les

ligands ayant une fonction aryl-aminophosphine ($N-PPh_2$). Dans ce cas, les noyaux phényle du groupe P-N présentent le même encombrement stérique de part et d'autre du site de coordination de la cétone.

Par contre, dans le cas des alkyl-AMPP, une différence d'encombrement stérique entre les deux octants occupés par les substituants alkyle du groupe (P-N) apparaît. Par exemple, il est possible de voir à l'aide de la structure RX du complexe $[Rh(acac)\{(S)\text{-Cy-ProNOP}\}]$ (chap. II, fig. 5) que le cyclohexyle placé dans l'octant supérieur est "rejeté" vers l'arrière de cet octant contrairement à celui placé dans l'octant inférieur. Cette différenciation, observée à l'aide des modèles moléculaires, est encore plus nette dans le cas des ligands cyclopentyl-AMPP, ce qui expliquerait les performances supérieures de ces ligands :

bateau-croisé λ bateau-croisé δ

Les conformations bateau-croisé ayant l'atome d'oxygène dans le plan P-Rh-P indiquent un encombrement stérique quasi identique dans les deux octants où sont placés les substituants du groupe P-N dans le cas où ceux-ci sont des groupes alkyle et donc non plans.

En résumé, il apparaît que les conformations chaise et bateau-croisé avec les liaisons O-P-Rh-P dans le même plan sont improbables pour les AMPP qui possèdent un groupement alkyl-aminophosphine.

Il en est de même des conformations bateau-croisé avec les liaisons N-P-Rh-P dans un même plan pour les AMPP ayant un groupement $N-P(Ph)_2$.

Si nous ajoutons à ces considérations les restrictions dues aux faits suivants :

- les ligands dérivés du (S)-prolinol conduisent tous à des produits de même configuration ;
- dans le cas des dérivés du (S)-isoalaninol, une inversion de configuration apparaît entre les ligands $(PO-NP(Ph)_2)$ et $(PO-NP(alkyl)_2)$;

il semble que les résultats présentés dans les tableaux 30 et 31 sont les plus cohérents pour expliquer une relation entre les conformations des ligands chelatés et les configurations des produits.

Néanmoins, ces observations ne peuvent pas dépasser le stade de l'hypothèse car les modèles moléculaires ne sont que des approximations de la réalité, au même titre que les indications fournies par les structures RX de complexes proches (mais non identiques) de ceux utilisés en réduction de cétones.

5. Conclusion

Les résultats expérimentaux que nous avons obtenus lors de l'hydrogénation de cétones activées prochirales par des systèmes catalytiques "Rh(AMPP)" montrent que ces systèmes font partie des plus performants. Des puretés optiques supérieures à 90% peuvent être obtenues et ne sont pas modifiées lorsque des rapports catalytiques élevés (10^4) sont utilisés. A ce niveau, une application industrielle peut être envisagée.

La modification sélective des atomes de phosphore des ligands AMPP a permis de mettre en évidence les interactions spécifiques intervenant au niveau de l'étape énantiodéterminante et la prépondérance de l'action du groupe (P-N) sur l'activité et l'énantiosélectivité des systèmes "Rh(AMPP)".

L'optimisation des facteurs stériques et électroniques intervenant au niveau de cette étape devrait par la suite permettre d'atteindre des puretés énantiomériques proches de 100%.

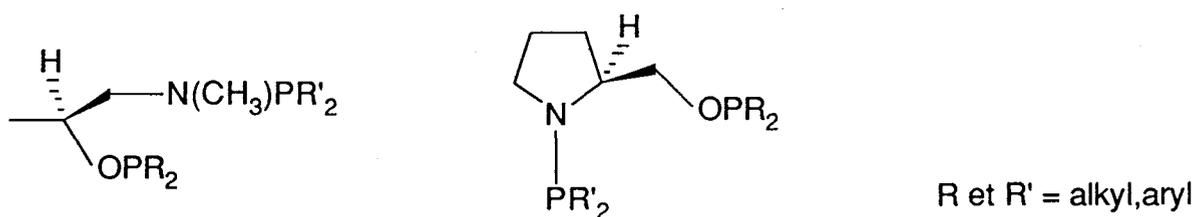
CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Nous avons décrit la préparation d'aminophosphinephosphinites basiques par introduction de substituants alkyle sur les atomes de phosphore de ce type de ligand.

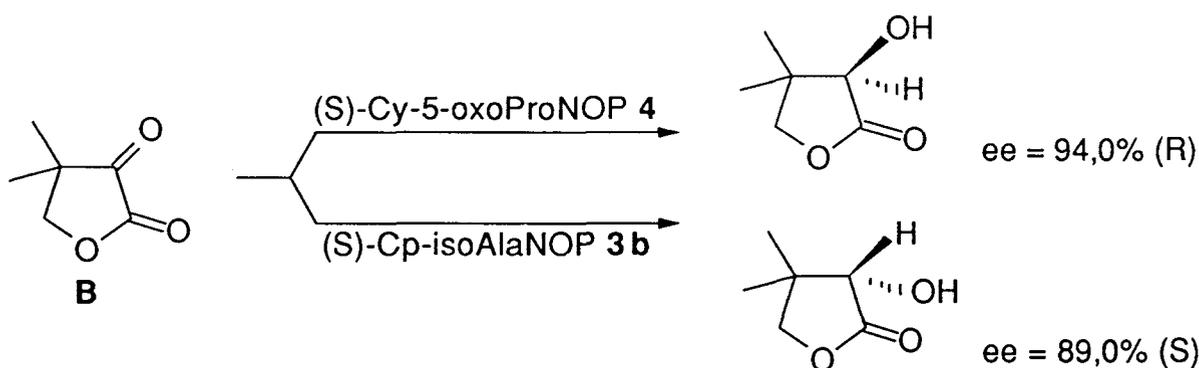
La méthode simple de synthèse de ces coordinats à partir d'aminoalcools chiraux permet de modifier sélectivement les substituants de chaque atome de phosphore.

Les dérivés de l'isoalaninol et du prolinol ont été particulièrement étudiés :



Ces phosphines ont été utilisées lors de l'hydrogénation de cétones prochirales catalysée par des complexes rhodiés covalents. Elles conduisent à d'excellents résultats, particulièrement lorsque des groupes cyclopentyle substituent l'atome de phosphore de la fonction aminophosphine.

Par exemple, la pantoyllactone a pu être obtenue avec des ee atteignant 90%, pour l'un ou l'autre des énantiomères, à pression atmosphérique et température ambiante :



Un durcissement des conditions opératoires permet d'atteindre des rapports catalytiques de 10^4 sans affecter la sélectivité.

Cependant, des différences de comportement des systèmes catalytiques $[\text{RhCl}(\text{AMPP})]_2$ vis à vis d'une augmentation de la température ont été notées. Celles-ci ont pu être reliées à la facilité avec laquelle les précurseurs rhodiés dimériques peuvent se dissocier sous forme monomérique.

Nos systèmes catalytiques "Rh(AMPP)" sont au moins aussi performants que ceux présentés dans la littérature, pour ce type de réduction asymétrique. Ils présentent l'avantage d'être plus simple d'accès.

Leur utilisation comme alternative à la synthèse asymétrique stoechiométrique ou enzymatique devient envisageable pour une application industrielle.

D'un point de vue fondamental, nous avons proposé un cycle catalytique à partir d'observations expérimentales et de diverses études physico-chimiques (en particulier analyses de RMN du ^{31}P).

Pour la réaction étudiée, il a été postulé que les performances catalytiques sont limitées par l'attaque d'un hydrure sur le carbone prochiral de la cétone.

L'utilisation de ligands mixtes R',R-AMPP nous a conduit à suggérer que le groupement phosphoré aminophosphine contrôle simultanément l'énantiosélectivité et la vitesse de la réaction.

Un modèle d'induction asymétrique a également été proposé ; il fait intervenir les substrats de type α -cétoesters et α -cétomamides en temps que ligands monodentates, ce qui est inhabituel pour une réaction d'hydrogénation catalysée par des complexes rhodiés.

La grande flexibilité conformationnelle des ligands AMPP chélatés sur le rhodium est mise en cause pour expliquer les différences de configuration prédominante des produits de l'hydrogénation des cétones, selon le coordinaat utilisé.

Néanmoins, des informations supplémentaires sur les conformations que peuvent adopter les différentes AMPP cis-chélatées sont nécessaires afin de mieux cerner le processus mis en jeu lors du transfert d'asymétrie.

Des précisions pourraient être apportées par des études cristallographiques et spectroscopiques plus détaillées. Une optimisation supplémentaire des interactions intervenant au niveau de l'étape sélective, par modification du squelette hydrocarboné afin d'orienter le métallocycle vers une conformation privilégiée plus prononcée, doit permettre d'atteindre des puretés énantiomériques proches de 100%.

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

1. Analyses

Les spectres de RMN du proton ^1H ont été obtenus à l'aide d'un appareil Brüker WP-60.

Les spectres de RMN du phosphore ^{31}P ont été obtenus à l'aide d'un appareil Brüker WP-80 (32,44 MHz).

Les spectres de RMN du carbone ^{13}C ont été obtenus à l'aide d'un appareil Brüker WP-300 (75,47 MHz).

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 de chromatographie en phase gazeuse ont été effectuées par utilisation d'un chromatographe Delsi serie 30 couplé à un intégrateur calculateur Intelsmat ICR-1B ou Delsi Enica 21, et d'une colonne CPSil 5 CB (25 m x 0,12 mm).

Les spectres de masse de certains ligands ou complexes ont été faits sur un appareil FINNIGAN MAT 311 A (double focus), EI = 70 ev.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par l'entreprise Dornis & Kolbe à Mülheim an der Ruhr (RFA).

2. Gaz

L'azote U et l'hydrogène C (société Air liquide) alimentent les installations expérimentales après passage sur une colonne de tamis moléculaire (3 Å).

3. Solvants

Après un préséchage adéquat, le benzène, le toluène, le THF et l'éther sont distillés sous courant d'azote sur le céthyle de l'acétophénone, formé en présence de sodium ou d'un alliage de sodium et de potassium (selon la température d'ébullition du solvant). Ces solvants sont préalablement déperoxydés par passage sur alumine basique WOELM superactivée.

Le chlorure de méthylène et le pentane sont distillés sous atmosphère d'azote sur l'hydrure de calcium.

Le méthanol et l'éthanol sont obtenus par distillation magnésienne sous courant d'azote. Ils sont conservés en tube de Schlenk (sous azote).

La triéthylamine, séchée sur des pastilles de soude ou de potasse, est ensuite distillée sous azote à partir d'une solution à 2% d'isocyanate de phényle.

4. Produits

Les produits de départ et les composés non cités ci-après sont d'origine commerciale.

Les méthodes décrites ont été employées pour la synthèse des composés suivants : $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COCO}^{(152)}$ et $\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph}^{(70)}$, et les complexes $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\text{Cl}]_2^{(63)}$ et $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})_2]^+\text{BF}_4^{- (153)}$.

