

50376
1992
77

62750

50376
1992
77

N° d'ordre : 895

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir le grade de

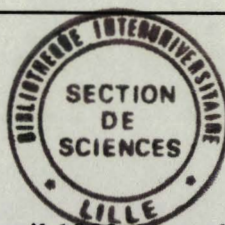
DOCTEUR

EN CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE

par

Alain ROUCOUX

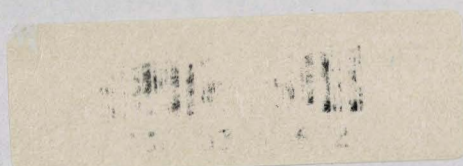
**HYDROGENATION ASYMETRIQUE DE CETONES ACTIVEES
CATALYSEE PAR DES COMPLEXES DU RHODIUM COORDINES PAR DES
LIGANDS DIAMINOPHOSPHINES ET AMIDOPHOSPHINEPHOSPHINITES**



Soutenu le 02 avril 1992 devant la commission d'examen :

**MM. A. MORTREUX
F. PETIT
B. CASTRO
J. BROCARD
H. SLIWA
F. AGBOSSOU**

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Examineur



*A mes parents,
en témoignage de mon affection.*

*A mon épouse,
pour son soutien et sa patience.*

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

Je lui adresse toute ma reconnaissance pour m'avoir accueilli dans son laboratoire, et le remercie pour la confiance qu'il m'a toujours témoignée.

Mes remerciements vont tout particulièrement à Monsieur A. MORTREUX, Professeur à l'Université de Lille I, qui a dirigé ce travail, et pour les précieux conseils qu'il m'a toujours prodigués.

Il me fait l'honneur de présider ce jury.

Je suis très honoré de la présence de Monsieur B. CASTRO, Directeur du service Recherche et Développement à SANOFI-CHIMIE.

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

Monsieur J. BROCARD, Professeur à l'Université de Lille I, m'a fait l'honneur de bien vouloir accepter de juger ce travail. Je lui adresse mes plus vifs remerciements.

Monsieur H. SLIWA, Professeur à l'Université de Lille I, a bien voulu siéger à ce jury. Je l'en remercie vivement.

Madame F. AGBOSSOU, Chargée de Recherche au CNRS, a accepté de prendre part au jury. Je lui adresse mes plus sincères remerciements.

Je ne saurais oublier mes camarades de laboratoire, chercheurs, techniciens et secrétaires pour leur amitié et l'aide précieuse que j'ai trouvées auprès d'eux.

Je remercie également Mademoiselle Isabelle MARGOTTIN et Madame Isabelle PENNEQUIN, mes camarades de travail pendant ces deux années, pour l'ambiance qu'elles font régner.

Qu'elles soient assurées de mes meilleurs souvenirs.

Je ne saurais terminer sans remercier Monsieur A. KARIM, Mademoiselle C. HATAT qui ont été mes initiateurs. Je leur exprime toute ma reconnaissance.

SOMMAIRE

	Page
INTRODUCTION	8
CHAPITRE I : RAPPELS GENERAUX	11
1. <u>La synthèse asymétrique</u>	11
1.1. Introduction	
1.2. Concept de la catalyse énantiosélective	
1.3. Les catalyseurs organométalliques	
2. <u>La catalyse d'hydrogénation</u>	13
2.1. Le complexe de Wilkinson et ses dérivés optiquement actifs	
2.2. Hydrogénation des oléfines catalysée par des complexes rhodiés	
3. <u>Réduction asymétrique de cétones</u>	21
3.1. Introduction	
3.2. Catalyse par des complexes rhodiés modifiés par des phosphines chirales	
4. <u>Conclusion</u>	36
CHAPITRE II : LES LIGANDS AMIDOPHOSPHINEPHOSPHINITES ET LEURS COMPLEXES "Rh(AM'PP)"	38
1. <u>Rappels sur les ligands AMPP</u>	38
1.1. Approche structurale	
1.2. Synthèse des ligands	
2. <u>Synthèse des ligands amidophosphinephosphinites AM'PP</u>	41
2.1. Approche structurale	
2.2. Synthèse des amidoalcools	
2.3. Synthèse des AM'PP	
3. <u>Les complexes "Rh(AM'PP)"</u>	48
3.1. Synthèse des complexes "Rh(AM'PP)"	
3.2. Détermination de la structure du précurseur catalytique	
3.3. Approche conformationnelle des complexes rhodiés amidophosphinephosphinites	
CHAPITRE III : LES LIGANDS DIAMINOPHOSPHINES ET LEURS COMPLEXES "Rh(AMP)"	59
1. <u>Le précurseur</u>	59
2. <u>Synthèse des ligands</u>	60
2.1. Le coordiat "aryl-AMP"	
2.2. Les coordinats mixtes "alkyl,aryl-AMP"	

3. <u>Les complexes "Rh-diaminophosphine"</u>	62
3.1. Synthèse des complexes	
3.2. Structure du précurseur catalytique	
3.3. Conformations des complexes à l'état solide	
CHAPITRE IV : HYDROGENATION ASYMETRIQUE DE CETONES PROCHIRALES PAR DES COMPLEXES "Rh(AM'PP)" ET "Rh(AMP)"	70
1. <u>Choix des substrats</u>	70
1.1. Intérêt pratique	
1.2. Détermination des excès énantiomériques	
2. <u>Rappels des résultats antérieurs</u>	72
2.1. Structure des ligands	
2.2. Conditions opératoires	
2.3. Résultats antérieurs obtenus par des complexes rhodiés modifiés par des ligands aminophosphinephosphinites	
3. <u>Réduction de cétones par les complexes "Rh-amidophosphinephosphinite"</u>	76
3.1. Performances catalytiques des ligands AM'PP cycliques	
3.2. Performances catalytiques des ligands AM'PP linéaires	
3.3. Relation entre la configuration du produit d'hydrogénation et la conformation du ligand AM'PP linéaire coordonné au rhodium	
4. <u>Réduction des cétones par des complexes "Rh-diaminophosphine"</u>	88
4.1. Performances des ligands AMP	
4.2. Influence de la température	
4.3. Relation entre la conformation métallocyclique et la configuration des produits d'hydrogénation	
5. <u>Influence de la nature de X dans les complexes "RhXP₂*"</u>	92
6. <u>Le cycle catalytique</u>	95
6.1. Les étapes élémentaires du cycle catalytique	
6.2. Le cycle catalytique	
7. <u>Conclusion</u>	99
CONCLUSION GENERALE	102
PARTIE EXPERIMENTALE	105
ANNEXE	119
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	122

ABREVIATIONS ET SYMBOLES

*	Indique la chiralité
AMPP	Aminophosphinephosphinite
AM'PP	Amidophosphinephosphinite
Bu	Butyle
Bz	Benzyle
COD	Cycloocta-1,5-diène
Cp	Cyclopentyle
CPG	Chromatographie en phase gazeuse
Cy	Cyclohexyle
ee	Excès énantiomérique
Et	Ethyle
IR	Infra Rouge
M	Atome métallique
Me	Méthyle
NBD	Norbornadiène
NR°	Nombre de rotation initial
OTs	Tosylate
P	Monophosphine
P ₂	Diphosphine chélatante
Ph	Phényle
Py	Pyridine
R	Alkyle ou aryle
Rh ^N	Complexe rhodié covalent
Rh ⁺	Complexe rhodié ionique
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RX	Rayons X
S	Molécule de solvant
THF	Tétrahydrofurane
Tol	Toluène.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

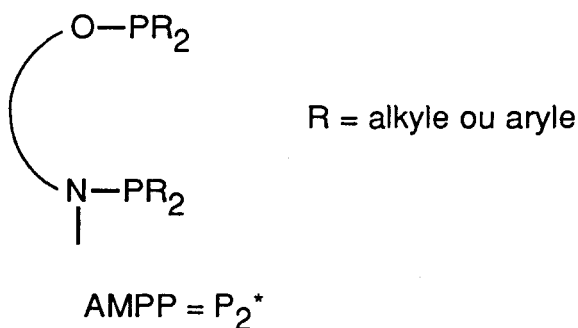
Un nombre très important de fabrications de l'industrie chimique repose sur des procédés catalytiques qui mettent en oeuvre essentiellement la catalyse hétérogène mais également enzymatique et homogène.

La catalyse enzymatique s'est principalement développée dans l'industrie alimentaire mais les applications restent limitées par ses conditions d'utilisation : aseptie, pH, température.

En revanche, la synthèse asymétrique catalysée en phase homogène par des métaux de transition semble une alternative intéressante pour ces mêmes applications industrielles. En effet, elle permet, avec des conditions moins contraignantes, la production de composés optiquement purs et présente par conséquent un avantage économique.

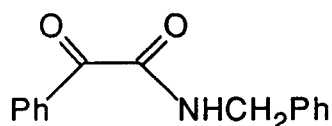
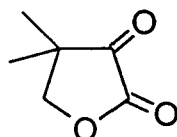
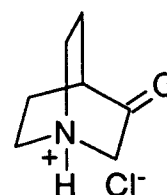
Dans ce contexte, l'hydrogénation asymétrique de substrats prochiraux par des complexes rhodiés modifiés par des coordinats phosphorés chiraux, qui permettent de moduler la sélectivité et l'activité de ceux-ci est justifiée.

Généralement la synthèse des ligands phosphorés est longue et fastidieuse. Une voie simple a été développée au laboratoire permettant l'accès à des chélates issus d'aminoalcools ou d'acides naturels : les aminophosphinephosphinites AMPP.

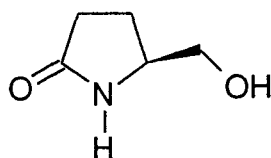


Les complexes rhodiés covalents [RhP₂*Cl]₂ de ces ligands ont montré leur efficacité notamment en réduction asymétrique de cétones activées.

Les travaux rapportés par Melle C. Hatat au cours de sa thèse ont permis de préciser l'influence de la fonction aminophosphine sur l'activité et la sélectivité des catalyseurs. Des énantiométries élevées ont par ailleurs été obtenues sur les produits d'hydrogénation du N-benzylbenzoylformamide **A**, de la cétopantoyllactone **B** et du chlorhydrate de quinuclidinone **C**.

**A****B****C**

Dans cette optique, nous avons cherché à synthétiser d'autres coordinats ayant des performances catalytiques au moins comparables à celles décrites précédemment. Ainsi, de hautes énantiosélectivités (> 95%) ont été obtenues en hydrogénation de **B** à l'aide d'un ligand issu d'un hydroxyamide (ou amidoalcool) cyclique :



Suite à ces résultats nous avons cherché à généraliser cette synthèse à d'autres précurseurs amidoalcools, ce qui a conduit à une nouvelle classe de ligands sans précédent dans la littérature : les amidophosphinephosphinites AM'PP.

Pour ceux-ci, l'influence des paramètres réactionnels sur l'activité et la sélectivité a été étudiée. Une approche conformationnelle du métallocycle à l'aide de structures RX a été rapportée, en vue d'établir le mécanisme de l'induction asymétrique.

Par ailleurs, un autre type de coordinats issus d'une diamine a permis d'obtenir d'excellents résultats en catalyse asymétrique. Une étude des possibilités conformationnelles des complexes qui déterminent la configuration finale de l'alcool majoritaire a été menée.

Enfin, l'influence du ligand X au sein des entités catalytiques covalentes "RhXP₂*" a été étudiée. Les effets électroniques de celui-ci, par ailleurs peu étudiés, ont permis d'apporter des précisions au niveau du cycle catalytique et une contribution au mécanisme de transfert d'asymétrie.

**CHAPITRE I :
RAPPELS GENERAUX**

CHAPITRE I : RAPPELS GENERAUX

1. LA SYNTHÈSE ASYMETRIQUE

1. 1. Introduction

Depuis une trentaine d'années, la synthèse de grandes quantités de composés optiquement actifs connaît un intérêt croissant.

En effet, la plupart de ces produits sont utilisés par l'industrie pour la production d'intermédiaires ayant un intérêt biologique important tels les antibiotiques (industrie pharmaceutique), les insecticides (agrochimie), les parfums (cosmétiques)...

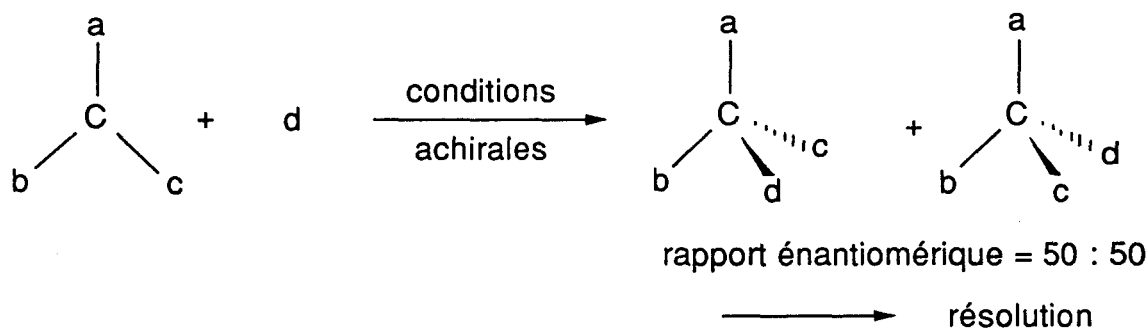
Actuellement, diverses méthodes permettent l'obtention de composés optiquement purs :

- Des méthodes physico-chimiques.
- Des méthodes enzymatiques.
- Des méthodes chimiques.

Parmi celles-ci, la méthode chimique semble vouer au plus bel avenir au vu des résultats obtenus en catalyse asymétrique homogène à l'aide de complexes organométalliques.

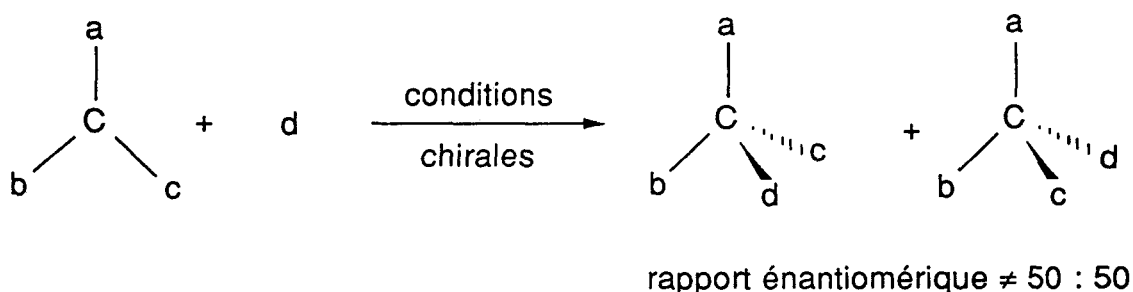
1. 2. Concept de la catalyse énantiosélective

Dans une réaction opposant un précurseur tel un atome de carbone hybridé sp^2 possédant trois substituants différents, et un réactif d , un atome de carbone asymétrique est formé. Sous des conditions achirales, l'attaque du réactif se fera de façon équiprobable sur l'une ou l'autre des faces, un mélange racémique est donc obtenu.



L'un des deux énantiomères peut être obtenu pur par résolution de ce mélange racémique. Cette résolution est réalisée par la séparation de deux diastéréoisomères issus de la réaction entre un racémique et un composé optiquement pur.

Dans des conditions chirales, la même réaction permet d'obtenir un rapport énantiomérique différent de 50 : 50. Evidemment, les rapports proches de 100 : 0 sont les plus désirables.



Pour arriver à ces résultats, divers moyens peuvent être utilisés :

- Un solvant optiquement actif :

La solvation d'un des réactifs par le solvant optiquement actif permet de différencier l'une des deux faces énantiotopiques⁽¹⁾. Des faibles sélectivités sont généralement obtenues. De plus, de grandes quantités de solvant seraient nécessaires afin d'effectuer une synthèse. Les solvants sont généralement chers et une étude de marché serait superflue au vu des quantités en réactifs chiraux dont nous avons besoin aujourd'hui.

- Introduction d'un centre chiral :

L'auxiliaire optiquement actif peut être une substance chirale soit interne au précurseur prochiral tels a, b ou c, soit propre au réactif d. Dans ce cas, le principe est appelé synthèse asymétrique ou synthèse énantiosélective.

- La catalyse :

L'information chirale est transmise au cours de chaque cycle catalytique par une quantité minimale nécessaire de catalyseur optiquement actif. Le concept est appelé catalyse énantiosélective.

Avec ce dernier principe, l'accès à une grande quantité de composés optiquement actifs est possible par l'utilisation d'un centre inducteur d'asymétrie présent au sein d'un catalyseur.

Nous nous proposons ici de détailler cette méthode.

1. 3. Les catalyseurs organométalliques

Les métaux de transitions de groupe VIII sont les plus utilisés en catalyse asymétrique⁽²⁻⁵⁾ ; parmi ceux-ci, le rhodium est certainement l'élément qui a été le plus étudié. Il est à l'origine des résultats les plus significatifs obtenus en catalyse stéréosélective.

Le classement préconisé par M.L.H GREEN sur les composés du type $[ML_nX_xZ_z]_p^q$ permet de regrouper tous les complexes organométalliques par métal et de mettre en évidence certains critères pour l'existence et la réactivité de ces entités⁽⁶⁾:

- Possibilité de substitution sur le centre métallique.
- Accessibilité à plusieurs états d'oxydation du métal.
- Accessibilité à plusieurs nombres de coordination.
- Présence de ligands régulant l'activité et la sélectivité du catalyseur.

Ce dernier point met particulièrement en évidence l'importance des ligands qui sont susceptibles de modifier la structure intime des catalyseurs chiraux et donc de moduler les propriétés de ces derniers.

Les performances de certains ligands ont permis d'obtenir des résultats spectaculaires en synthèse asymétrique. Quelques catalyseurs très sélectifs ($ee > 95\%$) sont utilisés dans l'industrie. La synthèse de la L-Dopa⁽⁷⁾ dont l'étape énantiosélective correspond à l'hydrogénation catalysée par un complexe rhodié, représente une belle réussite.

2. LA CATALYSE D'HYDROGENATION

2. 1. Le complexe de Wilkinson et ses dérivés optiquement actifs

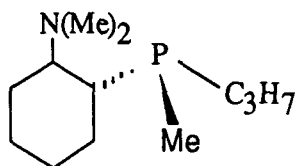
La découverte en 1966 du complexe de Wilkinson⁽⁸⁾ $RhCl(P(Ph_3))_3$ est à l'origine de l'hydrogénation catalytique en phase homogène.

La facilité de ce complexe à activer l'hydrogène dans des conditions douces de pression et de température⁽⁸⁾ a permis d'effectuer de nets progrès dans la réaction de réduction des oléfines.

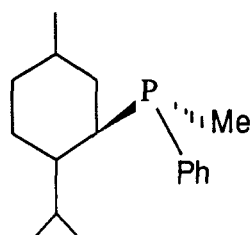
Dès 1968, le remplacement de la triphénylphosphine PPh_3 par une phosphine chirale a permis à Horner⁽⁹⁾ et Knowles⁽¹⁰⁾ (groupe Monsanto) d'introduire un centre chiral au niveau de l'oléfine hydrogénée.

De modestes excès énantiomériques (15 et 3%) furent obtenus avec le ligand $\text{PhP}^*(\text{CH}_3)\text{C}_3\text{H}_7$ lors de la réduction asymétrique de l'acide atropique $\text{Ph}(\text{COOH})\text{C}=\text{CH}_2$ et itaconique $\text{CH}_2=\text{C}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$.

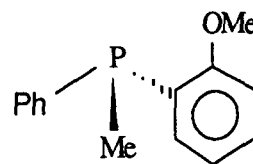
A partir de ces travaux et sur ce modèle, Horner⁽¹¹⁾, Mosher⁽¹²⁾ et Knowles^(13,14) ont synthétisé diverses monophosphines où l'atome de phosphore est proche du métal et du substrat prochiral coordonné :



(11)



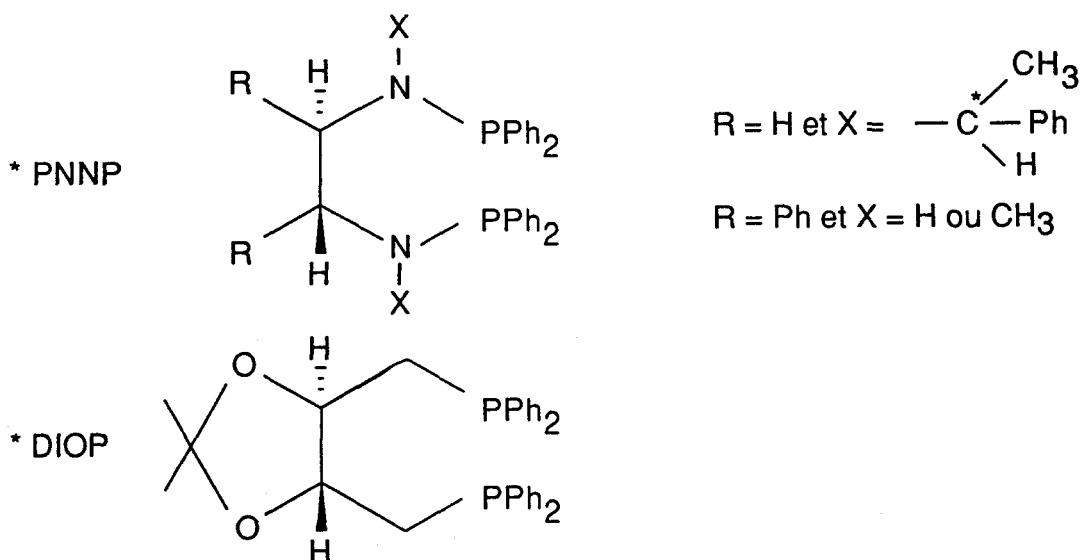
(12)



(13,14)

Parallèlement à ces travaux, Dang et Kagan introduisent un nouveau concept en démontrant que la présence d'un phosphore optiquement actif n'est pas nécessaire à la transmission de l'information chirale si un ligand bidentate optiquement actif est utilisé comme agent coordonnant^(15,16). De ce fait, le centre chiral se retrouve soit sur la chaîne carbonée séparant les deux atomes de phosphore soit fixé à un hétéroatome tel que l'azote.