5. Précurseurs des ligands phosphorés

5. 1. Aminoalcools précurseurs

Les aminoalcools utilisés pour la synthèse des coordinats AMPP sont soit d'origine commerciale, soit préparés par les méthodes décrites⁽¹²⁶⁾.

(S)-(+)-1-N-Méthylamino-2-propanol(N-méthylisopropanolamine = isoalaninol)

- Dans un ballon de 250 ml, muni d'une agitation magnétique et isolé de l'air ambiant par l'intermédiaire d'un bulleur, on introduit 40 g (384 mmol) de (S)-(-)-lactate de méthyle.

On fait ensuite passer lentement un courant de méthylamine gazeuse sèche au sein de l'ester. Le mélange s'échauffe puis revient progressivement à température ambiante. L'amine en excès et le méthanol formé sont éliminés par évaporation. Le résidu est ensuite distillé.

On obtient la (S)-N-méthyl-lactamide sous forme d'une huile incolore (36,78 g ; 92,8%).

$E_b = 93^\circ\text{C}/0,5\text{mm}$.

$[\alpha]_D^{25} = -22,4^\circ$ (c 1,002 ; CHCl_3).

IR (film liquide) : $\nu = 3320, 2965, 1640, 1441$ et 1005 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 ; HMDSO) : $\delta = 1,34$ (d, CH_3 ; $J = 4,95 \text{ Hz}$), $3,88$ (s, OH), $4,15$ (q, CH ; $J = 6,8 \text{ Hz}$), $6,86$ ppm (s, NH).

- Dans un ballon de 0,5 l muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant à eau et placé sous courant d'azote, on introduit 13 g (0,35 mol) d'hydrure double de lithium et d'aluminium et 200 ml de THF anhydre. Lorsque le mélange est refroidi, on ajoute goutte à goutte une solution de 15,45 g (149,8 mmol) de (S)-N-méthyl-lactamide dans 80 ml de THF.

Le mélange est porté à reflux pendant 2 heures puis neutralisé à froid par 13 ml d'eau, 13 ml de NaOH 4N et 39 ml d'eau successivement. Le mélange est alors reporté à reflux durant 20 minutes puis filtré à chaud. Le résidu est rincé plusieurs fois avec du THF bouillant.

Après évaporation du solvant, le filtrat résiduel est distillé. Un solide blanc est obtenu (6,96 g ; 50,1%).

$E_b = 34^\circ\text{C}/1,5\text{mm}$.

RMN ^1H (C_6D_6 ; HMDSO) : $\delta = 1,00$ (d, CH_3 ; $J = 6,2\text{Hz}$), $2,05$ (s, CH_3), $2,17$ (d, CH_2 ; $J = 6,4\text{Hz}$), $2,70$ (s, NH + OH), $3,65$ ppm (sext, CH ; $J = 6,23$ et $6,42 \text{ Hz}$).

5. 2. Précurseurs phosphorés

- La chlorodicyclohexylphosphine (pureté >99%) et la chlorodiphénylphosphine technique sont d'origine commerciale. La chlorodiphénylphosphine est purifiée par distillation sous vide poussé et conservée en tube de Schlenk sous azote.

- Diméthylaminodiphénylphosphine (PPh_2NMe_2)

A 100 ml (1,5 mol) de diméthylamine dilués dans 150 ml d'éther anhydre à -10°C , 60 g de PPh_2Cl (0,27 mol) en solution dans 150 ml d'éther anhydre sont ajoutés goutte à goutte. La solution est ensuite ramenée à température ambiante et agitée pendant 3 heures. Le chlorhydrate de diméthylamine est éliminé par filtration et lavé à l'éther. Le solvant est alors chassé sous vide.

La diméthylaminodiphénylphosphine ainsi obtenue est purifiée par distillation sous vide poussé et conservée en tube de Schlenk sous azote.

$E_b = 125-130^\circ\text{C}/0,1 \text{ mm}$.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (C_6D_6 ; H_3PO_4 externe) : $\delta = 65 \text{ ppm}$.

- Chlorodialkylphosphines (PR_2Cl) :

Les chlorodialkylphosphines sont préparées par une légère modification de la méthode décrite⁽¹⁵⁴⁾ :

- Dans un ballon tricol de 1 l, muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome et placé sous courant d'azote, environ 0,5 g de magnésium sont introduits avec un cristal d'iode et 100 ml d'éther anhydre. On ajoute quelques ml ($\sim 0,05 \text{ mol}$) de chlorure d'alkyle à ce mélange. Lorsque la réaction démarre, le chlorure d'alkyle restant ($\sim 0,45 \text{ mol}$), en solution dans 200 ml d'éther et placé dans l'ampoule à brome, est ajouté goutte à goutte dans le milieu réactionnel sous azote. La température est contrôlée par un bain de glace. Le mélange est ensuite porté à reflux durant une heure pour obtenir le chlorure d'alkylmagnésium.

- Au moyen du même montage, on introduit environ 0,2 moles de PCl_3 en solution dans 120 ml d'éther dans le ballon placé sous azote. Le chlorure d'alkylmagnésium précédemment obtenu en solution, est placé dans l'ampoule à brome et introduit lentement sur PCl_3 en maintenant une température de -20°C . Le mélange doit être agité vigoureusement. Après avoir ajouté 300 ml d'éther anhydre, le mélange est porté à reflux pendant 1h30 puis laissé sous agitation à température ambiante durant toute une nuit. Le mélange est alors filtré sur laine et coton de verre, sous azote, et le précipité de MgCl_2 rincé plusieurs fois avec de l'éther. Après évaporation de l'éther, une huile jaunâtre est obtenue. Une distillation sous pression réduite permet de séparer la chlorodialkylphosphine et la dichloroalkylphosphine formées.

Diverses chlorodialkylphosphines sont ainsi obtenues en vue d'une condensation sur un aminoalcool chiral :

- PCp_2Cl : rdt = 70%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$; H_3PO_4 externe) : $\delta = 121,2 \text{ ppm}$.

- $\text{P}^i\text{Pr}_2\text{Cl}$: rdt = 40%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$; H_3PO_4 externe) : $\delta = 132,7$ ppm.

- $\text{P}(\text{CH}_2\text{-naph})_2\text{Cl}$: rdt faible.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$; H_3PO_4 externe) : $\delta = 99,7$ ppm.

6. Coordinats phosphorés

Toutes les synthèses de ligands phosphorés ont été effectuées sous atmosphère d'azote.

6. 1. Ligands aryl-AMPP

Les aminophosphinephosphinites substituées par des noyaux phényle au niveau des atomes de phosphore peuvent être synthétisées soit par les méthodes décrites^(112,120,155), soit par la méthode indiquée ci-dessous.

- Une solution de 5,5 mmol de chlorodiphénylphosphine dans 5 ml de triéthylamine anhydre est transférée sous azote sur 2,5 mmol d'aminoalcool diluées dans 50 ml d'éther anhydre. Le mélange est agité magnétiquement durant 3 à 12 heures. Le solvant est partiellement évaporé. Le résidu est filtré sous azote, de manière à éliminer le chlorhydrate formé, et élué par 3x20 ml d'éther sur une courte colonne (10cm) d'alumine basique activée de grade 1, anhydre et conservée à $+80^\circ\text{C}$ avant emploi. Après élimination du solvant (vide poussé), on obtient soit un solide blanc, soit une huile incolore (rendement quantitatif).

Ces ligands, ainsi obtenus, sont conservés en tube de Schlenk sous azote et peuvent être directement utilisés pour la synthèse de catalyseurs *in situ*.

Ces composés ont été caractérisés par analyse de RMN du ^{31}P ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$; H_3PO_4 externe) :

(S) - AlaNOP 2b	$\delta = 58,7$ et $114,0$ ppm
(S) - isoAlaNOP 3c	$\delta = 67,7$ et $108,2$ ppm
(S) - ProNOP 1f	$\delta = 46,4$ et $114,4$ ppm

6. 2. Ligands alkyl-AMPP

La méthode précédemment décrite⁽¹²⁶⁾ et appliquée à la préparation des alkyl-AMPP conduit, généralement, à de bons rendements.

Cependant, l'encombrement stérique des groupes alkyle secondaires et la basicité élevée des chlorodialkylphosphines entraînent une faible réactivité vis à vis des aminoalcools par rapport à PPh_2Cl . Cette procédure a donc été modifiée.

- Une solution de 5,5 mmol de chlorodialkylphosphine dans 50 ml de triéthylamine anhydre est transférée sur 2,5 mmol d'aminoalcool sous atmosphère d'azote. Le mélange est porté à reflux sous azote et avec agitation magnétique pour une durée variant de 2 à 30 heures. Après élimination du

solvant, l'excès de PR_2Cl , le chlorhydrate formé et les impuretés phosphorées éventuelles sont éliminés par élution sur une colonne d'alumine basique de grade 1 (conservée à 80°C avant l'emploi) avec 3×50 ml d'éther anhydre.

L'évaporation de l'éluat conduit à un solide ou une huile, généralement incolore, pouvant être utilisé directement pour la synthèse de catalyseurs *in situ*.

Les rendements obtenus et les caractéristiques de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$; H_3PO_4 externe) sont indiqués ci-après :

Ligand	rendement	RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$
(S)-Cy-ProNOP 1a	94%	$\delta = 53,9$ et $146,5$ ppm
(S)-Cp-ProNOP 1b	91%	$\delta = 57,0$ et $142,0$ ppm
(S)- ⁱ Pr-ProNOP 1c	88%	$\delta = 63,0$ et $151,3$ ppm
(S)-Me-ProNOP 1d	38%	$\delta = 22,0$ et $119,9$ ppm
(S)-Nm-ProNOP 1e	80%	$\delta = 43,3$ et $131,3$ ppm
(S)-Cy-isoAlaNOP 3a	96%	$\delta = 80,5$ et $138,4$ ppm
(S)-Cp-isoAlaNOP 3b	70%	$\delta = 81,9$ et $135,8$ ppm
(S)-Cy-AlaNOP 2a	86%	$\delta = 72,2$ et $147,4$ ppm
(S)-Cy-5-oxoProNOP 4	81%	$\delta = 58,1$ et $150,4$ ppm
(1S,2R)-Cy-NorEphos 5	100%	$\delta = 53,7$ et $151,1$ ppm

Le ligand (S)-Cy-ProNOP **1a** a fait l'objet de diverses analyses physico-chimiques en plus de sa caractérisation en RMN du ^{31}P . Ces analyses sont présentées ci-dessous.

- Caractéristiques de RMN du ^1H de la (S)-Cy-ProNOP **1a** (CDCl_3 ; TMS) : $\delta = 0,9$ - $1,8$ (m, 48 H), 2,92 (m, NCH_2), 3,22 (m, OCHH), 3,29 (m, OCHH), 3,65 (m, NCH).