Fiorini^(17,18,19) et Kagan^(20,21) ont synthétisé sur ces modèles respectivement les diphosphines PNNP et DIOP :



De bonnes stéréosélectivités (>65%) ont été obtenues en réduction d'oléfinés activées avec la DIOP comme ligand bi-coordinant. Des études plus approfondies ont permis de montrer

l'importance des ligands cis-chélatants qui conduisent toujours à de meilleures inductions asymétriques grâce à leur rigidité conformationnelle qu'ils induisent au niveau de la formation du complexe.

Suite à ces résultats, un grand nombre de ligands chiraux ont été synthétisés puis testés en réduction d'oléfines prochirales. Certains d'entre eux ont permis d'accéder à des excès énantiomériques élevés (>80%).

Malheureusement, l'approche de ces ligands s'effectue souvent de manière empirique ; rien, en effet, ne permet de prévoir avec certitude leur performance en réduction catalytique.

Malgré cela, certains critères pour la synthèse et l'utilisation des ligands chiraux peuvent être définis. Pour être performant, tout chélate devrait remplir plusieurs conditions :

- Il doit être coordonné au métal pendant la phase durant laquelle le centre chiral est créé sur le substrat.

- L'activité catalytique lorsqu'un ligand chiral est utilisé doit être raisonnablement bonne comparativement à un catalyseur achiral.

- La structure du ligand doit pouvoir subir des modifications chimiques afin de permettre la synthèse de dérivés.

- La synthèse de nouveaux coordinats doit être relativement facile ; si possible, la résolution d'un mélange racémique doit être évitée. De plus, les réactifs doivent être facilement accessibles et peu chers.

- La possibilité d'obtenir des stéréochimies différentes pour un même ligand sera un avantage non négligeable.

Compte tenu de ces conditions, plusieurs voies de synthèses peuvent être envisagées :

- 1 - Le coordinat chiral est synthétisé à partir de produits naturels chiraux comme les acides^(15,16,22), alcools et diols⁽²³⁻²⁵⁾, amines et sucres^(26,27).

- 2 - Utilisation d'un auxiliaire chiral afin d'obtenir un précurseur optiquement actif, soit par synthèse stéréospécifique, soit par résolution d'un mélange racémique; c'est la voie choisie par Knowles et Bosnich lors de la préparation respectivement de la DIPAMP⁽²⁸⁾ et SKEWPHOS⁽²⁹⁾.

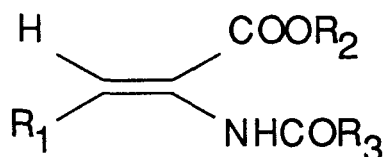
2. 2. Hydrogénation des oléfines catalysée par des complexes rhodiés

2. 2. 1. Réduction asymétrique

Plusieurs familles de composés insaturés peuvent être réduits en présence d'un catalyseur rhodié chiral. Parmi eux, deux catégories d'oléfines peuvent être considérées :

- Oléfines où la double liaison prochirale est isolée.
- Oléfines où un groupe polaire est proche de la double liaison.

En règle générale, les rendements optiques sont toujours moins bons en réduction asymétrique des oléfines simples. En effet, les excès énantiomériques les plus élevés ont été obtenus sur les acides ou esters (Z)- α -acylaminocinnamiques ou acryliques :



De nombreux substrats ont été synthétisés à partir de ces squelettes par remplacement de la fonction acide ou ester par des groupements électroattracteurs de force différente tels que Ph, CN ou par remplacement de la fonction amide par des substituants du type OCOR, CH₂COOR.

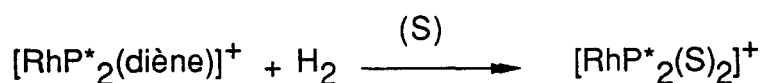
Les premiers résultats ont été décrits en 1971 avec la (-)-DIOP comme ligand. Ainsi, la réduction des dérivés d'acide décrits ci-dessus donnent respectivement 73% ee (R₁ = H ; R₂ = H ; R₃ = CH₃) et 80% (R₁ = Ph ; R₂ = H ; R₃ = CH₃)^(15,16,30). Depuis lors, les synthèses respectives de la N-acétylalanine et N-acétylphénylalanine sont devenues des tests classiques pour les nouveaux ligands chiraux.

2. 2. 2. Mécanisme d'hydrogénation des oléfines

2. 2. 2. 1. Etude mécanistique

Les études effectuées par Halpern⁽³¹⁾ sur la réduction de l'ester (Z)- α -acétamidocinnamate de méthyle par le complexe [Rh{(S,S)-CHIRAPHOS}diène]⁺ ont permis d'élaborer un cycle catalytique. En s'appuyant particulièrement sur des études cinétiques et spectroscopiques^(32,33) d'intermédiaires réactionnels soit isolés soit caractérisés *in situ*, certaines caractéristiques fondamentales ont pu être précisées :

- Avec les diphosphines -1,2 ou -1,4, l'entité catalytique est une espèce solvatée obtenue par déplacement de l'oléfine en présence d'hydrogène⁽³⁴⁻³⁶⁾.



- La coordination du substrat conduit à deux complexes diastéréoisomères A et A' [RhP*₂(PhCH=C(CO₂Me)(NHAc)]⁺ en équilibre d'interconversion qui évoluent pour donner les produits de réduction^(4,31) (schéma 1).

- Le substrat se coordine sur le métal par l'oxygène du carbonyle du groupement amide et par coordination symétrique de la double liaison C=C^(4,34,37).

- L'addition oxydante de l'hydrogène, postérieure à la coordination du substrat, est irréversible. C'est l'étape lente du cycle catalytique^(4,38-40).

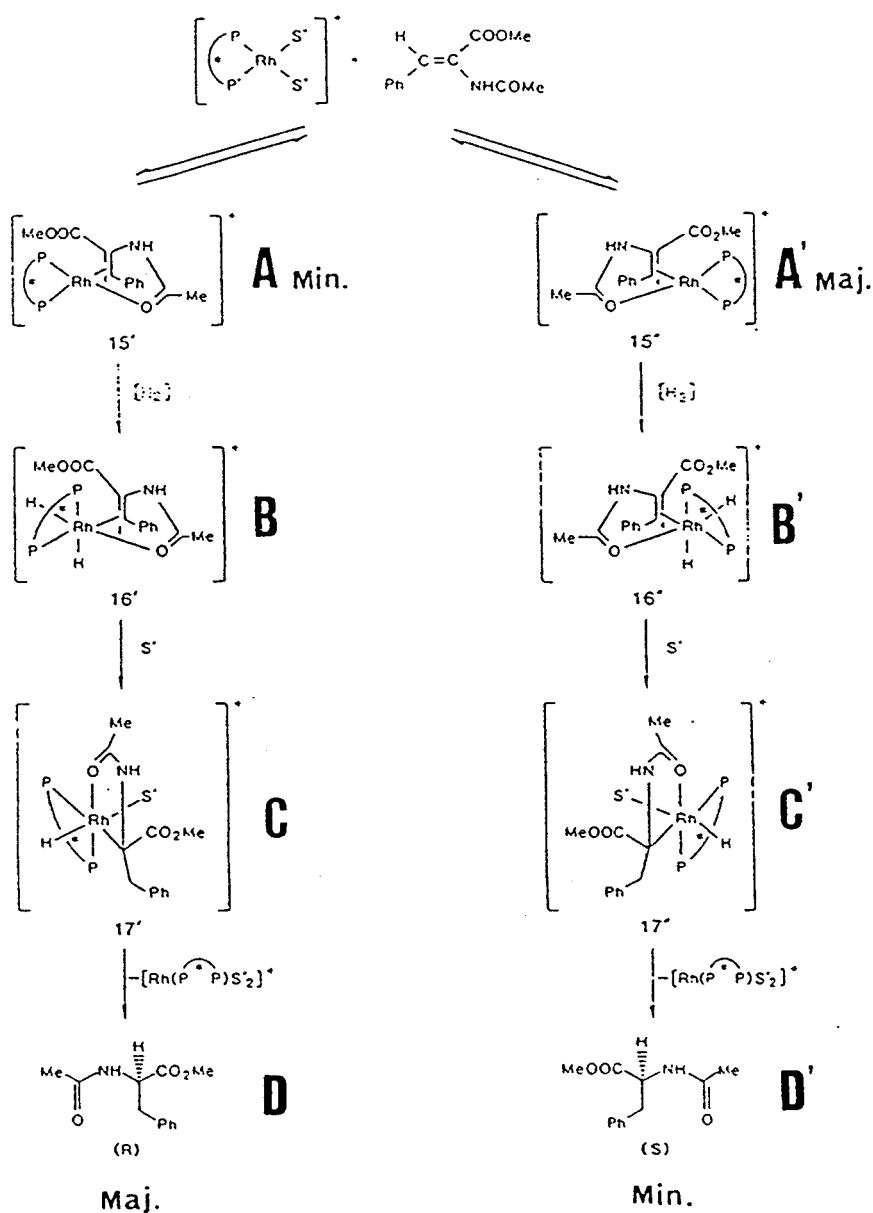
- L'insertion de l'oléfine dans la liaison Rh-H est irréversible. La migration de l'hydrure s'effectue en β pour donner l'intermédiaire $[\text{RhP}^*_2(-\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})(\text{NHAc})\text{CH}_2\text{Ph})]^+$ (4,38,41-43) (C et C' schéma 1).

- L'élimination réductrice du produit est irréversible (4).

- La stéréochimie de l'addition de l'hydrogène sur la double liaison est *cis*^(41,44,45).

Schéma 1:

Mécanisme⁽³¹⁾ d'hydrogénation asymétrique de l'ester (Z)-PhCH=C(NHAc)R (R=CO₂Me) catalysée par $[\text{Rh}(\text{CHIRAPHOS})(\text{MeOH})_2]^+$



Tout le cycle catalytique a été élucidé tant au niveau cinétique que thermodynamique excepté l'étape C-->D. En effet, les intermédiaires dihydrido du type C ou C' sont les seuls à n'avoir jamais été isolés⁽⁴⁶⁾.

2. 2. 2. 2. *Origine de l'induction asymétrique*

Aspect cinétique

Au regard du cycle catalytique décrit plus haut, il est clair que les complexes diastéréoisomères A et A' étant en équilibre d'interconversion ne peuvent jouer un rôle sur la stéréosélectivité finale.

Il a été montré^(4,31,41,46) que les réactivités respectives des deux adduits A et A' du type $[\text{RhP}^*_2(\text{oléfine})]^+$ vis-à-vis de l'hydrogène sont à l'origine de l'énantiosélectivité.

L'addition oxydante de l'hydrogène est donc l'étape énantiodéterminante du cycle catalytique puisque première étape irréversible.

Il est remarqué que l'adduit $[\text{RhP}^*_2(\text{oléfine})]^+$ minoritaire (A) conduit au produit majoritaire par déplacement rapide de l'équilibre initial, car beaucoup plus réactif vis-à-vis de l'hydrogène.

Ces remarques permettent d'expliquer l'influence de la pression et de la température sur l'excès énantiomérique⁽⁴⁶⁾.

- Une augmentation de la température correspond généralement à une amélioration de la sélectivité^(47,48).

- L'excès énantiomérique est influencé défavorablement par élévation de la pression^(28,47-49).

Rôle du ligand

Au vu des résultats obtenus lors de l'hydrogénation asymétrique des précurseurs d' α -aminoacides, il apparaît que les diphosphine-1,2 et -1,4 formant des métallocycles respectivement à 5 et 7 chaînons, favorisent l'énantiosélectivité.

Il est facile de concevoir que le cycle adopte une conformation privilégiée déterminant la position des groupements aryle qui substituent l'atome de phosphore. Ainsi, dans le cas de la CHIRAPHOS, les conformations λ et δ peuvent être proposées :

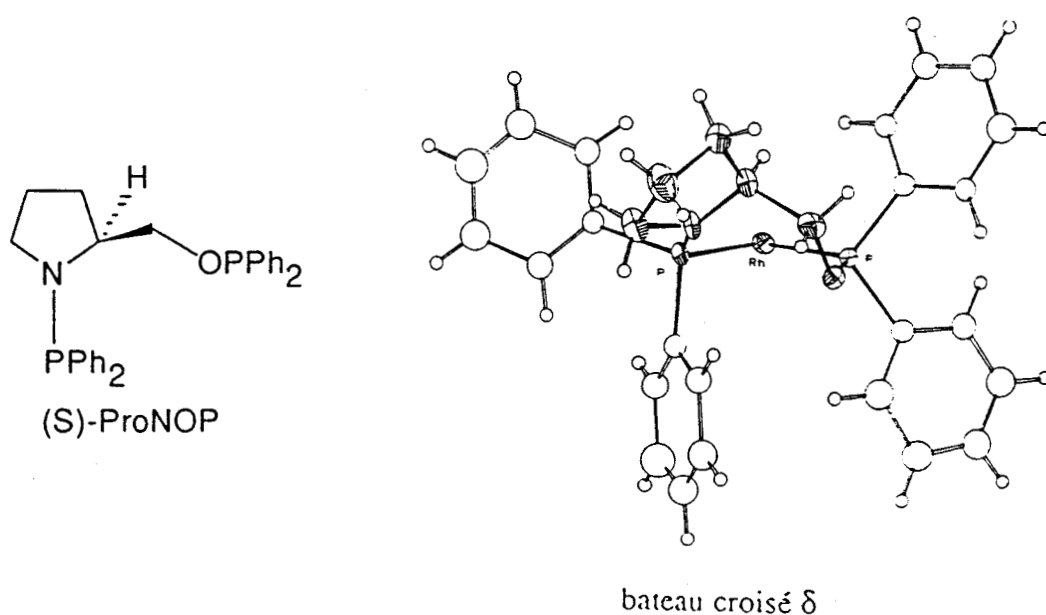


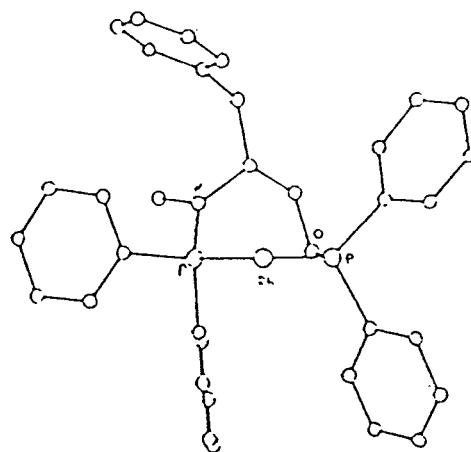
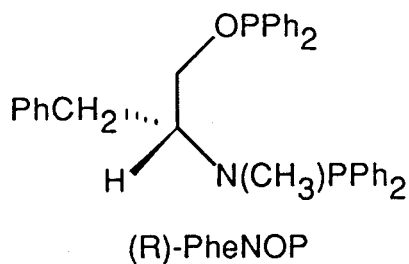
Une corrélation entre la configuration du produit d'hydrogénation et la conformation adoptée par la diphosphine coordonnée au rhodium a été proposée par Knowles⁽³²⁾. En effet, les orientations λ et δ conduisent respectivement aux configurations S et R du produit formé. Dans ce contexte, l'étude de structures cristallines a été entreprise afin d'essayer de généraliser le modèle préconisé aux coordinats aminophosphinephosphinites.

2. 2. 3. Conformations des complexes à l'état solide

Les structures cristallographiques des complexes $[\text{Rh}(\text{COD}) (\text{S})\text{-ProNOP}][\text{ClO}_4]$ $[\text{THF}]^{(50)}$ et $[\text{Rh}(\text{COD}) (\text{R})\text{-PheNOP}][\text{ClO}_4]^{(51)}$ ont été obtenues par analyse RX (Figure 1). Celles-ci ont permis de déterminer la conformation adoptée à l'état solide, respectivement δ pour le complexe avec la (S)-ProNOP et λ pour la (R)-PheNOP.

Figure 1 : Structure cristallographique des complexes $[\text{Rh}(\text{COD}) (\text{S})\text{-ProNOP}][\text{ClO}_4]$ $[\text{THF}]$ et $[\text{Rh}(\text{COD}) (\text{R})\text{-PheNOP}][\text{ClO}_4]$.



bateau croisé λ

La comparaison de ces conformations a permis de mettre en évidence certaines caractéristiques communes :

- Le métallocycle adopte une configuration bateau croisé.
- L'atome d'oxygène est positionné dans le plan P-Rh-P.
- Les noyaux phényle de la fonction phosphinite sont orientés symétriquement par rapport au plan P-Rh-P. Par conséquent, la fonction aminophosphine, par encombrement préférentiel, serait responsable de la sélectivité observée⁽⁵¹⁾.

L'étude de la réactivité de ces complexes et de leur énantiosélectivité en hydrogénation des dérivés N-acétylés de déhydroaminoacides montre que les conformations λ et δ conduisent respectivement aux aminoacides de configuration S et R. Le complexe de la (R)-PheNOP présentant à l'état solide une orientation λ respecte bien ce modèle⁽⁵¹⁾, en revanche le complexe de la (S)-ProNOP d'orientation δ fournit les aminoacides S^(51,52). Par conséquent, ces deux complexes de même conformation bateau croisé mais d'orientation différente permettent l'obtention d'aminoacides de même configuration.

Ceci ne constitue pas une exception puisque le complexe [Rh(acac) (S)-Cy-ProNOP] (Figure 2) de conformation bateau croisé λ permet, comme le complexe de la (S)-ProNOP de conformation bateau croisé δ , d'obtenir des aminoacides de même configuration^(51,52).

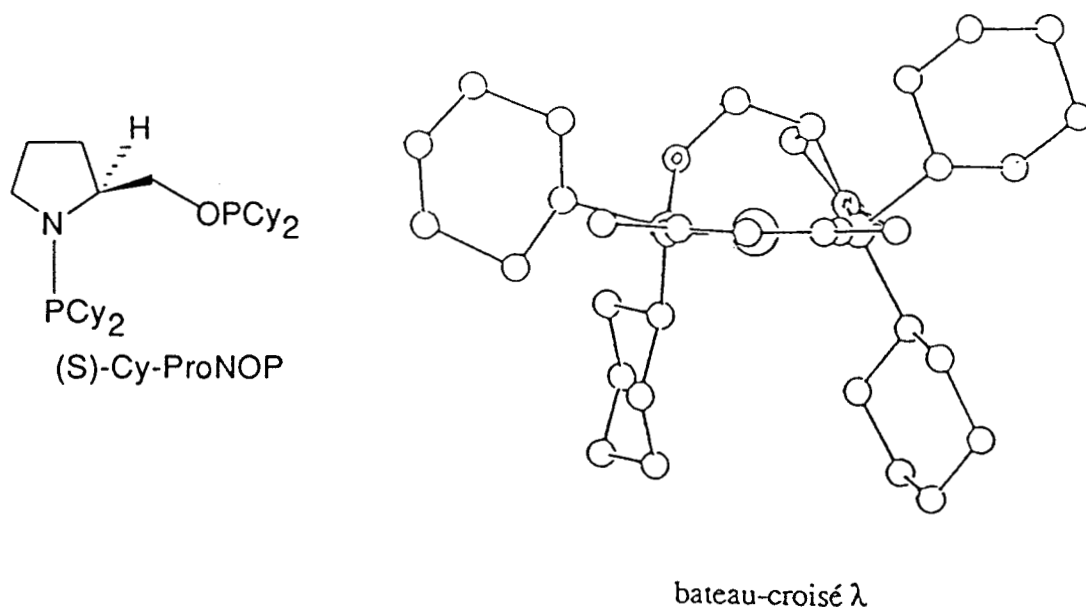


Figure 2 : Structure RX du complexe $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}]$

Il apparait donc que les ligands comportant des fonctions aminophosphine et phosphinite présentent une grande souplesse conformationnelle qui ne permet pas de relier systématiquement la configuration du produit d'hydrogénation avec une conformation préférentielle unique ; le modèle préconisé par Knowles ne peut donc être appliqué aux coordinats AMPP.

3. REDUCTION ASYMETRIQUE DE CETONES

3. 1. Introduction

Les bons résultats obtenus en hydrogénation asymétrique des oléfines par des complexes rhodiés ont encouragé les chercheurs à tester ces derniers sur d'autres substrats prochiraux tels les imines ou cétones.

La réduction des cétones permet d'obtenir aisément des alcools optiquement actifs, intermédiaires stratégiques en synthèse organique.

A l'origine, plusieurs voies de synthèse permettaient la réduction de la fonction carbonyle comme l'utilisation d'organoaluminates^(53,54), d'organomagnésiens⁽⁵⁵⁾, d'organoboranes⁽⁵⁶⁾, ou la réduction par les métaux en phase hétérogène tels le Nickel de Raney modifié par l'acide (R,R)-tartrique⁽⁵⁷⁾, Pd/C⁽⁵⁸⁾ ou Co/Quinine^(59,60).

Les diverses approches décrites précédemment permettent l'obtention de dérivés hydroxylés avec de bons rendements optiques. Malheureusement, elles présentent souvent l'inconvénient de nécessiter la présence d'un agent inducteur d'asymétrie en proportion stoechiométrique par rapport au substrat.

Par conséquent, la synthèse asymétrique d'alcool catalysée par des complexes à base de rhodium, forte des résultats obtenus en réduction des oléfines prochirales, est tout à fait prometteuse.

3. 2. Catalyse par des complexes rhodiés modifiés par des phosphines chirales

Les premiers travaux relatifs à la réduction catalytique de fonction cétonique ont été réalisés par Schrock et Osborn^(61,62) à l'aide de complexes du type $[\text{RhH}_2(\text{P}^*)_2(\text{S})_2]^+$. Ils ont montré la nécessité d'utiliser des phosphines de basicité accrue par rapport à PPh_3 inactif, telles PPh_2Me , PPhMe_2 , PMe_3 . L'utilisation de ces ligands a permis de réduire diverses cétones en présence de traces d'un solvant protique, dans des conditions douces de température et de pression.

Grâce aux études effectuées, certains points fondamentaux ont pu être exprimés :

- L'activation de la réaction par la présence de traces d'un solvant protique générant l'élimination du produit de réduction^(61,63).
- La coordination σ de la cétone par un doublet libre de l'oxygène du carbonyle⁽⁶¹⁾.
- L'étape lente du cycle catalytique correspond à la coordination de la cétone sur le catalyseur⁽⁶⁴⁾.
- L'inactivité des complexes covalents et des complexes ioniques coordonnés par PPh_3 à température ordinaire et pression atmosphérique.

3. 2. 1. Réduction par des systèmes "Rh(aryl-diphosphine)"

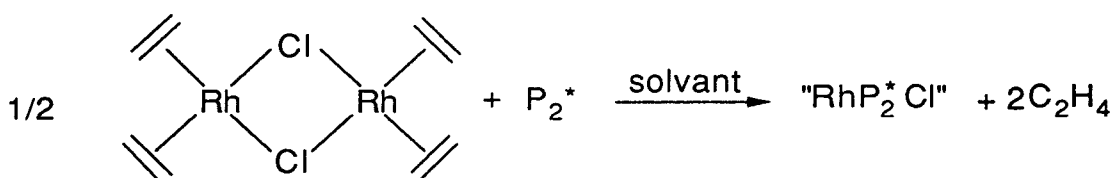
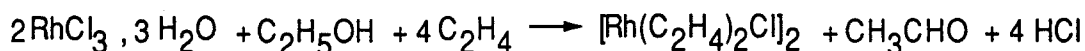
L'utilisation des complexes rhodiés modifiés par des diphosphines cis-chélatantes permet une amélioration conséquente de l'activité et de la sélectivité lors de la réduction asymétrique de cétones prochirales, contrairement aux modestes résultats obtenus avec des monophosphines^(63,65,66).

3. 2. 1. 1. Nature des complexes

Deux schémas catalytiques résultant de la nature covalente ou ionique du complexe rhodié sont envisageables.

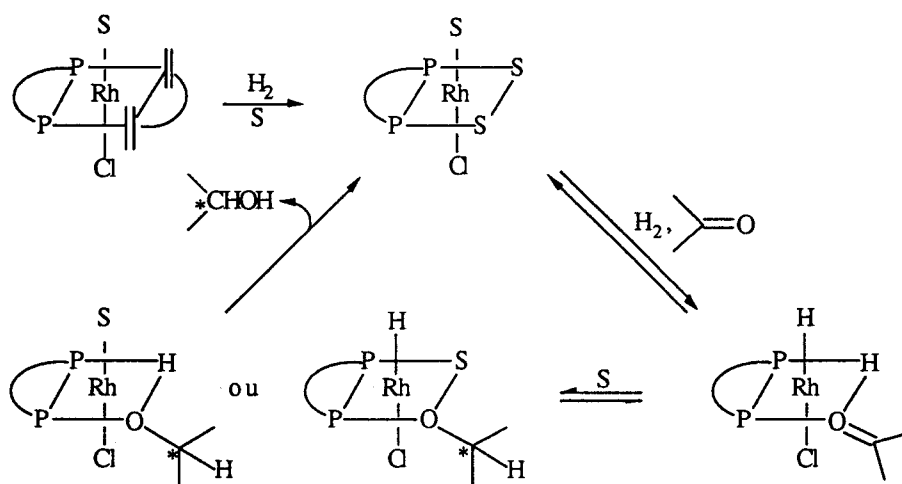
- Complexes covalents

Les entités catalytiques sont générées *in situ* à partir du complexe de Cramer $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ par déplacement de l'oléfine par un ligand optiquement actif.



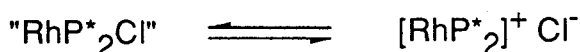
Les complexes $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ⁽⁶⁸⁾ et $[\text{Rh}(\text{NBD})\text{Cl}]_2$ ⁽⁶⁹⁾, obtenus par remplacement de l'éthylène par un diène, peuvent également être utilisés en tant que précurseurs.

Pour ce type de catalyseur covalent Rh^N-diphosphine, Ojima⁽⁷⁰⁾ a proposé le cycle catalytique suivant :

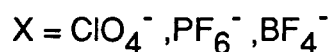
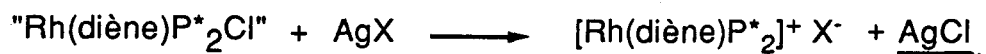
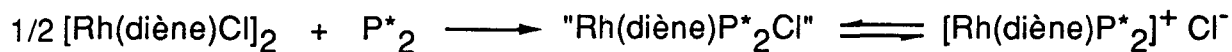


- Complexes ioniques

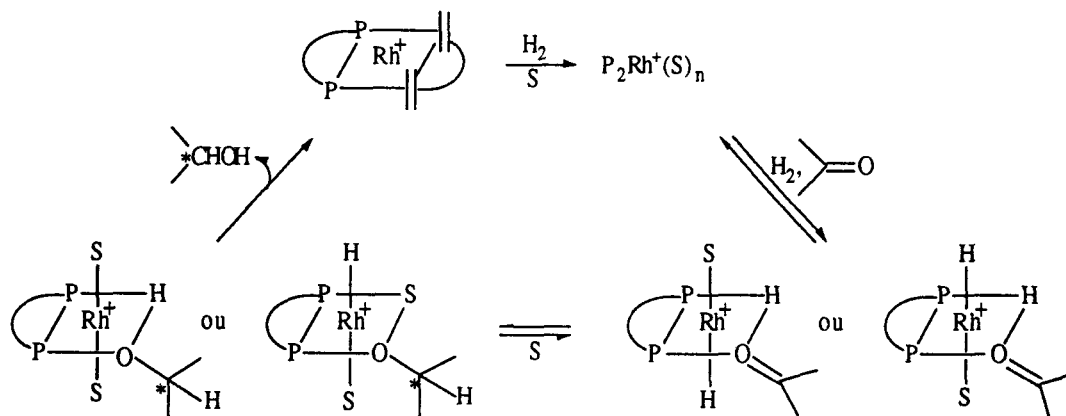
Schrock et Osborn ont montré que l'entité catalytique "RhP₂*Cl" placé en milieu polaire, comme l'acétone, l'éthanol ou le THF, est en équilibre de dissociation avec une entité ionique^(71,72).



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



Un cycle catalytique similaire au précédent a été proposé par Ojima⁽⁷⁰⁾. Celui-ci tient compte du caractère ionique de l'entité catalytique :

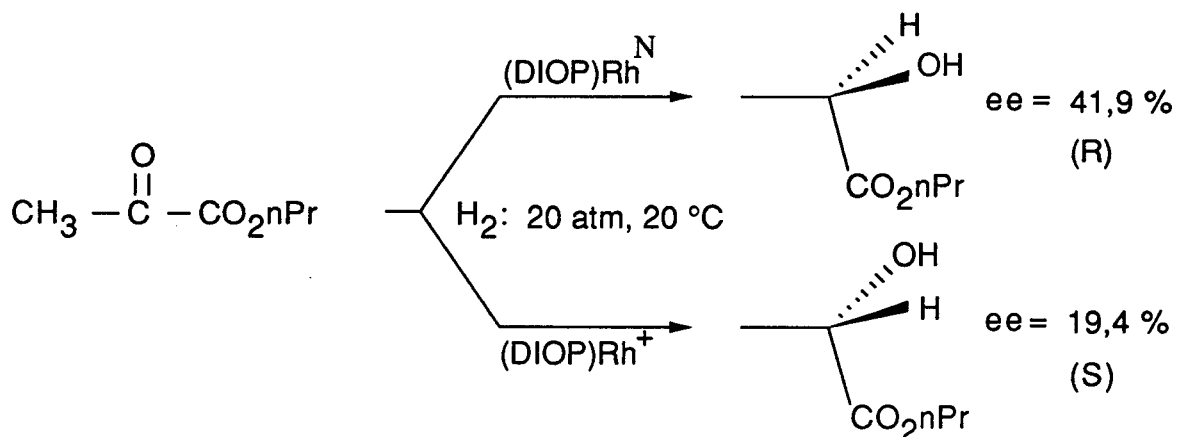


Conclusion

Au regard de ces deux cycles catalytiques et en s'appuyant sur les conclusions expérimentales, plusieurs remarques importantes sont à souligner :

- Les diphosphines occupent, probablement pendant tout le cycle catalytique, une géométrie cis lors de la coordination sur le rhodium.
- Les intermédiaires réactionnels obtenus à partir de l'entité covalente, présentent un positionnement apical du chlore. Dans le cas d'entité ionique, ce site est occupé par une molécule de solvant.
- Le solvant détermine la nature du complexe (Rh^{N} ou Rh^+) et par conséquent influe sur l'activité et la sélectivité^(70,73-75).

Une inversion de configuration a ainsi été remarquée selon la nature ionique ou covalente d'un complexe $\text{Rh}(\text{DIOP})$ ^(70,73):



3. 2. 1. 2. Influence de la nature du substrat.

Un certain nombre d'observations expérimentales ont permis de préciser l'influence du substrat sur l'activité et l'énantiosélectivité des cétones prochirales.

L'étude de diverses méthylcétones CH_3COR a permis de corréler l'activation de la réaction avec l'électronégativité du second substituant de la cétone.

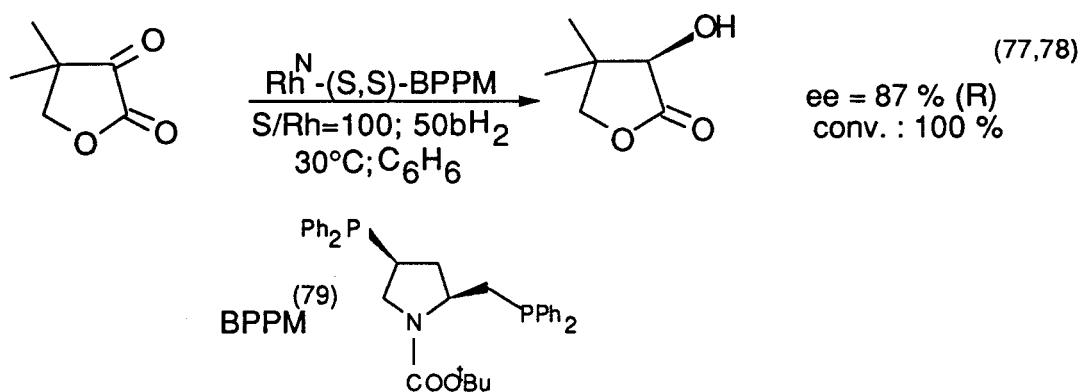
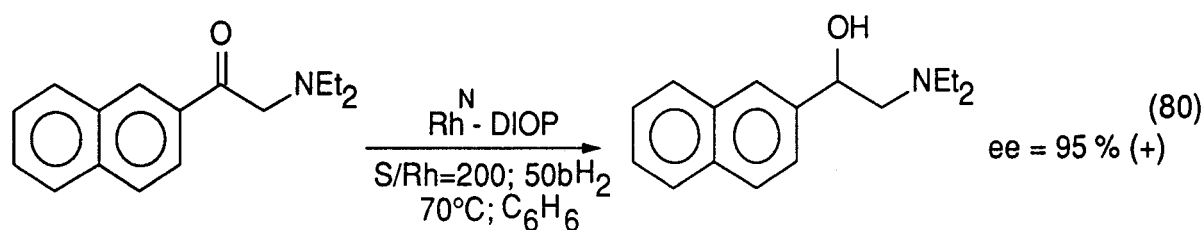
Fujitsu⁽⁶⁴⁾ et Tani⁽⁷⁶⁾ ont montré qu'un appauvrissement électronique, induit par des substituants attracteurs, permet une activation de la réduction de cétones simples.

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.

Cette attaque est également influencée par l'encombrement du substituant R. En effet, la vitesse de réaction diminue dans le sens $\text{R}=\text{Me} > \text{}^i\text{Pr} > \text{}^t\text{Bu}$.

D'autre part, les excès énantiomériques supérieurs à 70% sont généralement obtenus par réduction de cétones possédant une autre fonction capable de se coordiner au métal. Une cétone fonctionnalisée par des groupements ester, amine ou amide permet une double coordination, procurant ainsi une rigidité supplémentaire de la structure du complexe qui semble favorable à une bonne sélectivité. Cette double chélation n'a jamais été observée durant l'hydrogénation de cétones mais résulte de l'observation de nombreux résultats expérimentaux.

Les groupements activants peuvent être situés en α ou β du carbonyle prochiral :

α -cétoester β -cétoamine3. 2. 1. 3. *Influence d'additifs*

L'ajout d'additifs tels H_2O , NEt_3 à une solution catalytique modifie l'activité et la sélectivité des catalyseurs:

* De même que Solodar⁽⁶³⁾, Schrock et Osborn⁽⁶¹⁾ ont remarqué un effet favorable de traces d'eau sur l'activation de la réduction de cétones par des complexes rhodiés modifiés par des monophosphines basiques.

* L'ajout de bases organiques telle que la triéthylamine, permet d'activer et de modifier la sélectivité des catalyseurs "Rh-phosphine".

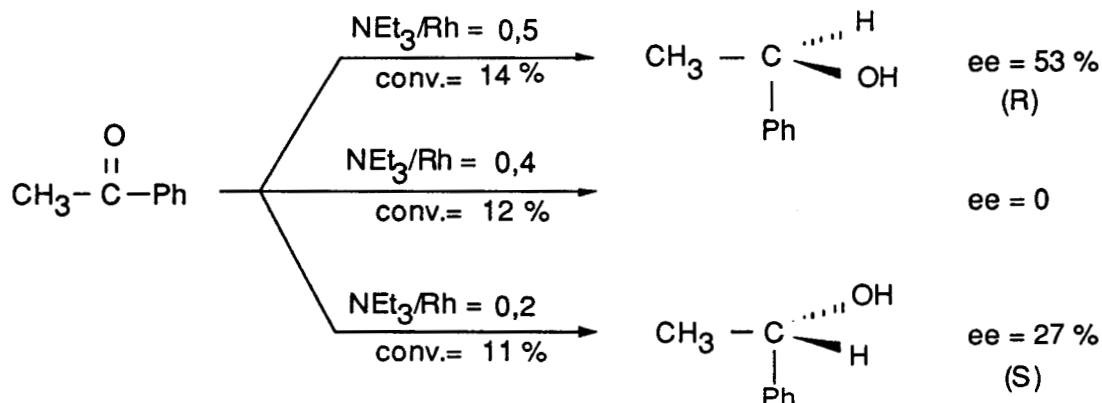
Marko, Heil et coll⁽⁸¹⁾ ont réduit l'acétophénone en son alcool avec une pureté optique de 80% en utilisant le système " $[\text{Rh}(\text{NBD})\text{Cl}]_2 + \text{DIOP} + \text{NEt}_3$ " dans des conditions relativement sévères de pression et température (70bar, 50°C).

L'étude, plus approfondie du système et particulièrement du rapport NEt_3/Rh , a permis deux observations :

- Une augmentation de la conversion est corrélée à une augmentation de ce rapport.

- Une augmentation du rapport entraîne une baisse de l'activité optique.

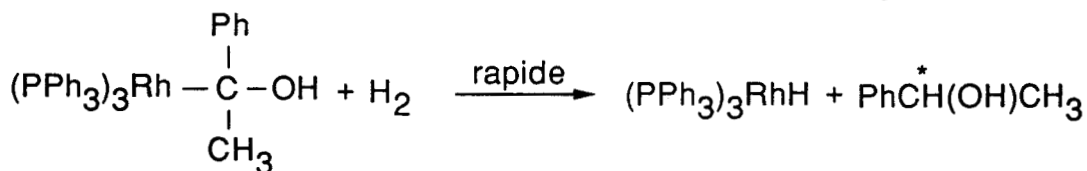
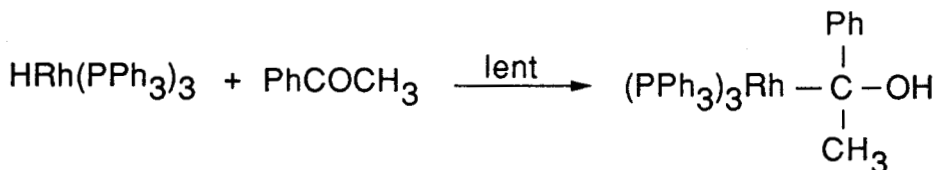
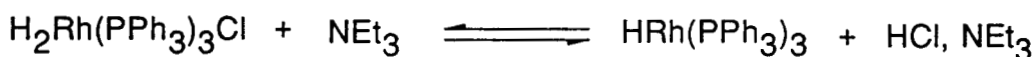
Une inversion de configuration a par ailleurs été constatée dans certains cas⁽⁸¹⁾ avec le système catalytique "[Rh(NBD)Cl]₂ + (-) DIOP + NEt₃":



Cette inversion conduit à suggérer la présence de différentes espèces catalytiques ; la présence majoritaire de l'une ou l'autre de ces entités, fonction du rapport base/Rh, oriente l'induction vers l'un ou l'autre des énantiomères.

Un mécanisme a été proposé à partir de Rh(PPh₃)₂H₂Cl, actif uniquement en présence de NEt₃, même dans des conditions plus dures de pression et de température (50°C, 70bar H₂)^(81,82).

La première étape consiste en la formation d'une espèce monohydrido Rh(I)-H :



L'énantiosélectivité différente serait due à une coordination π ou σ du carbonyle de l'acétophénone respectivement sur les formes hydrido Rh(I) et Rh(III)^(66,82).

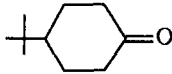
Plus récemment, un mécanisme similaire a été proposé pour la DIOP⁽⁸³⁾.

3. 2. 2. Réduction par des systèmes "Rh(alkyl-phosphine)"

Ce sont les travaux effectués par Schrock et Osborn^(61,62) qui ont permis de mettre en évidence l'importance de la basicité de la phosphine pour activer la réaction de réduction des cétones.

Cependant, les résultats les plus encourageants sont obtenus par Tani⁽⁸⁴⁾ avec le système $[\text{RhP}_2(\text{NBD})]^+ [\text{ClO}_4]^-$ où P_2 est une diphosphine alkylée (Tableau I).

Tableau I : Réduction de la ^tBu-4-cyclohexanone par des catalyseurs $[\text{RhP}_2(\text{NBD})]^+ [\text{ClO}_4]^-$

Ligand	Substrat	$t_{1/2}$ (mn) / conv.	Stéréochimie
2 PiPr_3		24 h / 1%	-
$(\text{iPr})_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{P}(\text{iPr})_2$		7	trans/cis : 89/11
$(\text{iPr})_2\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{P}(\text{iPr})_2$		2,7	trans/cis : 88/12
$\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{PPh}_2$		14 h / 38 %	trans/cis : 99/1

Conditions : MeOH ; 25°C ; 1 atm H_2 ; S/Rh = 200

La comparaison de ces résultats montre que l'activité de la réaction est contrôlée par :

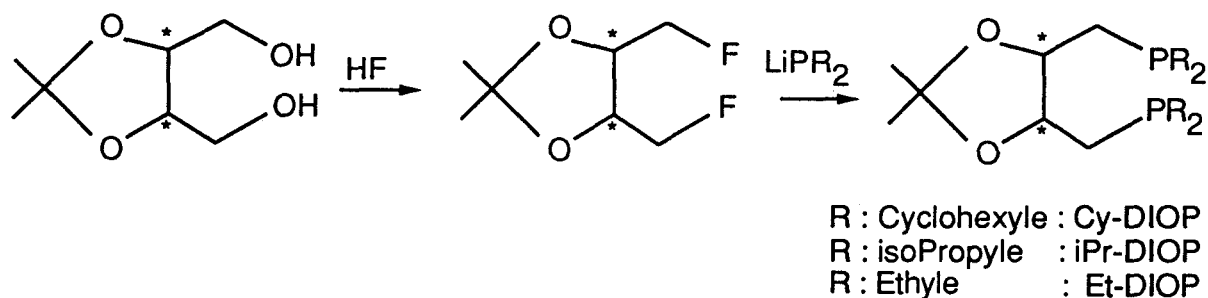
- Des effets stériques dus à la nature des groupements alkyle substituant l'atome de phosphore et à la longueur de la chaîne.
- Des effets électroniques dus à la basicité de la phosphine. La densité électronique autour du métal modifiée par la présence de groupements électroattracteurs qui polarisent la liaison C=O, favorise la coordination de cette dernière.

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

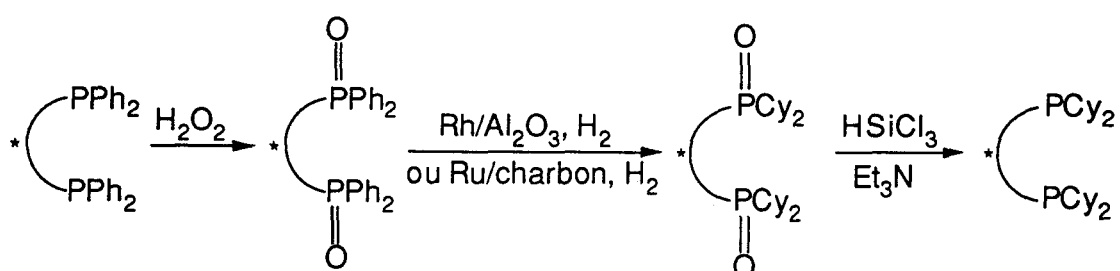
3. 2. 2. 1. Synthèse des alkyl-diphosphines.