- Caractéristiques de RMN du ^{13}C de la (S)-Cy-ProNOP **1a** ($\text{C}_6\text{D}_6\text{CD}_3$; TMS) : $\delta = 25,9$ (t, NCH_2CH_2 et NCHCH_2 ; $^1\text{J}_{\text{C-H}} \sim 128$ Hz), 27-30,5 (m, carbones méthyléniques des cyclohexyle), 35,4 (q, P-CH; $^1\text{J}_{\text{C-H}} \sim 122$ Hz, $^1\text{J}_{\text{C-P}} = 19,4$ Hz), 36,4 (q, P-CH; $^1\text{J}_{\text{C-H}} \sim 121$ Hz, $^1\text{J}_{\text{P-C}} = 11,2$ Hz), 38,9 (q, 2 P-CH; $^1\text{J}_{\text{C-H}} \sim 124$ Hz, $^1\text{J}_{\text{C-P}} = 18,9$ Hz), 47,6 (q, N- CH_2 ; $^1\text{J}_{\text{C-H}} \sim 137$ Hz, $^2\text{J}_{\text{P-C}} = 9,3$ Hz), 65,1 (oct, N-CH; $^1\text{J}_{\text{C-H}} \sim 141$ Hz, $^2\text{J}_{\text{P-C}} = 27,1$ Hz, $^3\text{J}_{\text{P-C}} = 8,2$ Hz), 76,2 (oct, O- CH_2 ; $^1\text{J}_{\text{C-H}} \sim 143$ Hz, $^2\text{J}_{\text{P-C}} = 17,4$ Hz, $^3\text{J}_{\text{P-C}} = 60$ Hz).

- Analyse élémentaire de la (S)-Cy-ProNOP **1a** calculée pour ($\text{C}_{29}\text{H}_{53}\text{NOP}_2$) : C 70,55 ; H 10,82 ; N 2,84 ; P 12,55. Trouvée : C 70,68 ; H 11,11 ; N 3,20 ; P 10,95.

- Spectre de masse de la (S)-Cy-ProNOP **1a** : m/e 493 (M^+), 410 (M-(Cy)), 280 (M-(OPCy₂)), 196 (M-(OPCy₂)-(Cy)).

6. 3. Ligand mixtes R',R-AMPP

- 5 mmol de PR_2Cl en solution dans 5 ml de triéthylamine anhydre sont transférées sur 5 mmol d'aminoalcool diluées dans 40 ml d'éther anhydre sous courant d'azote. Le mélange est agité à température ambiante et sous azote durant 6 à 72 heures. L'avancement de la réaction est contrôlé par RMN du ^{31}P .

Les différentes aminophosphinites obtenues ont été caractérisées par analyse de RMN du $^{31}P\{^1H\}$ ($C_6D_5CD_3$; H_3PO_4 externe) d'un échantillon prélevé dans le milieu réactionnel (~0,5cc); les durées de réactions sont également indiquées :

aminoalcool	PR_2Cl	Ligand	durée de la réaction (h)	RMN $^{31}P\{^1H\}$
prolinol	PPh_2Cl	(S)-ProNHOP 6a	72	$\delta = 113,3$ ppm
"	PCy_2Cl	(S)-Cy-ProNHOP 6b	6	$\delta = 146,2$ ppm
"	PCp_2Cl	(S)-Cp-ProNHOP 6c	16	$\delta = 141,9$ ppm
"	P^iPr_2Cl	(S)- iPr -ProNHOP 6d	20	$\delta = 150,8$ ppm
isoalaninol	PCy_2Cl	(S)-Cy-isoAlaNHOP 7a	4	$\delta = 137,9$ ppm
"	PCp_2Cl	(S)-Cp-isoAlaNHOP 7b	48	$\delta = 134,4$ ppm

- 4,5 mmol de PR'_2Cl , en solution dans 20ml d'éther anhydre, sont alors ajoutées goutte à goutte au mélange précédant. L'agitation est maintenue à température ambiante pour une durée allant de 12 heures à 4 jours. La fin de la réaction est contrôlée par analyse RMN du ^{31}P d'un échantillon prélevé au mélange.

Après élimination du solvant, le résidu est filtré et élué sur une colonne d'alumine basique de grade 1 anhydre par 4x30 ml d'éther. L'éluat est ensuite évaporé et fournit un solide blanc ou une huile incolore pouvant être directement utilisé pour la synthèse de catalyseurs.

Lorsque des oxydes apparaissent (observés en RMN du ^{31}P), le ligand peut être repris dans 5ml de pentane. La solution est filtrée et transférée, à l'aide d'un tube de transfert, dans un tube de Schlenk. Après évaporation du solvant, le ligand exempt d'impureté phosphorée est obtenu.

Les rendements obtenus, les durées de réactions ainsi que les caractéristiques de RMN du $^{31}P\{^1H\}$ ($C_6D_5CD_3$; H_3PO_4 externe) sont indiqués ci-après :

Ligand	durée de la réaction (h)	rendement (%)	RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$
(S)-Cy,Ph-ProNOP 8a	48	68	$\delta = 53,9$ et $113,4$ ppm
(S)-Ph,Cy-ProNOP 8b	26	86	$\delta = 46,6$ et $147,7$ ppm
(S)-Cp,Cy-ProNOP 8c	12	92	$\delta = 57,0$ et $146,6$ ppm
(S)-Cy,Cp-ProNOP 8d	12	86	$\delta = 53,9$ et $141,7$ ppm
(S)-Cp,Ph-ProNOP 8e	96	72	$\delta = 57,2$ et $113,6$ ppm
(S)-Ph,Cp-ProNOP 8f	48	90	$\delta = 46,2$ et $142,8$ ppm
(S)-iPr,Ph-ProNOP 8g	48	86	$\delta = 67,9$ et $118,7$ ppm
(S)-Ph,iPr-ProNOP 8h	48	76	$\delta = 46,3$ et $151,9$ ppm
(S)-Cp,iPr-ProNOP 8i	48	89	$\delta = 57,1$ et $151,0$ ppm
(S)-iPr Cp-ProNOP 8i	48	90	$\delta = 62,7$ et $142,0$ ppm
(S)-Ph,Cp-isoAlaNOP 9a	48	85	$\delta = 46,1$ et $142,7$ ppm
(S)-Cp,Cy-isoAlaNOP 9b	48	76	$\delta = 79,5$ et $136,0$ ppm
(S)-Cy,Cp-isoAlaNOP 9c	96	82	$\delta = 80,4$ et $135,2$ ppm

Les spectres de masse des ligands (S)-Cp,Cy-ProNOP **8c** et (S)-Cy,Cp-ProNOP **8d** ont également été effectués. Bien que les pics moléculaires ne soient pas observés, les fragmentations correspondent sans ambiguïté à la structure de ces ligands.

- Spectre de masse de la (S)-Cp,Cy-ProNOP **8c** : 396 (M-(Cp)), 382 (M-(Cy)), 280 (M-(OPCp₂)), 197 (M-(OPCp₂)-(Cy)), 196 (M-(OPCp₂)-(CyH)).

- Spectre de masse de la (S)-Cy,Cp-ProNOP **8d** : 396 (M-(Cp)), 382 (M-(Cy)), 252 (M-(OPCy₂)), 183 (M-(OPCy₂)-(Cp)), 182 (M-(OPCy₂)-(CpH)).

7. Complexes du rhodium

Les complexes rhodiés $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2^{(63)}$ et $[\text{Rh}(\text{COD})_2]^+\text{BF}_4^{-(128)}$ ont été préparés selon les méthodes décrites.

Les synthèses des complexes décrites ci-après ont été effectuées sous atmosphère d'azote.

7. 1. Préparation des catalyseurs covalents $[\text{Rh}(\text{AMPP})\text{Cl}]_2$

1 équivalent du complexe $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ et 2,2 équivalents d'un coordinat AMPP sont mélangés dans un solvant organique. La solution résultante est agitée magnétiquement pendant 15 minutes, puis utilisée pour une réaction catalytique ou une analyse spectroscopique.

Le solvant peut également être chassé. Le complexe, ainsi isolé sous forme d'une poudre orange, est lavé avec un peu d'éthanol afin d'éliminer l'excès de phosphine.

Les paramètres de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de ces complexes sont indiqués dans l'annexe.

Diverses caractérisations physico-chimiques du complexe $[\text{RhCl}\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}]_2$ y sont également présentées.

7. 2. dimère du (Cy-ProNOP)-iodo-rhodium, $[\text{RhI}(\text{Cy-ProNOP})]_2$

- 1,01 équivalent du ligand AMPP en solution dans du CH_2Cl_2 sont transférés sur 1 équivalent du complexe $[\text{Rh}(\text{COD})_2]^+\text{BF}_4^-$. Après 30 mn d'agitation, le solvant est chassé. Le résidu est séché sous vide, réduit en poudre et lavé avec du pentane.

Après séchage, le complexe $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{AMPP})]^+\text{BF}_4^-$ est obtenu quantitativement sous forme d'une poudre orange.

- 1 équivalent de $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{AMPP})]^+\text{BF}_4^-$ et 1,1 équivalent d'iodure 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.

La solution limpide résultante peut être directement utilisée pour une réaction catalytique ou une analyse spectroscopique.

Les paramètres de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de ces complexes sont indiqués dans l'annexe.

7. 3. Dimère du (Cy-ProNOP)-bromo-rhodium, $[\text{RhBr}(\text{Cy-ProNOP})]_2$

1 équivalent de $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Cy-ProNOP})]^+\text{BF}_4^-$ et 1,1 équivalent de bromure de lithium sont réunis en solution éthanolique. Le mélange est traité comme décrit ci-dessus.

La solution résultante est utilisée pour une réaction catalytique ou une analyse spectroscopique.

Les paramètres de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de ces complexes sont indiqués dans l'annexe.

7. 4. (Cy-ProNOP)-(cyclopentadienyl)-rhodium, $[\text{Rh}(\text{cp})(\text{Cy-ProNOP})]$

Une solution de cpNa (294 mg ; 3,34 mmol) dans 5 ml de THF est transférée sur une solution du complexe $[\text{Rh}(\text{Cy-ProNOP})\text{Cl}]_2$ (2,01 g ; 1,6 mmol) dans 5 ml de THF. Une solution orange foncé est obtenue, contenant un précipité. Le solvant est chassé et le résidu dissous dans un minimum de benzène bouillant. Le complexe est précipité par addition d'acétone. Après conservation durant quelques jours à -20°C , le précipité est filtré et rincé avec de l'acétone puis séché sous vide.

Une poudre ocre-orange est obtenue (1,96 g ; 93,15%).

Les analyses physico-chimiques relatives à ce complexe sont indiquées dans l'annexe.

7. 5. (Cy-ProNOP)-(acétylacétonate)-rhodium, [Rh(acac)(Cy-ProNOP)]

- Une suspension de terbutanolate de potassium (577 mg ; 5,14 mmol) dans 15 ml d'éther est refroidie à -30°C et agitée magnétiquement.

- 0,6 ml d'acétylacétone sont additionnés à cette suspension goutte à goutte. A ce mélange, maintenu à -30°C, sont ajoutés 1,26 g (5,11mmol) de [Rh(COD)Cl]₂ dans 15 ml de THF. Après retour à la température ambiante, la Cy-ProNOP (2,73 g ; 5,54 mmol), dans du THF, est transférée sur cette solution. Après agitation durant 24h, la solution est filtrée (fritté n°4), évaporée et le résidu est séché 2 heures à 50°C. Un solide jaune citron est obtenu après rinçage avec 2x50 ml de méthanol et séchage.