Deux voies d'accès peuvent être envisagées :

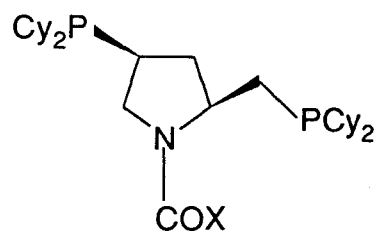
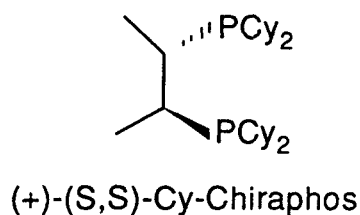
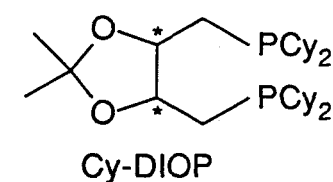
1ère méthode : Substitution d'un halogénure (essentiellement fluor) par un dialkylphosphure alcalin ; c'est la solution prise par Tani pour obtenir les alkyl-DIOP avec de bons rendements⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾.



2ème méthode : Transformation des phényldiphosphines en cyclohexyldiphosphines correspondantes. Celle-ci a été décrite par Tani⁽⁸⁷⁾ et Yamamoto⁽⁸⁸⁾ :



Cette méthode ne permet pas de disposer de groupes alkyle substituant le phosphore différents du cyclohexyle. Cependant, certains ligands tels : Cy-Chiraphos⁽⁸⁸⁾, Cy-DIOP⁽⁸⁸⁾, et les cyclohexyldiphosphines dérivées de l'hydroxyproline^(87,89), ont été synthétisés suivant ce processus :

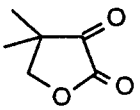


X = O^tBu : BCCP
 X = NHPH : NHPH-Cy-CAPP
 X = NHCy : NHCy-Cy-CAPP
 X = NH^tBu : NH^tBu-Cy-CAPP

3. 2. 2. 2. Résultats expérimentaux

Les types de coordinats décrits précédemment permettent d'obtenir de bonnes sélectivités notamment lors de réductions de cétones fonctionnalisées du type cétoesters et cétoamides.

Tableau II : Hydrogénation asymétrique de cétones fonctionnalisées par des complexes
"Rh (alkyl-diphosphine)"

P* ₂ (a)	Substrat	S/Rh	P(H ₂) (bar)	T (°C)	S	Conv. (%)	Durée	ee % (Conf.)
(-)-Cy-DIOP	PhCOCONHCH ₂ Ph ^(b)	100	1	25	-	50	5 mn	75(S) ⁽⁸⁶⁾
NH ^t Bu-Cy-CAPP	"	200	1	35	THF	50	25 mn	46(R) ⁽⁸⁷⁾
(+)-Cy-Chiraphos	"	50	15	20	C ₆ H ₆ /EtOH = 3/1	55	12 h	37(S) ⁽⁸⁸⁾
(-)-Cy-DIOP		50	15	20	C ₆ H ₆ /EtOH = 3/1	69	12 h	45(R) ⁽⁸⁸⁾
NH ^t Bu-Cy-CAPP	"	200	1	35	C ₆ H ₆	50	20 mn	66(S) ⁽⁸⁷⁾
BCCP	"	10.000	50	50	THF	100	45 h	61(S) ⁽⁸⁹⁾

(a) Complexes préparés à partir de 0,5[Rh(diène)Cl]₂ + 1 diphosphine

(b) Rotation maximale pour le (S)-(+)-PhCH(OH)CONHCH₂Ph : [α]_D²⁵ = +82,2° (C : 1,09 ; CHCl₃)⁽⁹⁰⁾

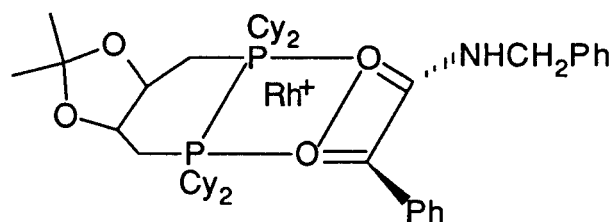
3. 2. 2. 3. Mécanisme de réduction.

Une approche mécanistique a été effectuée par Tani avec les ligands Cy-DIOP, (iPr)₂P(CH)₂P(iPr)₂ et le substrat PhCOCONHCH₂Ph⁽⁷⁶⁾. Un cycle catalytique a été proposé à partir d'une entité ionique [RhP*₂(MeOH)₂]⁺. Ce précurseur a été identifié par RMN ³¹P dans le cas du ligand Cy-DIOP.

L'étape initiale correspond à une coordination de la cétone. Dans le cas d'α-cétoesters ou d'α-cétoamides, la seconde fonction doit également pouvoir se coordiner par l'hétéroatome puisque la basicité de cet atome est renforcée par une délocalisation électronique⁽⁷⁶⁾ :



Une structure quasi-plane de l'adduit [RhP*₂(PhCOCONHCH₂Ph)]⁺ peut être proposée. Dans le cas de la Cy-DIOP :



La fin du processus correspond aux étapes classiques d'un cycle catalytique :

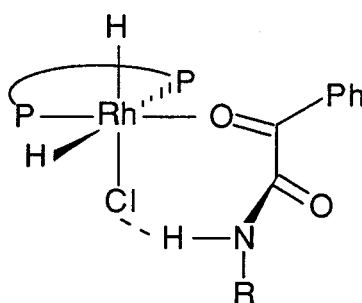
- Addition oxydante de l'hydrogène formant l'adduit $[\text{RhP}^*_2\text{H}_2(\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph})]^+$.

Celle-ci est supposée être l'étape lente du cycle catalytique⁽⁷⁶⁾.

- Elimination réductrice de l'alcool.

Cependant, cette approche mécanistique reste incomplète car aucune information n'est fournie sur le transfert d'asymétrie. De plus, l'utilisation de catalyseurs covalents modifiant le schéma catalytique n'est pas relatée.

Une approche de la sélectivité a été proposée par le laboratoire⁽⁹⁰⁾ mettant en jeu la possibilité d'une liaison hydrogène entre l'hydrogène lié à l'azote de la fonction amide et l'halogène coordonné en position apicale au métal :



Plusieurs observations ont conforté l'existence de cette liaison :

- Diminution de la sélectivité, lorsque le chlore est remplacé par un brome ou un iode, due à une diminution de la polarité de la liaison Rh-X (Cl > Br > I).

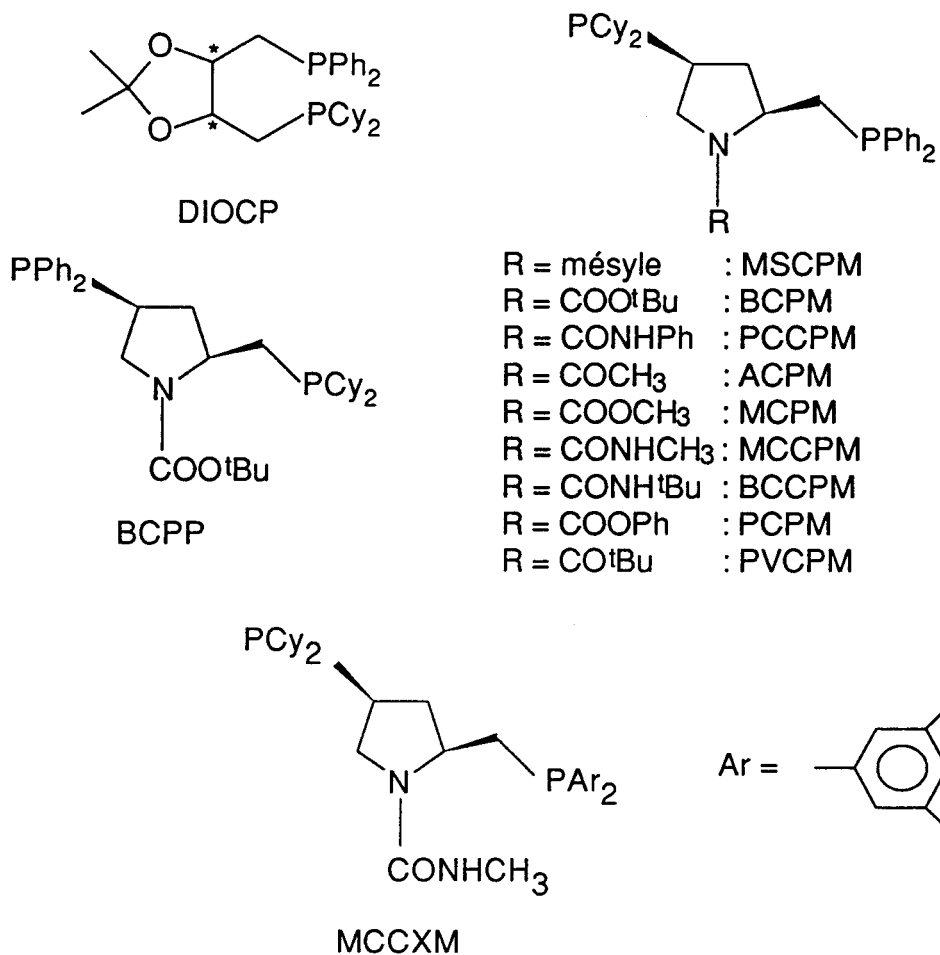
- Pas de sélectivité pour le substrat PhCOCONEt_2 ne possédant pas de groupe

NH

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

3. 2. 3. 1. Synthèse des ligands aryl,alkyl-diphosphines

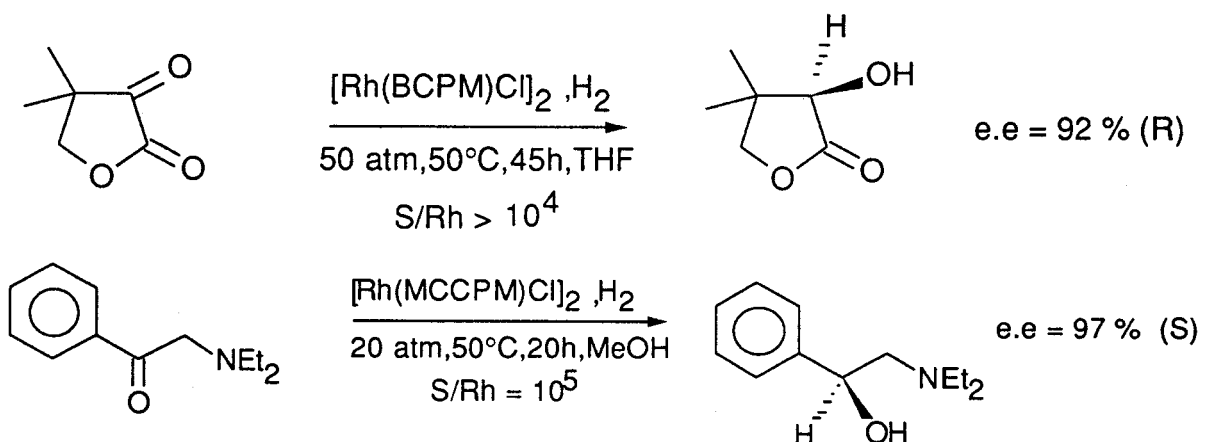
Afin d'améliorer les sélectivités et d'approcher le mécanisme intime d'induction asymétrique, des diphosphines mixtes ont été préparées par Achiwa^(89,91-94) à partir de l'acide tartrique et de l'hydroxyproline :

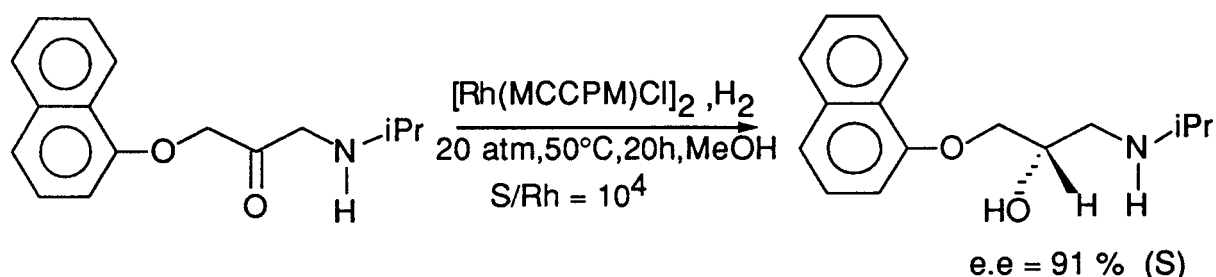


La synthèse de ces ligands est longue et délicate, un minimum de 13 étapes est souvent nécessaire. De plus, elle a le désavantage de ne permettre l'accès qu'à des diphosphines substituées uniquement par des groupements phényle ou cyclohexyle.

3. 2. 3. 2. Réduction de cétones prochirales

Quelques résultats significatifs obtenus par Achiwa⁽⁹⁵⁾ sont présentés ci-dessous :





3. 2. 3. 3. Approche mécanistique

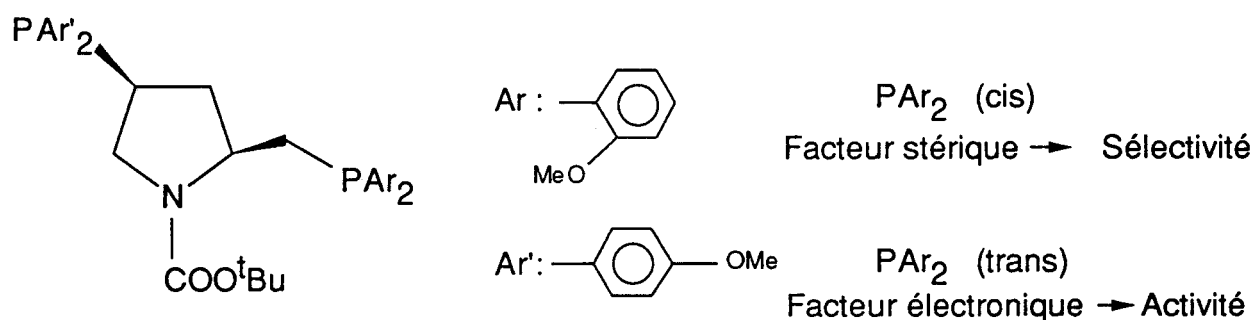
L'utilisation de ligands mixtes a permis d'accroître nettement l'énantiosélectivité des catalyseurs^(89,91-93,96).

Achiwa a montré que les différents effets stériques et électroniques des atomes phosphorés où l'un est substitué par des groupes alkyle et l'autre par des groupes aryle, permettent d'orienter l'activité et la sélectivité des catalyseurs.

Plus précisément, il suggère un "contrôle respectif" des groupes phosphorés c'est-à-dire que le groupement diphénylphosphine orienté cis par rapport au carbonyle du substrat contrôle sélectivement l'induction asymétrique, et que le groupement dicyclohexylphosphine trans à la cétone, contrôle la vitesse de réaction^(89,91,92,95).

Par conséquent, il montre que la présence d'un seul phosphore peralkylé est suffisant pour activer la réaction⁽⁸⁹⁾.

L'hydrogénation des oléfines dérivées des acides itaconiques et acétamidocinnamiques, a permis de confirmer ce concept de contrôle respectif. Dans ce cas, les 2 atomes de phosphore sont substitués par des groupements aryle différents^(95,97-100):



En fait, le contrôle de la sélectivité est relié aux facteurs stériques du phosphore cis par rapport au substrat et l'activité aux facteurs électroniques du phosphore trans.

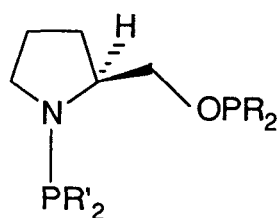
3. 2. 3. 4. Réduction par des systèmes "Rh(R',R-AMPP)"

L'étude au laboratoire des coordinats mixtes du type (S)-R',R-ProNOP et (S)-R',R-isoAlaNOP⁽¹⁰¹⁾(schéma 2) a permis de préciser les rôles des fonctions aminophosphine et phosphinite au niveau de l'étape énantiosélective.

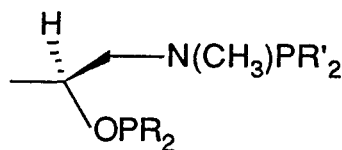
En tenant compte de la dissymétrie électronique des ligands AMPP, certaines hypothèses ont été avancées:

- Coordination de la cétone sur le site le plus acide, c'est à dire trans à la fonction phosphinite (P-O).
- Positionnement d'un hydrure trans à la fonction aminophosphine (P-N) sur le site ayant l'acidité π la plus faible.
- Attaque de l'hydrure favorisée par un groupe phosphoré basique en trans.

Schéma 2 : Coordinats R',R-AMPP issus du (S)-prolinol et (S)-isoalaninol



R = phényle,	R' = cyclohexyle	: (S)-Cy,Ph-ProNOP
R = cyclohexyle,	R' = phényle	: (S)-Ph,Cy-ProNOP
R = cyclohexyle,	R' = cyclopentyle	: (S)-Cp,Cy-ProNOP
R = cyclopentyle,	R' = cyclohexyle	: (S)-Cy,Cp-ProNOP
R = phényle,	R' = cyclopentyle	: (S)-Cp,Ph-ProNOP
R = cyclopentyle,	R' = phényle	: (S)-Ph,Cp-ProNOP
R = phényle,	R' = isopropyle	: (S)- ⁱ Pr,Ph-ProNOP
R = isopropyle,	R' = phényle	: (S)-Ph, ⁱ Pr-ProNOP
R = isopropyle,	R' = cyclopentyle	: (S)-Cp, ⁱ Pr-ProNOP
R = cyclopentyle,	R' = isopropyle	: (S)- ⁱ Pr,Cp-ProNOP

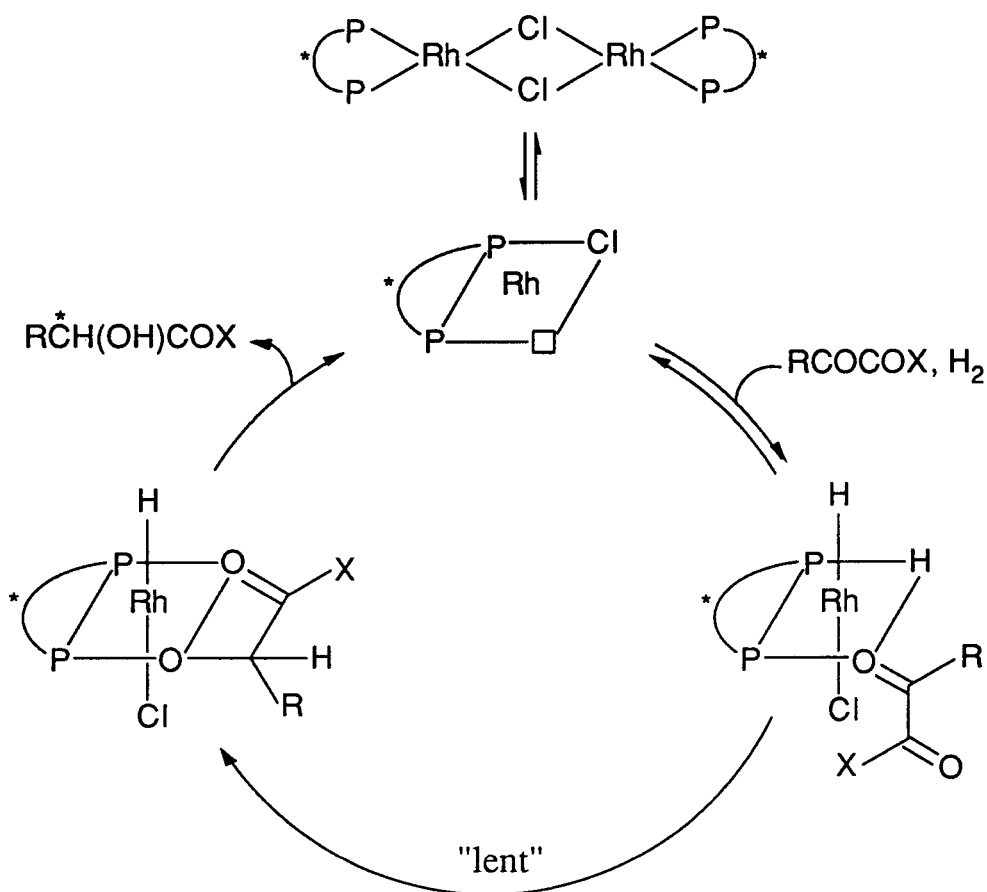


R = cyclopentyle,	R' = phényle	: (S)-Ph,Cp-isoAlaNOP
R = cyclohexyle,	R' = cyclopentyle	: (S)-Cp,Cy-isoAlaNOP
R = cyclopentyle,	R' = cyclohexyle	: (S)-Cy,Cp-isoAlaNOP

Contrairement aux hypothèses avancées par Achiwa^(89,91,92,95), les indications apportées par l'étude comparative des coordinats AMPP mixtes ou non, ont mis en évidence l'importance d'un seul groupe phosphoré notamment aminophosphine, dans le contrôle de l'activité et de la sélectivité par les complexes "Rh(AMPP)".

A partir de ces données, un cycle catalytique (schéma 3) a été proposé qui présente l'attaque de l'hydrure sur le carbone prochiral comme l'étape clé. En effet, l'augmentation de la basicité d'une phosphine entraîne la diminution de la rétrodonation π du métal vers le ligand ce qui a pour conséquence d'accroître la polarisation de la liaison Rh-H et de faciliter l'attaque de l'hydrure.