La poudre peut être cristallisée ensuite dans un mélange CH₂Cl₂-Et₂O-MeOH pendant 5 jours à 5°C puis une semaine à -30°C. Le solvant est ensuite éliminé à l'aide d'un capillaire et les cristaux sont rincés avec 20 ml de MeOH puis séchés (1,98 g ; 55,6%).

Les caractéristiques physico-chimiques de ce complexe sont indiquées en annexe.

8. Hydrogénation des cétones

8. 1. Réduction catalytique sous pression atmosphérique

La cellule d'hydrogénation utilisée à cet effet est composée d'un erlen pourvu d'un col fermé par un raccord de type "quickfit" et d'un robinet à trois voies. Celui-ci permet de relier la cellule soit à une ligne vide-azote, soit à une burette à gaz remplie d'hydrogène.

Le substrat, introduit pur ou en solution dans la cellule, est convenablement dégazé, puis placé sous azote. La solution catalytique, préparée sous azote dans un tube de Schlenk est ensuite transférée dans la cellule.

La réaction est déclenchée par la mise en route de l'agitation magnétique.

L'avancement de la réaction peut être suivi par mesure de la quantité d'hydrogène consommée dans la burette.

Pour effectuer une réduction sous pression atmosphérique à une température autre que la température ambiante, il suffit d'utiliser une cellule à double enveloppe raccordée à un bain thermostaté.

8. 2. Réduction catalytique sous pression

Le déroulement de la réduction est identique à celui décrit ci-dessus, mais le réacteur utilisé est un autoclave double enveloppe en acier inoxydable garni intérieurement d'une cartouche en téflon.

L'avancement de la réaction peut être suivi par prélèvement, au cours du temps, d'échantillons analysés par chromatographie en phase gazeuse ou spectroscopie de RMN du ^1H .

9. Traitement des produits d'hydrogénation

9. 1. N-Benzylmandélamine

Après évaporation du solvant, le produit est récupéré par simple filtration à froid et lavé par une quantité minimale d'éther. Une poudre blanche est obtenue.

9. 2. Pantoyllactone

La solution réactionnelle est évaporée et le résidu repris dans l'eau. Le catalyseur est éliminé par filtration, puis l'eau est chassée par évaporation. L'alcool est alors dissous dans de l'éther et séché sur MgSO_4 . Après filtration et évaporation de l'éther, la pantoyllactone se présente sous la forme d'une poudre blanche.

**ANNEXE : CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES
DES COMPLEXES "Rh(AMPP)"**

ANNEXE : CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DES COMPLEXES "Rh(AMPP)"

1. Paramètres de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ des complexes "Rh(AMPP)"

Lorsque les complexes présentent plusieurs isomères à 306 K, seule l'espèce majoritaire est indiquée (*).

Sauf indication, les spectres ont été effectués à 306 K ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$; H_3PO_4 externe).

Paramètres de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ des complexes $[\text{RhCl}(\text{aryl-AMPP})]_2$

Ligand	$\delta(\text{P-O})$ (ppm)	$\delta(\text{P-N})$ (ppm)	$^2\text{J}(\text{P-P})$ (Hz)	$^1\text{J}(\text{P}_\text{O}-\text{Rh})$ (Hz)	$^1\text{J}(\text{P}_\text{N}-\text{Ph})$ (Hz)
(S)-ProNOP 1f	136,7	95,0	43	219	218
(S)-AlaNOP 2b	129,6	108,34	47	216	216
(S)-isoAlaNOP 3c	130,5	107,5	47	214	214

Paramètres de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ des complexes $[\text{RhCl}(\text{alkyl-AMPP})]_2$

Ligand	$\delta(\text{P-O})$ (ppm)	$\delta(\text{P-N})$ (ppm)	$^2\text{J}(\text{P-P})$ (Hz)	$^1\text{J}(\text{P}_\text{O}-\text{Rh})$ (Hz)	$^1\text{J}(\text{P}_\text{N}-\text{Ph})$ (Hz)
(S)-Cy-ProNOP 1a	179,5	105,0	31	225	217
(S)-Cp-ProNOP 1b	172,4	99,9	33	227	219
(S)- ⁱ Pr-ProNOP 1c	178,7	111,4	32	225	219
(S)-Me-ProNOP 1d*	144,6	71,4	49	219	209
(S)-Nm-ProNOP 1e*	149,2	96,7	38	227	224
(S)-Cy-AlaNOP 2a*	155,0	128,7	31	218	226
(S)-Cy-isoAlaNOP 3a	158,9	117,1	33	218	264
(S)-Cp-isoAlaNOP 3b	158,8	117,1	33	218	225
(S)-Cy-5-oxoProNOP 4	163,3	123,2	35	209	228
(S,R)-Cy-NorEphos 5	184,5	95,5	32	228	209

Paramètres de RMN du ^{31}P des complexes covalents de la (S)-Cy-ProNOP **1a**

Complexes	$\delta(\text{P-O})$ (ppm)	$\delta(\text{P-N})$ (ppm)	$^2\text{J}(\text{P-P})$ (Hz)	$^1\text{J}(\text{P-O-Rh})$ (Hz)	$^1\text{J}(\text{P-N-Ph})$ (Hz)
[Rh(cp){(S)-Cy-ProNOP}]	186,5	110,2	42	243	23
[Rh(acac){(S)-Cy-ProNOP}]	177,8	103,6	53	220	211
[Rh{(S)-Cy-ProNOP}] *_2	179,5	105,0	31	225	217
[RhBr{(S)-Cy-ProNOP}] $_2$	178,0	100,4	23,6	225	220
[RhI{(S)-Cy-ProNOP}] $_2$	179,6	100,0	9,8	220	213

Paramètres de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ des complexes [RhCl(R',R-AMPP)] $_2$

Ligand	$\delta(\text{P-O})$ (ppm)	$\delta(\text{P-N})$ (ppm)	$^2\text{J}(\text{P-P})$ (Hz)	$^1\text{J}(\text{P-O-Rh})$ (Hz)	$^1\text{J}(\text{P-N-Rh})$ (Hz)
(S)-Cy,Ph-ProNOP 8a	132,7	108,2	41	228	212
(S)-Ph,Cy-ProNOP 8b	160,5	99,6	43	207	220
(S)-Cp,Cy-ProNOP 8c	176,5	97,0	31	232	214
(S)-Cy,Cp-ProNOP 8d $^{*a)}$	169,8	104,7	30	223	221
(S)-Cp,Ph-ProNOP 8e	142,3	97,4	41	227	214
(S)-Ph,Cp-ProNOP 8f	160,8	99,5	39	209	223
(S)-iPr,Ph-ProNOP 8g *	178,9	116,1	31	224	220
(S)-Ph,iPr-ProNOP 8h	171,8	99,9	40	211	219
(S)-Cp,iPr-ProNOP 8i	182,5	96,7	32	227	216
(S)-iPr,Cp-ProNOP 8j	166,4	114,6	33	225	222
(S)-Ph,Cp-isoAlaNOP 9a	160,7	99,5	41	208	222
(S)-Cp,Cy-isoAlaNOP 9b	162,4	114,1	33	218	224
(S)-Cy,Cp-isoAlaNOP 9c *	155,7	125,2	29	220	234

a)T = 323 K.

2. Caractérisation des complexes "Rh{(S)-Cy-ProNOP}"

- [RhCl{(S)-CyProNOP}]

Eb = 235-237°C.

RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$: voir ci-dessus.

RMN du ^{13}C (311 K ; $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$; TMS) : $\delta = 23,6$ et $27,1$ (2 t larges, NCH_2CH_2 et NCHCH_2 ; $^1\text{J}_{\text{C-H}} \sim 132$ Hz), $27,3$ - $33,4$ (m, atomes de carbones méthyléniques des cyclohexyle), $38,44$ (q, P-CH ; $^1\text{J}_{\text{C-H}} \sim 122$ Hz, $^1\text{J}_{\text{P-C}} = 36,7$ Hz), $42,05$ (q large, P-CH), $43,61$ (q large, P-CH ; $^1\text{J}_{\text{P-C}} = 22,6$ Hz), $44,2$ (q large, P-CH ; $^1\text{J}_{\text{P-C}} \sim 30$), $49,3$ (t large, N- CH_2 ; $^1\text{J}_{\text{C-H}} \sim 139$) ; $60,8$ (d large, N-CH ; $^1\text{J}_{\text{C-H}} \sim 135$) ; $65,4$ (t large, O- CH_2 ; $^1\text{J}_{\text{C-H}} \sim 143$ Hz).

Analyse élémentaire :

- calculée pour $(\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NOP}_2\text{ClRh})_2$: C 55,11 ; H 8,45 ; N 2,22 ; P 5,61 ; Rh 16,28 ;
- trouvée : C 55,14 ; H 2,36 ; P 9,72 ; Cl 5,62 ; Rh 16,21.

Spectre de masse : m/e 1262 (M^+), 631 ($\text{M}/2$); la région entre ces deux pics est presque vide.

- [Rh(acac){(S)-Cy-ProNOP}]

Eb = 193-195°C.

RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$: voir ci-dessus.

Analyse élémentaire :

- calculée pour $\text{C}_{34}\text{H}_{60}\text{NO}_3\text{P}_2\text{Rh}$: C 58,7 ; H 8,7 ; N 2,0 ; P 8,9 ; Rh 14,8 ;
- trouvée : C 58,9 ; H 8,8 ; N 2,1 ; P 8,8 ; Rh 14,7.

Spectre de masse : m/e 695 (M^+).

- [Rh(cp){(S)-Cy-ProNOP}]

Eb = 209-210°C

RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$: voir ci-dessus.

Analyse élémentaire :

- calculée pour $\text{C}_{34}\text{H}_{58}\text{NOP}_2\text{Rh}$: C 61,7 ; H 8,8 ; N 2,1 ; Rh 15,6.
- trouvée : C 62,3 ; H 9,3 ; N 2,3 ; Rh 16,2.

Spectre de masse : m/e 661 (M^+).

3. Structure RX du complexe [Rh(acac){(S)-Cy-ProNOP}]

- Données cristallographiques

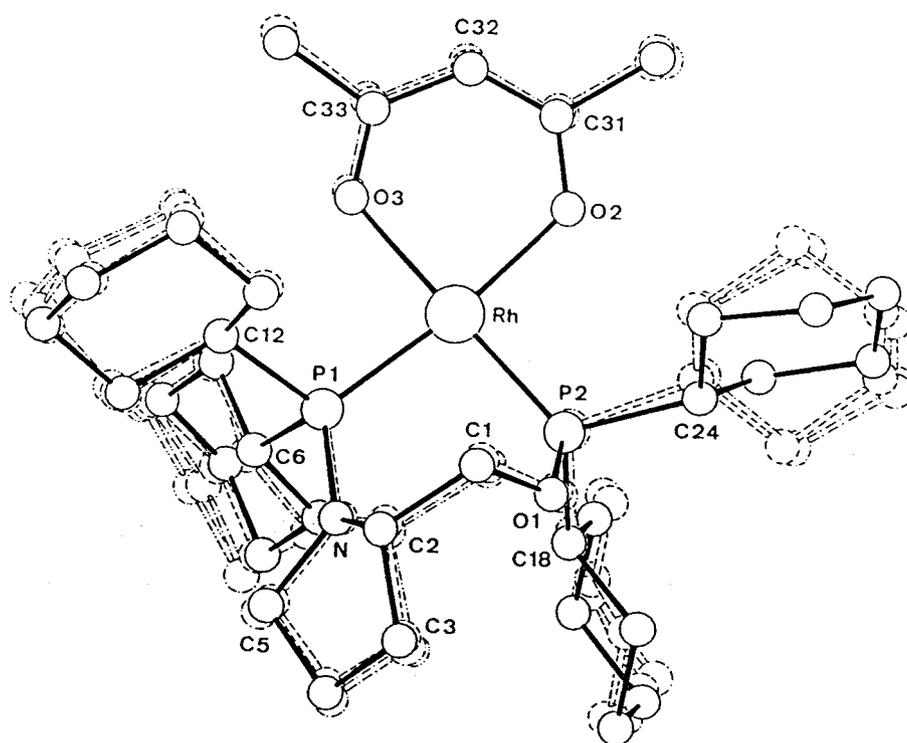
$C_{34}H_{60}NO_3P_2Rh$; $M = 695,7$; triclinique ; $P1$; $a = 11,459(3)$, $b = 15,980(4)$, $c = 21,684(7)\text{\AA}$; $\alpha = 75,17(2)$, $\beta = 81,73(2)$, $\gamma = 69,15(2)^\circ$; $V = 3580,9\text{\AA}^3$; $Z = 4$; $d_{\text{calc}} = 1,29 \text{ gcm}^{-3}$; $\mu (\text{Mo-K}\alpha) = 5,87 \text{ cm}^{-1}$; 16338 réflexions indépendantes et 14293 observées pour $I > 2\sigma(I)$; $R = 0,058$; $R_w = 0,069$; $\rho = 0,77 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$.

- Table 1. Principales distances intramoléculaires (Å)

	Mol 1	Mol 2	Mol 3	Mol 4
Rh(1) – P(1)	2.211(3)	2.203(3)	2.209(3)	2.212(3)
Rh(1) – P(2)	2.188(3)	2.182(3)	2.189(3)	2.182(3)
Rh(1) – O(2)	2.104(7)	2.091(8)	2.078(7)	2.083(7)
Rh(1) – O(3)	2.107(7)	2.093(7)	2.090(7)	2.097(7)
P(1) – N(1)	1.687(9)	1.700(9)	1.694(9)	1.698(9)
P(1) – C(6)	1.86(1)	1.87(1)	1.86(1)	1.846(9)
P(1) – C(12)	1.86(1)	1.86(1)	1.88(1)	1.87(1)
P(2) – O(1)	1.654(8)	1.638(8)	1.651(7)	1.652(8)
P(2) – C(18)	1.85(1)	1.84(1)	1.82(1)	1.86(1)
P(2) – C(24)	1.86(1)	1.88(1)	1.85(1)	1.88(1)
O(1) – C(1)	1.41(1)	1.42(1)	1.41(1)	1.40(1)
O(2) – C(31)	1.27(1)	1.29(1)	1.30(1)	1.29(1)
O(3) – C(33)	1.27(1)	1.28(1)	1.30(1)	1.26(1)
N(1) – C(2)	1.49(1)	1.47(1)	1.48(1)	1.47(1)
N(1) – C(5)	1.48(2)	1.43(2)	1.49(1)	1.48(1)
C(1) – C(2)	1.54(1)	1.53(2)	1.55(1)	1.50(1)
C(2) – C(3)	1.52(2)	1.57(2)	1.57(2)	1.55(2)
C(31) – C(32)	1.33(2)	1.35(2)	1.38(1)	1.38(1)
C(32) – C(33)	1.40(2)	1.39(2)	1.39(2)	1.38(2)

- Table 2. Angles de liaisons

	Mol 1	Mol 2	Mol 3	Mol 4
P(1)-Rh-P(2)	94.8	94.7	95.2	95.3
P(1)-Rh-P(2)/O(2)-Rh-O(3)	1.29	3.27	1.27	1.73
P(1)-N(1)-C(2)-C(1)	-42.6	-44.5	-41.9	-39.4
Rh-P(2)-C(18)-C(23)	61.2	68.7	64.4	64.6
Rh-P(2)-C(18)-C(19)	-171.3	-164.2	-166.5	-167.8
P(2)-C(18)-C(19)-C(20)	168.5	170.6	175.4	173.8
P(2)-C(18)-C(23)-C(22)	-167.7	-168.1	-170.5	-170.5
P(1)-N(1)-C(2)	124.8	122.4	123.5	124.5
P(1)-N(1)-C(5)	125.0	124.4	125.3	126.4
C(2)-N(1)-C(5)	104.4	106.8	104.8	104.0



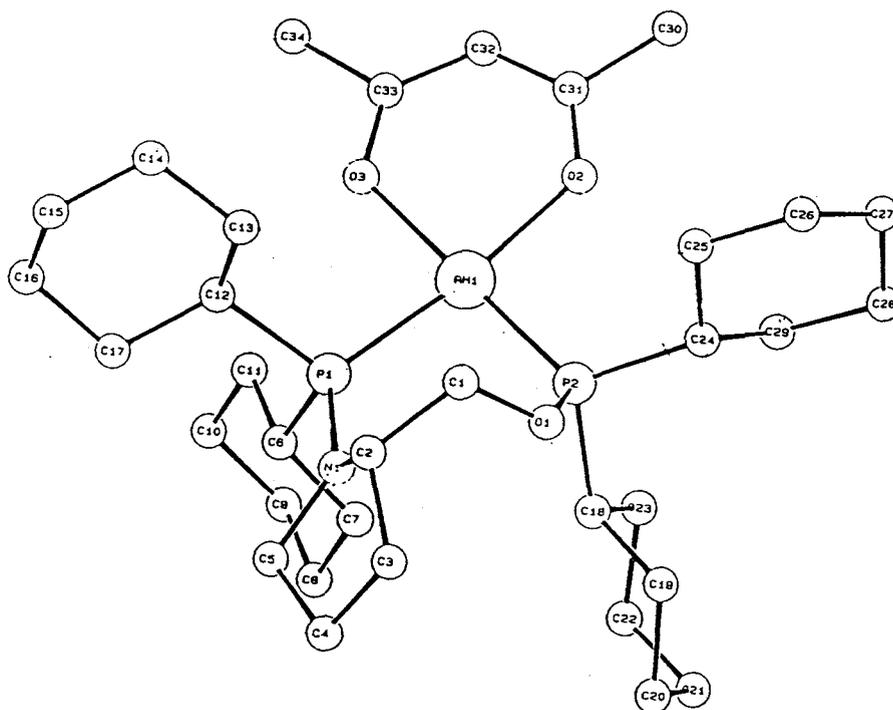
- Table 3. Coordonnées atomiques et facteur d'agitation thermique isotrope équivalent (\AA^2)

Atome	x	y	z	U_{eq}
Rh(1a)	0.0000(1)	0.0000(1)	0.0000(1)	0.036(1)
P(1a)	-0.1581(2)	0.1010(2)	-0.0555(1)	0.035(1)
P(2a)	-0.1004(3)	0.0093(2)	0.0931(1)	0.047(2)
O(1a)	-0.1711(6)	0.1133(5)	0.1070(3)	0.051(2)
O(2a)	0.1628(6)	-0.0976(5)	0.0417(3)	0.051(2)
O(3a)	0.1006(6)	-0.0081(5)	-0.0888(3)	0.051(2)
N(1a)	-0.2790(7)	0.1714(5)	-0.0190(4)	0.045(2)
C(1a)	-0.1571(9)	0.1907(7)	0.0618(5)	0.046(2)
C(2a)	-0.268(1)	0.2348(7)	0.0181(5)	0.051(2)
C(3a)	-0.394(1)	0.2636(9)	0.0542(6)	0.069(3)
C(4a)	-0.489(1)	0.2470(9)	0.0152(7)	0.081(4)
C(5a)	-0.408(1)	0.2145(8)	-0.0414(5)	0.062(3)
C(6a)	-0.2398(8)	0.0492(6)	-0.0951(4)	0.040(2)
C(7a)	-0.304(1)	-0.0107(7)	-0.0479(5)	0.057(3)
C(8a)	-0.376(1)	-0.0533(8)	-0.0801(6)	0.061(3)
C(9a)	-0.284(1)	-0.1069(9)	-0.1262(6)	0.071(3)
C(10a)	-0.225(1)	-0.0477(8)	-0.1729(6)	0.068(3)
C(11a)	-0.152(1)	-0.0054(7)	-0.1413(5)	0.056(3)
C(12a)	-0.0998(8)	0.1740(6)	-0.1252(4)	0.041(2)
C(13a)	-0.0260(9)	0.2259(7)	-0.1033(5)	0.050(2)
C(14a)	0.029(1)	0.2807(7)	-0.1594(5)	0.057(3)
C(15a)	-0.071(1)	0.3492(8)	-0.2060(6)	0.066(3)
C(16a)	-0.143(1)	0.2957(8)	-0.2285(6)	0.066(3)
C(17a)	-0.202(1)	0.2421(7)	-0.1708(5)	0.057(3)
C(18a)	-0.238(1)	-0.0292(7)	0.1132(5)	0.051(2)
C(19a)	-0.315(1)	-0.0075(8)	0.1746(5)	0.060(3)
C(20a)	-0.447(1)	-0.026(1)	0.1780(7)	0.086(4)
C(21a)	-0.415(2)	-0.128(1)	0.1791(8)	0.099(5)
C(22a)	-0.334(2)	-0.151(1)	0.1170(8)	0.102(5)
C(23a)	-0.210(1)	-0.1329(9)	0.1145(6)	0.078(4)
C(24a)	-0.011(1)	-0.0353(9)	0.1662(6)	0.069(3)
C(25a)	0.092(1)	0.0062(9)	0.1583(6)	0.072(3)
C(26a)	0.146(2)	-0.012(1)	0.2253(9)	0.125(6)
C(27a)	0.183(2)	-0.109(2)	0.255(1)	0.145(8)
C(28a)	0.092(2)	-0.154(1)	0.2574(8)	0.099(5)
C(29a)	0.028(1)	-0.138(1)	0.1890(7)	0.085(4)
C(30a)	0.372(1)	-0.195(1)	0.0583(7)	0.085(4)
C(31a)	0.268(1)	-0.1304(8)	0.0131(5)	0.058(3)
C(32a)	0.294(1)	-0.1185(8)	-0.0498(6)	0.062(3)
C(33a)	0.213(1)	-0.0587(8)	-0.0973(5)	0.061(3)