Schéma 3 : Mécanisme d'hydrogénation des cétones activées

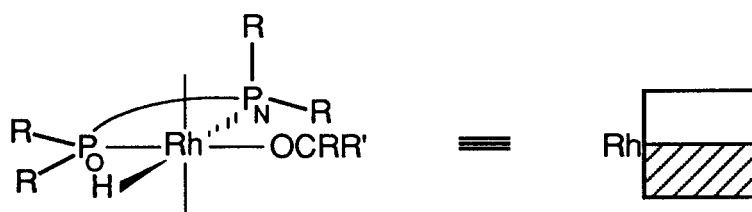


Pour l'intermédiaire proposé comme étant à l'origine de l'étape énantiodéterminante, il apparaît que le groupe aminophosphine est responsable de la différenciation énantiotopique par les interactions qu'il engendre avec le substrat cis-coordiné.

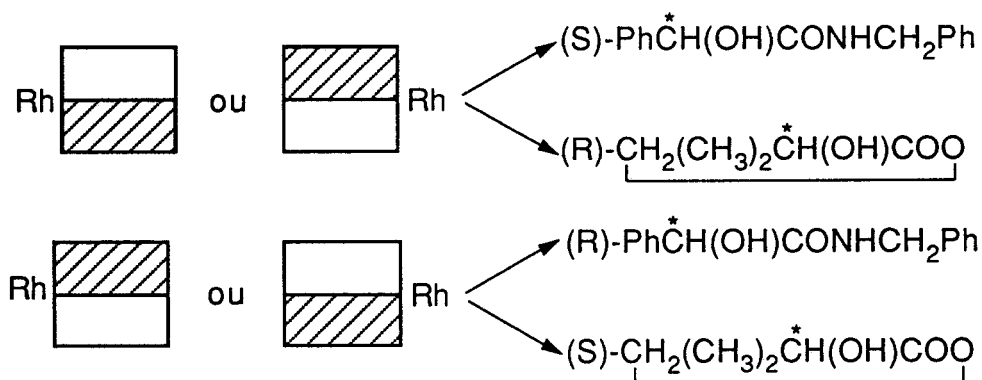
A l'aide des modèles moléculaires Dreiding, il est possible de modéliser les interactions conduisant au transfert de chiralité par l'observation de l'espèce active (schéma 4) selon l'axe H-Rh-P_N, après avoir fixé arbitrairement l'arrangement spatial des substituants du phosphore.

Considérant deux octants situés en arrière du plan de la représentation et dans le voisinage du site de coordination de la cétone, un encombrement stérique différent résulte de l'orientation pseudo-axiale ou pseudo-équatoriale de ces substituants.

Schéma 4 : Octant inférieur encombré



Sur ce modèle, il a été possible, avec les coordinats AMPP issus du (S)-isoalaninol et du (S)-prolinol, de corréler la configuration du produit majoritaire à l'encombrement stérique apporté par les substituants du groupe aminophosphine (P-N) dans les deux octants où ils sont susceptibles de se trouver, et d'interpréter la différence de configuration du produit de réduction pour les substrats $\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph}$ et $\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2\text{COCO}^{(90)}$.



4. CONCLUSION

Fort des résultats obtenus en hydrogénation catalytique de substrats prochiraux tels les oléfines ou les cétones, de nombreuses études mécanistiques furent entreprises afin d'élucider le déroulement intime du cycle catalytique.

Si pour l'hydrogénation des oléfines, grâce aux intermédiaires le plus souvent isolés et caractérisés, le mécanisme d'activation et de transfert d'asymétrie a été élucidé, il n'en n'est pas de même pour la réduction des cétones.

Il semble donc nécessaire de pouvoir synthétiser d'autres ligands, aisément accessibles en quantité importante, issus de précurseurs chimiquement différents, avec pour objectif final l'étude des effets stériques et électroniques sur l'activité, l'énantiosélectivité et le transfert de la chiralité lors de réactions d'hydrogénation de cétones.

CHAPITRE II :
LES LIGANDS AMIDOPHOSPHINEPHOSPHINITES
ET LEURS COMPLEXES "Rh(AM'PP)"

CHAPITRE II : LES LIGANDS AMIDOPHOSPHINEPHOSPHINITES ET LEURS COMPLEXES "Rh(AM'PP)"

Depuis une dizaine d'années, le laboratoire s'est attaché à développer la synthèse d'un nouveau type de ligands : les aminophosphinephosphinites (AMPP) à partir d'acides aminés ou d'aminoalcools naturels chiraux^(50,102).

Plusieurs critères majeurs ont guidé ce choix :

- la diversité des précurseurs
- leur accessibilité
- leur prix de revient

Depuis lors, la recherche de nouveaux précurseurs répondant à ces critères fait l'objet d'une attention particulière.

Récemment, des ligands issus d'un précurseur type amidoalcool ou hydroxyamide ont donné d'excellents résultats en catalyse asymétrique homogène. Il était donc intéressant de voir si d'autres précurseurs du même type pouvaient donner accès à une nouvelle classe de ligands sans précédent dans la littérature : les amidophosphinephosphinites.

1. RAPPELS SUR LES LIGANDS AMPP

1. 1. Approche structurale

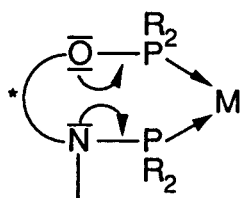
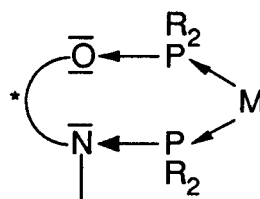
La présence de deux groupements PR_2 , différents de par la nature de l'hétéroatome adjacent, pouvant se coordonner au métal, font des AMPP des ligands bidentates :



La présence de ces hétéroatomes en α des groupes PR_2 entraîne une modification des facteurs électroniques :

- Le pouvoir π accepteur des groupes $O-PR_2$ et $N-PR_2$ est supérieur à celui d'un groupement $C-PR_2$ du fait de leur plus grande électronégativité⁽¹⁰³⁾.

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

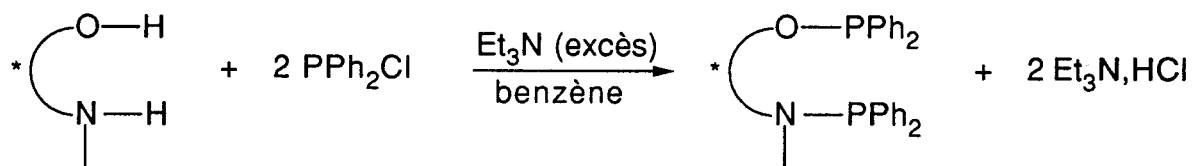
effet σ -donneureffet π -accepteur

De plus, la dissymétrie électronique peut être accrue par la présence d'éléments électroattracteurs ou donneurs sur la chaîne carbonée de l'AMPP.

1. 2. Synthèse des ligands

1. 2. 1. Coordinats "aryl-AMPP"

Les ligands sont préparés en milieu benzénique par action de la chlorodiphénylphosphine sur un aminoalcool, en présence de triéthylamine qui permet de neutraliser l'acide formé^(102,104,105).

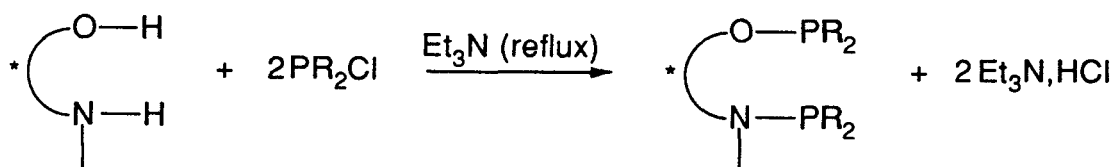


Les coordinats sont ainsi obtenus quantitativement sous forme relativement pure et peuvent être utilisés directement en catalyse, après élimination des chlorures formés.

1. 2. 2. Coordinats "alkyl-AMPP"

La synthèse est issue de celle décrite précédemment ; la phosphine utilisée est une chlorodialkylphosphine PR_2Cl (cf. partie expérimentale).

L'encombrement stérique des groupements alkyle secondaires et la basicité accrue des précurseurs phosphorés nous obligent à effectuer la réaction à reflux de la triéthylamine, afin d'activer le processus :



1. 2. 3. Coordinats "alkyl,aryl-AMPP"

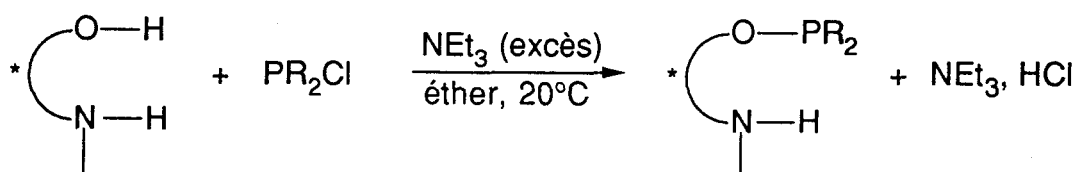
Ces ligands se caractérisent par des groupements différents au niveau des atomes de phosphore :



Ils sont synthétisés en deux étapes à partir d'aminoalcools optiquement purs.

- 1ère étape : Synthèse des intermédiaires R-AMPP-NH

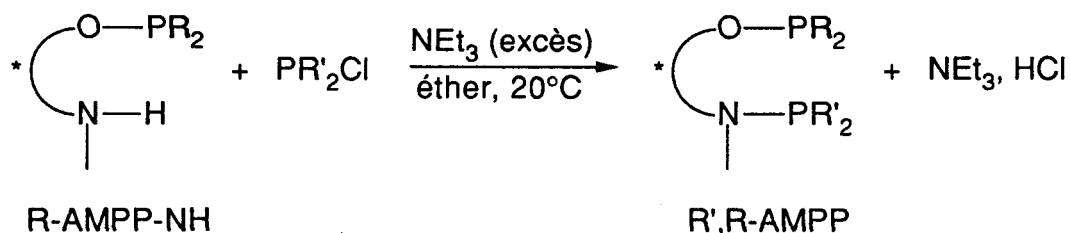
L'aminophosphinite (R-AMPP-NH) est obtenu à température ambiante par action d'une chlorodialkylphosphine sur l'aminoalcool. La présence d'un léger excès de triéthylamine permet de piéger l'HCl formé :



Il a été remarqué que quelles que soient les espèces cinétiques formées, le produit thermodynamique, à savoir R-AMPP-NH, est obtenu après des échanges intra ou intermoléculaires.

- 2ème étape : Synthèse des ligands R',R-AMPP

Celle-ci consiste en une simple condensation entre l'aminophosphinite R-AMPP-NH et un deuxième agent phosphoré PR'₂Cl.



Après élimination du chlorhydrate formé, l'AMPP obtenu sous forme suffisamment pure, peut être utilisé directement en catalyse asymétrique.

Cette synthèse permet d'obtenir des ligands mixtes du type R',R-AMPP en deux étapes seulement. De plus, toutes les combinaisons peuvent être envisagées dans la mesure où les précurseurs PR₂Cl et PR'₂Cl sont disponibles.

2. SYNTHÈSE DES LIGANDS AMIDOPHOSPHINEPHOSPHINITES AM'PP

2. 1. Approche structurale

Deux motifs différents ont servi de base à la synthèse de ces coordinats :

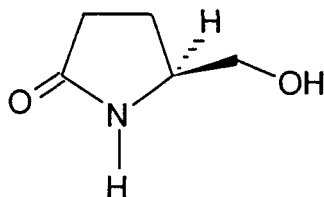
- Les amidoalcools linéaires du type : RCH*(OH)CONHR'

R = Ph, R' = CH₂Ph : benzylmandélamide

R = Ph, R' = CH₃ : méthylmandélamide

R = CH₃, R' = CH₃ : méthyllactamide

- L'amidoalcool cyclique (S)-2-(hydroxyméthyl)-5-pyrrolidinone appelé couramment oxo-5-prolinol de formule :



Dans les deux cas, ces précurseurs permettent la formation d'un métallocycle à sept chaînons avantageux sur le plan de l'activité et de la sélectivité^(106,107) probablement par l'accès à une géométrie favorable permise grâce à la souplesse conformationnelle.

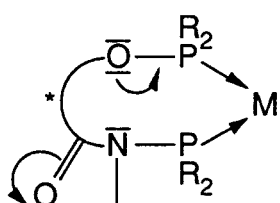
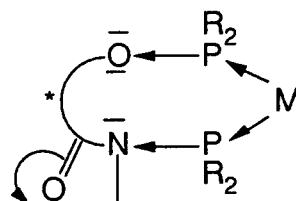
La position du carbonyle permet de différencier les deux types d'amidoalcools :

- Dans le cas du précurseur linéaire, le carbonyle se trouve en α du carbone portant la fonction alcool et en α de l'atome d'azote. Les tensions apportées par celui-ci au sein de la molécule engendrent une rigidité du cycle de chélation.

- Pour le précurseur cyclique, la rigidité du système vient du cycle pyrrolidinone. Chélaté au métal, le ligand dispose de plusieurs conformations possibles mais ne peut passer de l'une à l'autre sans une demande énergétique considérable. La conformation privilégiée sera donc celle qui présentera le moins d'interactions stériques.

D'un autre côté, les effets électroniques semblent moins prépondérants que dans le cas des amidoalcools linéaires où le carbonyle se situe entre les deux atomes portant les groupes phosphorés.

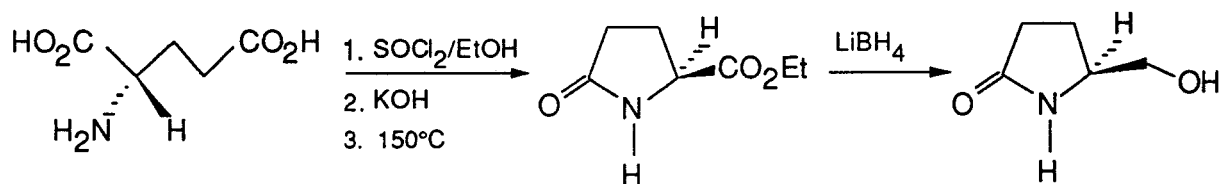
Les ligands AM'PP obtenus à partir de ces précurseurs sont des ligands bidentates qui ne se distinguent des AMPP classiques que par la présence du carbonyle en α de l'azote. Les effets électroniques ainsi modifiés renforcent la nature dissymétrique du ligand. Le carbonyle par effet mésomère contribue à diminuer le pouvoir σ du ligand AM'PP. Par contre, la densité électronique de la fonction amide influence favorablement l'effet π accepteur :

effet σ -donneureffet π -accepteur

2. 2. Synthèse des amidoalcools

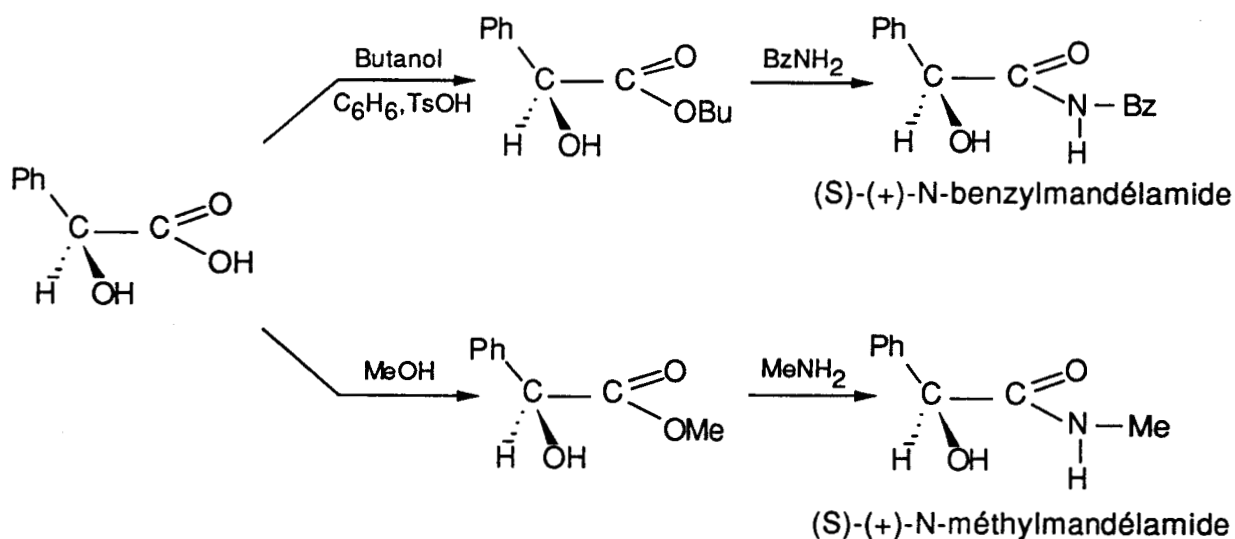
2. 2. 1. oxo-5-prolinol

La (S)-5-(hydroxyméthyl)-2-pyrrolidinone utilisée est d'origine commerciale mais peut être synthétisée à partir de l'acide L-glutamique^(108,109) :

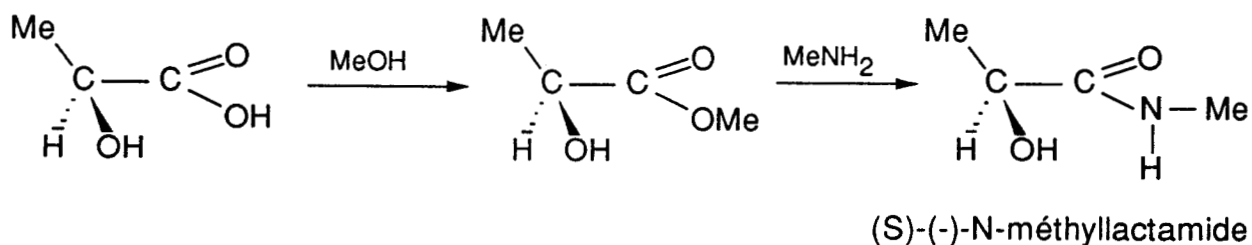


2. 2. 2. Synthèse des amidoalcools linéaires

- Les dérivés mandéliques sont obtenus à partir de l'acide L-(+)-(S)-mandélique après estérification puis amidation.



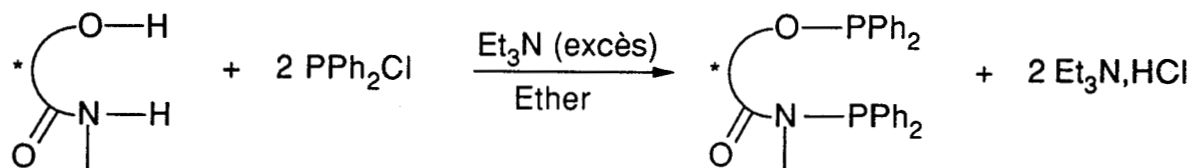
- Le dérivé lactique est obtenu à partir de l'acide lactique



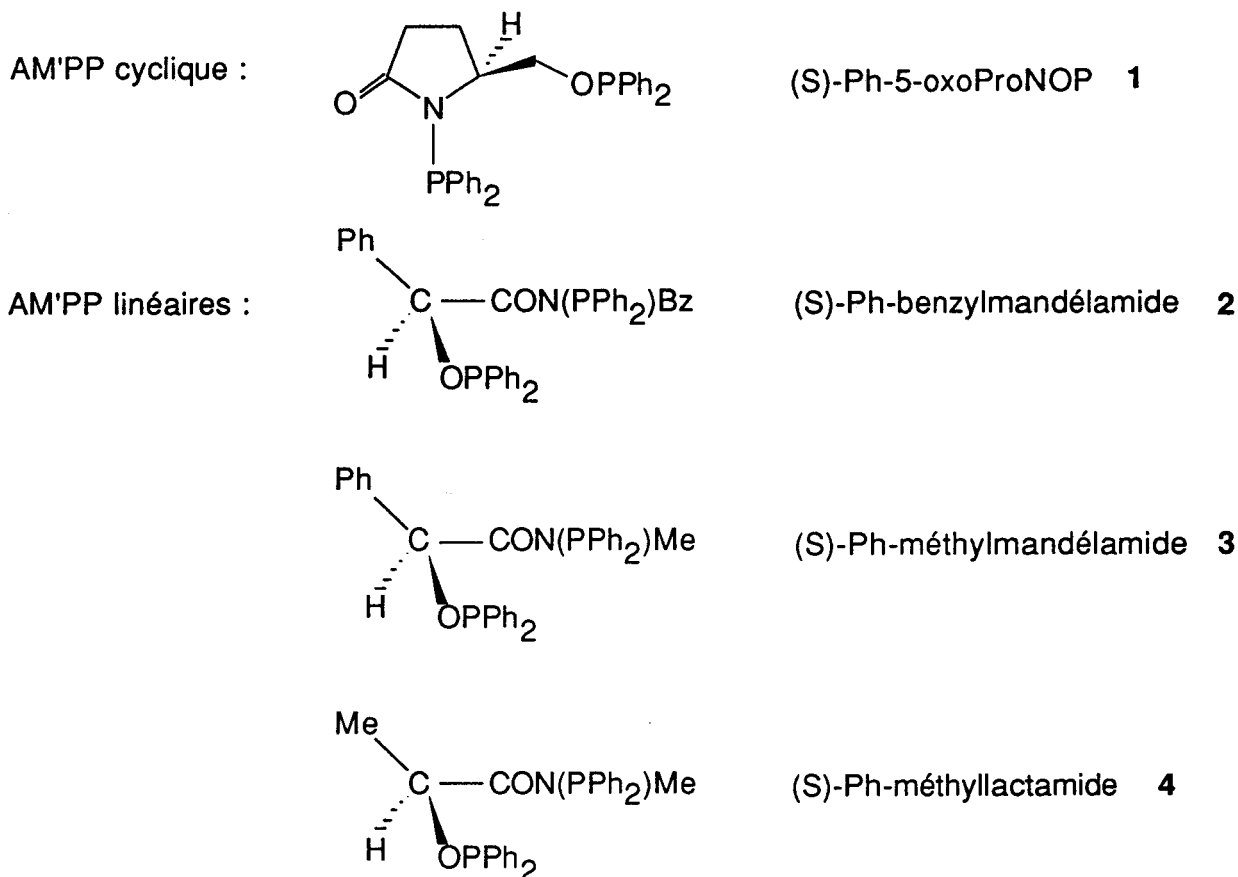
2. 3. Synthèse des AM'PP

2. 3. 1. Coordinats "aryl-AM'PP"

La synthèse s'effectue en une seule étape par réaction de la chlorodiphénylphosphine sur l'amidoalcool optiquement pur. Un excès de triéthylamine permet de neutraliser l'HCl formé.



Après élimination du chlorhydrate formé et des impuretés phosphorées éventuelles, les coordinats, suffisamment purs pour être utilisés directement en catalyse, sont présentés ci-après :

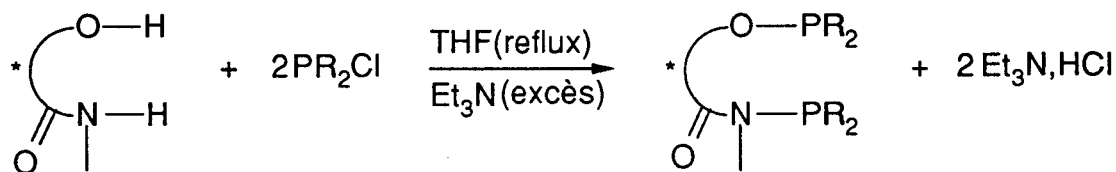


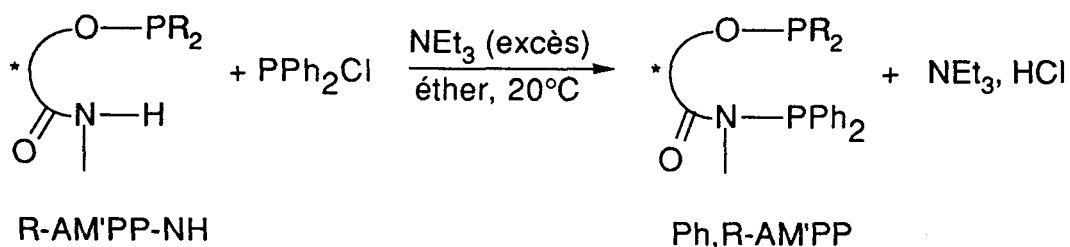
Tous les coordinats "aryl-AM'PP" ont été caractérisés par leur spectre RMN du ^{31}P (cf. partie expérimentale). Ceux-ci présentent systématiquement deux signaux ; le plus déblindé est attribué à la fonction phosphinite (P-O) sur la base de l'électronégativité respective des atomes d'oxygène et d'azote.

2. 3. 2. Coordinats "alkyl-AM'PP"

Selon le même principe que celui décrit auparavant pour la synthèse des aryl-AM'PP, des ligands alkyl-AM'PP plus basiques sont obtenus. Dans ce cas, la phosphinylation des amidoalcools s'effectue avec une chlorodialkylphosphine.

A cause de l'encombrement stérique des groupes alkyle secondaires et de la basicité élevée des chlorodialkylphosphines, une activation thermique est nécessaire pour que la condensation s'effectue avec de bons rendements. Celle-ci est effectuée dans le THF à reflux.



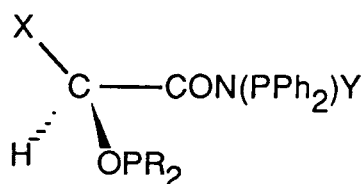


Les coordinats décrits ci-dessous sont caractérisés par RMN ^{31}P (cf. partie expérimentale).

* X = Ph, Y = Bz

R = cyclopentyle : (S)-Ph,Cp-benzylmandélamide **12**

R = cyclohexyle : (S)-Ph,Cy-benzylmandélamide **13**



* X = Ph, Y = Me

R = cyclopentyle : (S)-Ph,Cp-méthylmandélamide **14**

* X = Me, Y = Me

R = cyclopentyle : (S)-Ph,Cp-méthyllactamide **15**

R = cyclohexyle : (S)-Ph,Cy-méthyllactamide **16**

- 2ème cas : AM'PP cycliques issus de l'oxo-5-prolinol

La synthèse des (S)-R',R-5-oxoProNOP s'effectue en deux étapes comme décrit précédemment.

La première étape consiste à synthétiser l'amidophosphinite par réaction entre l'oxoprolinol et un précurseur phosphoré. La condensation s'effectue dans un premier temps à température ambiante pendant 24h puis à reflux pendant 40h environ.

Une température plus élevée permet de passer des espèces cinétiques au produit thermodynamique stable c'est-à-dire l'amidophosphinite. En effet, lors de l'addition de la chlorophosphine alkylée ou arylée, diverses espèces sont obtenues comme l'amidophosphinite désiré (OP-NH), l'amidophosphine-alcool (NP-OH), et l'amidophosphinephosphinite (OP-NP).

Ces deux dernières espèces disparaissent au cours du temps pour donner le produit recherché par des échanges intra ou intermoléculaires. Le phénomène est suivi par RMN ^{31}P d'échantillons prélevés au milieu réactionnel.

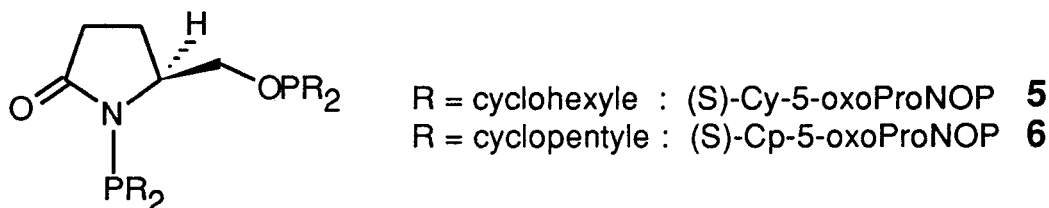
La seconde étape correspond à l'addition du deuxième précurseur phosphoré. Celle-ci est délicate car génère souvent des mélanges inutilisables pour la catalyse asymétrique.

Les ligands totalement alkylés au niveau des atomes de phosphore ne sont accessibles qu'à partir de l'oxo-5-prolinol. Pour les amidoalcools linéaires, seul l'atome d'oxygène a pu être substitué par un groupement $P(\text{alkyl})_2$ puisque l'atome d'azote n'est réactif que face à PPh_2Cl . Deux remarques permettent d'expliquer ces observations expérimentales :

- dans le cas de l'oxo-5-prolinol (amide cyclique), la tension de cycle ne favorise pas un recouvrement de l'orbitale p de l'azote contenant le doublet libre et l'orbitale 2p du groupement carbonyle, par conséquent le doublet de l'azote est disponible et l'attaque d'une chlorodialkylphosphine PR_2Cl est facilitée. Par contre dans le cas d'amidoalcool linéaire, la délocalisation du doublet est plus importante, ce dernier sera donc moins disponible pour réagir face à une chlorophosphine peralkylée.

- D'autre part, même à température ambiante, la très grande réactivité de PPh_2Cl permet de substituer l'atome d'azote du précurseur cyclique ou non.

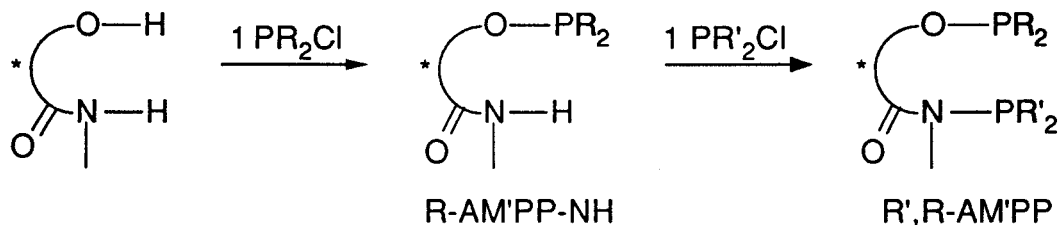
Deux ligands ont été synthétisés à partir de l'oxo-5-prolinol :



Ces coordinats obtenus sous forme de solides blancs après traitement du milieu réactionnel, ont été caractérisés par leur spectre de RMN ^{31}P (cf. partie expérimentale).

2. 3. 3. Coordinats "aryl,alkyl-AM'PP"

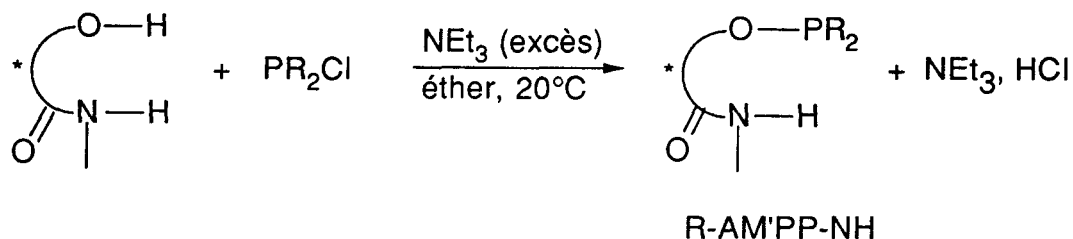
Les chélates $R',R\text{-AM'PP}$ sont obtenus en deux étapes à partir d'amidoalcools optiquement purs :



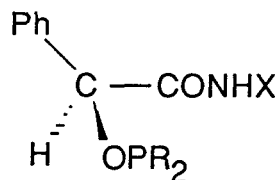
Les précurseurs ayant une réactivité différente vis-à-vis des phosphines peralkylées mais identiques vis-à-vis de PPh_2Cl , deux schémas ont été envisagés selon la nature de l'amidoalcool, cyclique ou linéaire.

1er cas : AM'PP linéaires

La première étape consiste à former l'intermédiaire amidophosphinite (R-AM'PP-NH). Cette réaction s'effectue à température ambiante, en milieu étheré et en présence de triéthylamine. La fin de la réaction est contrôlée par une analyse RMN ^{31}P d'un échantillon prélevé au milieu réactionnel. La chlorodialkylphosphine ne réagissant pas sur l'azote de l'amide, la condensation régiosélective est propre et quantitative.



Les intermédiaires amidophosphinites décrits ci-dessous sont caractérisés par RMN du ^{31}P (cf. partie expérimentale).



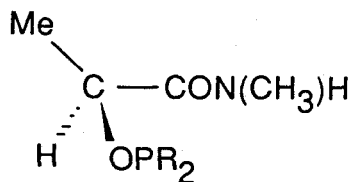
X = Bz

R = cyclopentyle : (S)-Cp-benzylmandélamide-NH **7**

R = cyclohexyle : (S)-Cy-benzylmandélamide-NH **8**

X = Me

R = cyclopentyle : (S)-Cp-méthylmandélamide-NH **9**



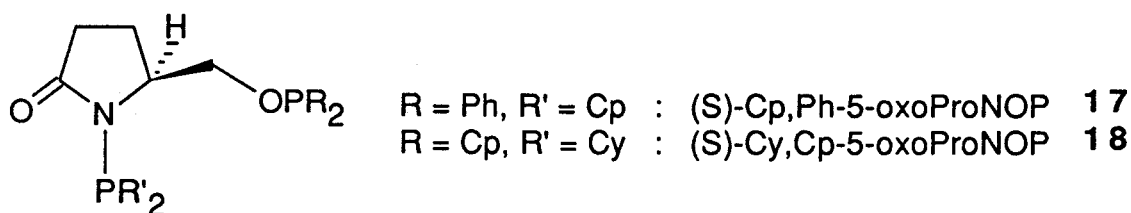
R = cyclopentyle : (S)-Cp-méthyllactamide-NH **10**

R = cyclohexyle : (S)-Cy-méthyllactamide-NH **11**

La seconde étape consiste en une condensation de l'intermédiaire R-AM'PP-NH avec la chlorodiphénylphosphine. L'addition de cette dernière se fait directement dans le milieu réactionnel. La première étape étant complètement terminée (vérifié par RMN du ^{31}P), la seconde réaction se fait sélectivement sur l'azote sans échange intra ou intermoléculaire.

De plus, les très bons résultats obtenus avec les coordinats oxoProNOP ne laissent pas présumer que des mixtes issus de l'oxo-5-prolinol permettraient d'accroître encore la sélectivité. Par conséquent, cette voie ne présente que peu d'intérêt compte tenu de la complexité de cette synthèse.

Cependant quelques ligands ont été synthétisés :



3. LES COMPLEXES "Rh(AM'PP)"

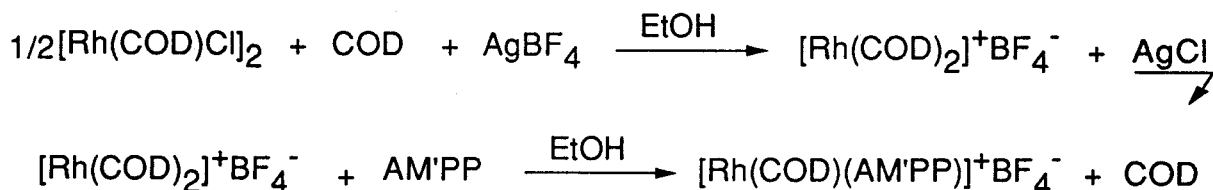
3.1. Synthèse des complexes "Rh(AM'PP)"

Les synthèses des complexes modifiés par des ligands amidophosphinephosphinites sont identiques à celles décrites pour les aminophosphinephosphinites. Les précurseurs catalytiques peuvent être sous forme ionique ou covalente.

3.1.1. Synthèse des entités ioniques

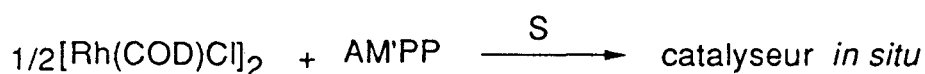
La méthode d'obtention des espèces ioniques décrite par Schrock et Osborn⁽¹¹⁰⁾ peut s'appliquer aux coordinats amidophosphinephosphinites.

Une entité stable peut être obtenue en deux étapes à partir d'un AM'PP et du dimère $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ⁽⁶⁹⁾ :

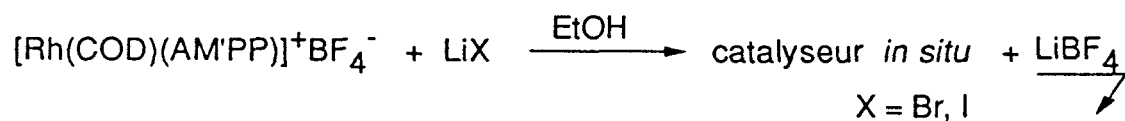


3.1.2. Synthèse des entités covalentes

Les catalyseurs covalents synthétisés à partir du dimère $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ et d'une quantité stoechiométrique d'un coordiant AM'PP, sont généralement formés *in situ* lors de la réaction catalytique. Ils peuvent néanmoins être isolés sous forme d'une poudre.



Les complexes obtenus par cette voie sont des entités chlorées, cependant il est possible d'échanger le chlore au profit d'un brome ou d'un iode à partir du complexe ionique $[\text{Rh}(\text{AM'PP})(\text{COD})]^+\text{BF}_4^-$ décrit plus haut⁽⁹⁰⁾ :



Ces complexes iodés ou bromés peuvent également être isolés sous forme d'une poudre par élimination du précipité formé.

3. 2. Détermination de la structure du précurseur catalytique

La présence des deux atomes de phosphore dans les entités "RhX(AM'PP)" fait de la spectroscopie de RMN du ^{31}P une technique pratique permettant de caractériser les complexes en solution (cf. partie expérimentale). L'aspect similaire des spectres des précurseurs covalents (Figure 3) permet de penser que ces derniers ont la même structure :

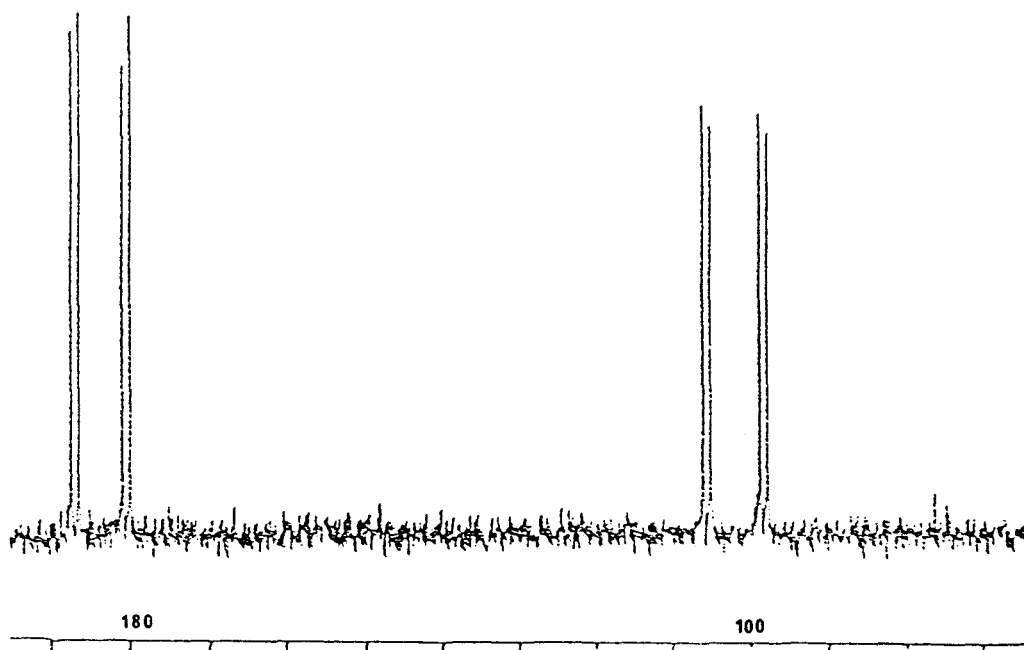
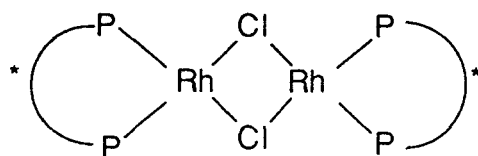


Figure 3 : Spectre type de RMN du ^{31}P (^1H) des complexes "RhCl(AM'PP)"
"RhCl(S)-Ph,Cy-méthyllactamide"

L'attribution du signal le plus déblindé à la fonction phosphinite "P-O" sur la base de l'électronégativité respective des atomes d'oxygène et d'azote, a été confirmée par la comparaison des spectres des complexes issus de diphosphinites "PO-OP", diaminophosphines "PN-NP" et aminophosphinephosphinites "PO-NP".

De plus, l'existence des couplages $^2J_{(P-P)}$, $^1J_{(PN-Rh)}$, $^1J_{(Po-Rh)}$ dans tous les complexes démontre la nature bi-coordinante des ligands AM'PP sur le rhodium.

Baird⁽¹¹¹⁾ a montré que de toutes les structures possibles des complexes issus de la réaction entre la (-)-DIOP et $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$ ⁽⁶⁸⁾, la structure du précurseur catalytique qui semble la plus probable est du type chloro-pontée :



Quelques études spectroscopiques ont permis de conforter cette hypothèse :

- Une analyse en spectrométrie de masse du complexe rhodié obtenu à partir de la (S)-Cy-ProNOP et du précurseur $[Rh(COD)Cl]_2$ indique la présence de l'ion moléculaire correspondant au dimère $[RhCl(S)\text{-Cy-ProNOP}]_2$.

- Une analyse RX de la structure cristalline du complexe $[(Cycphos)RhCl]_2$ (Cycphos = 1,2-bis-(dicyclohexylphosphino)éthane) par Chan et coll⁽¹¹²⁾. Celle-ci a permis de définir formellement l'espèce dimérique à 16 électrons qui génère l'espèce active à 14 électrons dans des conditions catalytiques (Figure 4).

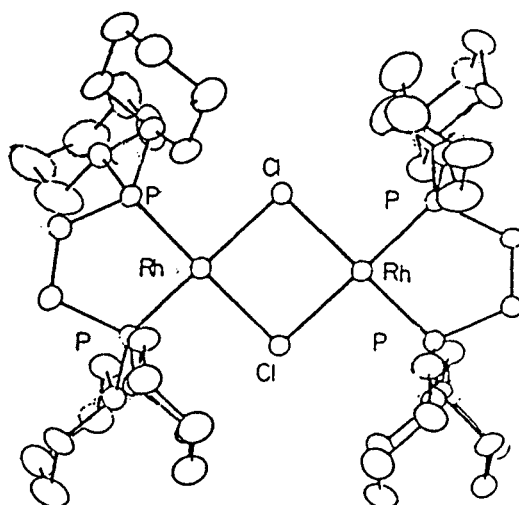


Figure 4 : Structure cristallographique du complexe $[(Cycphos)RhCl]_2$ ⁽¹¹²⁾

Une structure similaire a été obtenue au laboratoire en collaboration avec le Pr A. Welch de l'Université d'Edimbourg avec le dimère $[\text{RhCl}(\text{Ph-méthylmandélamide})]_2$. Un axe C_2 perpendiculaire au plan Rh_2Cl_2 a été mis en évidence (Figure 5).