C(34a)	0.259(2)	-0.048(1)	-0.1669(8)	0.102(5)
Rh(1b)	0.1554(1)	0.4878(1)	0.4600(1)	0.037(1)
P(1b)	0.0679(2)	0.3851(2)	0.5111(1)	0.035(1)
P(2b)	0.1215(3)	0.4816(2)	0.3650(1)	0.047(2)
O(1b)	0.1666(7)	0.3803(5)	0.3480(3)	0.056(2)
O(2b)	0.2384(7)	0.5885(5)	0.4210(3)	0.056(2)
O(3b)	0.2004(6)	0.4926(5)	0.5489(3)	0.051(2)
N(1b)	0.0410(7)	0.3159(5)	0.4709(4)	0.045(2)
C(1b)	0.232(1)	0.3021(7)	0.3939(5)	0.052(2)
C(2b)	0.142(1)	0.2564(7)	0.4352(5)	0.052(2)
C(3b)	0.069(1)	0.2217(9)	0.3964(6)	0.069(3)
C(4b)	-0.053(2)	0.231(1)	0.4342(8)	0.103(5)
C(5b)	-0.053(1)	0.2732(8)	0.4901(6)	0.066(3)
C(6b)	-0.0904(8)	0.4330(6)	0.5499(4)	0.040(2)
C(7b)	-0.185(1)	0.4963(7)	0.5002(5)	0.052(2)
C(8b)	-0.319(1)	0.5355(8)	0.5329(5)	0.059(3)
C(9b)	-0.310(1)	0.5858(8)	0.5817(5)	0.063(3)
C(10b)	-0.217(1)	0.5243(8)	0.6309(6)	0.064(3)
C(11b)	-0.087(1)	0.4858(7)	0.5996(5)	0.052(2)
C(12b)	0.1578(8)	0.3113(6)	0.5817(4)	0.040(2)
C(13b)	0.2977(9)	0.2632(7)	0.5621(5)	0.051(2)
C(14b)	0.371(1)	0.2125(8)	0.6211(5)	0.062(3)
C(15b)	0.317(1)	0.1372(8)	0.6618(6)	0.066(3)
C(16b)	0.178(1)	0.1847(8)	0.6816(6)	0.065(3)
C(17b)	0.101(1)	0.2364(7)	0.6232(5)	0.056(3)
C(18b)	-0.041(1)	0.5220(7)	0.3420(5)	0.056(3)
C(19b)	-0.067(1)	0.4956(8)	0.2845(5)	0.058(3)
C(20b)	-0.210(1)	0.522(1)	0.2800(7)	0.089(4)
C(21b)	-0.276(2)	0.628(1)	0.2756(8)	0.108(5)
C(22b)	-0.244(2)	0.658(1)	0.3292(8)	0.100(5)
C(23b)	-0.099(1)	0.6318(9)	0.3342(6)	0.074(3)
C(24b)	0.214(1)	0.5384(8)	0.3000(5)	0.059(3)
C(25b)	0.352(1)	0.484(1)	0.3107(7)	0.085(4)
C(26b)	0.437(2)	0.541(1)	0.270(1)	0.126(6)
C(27b)	0.409(2)	0.561(1)	0.2008(9)	0.112(5)
C(28b)	0.274(2)	0.614(1)	0.1924(8)	0.097(5)
C(29b)	0.186(1)	0.556(1)	0.2334(7)	0.087(4)
C(30b)	0.347(2)	0.693(1)	0.4100(8)	0.102(5)
C(31b)	0.296(1)	0.6199(8)	0.4516(6)	0.063(3)
C(32b)	0.308(1)	0.5997(8)	0.5150(6)	0.064(3)
C(33b)	0.264(1)	0.5372(8)	0.5605(5)	0.059(3)
C(34b)	0.299(2)	0.513(1)	0.6314(8)	0.096(5)
Rh(1c)	0.7085(1)	0.0825(1)	0.5077(1)	0.036(1)
P(1c)	0.8089(2)	-0.0605(2)	0.5556(1)	0.035(1)
P(2c)	0.6867(2)	0.0487(2)	0.4194(1)	0.040(2)
O(1c)	0.8131(6)	-0.0169(4)	0.3860(3)	0.048(2)
O(2c)	0.6144(6)	0.2206(5)	0.4713(3)	0.052(2)
O(3c)	0.7288(6)	0.1199(5)	0.5901(3)	0.051(2)

N(1c)	0.8745(7)	-0.1432(5)	0.5133(4)	0.046(2)
C(1c)	0.9301(9)	-0.0399(6)	0.4109(4)	0.043(2)
C(2c)	0.9644(9)	-0.1356(7)	0.4573(5)	0.046(2)
C(3c)	0.964(1)	-0.2142(8)	0.4266(5)	0.059(3)
C(4c)	0.922(1)	-0.2797(9)	0.4785(6)	0.073(3)
C(5c)	0.906(1)	-0.2436(8)	0.5401(5)	0.059(3)
C(6c)	0.7134(8)	-0.1159(6)	0.6177(4)	0.039(2)
C(7c)	0.6100(9)	-0.1342(7)	0.5903(5)	0.046(2)
C(8c)	0.542(1)	-0.1860(7)	0.6422(5)	0.052(2)
C(9c)	0.482(1)	-0.1294(7)	0.6940(5)	0.058(3)
C(10c)	0.583(1)	-0.1058(7)	0.7200(5)	0.055(3)
C(11c)	0.6520(9)	-0.0556(7)	0.6665(5)	0.048(2)
C(12c)	0.9313(9)	-0.0618(7)	0.6051(5)	0.046(2)
C(13c)	1.022(1)	-0.0182(8)	0.5650(5)	0.059(3)
C(14c)	1.108(1)	-0.006(1)	0.6078(7)	0.087(4)
C(15c)	1.175(2)	-0.099(1)	0.6549(9)	0.116(6)
C(16c)	1.078(2)	-0.139(1)	0.6904(9)	0.112(5)
C(17c)	0.998(1)	-0.158(1)	0.6462(7)	0.082(4)
C(18c)	0.5825(9)	-0.0164(6)	0.4247(4)	0.045(2)
C(19c)	0.587(1)	-0.0603(8)	0.3683(6)	0.066(3)
C(20c)	0.499(1)	-0.120(1)	0.3837(7)	0.085(4)
C(21c)	0.366(1)	-0.064(1)	0.4018(7)	0.082(4)
C(22c)	0.359(1)	-0.0167(9)	0.4576(6)	0.071(3)
C(23c)	0.446(1)	0.0403(7)	0.4423(5)	0.056(3)
C(24c)	0.6394(9)	0.1528(7)	0.3542(5)	0.050(2)
C(25c)	0.748(1)	0.1900(8)	0.3383(5)	0.061(3)
C(26c)	0.709(1)	0.2854(9)	0.2883(7)	0.078(4)
C(27c)	0.672(1)	0.275(1)	0.2304(7)	0.086(4)
C(28c)	0.555(1)	0.2374(9)	0.2464(6)	0.077(4)
C(29c)	0.595(1)	0.1440(8)	0.2938(6)	0.066(3)
C(30c)	0.536(1)	0.3823(8)	0.4576(6)	0.066(3)
C(31c)	0.5968(9)	0.2886(7)	0.4978(5)	0.049(2)
C(32c)	0.6335(9)	0.2821(7)	0.5573(5)	0.051(2)
C(33c)	0.694(1)	0.2022(7)	0.6003(5)	0.052(2)
C(34c)	0.721(1)	0.208(1)	0.6643(7)	0.081(4)
Rh(1d)	0.1868(1)	0.4006(1)	-0.0492(1)	0.034(1)
P(1d)	0.1756(2)	0.5428(2)	-0.0978(1)	0.034(1)
P(2d)	0.0832(2)	0.4362(2)	0.0383(1)	0.041(2)
O(1d)	0.1250(6)	0.5033(4)	0.0709(3)	0.050(2)
O(2d)	0.2030(6)	0.2633(5)	-0.0131(3)	0.050(2)
O(3d)	0.2889(6)	0.3596(4)	-0.1310(3)	0.047(2)
N(1d)	0.1381(7)	0.6261(5)	-0.0559(4)	0.045(2)
C(1d)	0.2331(9)	0.5256(7)	0.0465(5)	0.048(2)
C(2d)	0.2006(9)	0.6183(7)	0.0012(5)	0.048(2)
C(3d)	0.110(1)	0.6961(8)	0.0328(6)	0.064(3)
C(4d)	0.027(1)	0.7628(8)	-0.0222(6)	0.067(3)
C(5d)	0.086(1)	0.7262(7)	-0.0817(5)	0.054(2)
C(6d)	0.0597(8)	0.5979(6)	-0.1595(4)	0.035(2)

C(7d)	-0.0758(9)	0.6181(6)	-0.1323(4)	0.043(2)
C(8d)	-0.170(1)	0.6734(7)	-0.1849(5)	0.057(3)
C(9d)	-0.143(1)	0.6225(8)	-0.2420(5)	0.061(3)
C(10d)	-0.006(1)	0.5935(7)	-0.2642(5)	0.057(3)
C(11d)	0.0826(9)	0.5401(7)	-0.2089(5)	0.047(2)
C(12d)	0.3234(9)	0.5427(6)	-0.1469(4)	0.043(2)
C(13d)	0.435(1)	0.5054(9)	-0.1064(6)	0.071(3)
C(14d)	0.560(1)	0.484(1)	-0.1517(7)	0.084(4)
C(15d)	0.555(2)	0.577(1)	-0.2025(9)	0.120(6)
C(16d)	0.439(2)	0.615(1)	-0.2442(8)	0.096(5)
C(17d)	0.319(1)	0.636(1)	-0.1940(7)	0.087(4)
C(18d)	-0.0860(9)	0.5027(6)	0.0316(4)	0.045(2)
C(19d)	-0.154(1)	0.5451(8)	0.0882(6)	0.066(3)
C(20d)	-0.289(2)	0.606(1)	0.0712(8)	0.098(5)
C(21d)	-0.363(1)	0.5494(9)	0.0544(6)	0.078(4)
C(22d)	-0.289(1)	0.503(1)	-0.0024(7)	0.081(4)
C(23d)	-0.151(1)	0.4440(7)	0.0150(5)	0.056(3)
C(24d)	0.104(1)	0.3321(7)	0.1052(5)	0.058(3)
C(25d)	0.242(1)	0.2991(9)	0.1210(6)	0.072(3)
C(26d)	0.271(2)	0.201(1)	0.1705(8)	0.102(5)
C(27d)	0.191(1)	0.214(1)	0.2289(7)	0.082(4)
C(28d)	0.056(1)	0.244(1)	0.2136(6)	0.080(4)
C(29d)	0.017(1)	0.3411(9)	0.1640(6)	0.076(3)
C(30d)	0.270(1)	0.1027(9)	0.0065(6)	0.071(3)
C(31d)	0.2661(9)	0.1934(6)	-0.0374(5)	0.046(2)
C(32d)	0.328(1)	0.1997(7)	-0.0967(5)	0.055(3)
C(33d)	0.333(1)	0.2790(7)	-0.1400(5)	0.051(2)
C(34d)	0.407(1)	0.2695(9)	-0.2044(6)	0.077(4)