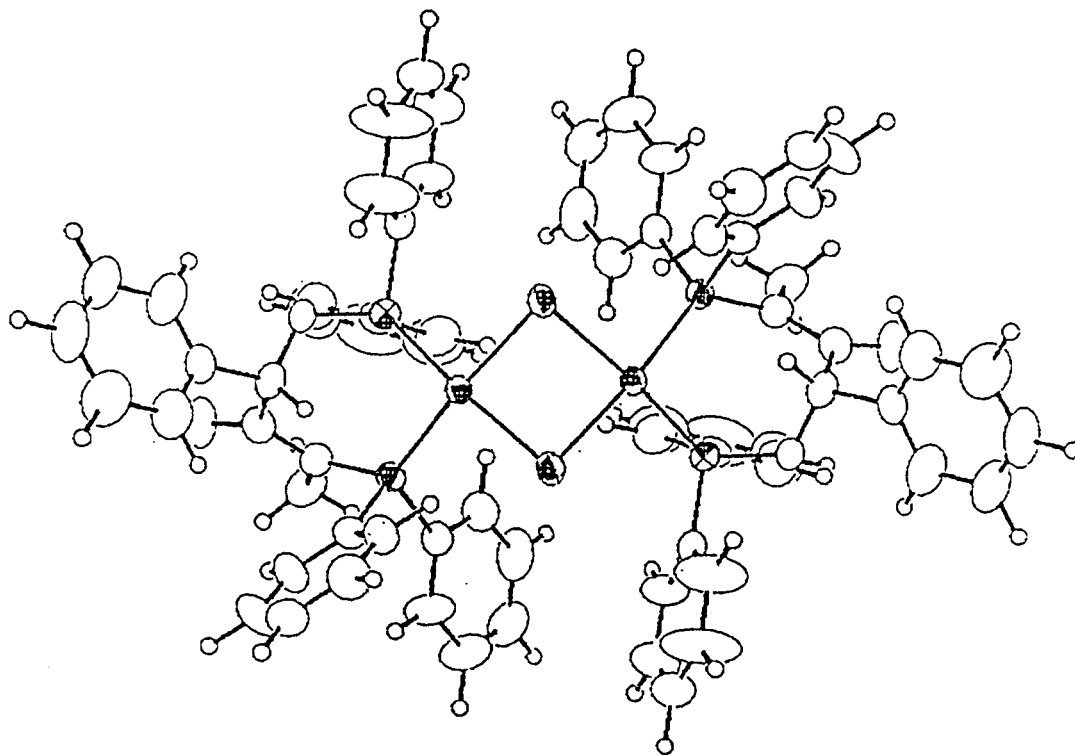


Figure 5 : Structure cristalline du complexe dimérique $[\text{RhCl}(\text{Ph-méthylmandélamide})]_2$

Les cristaux obtenus, placés dans les conditions usuelles d'une réduction catalytique permettent d'obtenir le même excès énantiomérique qu'un test effectué à partir du complexe généré *in situ*. Il est donc raisonnable de penser que l'entité catalytique est générée par dissociation du précurseur dimérique décrit plus haut.

Malgré de nombreuses tentatives, il n'a pas été possible ni d'isoler ni de caractériser *in situ* des intermédiaires catalytiques. Aucune modification du spectre de RMN ^{31}P du complexe "RhCl(Ph-méthylmandélamide)" n'a pu être observée quelles que soient les conditions envisagées : addition sur le complexe du substrat et/ou d'hydrogène à différentes températures. On peut donc penser, d'une part que les intermédiaires réactionnels sont présents à un taux trop faible pour être détectés par spectroscopie ; il est possible qu'une partie seulement du précurseur de départ soit impliquée dans le cycle catalytique à un instant donné, et d'autre part que l'espèce active générée par dissociation du précurseur se recombine rapidement sous forme dimérique stable.

Ce dernier point a été mis en évidence au laboratoire par C. Hatat. L'analyse RMN du ^{31}P 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 à $[\{(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}\}\text{RhCl}_2\text{Rh}\{(\text{S})\text{-Cp-ProNOP}\}]$ (Figure 6).

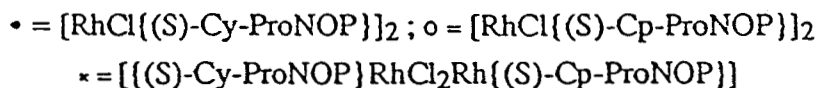
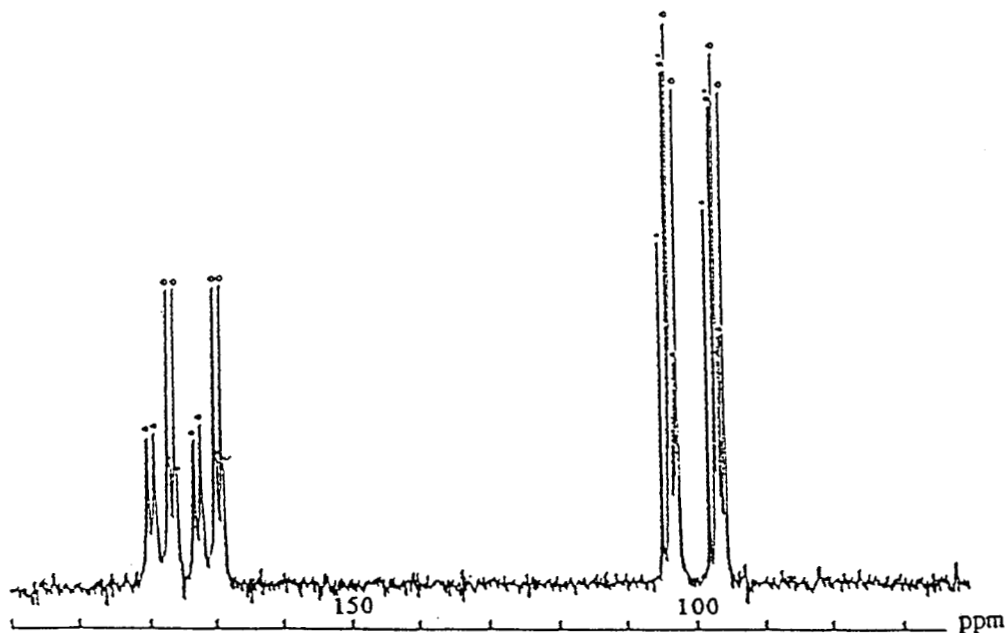


Figure 6 : Spectre RMN du ^{31}P (^1H) du mélange des complexes $[\text{RhCl}(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}]_2$ et $[\text{RhCl}(\text{S})\text{-Cp-ProNOP}]_2$ dans le Toluène- d_8

3. 3. Approche conformationnelle des complexes rhodiés amidophosphinephosphinites

Nous avons montré au Chapitre I qu'il n'était pas possible d'appliquer à nos coordinats le modèle de Knowles, afin de corréler la conformation du métallocycle avec la configuration du produit d'hydrogénation.

En revanche, une étude à l'aide de modèles moléculaires permet de visualiser les interactions stériques au niveau du site de coordination de la cétone et de relier la configuration à l'encombrement stérique apporté par les substituants du groupe aminophosphine (P-N).

Dès lors, l'étude des possibilités conformationnelles des complexes "Rh(AM'PP)" est nécessaire d'autant que ces structures existantes en solution ne sont pas systématiquement les mêmes qu'à l'état solide.

Deux motifs différents se présentent à l'étude des cycles de chélation des AM'PP

- Les coordinats dont la chiralité est portée par le carbone en α de l'oxygène.
- Les coordinats dont la chiralité est portée par le carbone en α de l'azote.

3. 3. 1. Chiralité en α de l'oxygène

Pour cette étude, nous nous sommes attachés à déterminer la structure cristallographique du complexe dimérique $[\text{RhCl}(\text{Ph-méthylmandélamide})]_2$ (Figure 5).

L'analyse RX de ce composé permet d'observer que le cycle de chélation adopté par le (S)-Ph-méthylmandélamide coordonné au rhodium est de conformation bateau croisé δ (Figure 7).

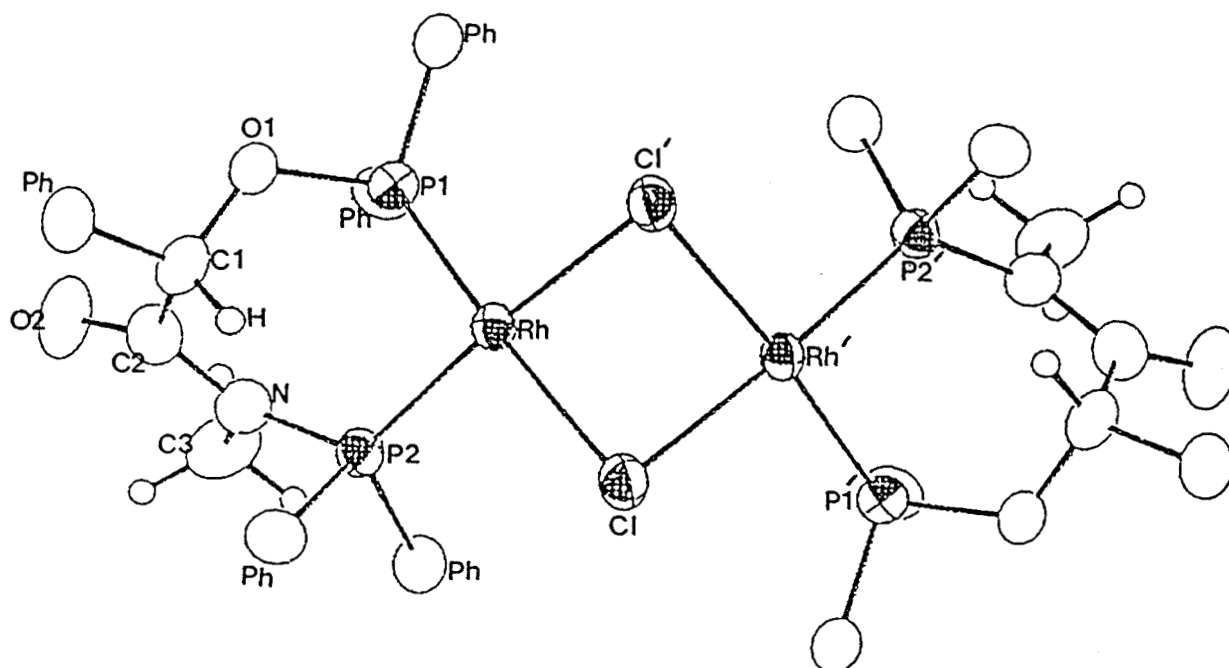


Figure 7 : Structure cristallographique du dimère $[\text{RhCl}\{(\text{S})\text{-Ph-méthylmandélamide}\}]_2$

Une approche plus approfondie de cette structure à l'aide des modèles moléculaires Dreiding a permis de mettre en évidence certaines caractéristiques.

La présence du carbonyle au sein du cycle de chélation permet :

- une augmentation de la rigidité conformationnelle par comparaison à un cycle sans C=O. Ce sont les effets stériques.

- une augmentation de la stabilité conformationnelle par effet de conjugaison due :
 - . au recouvrement de l'orbitale p de l'azote contenant un doublet libre et l'orbitale 2p du carbonyle
 - . au recouvrement possible de cette même orbitale p de l'azote avec l'orbitale d vide du phosphore.

Ce sont les effets électroniques

- de placer les atomes P-N-CO-C dans le même plan.

En plus de cette conformation, d'autres a priori stables sont accessibles :

- une conformation bateau croisé λ qui présente l'atome d'oxygène dans le plan P-Rh-P (schéma 5).

- une conformation bateau π intermédiaire entre les deux décrites précédemment.

L'existence de celle-ci est très peu probable à cause de la proximité spatiale des noyaux phényle pseudo-axiaux entre eux.

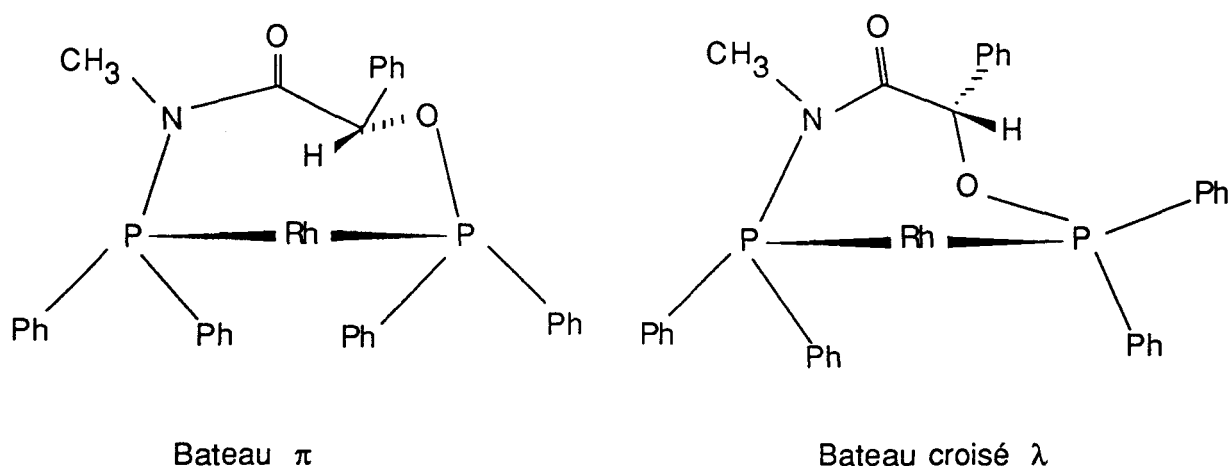


Schéma 5 : Conformations bateau croisé λ et bateau π

Les conformations chaises ne sont pas accessibles par modification du cycle de chélation. Une tension de cycle accrue et la rigidité de la fonction amide contraignent les autres atomes adjacents à prendre un arrangement spatial précis qui ne permet pas l'accès à une géométrie chaise, alors que cette dernière est accessible aux dérivés de l'isoalaninol $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{H}$ grâce à une mobilité conformationnelle plus accentuée.

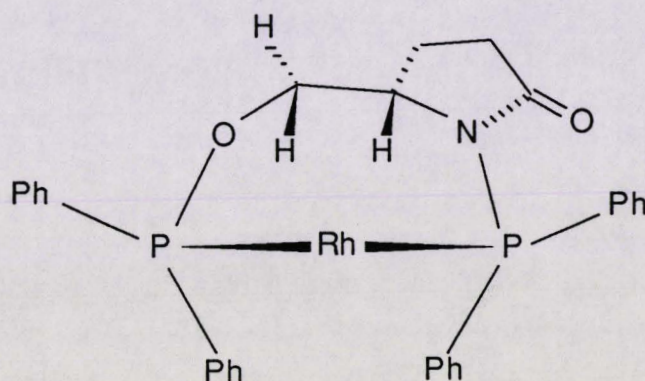
En conséquence, les catalyseurs issus des coordinats amidophosphinephosphinites linéaires ne disposent pas de la conformation chaise contrairement aux complexes Rh-AMPP.

3. 3. 2. Chiralité en α de l'azote

Les coordinats dérivés de l'oxo-5-prolinol présentent un carbone asymétrique en α de la fonction amidophosphine.

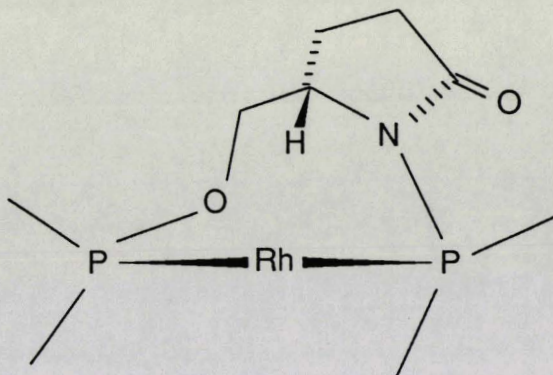
Par corrélation avec les dérivés du prolinol et à l'aide des modèles moléculaires Dreiding, plusieurs conformations ont pu être envisagées telles que bateau croisé λ et δ , bateau π et chaise λ .

- La conformation bateau π



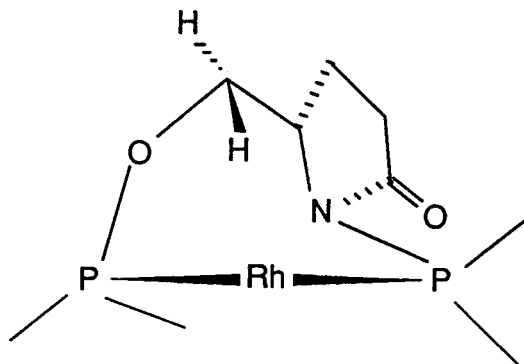
- La conformation bateau croisé δ

Semblable à la structure observée par RX du complexe $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{S})\text{-ProNOP}][\text{ClO}_4][\text{THF}]^{(50)}$. L'atome d'oxygène se trouve dans le plan P-Rh-P. Cette conformation a priori stable présente un minimum d'interaction stérique.



- La conformation bateau croisé λ

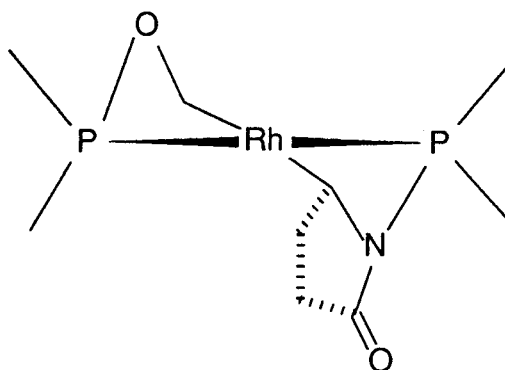
Dans ce cas l'atome d'azote est dans le plan P-Rh-P. Le cycle pyrrolidinone est projeté vers l'arrière provoquant des interactions stériques entre ce squelette carboné et l'un des substituants du groupe phosphinite.



Néanmoins, cette structure est observée dans le cas du complexe covalent [Rh(acac)(S)-Cy-ProNOP]. Pour celle-ci, l'azote pratiquement hybridé sp^2 peut donner un doublet p vers l'orbitale d vide du phosphore. Ces effets électroniques favorisent la stabilité de cette conformation.

- La conformation chaise λ

Comme pour les coordinats dérivés du prolinol et malgré la rigidité du système due au groupement amidophosphine, une géométrie chaise λ stable peut être observée.



3. 3. 3. Conclusion

Des précédentes observations, il apparaît que les AM'PP présentent une souplesse conformationnelle supérieure aux coordinats diphosphines classiques. Par conséquent, il n'est pas possible d'utiliser pour nos coordinats le modèle de Knowles qui prédit la configuration prédominante du produit de réduction selon la conformation λ ou δ de la diphosphine coordonnée. Dès lors, le modèle préconisé au chapitre I qui fait intervenir l'encombrement

stérique du groupe aminophosphine semble plus approprié afin de corréler la conformation métallocyclique et la configuration de l'alcool majoritaire formé.

**CHAPITRE III :
LES LIGANDS DIAMINOPHOSPHINES
ET LEURS COMPLEXES "Rh(AMP)"**

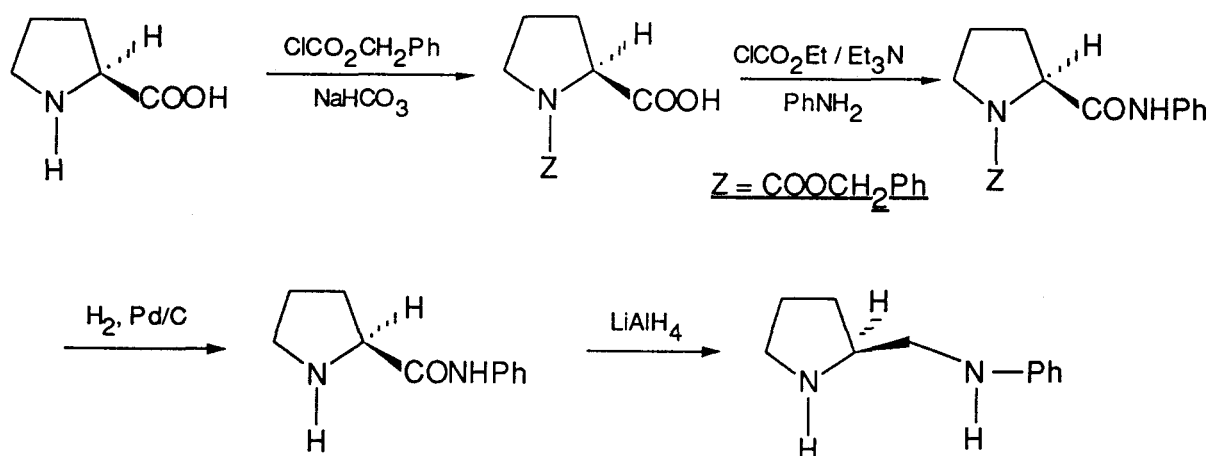
CHAPITRE III : LES LIGANDS DIAMINOPHOSPHINES ET LEURS COMPLEXES "Rh(AMP)"

Parallèlement aux amino et amidoalcools, l'utilisation de diamines chirales permet la synthèse de nouveaux ligands. Ces derniers, arylphosphinylés, ont surtout été testés avec succès en hydrogénation d'oléfines prochirales. Par contre, peu de résultats ont été relatés en réduction de cétones fonctionnalisées ou non.

Il était donc intéressant d'obtenir des coordinats diaminophosphines afin d'étudier leur comportement en catalyse asymétrique d'hydrogénation de celles-ci.

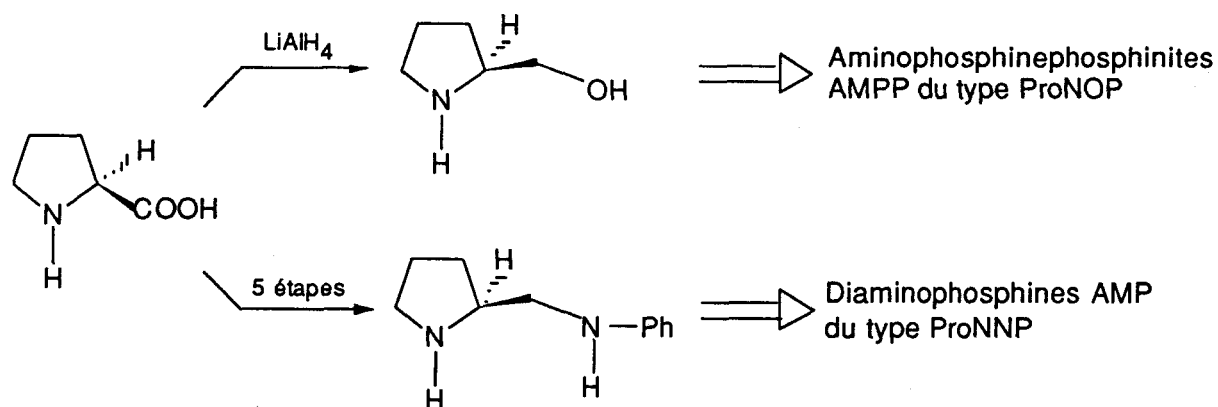
1. LE PRECURSEUR

La diamine (S)-2-(anilinoéthyl)pyrrolidine utilisée est d'origine commerciale mais peut être synthétisée en cinq étapes à partir de la (S)-proline suivant le processus suivant⁽¹¹³⁾ :



Deux catégories de coordinats sont ainsi accessibles à partir de la (S)-proline :

- La réduction par LiAlH_4 de celle-ci fournit le (S)-prolinol⁽¹¹⁴⁾ qui opposé à une chlorophosphine alkylée ou arylée donne les ligands AMPP.
- Accès en 5 étapes à une diamine chirale pouvant réagir face à une chlorophosphine pour donner les diaminophosphines AMP.