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - KARIM A. : Thèse, Lille, 696, (1986).
- 2 - KOKEL N. : Thèse, Lille, 223, (1988).
- 3 - HALPERN J. : Inorg. Chim. Acta, 50, (1981), p 11.
- 4 - PINO P., CONSIGLIO G. : Pure and Appl. Chem. , 55, 11, (1983), p 1781.
- 5 - "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 39.
 - b) HALPERN J. : chap. 2 : "Asymmetric Catalytic Hydrogenation : Mechanism and Origin of Enantioselection", p 41 à 69.
 - c) KOENIG K.E. : chap. 3 : "The Applicability of Asymmetric Homogeneous Catalytic Hydrogenation", p 71 à 101.
- 6 - BRUNNER H. : Top. Stereochem., 18, (1988), p 129.
- 7 - PINO P., CONSIGLIO G., dans "Fundamental Research in Homogeneous Catalysis", (M. Tutsui, Ed.), Plenum, New York, 3, (1979), p 519 à 536.
- 8 - a) APSIMON J.W., SEGUIN R.P. : Tetrahedron, 35, (1979), p 2797.
 - b) APSIMON J.W., LEE COLLIER T. : Tetrahedron, 42, (1986), p 5157.
- 9 - KAGAN H.B. : Bull. Soc. Chim. France, 5, (1988), p 129.
- 10 - OJIMA I., CLOS N., BASTOS C. : Tetrahedron, 45, 22, (1989), p 6901.
- 11 - BRUNNER H. : Synthesis, (1988), p 645.
- 12 - CESAROTTI E. : Comett Course on Metal Promoted Selectivity in Organic Synthesis, Italie, (1989), livre du congrès.
- 13 - WALLER F.J. : J. Mol. Catal., Review Issue, (1986), p 43.
- 14 - CASEY C.P. : J. Chem. Educ., 63, 3, (1986), p 188 à 225.
- 15 - CURTIN D.Y. : Record Chem. Progr., 15, (1954), p 111.
- 16 - OSBORN J.A., JARDINE F.H., YOUNG J.F., WILKINSON G. : J. Chem. Soc. A, (1966), p 1711.
- 17 - KORPIUM O., LEWIS R.A., CHIKOS J., MISLOW K. : J. Am. Chem. Soc., 90, (1968), p 4842.
- 18 - HORNER L., SIEGEL H., BUTHE H. : Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 7, (1968), p 942.
- 19 - KNOWLES W.S., SABACKY M.J. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1968), p 1445.
- 20 - MORRISON J.D., BURNETT R.E., AGUIAR A.M., MORROW C.J., PHILLIPS C. : J. Am. Chem. Soc., 93, (1971), p 1301.
- 21 - DANG T.P., KAGAN H.B. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1971), p 481.
- 22 - KAGAN H.B., DANG T.P. : J. Am. Chem. Soc., 94, (1972), p 6429.

- 23 - VINEYARD B.B., KNOWLES W.S., SABACKY M. J., BACHMANN G. L., WIENKAUFF D.L. : J. Am. Chem. Soc., 99, (1977), p 5946.
- 24 - CAPLAR V., COMISSO G. , SUNJC V. : Synthesis, (1981), p 85.
- 25 - FRYZUK M.D., BOSNICH B. : J. Am. Chem. Soc., 99, (1977), p 6263.
- 26 - NAGEL U., KINKEL E., ANDRADE J., PRESCHER G. : Chem. Ber, 119, (1986), p 3326.
- 27 - MIYASHITA A., TAKAYA H., SOUCHI T., NOYORI R. : Tetrahedron, 40, (1984), p 1245.
- 28 - SELKE R., PRACEJUS H. : J. Mol. Catal., 37, (1986), p 213.
- 29 - RILEY D.P., SHUMATE R.E. : J. Org. Chem., 45, (1980), p 5187.
- 30 - HALPERN J., RILEY D.R., CHAN A.S.C., PLUTH J.J. : J. Am. Chem. Soc., 99, (1977), p 8056.
- 31 - CHAN A.S.C., PLUTH J.J., HALPERN J. : J. Inorg. Chim. Acta, 37, (1979), p L477.
- 32 - CHAN A.S.C., HALPERN J. : J. Am. Chem. Soc., 102, (1980), p 838.
- 33 - LANDIS C.R., HALPERN J. : J. Am. Chem. Soc., 109, (1987), p 1746.
- 34 - BROWN J.M., CHALONER P.A. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1979), p 613.
- 35 - BROWN J.M., CHALONER P.A. : J. Am. Chem. Soc., 102, (1980), p 3040.
- 36 - BROWN J.M., MURRER B. : J. C. S. Perkin Trans II, (1982), p 489.
- 37 - BROWN J.M., CANNIG L.R., DOWNS A.J., FORSTER A.M. : J. Organomet. Chem., 255, (1983), p 103.
- 38 - BROWN J.M., PARKER D. : Organometallics, 1, (1982), p 950.
- 39 - DETELLIER C., GELBARD G., KAGAN H.B. : J. Am. Chem. Soc., 100, (1978), p 7556.
- 40 - KOENIG K.E., KNOWLES W.S. : J. Am. Chem. Soc., 100, (1978), p 756.
- 41 - BROWN J.M., CHALONER P.A. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1980), p 344.
- 42 - CHUA P.S., ROBERTS N.K., BOSNICH B., OKRASUISKI S.J., HALPERN J. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1981), p 1278.
- 43 - 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.
- 44 - BROWN J.M., CHALONER P.A. : Tetrahedron Lett., (1978), p 1877.
- 45 - OJIMA I., KOGURE T. : Chem. Lett., (1978), p 1175.
- 46 - CHAN A.S.C., PLUTH J.J., HALPERN J. : J. Am. Chem. Soc., 102, (1980), p 5952.
- 47 - BROWN J.M., CHALONER P.A. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1978), p 321.
- 48 - OJIMA I. : Pure and Appl. Chem., 56, 1, (1984), p 99.
- 49 - HALPERN J. : Science, 217, (1982), p 401.
- 50 - KNOWLES W.S. : Acc. Chem. Rev., 16, (1983), p 106.
- 51 - BALL R.G. , PAYNE N.C. : Inorg. Chem., 16, 5, (1977), p 1187.

- 52 - KNOWLES W.S., VINEYARD B.D., SABACKY M.J., STULTS B.R. dans "fundamental Research in Homogeneous Catalysis", (M. Tutsui, Ed.), Plenum, New York, 3, (1979), p 537 à 548.
- 53 - PAVLOV V.A., KLABUNOVSKII E.I., STRUCHKOV Y.T., VOLOBOEV A.A., YANOVSKY A.I. : J. Mol. Catal., 44, (1988), p 217.
- 54 - SCHROCK R.R., OSBORN A. : Chem. Commun., (1970), p 567.
- 55 - SOLODAR J. : Chemtech., (1975), p 421.
- 56 - FUJITSU H., MATSUMURA E., TAKESHITA K., MOCHIDA I. : J. C. S. Perkin Trans I, (1981), p 2650.
- 57 - BONVICINI P., LEVI A., MODENA G., SCORRANO G. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1972), p 1188.
- 58 - TANAKA M., WATANABE Y., MITSUDO T.A., IWANE H., TAGEGUMI Y. : Chem. Lett., (1973), p 239.
- 59 - HEIL B., TOROS S., VASTAG S., MARKO L. : J. Organomet. Chem., 94, (1975), p C47.
- 60 - OHKUBO K., SETOGUCHI M., YOSHINAGA K. : Inorg. Nucl. Chem. Letters, 15, (1979), p 235.
- 61 - TOROS S., HEIL B., KOLLAR L., MARKO L. : Acta. Chim. Hung., 119, (1985), p 135.
- 62 - CRAMER R. : Inorg. Chem., (1962), p 722.
- 63 - VAN DER ANT. A., ONDERDELINDEN A.L. : Inorg. Synth., 14, (1973), p 92.
- 64 - ABEL E.W., BENNET M.A., WILKINSON G. : J. Chem. Soc., (1959), p 3178.
- 65 - OJIMA I., KOGURE T. : J. Organomet. Chem., 195, (1980), p 239.
- 66 - TOROS S., HEIL B., MARKO L. : J. Organomet. Chem., 159, (1978), p 401.
- 67 - HAYASHI T., KATSUMURA A., KONISHI M., KUMADA M. : Tetrahedron Lett., 5, (1979), p 425.
- 68 - ACHIWA K. : Heterocycles, 9, (1978), p 1539.
- 69 - ACHIWA K. : J. Am. Chem. Soc., 98, (1976), p 8265.
- 70 - TANI K., TANIGAWA E., TATSUNO Y., OSTSUKA S. : J. Organomet. Chem., 279, (1985), p 87.
- 71 - ACHIWA K. : Tetrahedron Lett., 42, (1977), p 3735.
- 72 - ACHIWA K. : Tetrahedron Lett., 50, (1977), p 4431.
- 73 - OJIMA I., KOGURE T. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1977), p 428.
- 74 - LEVI A., MODENA G., SCORRANO G. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1975), p 6.
- 75 - TOROS S., HEIL B., KOLLAR L. MARKO L. : J. Organomet. Chem., 197, (1980), p 85.
- 76 - JOO F., TROCSANYI E. : J. Organomet. Chem., 231, (1982), p 63.
- 77 - CHAN A.S.C., LANDIS C.R. : J. Mol. Catal., 49, (1989), p 165.
- 78 - HEIL B., TOROS S., BAKOS J., MARKO L. : J. Organomet. Chem., 175, (1979), p 229.

- 79 - TOROS S., KOLLAR L., HEIL B., MARKO L. : J. Organomet. Chem., 232, (1982), p C17.
- 80 - OJIMA I., KOGURE T., TERASAKI T. : J. Org. Chem., 43, 18, (1978), p 3444.
- 81 - HAYASHI T., MISE T., KUMADA M. : Tetrahedron Lett., 48, (1976), p 4351.
- 82 - BAKOS J., TOTTH I., HEIL B., MARKO L. : J. Organomet. Chem., 279, (1985), p 23.
- 83 - BAKOS J., TOTTH I., MARKO L. : J. Org. Chem., 46, (1981), p 5427.
- 84 - TANI K., SUWA K., TANIGAWA E., YOSIDA T., OKANO T., OTSUKA S. : Chem. Lett., (1982), p 261.
- 85 - TANI K., SUWA K., YAMAGATA T., OTSUKA S. : 27th Symposium on Organometallic Chemistry, Japon, (1980), Abstract of Papers B118.
- 86 - TANI K., SUWA K., YAMAGATA T., OTSUKA S. : Chem. Lett., (1982), p 265.
- 87 - TANI K., SUWA K., OTSUKA S. : A. C. S. Symposium Series, 185, (1982), p 283.
- 88 - TANI K., ISE T., TATSUNO Y., SAITO T. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1984), p 1641.
- 89 - YAMAMOTO K., SAEED-UR-REHMAN : Chem. Lett., (1984), p 1603.
- 90 - MORIMOTO T., TAKAHASHI H., FUFII K., CHIBA M., ACHIWA K. : Chem. Lett., (1986), p 2061.
- 91 - TANI K., SUWAK K., TANIGAWA E., ISE T., YAMAGATA T., TATSUNO Y., OTSUKA S. : J. Organomet. Chem., 370, (1989), p 203.
- 92 - ACHIWA K., OHOGA Y., IITAKA Y. : Chem. Lett., (1979), p 865.
- 93 - ACHIWA K., OHOGA Y., IITAKA Y. : 26th Symposium on Organometallic Chemistry, Japon, (1979), Abstract of Paper B202.
- 94 - TAKAHASHI H., HATTORI M., CHIBA M., MORIMOTO T., ACHIWA K. : Tetrahedron Lett., 27, 37, (1986), p 4477.
- 95 - OJIMA I., KOGURE T., YODA N. : J. Org. Chem., 45, (1980), p 4728.
- 96 - CHIBA M., TAKAHASHI H., TAKAHASHI H., MORIMOTO T., ACHIWA K. : Tetrahedron Lett., 28, 32, (1987), p 3675.
- 97 - TAKAHASHI H., MORIMOTO T., ACHIWA K. : Chem. Lett., (1987), p 855.
- 98 - MORIMOTO T., TAKAHASHI H., HATTORI M., CHIBA M., ACHIWA K. : 5th International Symposium on Homogeneous Catalysis, Japon, (1980), Abstract C24, p 250.
- 99 - TAKEDA M., TACHINAMI T., ABURATANI M., TAKAHASHI H., MORIMOTO T., ACHIWA K. : Tetrahedron Lett., 30, 3, (1989), p 363.
- 100 - TAKEDA M., TACHINAMI T., ABURATANI H., TAKAHASHI H., MORIMOTO T., ACHIWA K. : Tetrahedron Lett., 30, 3, (1989), p 367.
- 101 - ACHIWA K. : Chem. Lett., (1978), p 905.
- 102 - MORIMOTO T., CHIBA M., ACHIWA K. : Tetrahedron Lett., 29, 37, (1988), p 4755.
- 103 - TAKAHASHI H., ACHIWA K. : Chem. Pharm. Bull., 36, 8, (1988), p 3230.

- 104 - TAKAHASHI H., ACHIWA K. : Chem. Lett., (1989), p 305.
- 105 - MORIMOTO T., CHIBA M., ACHIWA K. : Tetrahedron Lett., 30, 6, (1989), p 735.
- 106 - PETIT M., MORTREUX A., PETIT F., BUONO G., PEIFFER G. : Nouv. J. Chim., 7, (1983), p 593.
- 107 - CESAROTTI E., CHIESA A., CIANI G., SIRONI A. : J. Organomet. Chem., 251, (1983), p 79.
- 108 - HARMON R.E., GUPTA S.K., BROWN J.D. : Chem. Rev., 73, (1973), p 21.
- 109 - DOBSON G.R., SMITH L.A. : Inorg. Chem., 9, (1970), p 1001.
- 110 - MORTREUX A., PETIT F., BUONO G., PEIFFER G. : Bull. Soc. Chim. France, 4, (1987), p 631.
- 111 - POTTIER Y., MORTREUX A., PETIT F. : J. Organomet. Chem., 370, (1989), p 333.
- 112 - KARIM A., MORTREUX A., PETIT F. : Tetrahedron Lett., 27, 3, (1986), p 345.
- 113 - KOKEL N., MORTREUX A., PETIT F. : J. Mol. Catal., 57, (1989), L5.
- 114 - PRACEJUS G., PRACEJUS H. : J. Mol. Catal., 24, (1984), p 227.
- 115 - KRAUSE H.W., FOKEN H., PRACEJUS H. : New. J. Chem., 13, (1989), p 615.
- 116 - PRACEJUS H., PRACEJUS G., COSTISELLA B. : J. Prakt. Chem., 329, 2, (1987), p 235.
- 117 - DOBLER C., KREUZFELD H.J., PRACEJUS H. : J. Organomet. Chem., 344, (1988), p 89.
- 118 - KARIM A., MORTREUX A., PETIT F. : J. Organomet. Chem., 312, (1986), p 375.
- 119 - a) HATAT C., KARIM A., KOKEL N., MORTREUX A., PETIT F. : Tetrahedron Lett., 29, 30, (1989), p 3675.
- b) HATAT C., KARIM A., KOKEL N., MORTREUX A., PETIT F. : New J. Chem., 14, (1990), p 141.
- 120 - BUONO G., SIV C., PEIFFER G., DENIS P., MORTREUX A., PETIT F. : J. Org. Chem., 50, (1985), p 1781.
- 121 - CROS P., BUONO G., PEIFFER G., DENIS P., MORTREUX A., PETIT F. : Nouv. J. Chim., 11, (1987), p 573
- 122 - DENIS P., JEAN A., CROIZY J.F., MORTREUX A., PETIT F. : J. Am. Chem. Soc., 112, (1990), p 1292.
- 123 - LANDIS C.R., HALPERN J. : J. Organomet. Chem., 250, (1983), p 485.
- 124 - PAVLOV V.A., SPITSYNA N.I., VOLOBOEV A.A., GORHKOV L.S., SERKBRYAKOV E.P., KALBUNOVSKI E.I. : Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Kim., 3, (1984), p 729.
- 125 - BUONO G., TRIANTAPHYLIDES C., PEIFFER G., PETIT F. : Synthesis, 12, (1982), p 1030.
- 126 - KARIM A., MORTREUX A., PETIT F., BUONO G., PEIFFER G., SIV C. : J. Organomet. Chem., 317, (1986), p 93.
- 127 - ENDERS D., EICHENAUER H. : Chem. Ber., 112, (1979), p 2933.



- 128 - SCHROCK R.R., OSBORN J.A. : J. Am. Chem. Soc., 93, (1971), p 3089.
- 129 - BALAVOINE G., BRUNIE S., KAGAN H.B. : J. Organomet. Chem., 370, (1989), p C9.
- 130 - BROWN J.M., CHALONER P.A. : J. Am. Chem. Soc., 100, (1978), p 4307.
- 131 - VALENTINI C., CERNIA E., FIORINI M., GIONGO G.M. : J. mol. Catal., 23, (1984), p 81.
- 132 - BOGDAN P.L., IRWIN J.J., BOSNICH B. : Organometallics, 8, (1989), p 1450.
- 133 - POULIN J.C., DANG T.P., KAGAN H.B. : J. Organomet. Chem., 84, (1975), p 87.
- 134 - OJIMA I., KOGURE T. : Chem. Lett., (1978), p 1145.
- 135 - OJIMA I., KOGURE T. : Chem. Lett., (1979), p 641.
- 136 - JAMES B.R. : Coord. chem. Rev., 1, (1966), p 505.
- 137 - SLACK D., GREVELING I., BAIRD M. : Inorg. Chem., 18, 11, (1979), p 3125.
- 138 - JAMES B.R., MAHAJAN D. : Can. J. Chem., 57, (1979), p 180.
- 139 - BAKOS J., TOTH I., HEIL B., SZALONTAI G., PARKANYI L., FULOP V. : J. Organomet. Chem., 370, (1989), p 263.
- 140 - CHAN D.M.T., MARDER T.B., MILSTEIN D., TAYLOR N.J. : J. Am. Chem. Soc., 109, (1987), p 6385.
- 141 - BROWN G.M., REYNOLDS J.J. : Annu. Rev. Biochem., 32, (1963), p 419.
- 142 - PURKO M., NELSON W.O., WOOD W.A. : J. Biol. Chem., 207, (1954), p 51.
- 143 - STILLER E.T., HANIS S.A., FINKELSTEIN J., KERESZTESY J.C., FOLKERS K. : J. Am. Chem. Soc., 62, (1940), p 1785.
- 144 - HALPERN J. : Advan. Catal. Relat. Subj, 11, (1959), p 301.
- 145 - SCHROCK R.R., OSBORN J.A. : J. Am. Chem. Soc., 98, (1976), p 2134.
- 146 - BROWM 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.
- 147 - SCHAW R. dans : "The Chemistry of Double-bonded Fonctional Groups", (S. Patai, Ed.), J. Wiley & sons, London, (1977), Part I, chap. 3 : "Thermochemistry of X=Y Groups", p 131.
- 148 - DANIEL C., KOGA N., FU X.Y., MOROKUMA K. : J. Am. Chem. Soc., 110, (1988), p 3773.
- 149 - CHATT J., HEATON B.T. : J. Chem. Soc. A, (1968), p 2745.
- 150 - CHATT J., COFFEY R.S., SHAW B.L. : J. Chem. Soc., (1965), p 7393.
- 151 - CRABTREE R.H. dans "Comprehensive Coordination Chemistry", (G. Wilkinson, R.D. Gillard, J.A. Mc Cleverty Eds.), Pergamon Press, Oxford, (1987), vol. 2, chapitre "Hydrogen and Hydrides as Ligands", p 689.
- 152 - OJIMA I., KOGURE T., YODA Y. : Org. Synth., 63, (1985), p 18.
- 153 - CHATT J., VENANZI L.M. : J. Chem. Soc., (1957), p 4735.
- 154 - VOSKUIL W., ARENS J.F. : Rec. Trav. Chem., 82, (1963), p 302.
- 155 - DENIS P., MORTREUX A., PETIT F., BUONO G., PEIFFER G. : J. Org. Chem., 49, (1984), p 5257.



RESUME

L'hydrogénation asymétrique de cétones activées est effectuée à l'aide de catalyseurs au rhodium modifiés par des ligands aminophosphinephosphinites AMPP, synthétisés en une ou deux étapes à partir d'aminoalcools chiraux.

L'utilisation de dérivés alkyl-AMPP portant des groupements alkyle secondaires sur les atomes de phosphore permet d'effectuer les réductions dans des conditions douces de pression et de température.

Des excès énantiomériques voisins de 90% ont été obtenus aussi bien avec des rapports substrat/Rh de 200, à température ordinaire et pression atmosphérique, qu'avec des rapports de 10^4 à 70°C et 60 bars d'hydrogène.

La synthèse d'AMPP "mixtes" $\text{R}_2\text{PN}(\text{R}^1)\text{CH}(\text{R}^2)\text{CH}(\text{R}^3)\text{OPR}'_2$, dont les deux atomes de phosphore sont substitués par des groupements alkyle ou aryle différents, a permis de mettre en évidence le rôle prépondérant de la fonction aminophosphine du ligand dans la détermination de l'activité et de la sélectivité de la réaction.

Un mécanisme est proposé, dans lequel l'étape gouvernant à la fois l'énantiosélectivité et l'activité correspond à l'attaque d'un hydrure sur le carbone prochiral du substrat monocoordiné par son atome d'oxygène.

Un modèle d'induction asymétrique a également été proposé afin d'interpréter la production d'énantiomères de configurations différentes selon le ligand utilisé. Celui-ci est basé sur la possibilité d'une modification conformationnelle du métallocycle à sept chaînons, formé par cis-chélation du ligand AMPP sur le métal, durant le cycle catalytique.



MOTS CLES

Aminophosphinephosphinite
Catalyse homogène
Cétone

Hydrogénation
Rhodium
Synthèse asymétrique