Une approche électronique et stérique de ce dernier précurseur permet de prévoir une réactivité différente pour les deux fonctions "amino" dont une est cyclique et l'autre se trouve sur une chaîne linéaire, vis-à-vis d'entités phosphorées.

En effet, la première cyclique du type pyrrolidine a le même environnement que dans le prolinol. La réactivité de cette amine doit donc être similaire à celle de ce dernier dérivé.

Par contre, l'amine linéaire est aromatique. Le doublet libre de l'azote est conjugué aux électrons π du cycle benzénique, ce qui se traduit par une diminution de la densité électronique sur l'azote, qui est de fait moins nucléophile et donc moins basique. Dès lors, on peut prévoir que le doublet peu présent sur l'azote ne sera pas disponible pour réagir face à une chlorophosphine peralkylée déjà très encombrée. De plus, la présence du phényle qui substitue l'azote ajoute aux effets électroniques, de fortes contraintes stériques.

Néanmoins, on peut penser que cette amine moins basique que celle cyclique pourra réagir face à la chlorodiphénylphosphine qui est le précurseur phosphoré le plus réactif.

Par conséquent, seulement deux types de coordinats peuvent être obtenus avec la diamine (S)-2-(anilinoéthyl)pyrrolidine :

- (S)-aryl-AMP
- (S)-alkyl,aryl-AMP, où le groupement PPh_2 est porté par l'amine aromatique terminale.

Ceci a été confirmé lors de la synthèse des ligands.

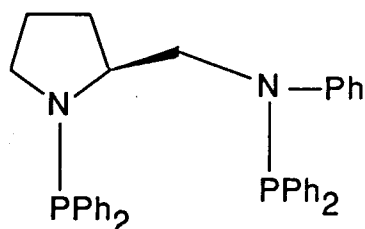
2. SYNTHÈSE DES LIGANDS

2. 1. Le coordiat "aryl-AMP"

La synthèse s'effectue en une seule étape en milieu étheré par réaction à température ambiante de la chlorodiphénylphosphine sur la diamine optiquement pure. Un excès de triéthylamine permet de neutraliser l'HCl formé.

Après élimination du chlorhydrate et des impuretés phosphorées éventuelles par filtration sur alumine basique, le coordinat **19** isolé présente une pureté suffisante pour être utilisé en catalyse.

Le composé formé a été caractérisé par RMN du ^{31}P (cf. partie expérimentale).



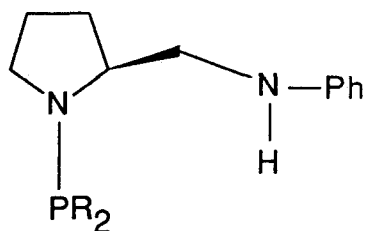
(S)-Ph-ProNNP **19**

2. 2. Les coordinats mixtes "alkyl,aryl-AMP"

Le schéma réactionnel est identique à celui utilisé pour l'obtention des coordinats mixtes amidophosphinephosphinites (chap. II).

La première étape consiste à former l'intermédiaire R-aminophosphine-amine NH par action d'une chlorodialkylphosphine sur la diamine chirale. L'amine du cycle étant la seule fonction réactive, la condensation devient sélective et quantitative.

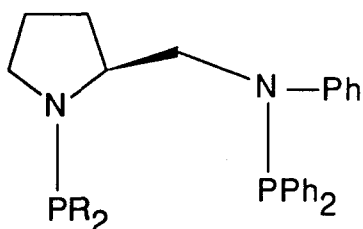
Les intermédiaires décrits ci-dessous sont caractérisés par RMN du ^{31}P (cf. partie expérimentale).



R = Cp : (S)-Cp-ProNPNH **20**
R = Cy : (S)-Cy-ProNPNH **21**

L'étape préliminaire achevée (vérifié par RMN du ^{31}P d'un échantillon prélevé au mélange réactionnel), la seconde étape consiste à condenser la chlorodiphénylphosphine sur le composé R-AMP-NH ; Celle-ci s'effectue sélectivement sur l'amine terminale sans échange intra ou intermoléculaire.

Deux ligands mixtes sont ainsi obtenus puis caractérisés :



R = Cp : (S)-Ph,Cp-ProNNP **22**
R = Cy : (S)-Ph,Cy-ProNNP **23**

3. LES COMPLEXES "Rh-DIAMINOPHOSPHINE"

3. 1. Synthèse des complexes

La synthèse des complexes modifiés par les ligands diaminophosphines est similaire à celle décrite au Chapitre II pour les coordinats amidophosphinephosphinites. En effet, les précurseurs catalytiques peuvent se trouver sous forme ionique ou covalente suivant le mode de synthèse employé. Ceux-ci sont isolés sous forme de poudre ou formés *in situ* lors de la réduction catalytique.

3. 2. Structure du précurseur catalytique

Les ligands issus du (S)-2-(anilinoéthyl)pyrrolidine présentent un groupement phosphoré alkyle et/ou aryle substituant les deux atomes d'azote non identiques, ils sont alors considérés comme des entités bi-coordinantes.

Les complexes formés à partir de ces coordinats diaminophosphines présentent des structures voisines de celles déterminées pour les complexes rhodiés amidophosphinephosphinites. Ils sont caractérisés par RMN du ^{31}P (cf. partie expérimentale).

Comparativement aux spectres obtenus pour les complexes "Rh-AM'PP" (Fig. 3, Chap. II), la proximité des signaux observés s'explique par la similitude électronique des groupements aminophosphines (Figure 8).

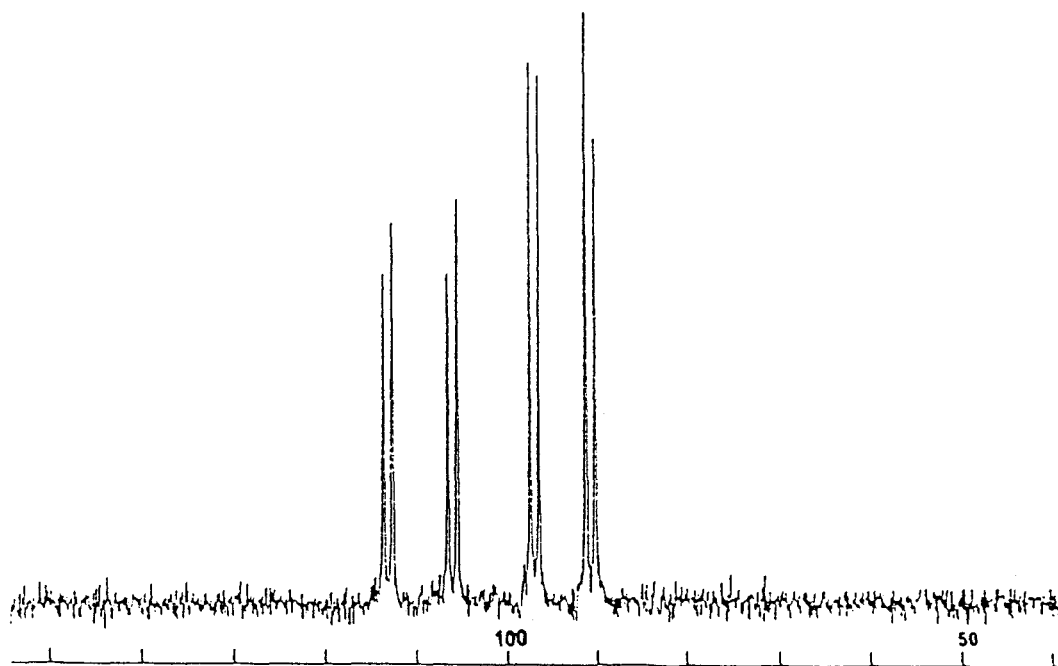


Figure 8 : Spectre type de RMN du ^{31}P d'un complexe "Rh-diaminophosphine"
"RhCl(S)-Ph,Cy-ProNNP"

3. 3. Conformations des complexes à l'état solide

3. 3. 1. Etude cristallographique

L'objectif de cette étude est de corréliser la conformation du cycle de chélation la plus stable avec la configuration du produit d'hydrogénation en dehors de toute considération mécanistique.

Ainsi, la structure cristallographique du complexe rhodié du coordinat (1R,2R)-1,2-bis(diphénylphosphinamino)-cyclohexane a été observée par analyse RX (Figure 9). Celle-ci a permis de déterminer la conformation bateau croisé λ privilégiée à l'état solide⁽¹¹⁵⁾.

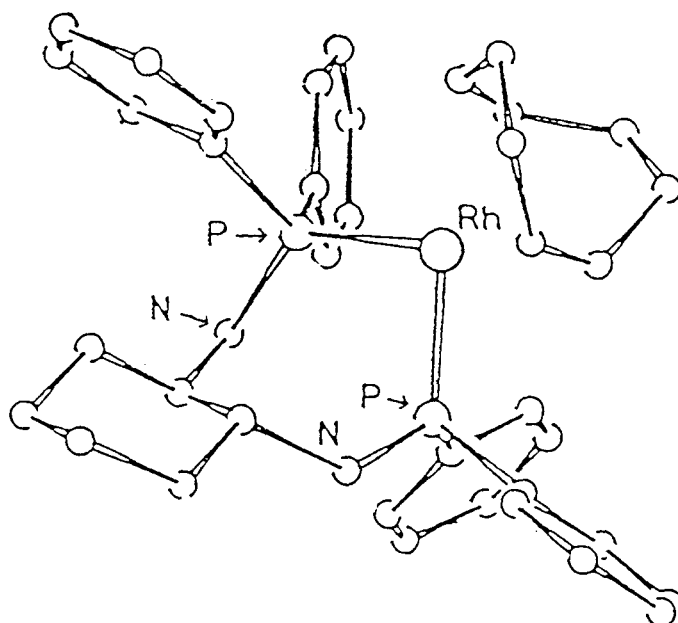


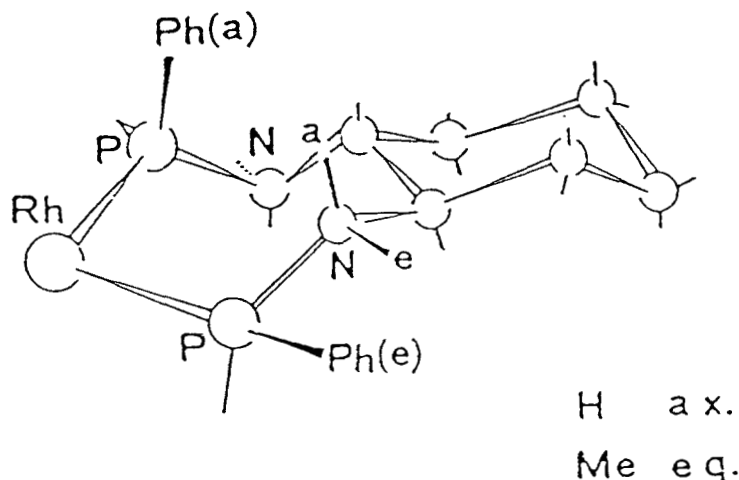
Figure 9 : Structure cristallographique du complexe $[(1R,2R)\text{-}1,2\text{-bis(diphénylphosphinamino)cyclohexane}](\text{cycloocta-1,5-diène})\text{rhodium (I)}]$ perchlorate

L'hydrogénation asymétrique des acides α -acylaminocinnamiques par ce complexe donne préférentiellement les aminoacides de configuration R.

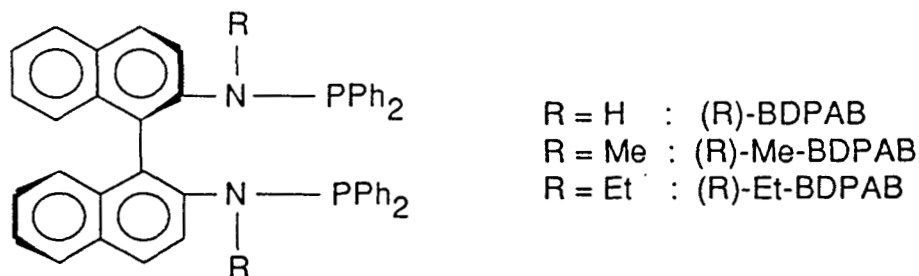
En revanche, la N-méthylation du coordinat cité précédemment amène une inversion de la stéréosélectivité⁽¹¹⁶⁾.

Par conséquent, les complexes diaminodiphosphines possédant un groupe méthyle sur l'azote (amine tertiaire) conduisent à des aminoacides S tandis que les amines secondaires donnent préférentiellement la configuration R.

En considérant dans ce dernier cas que le métallocycle adopte préférentiellement une conformation chaise^(117,118) afin de réduire la répulsion entre les groupes phényle et la chaîne carbonée cyclohexanique, une interprétation de ce phénomène proposée par Onuma⁽¹¹⁶⁾ tend à démontrer qu'un substituant méthyle de l'azote adopte préférentiellement un positionnement pseudo-équatorial, alors qu'un groupe aminé secondaire oriente son proton en position axiale :



La comparaison des résultats obtenus à l'aide des ligands BDPAB^(119,120) permet de confirmer l'hypothèse précédente :



Le sens de la sélectivité déterminée par les complexes rhodiés de ces ligands est toujours la même quel que soit le substituant R. Cela s'explique par la chiralité atropique du système binaphtylique qui définit une structure chélatée très rigide dans laquelle l'inversion de l'azote est bloquée sous la forme présentant le substituant R en position pseudo-axiale.

Au regard des études préliminaires, il apparaît plusieurs caractéristiques particulières dues à la structure originale de nos coordinats diamminophosphines qui mettent en évidence la difficulté de relier la conformation préférentielle de l'entité précatalytique et la configuration du produit d'hydrogénation :

- La nature dissymétrique des coordinats qui prive le complexe rhodié d'un axe C_2 de symétrie ; les deux fonctions coordinantes sont par conséquent inéquivalentes géométriquement et électroniquement permettant ainsi d'envisager un contrôle orientationnel des différentes étapes de la réaction catalytique.

- L'inversion possible des groupes aminés tertiaires, caractéristique des fonctions aminophosphines, peut être à l'origine de l'inversion de configuration par l'orientation la plus favorable de l'entité catalytique compte tenu des interactions stériques dues au positionnement du substituant R de l'azote.

Néanmoins, l'observation par Cesarotti⁽⁵⁰⁾ et Pavlov⁽⁵¹⁾ de la structure cristallographique des complexes respectifs $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{S})\text{-ProNOP}][\text{ClO}_4]$ $[\text{THF}]$ et $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{R})\text{-PheNOP}][\text{ClO}_4]$ (Fig. 1) démontrant la planéité presque parfaite de l'azote qui permet ainsi une intervention du doublet non liant de cet atome avec une orbitale d vide de l'atome de phosphore, atténuerait la crédibilité de cette thèse.

De plus, une hybridation sp^2 de l'azote a également été observée au laboratoire avec le complexe $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{S})\text{-Cy-ProNOP}]$ (Fig. 2).

Ainsi Pavlov et Klabunovskii⁽⁵¹⁾ expliquent l'inversion de la configuration du produit d'hydrogénation obtenu par la N-méthylation du groupe aminophosphine, par la répulsion engendrée par la proximité spatiale du groupement CH_3 avec un des noyaux phényle, obligeant ainsi le cycle de chélation à adopter une autre conformation stériquement plus favorisée. Tout comme Cesarotti, ils considèrent les deux groupements aminophosphines plans (Fig. 10).

Une sérieuse critique de ce modèle surgit du fait que cette étude conformationnelle néglige une éventuelle inversion de l'azote pouvant conduire à d'autres formes stabilisées.

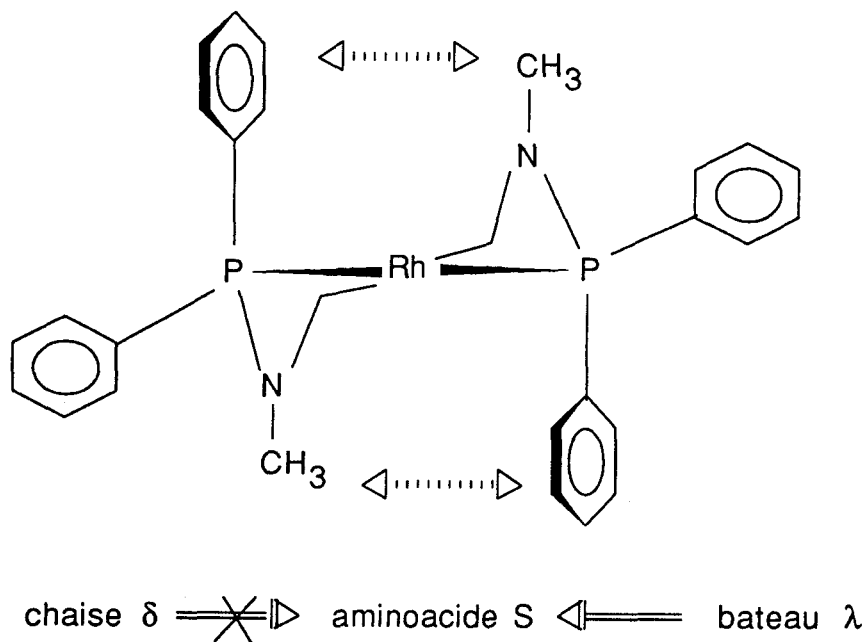


Figure 10 : Conformation des complexes aminophosphines

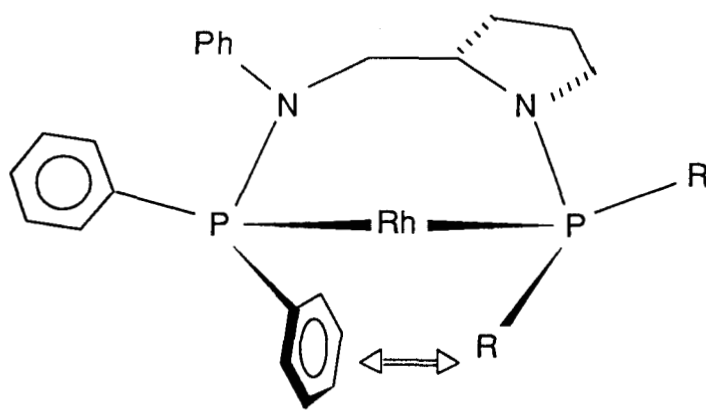
Il est concevable, si l'on tient compte de la possibilité d'inversion de l'azote, de placer le groupe méthyle en position pseudo-équatoriale et non plus axiale ; la répulsion s'en trouverait diminuée et la conformation stabilisée. Dès lors, il devient dangereux de considérer sans réserve la planéité des groupements aminophosphines.

Cependant, par analogie aux structures cristallographiques observées par Cesarotti, Pavlov et le laboratoire, on admettra pour notre étude conformationnelle la planéité de ceux-ci.

3. 3. 2. Approche conformationnelle

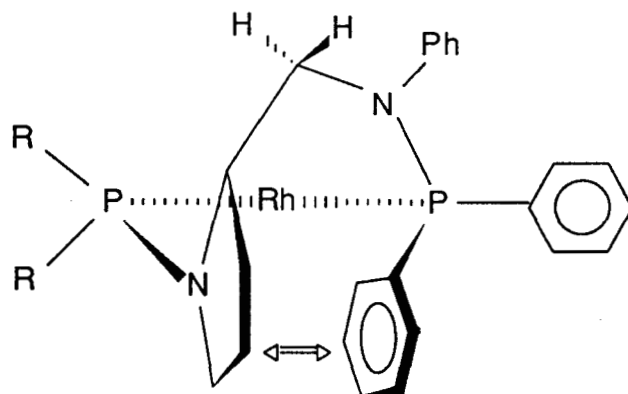
Une étude effectuée à l'aide des modèles moléculaires Dreiding a permis de mettre en évidence des conformations bateau δ ou π , bateau croisé δ ou λ et chaise λ :

* La structure la moins probable est la conformation bateau π du fait de la proximité spatiale des substituants pseudo-axiaux des atomes de phosphore :



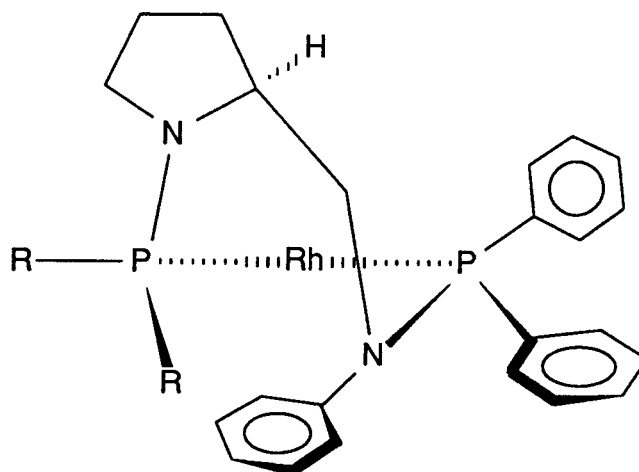
Cette structure sera d'autant plus défavorisée que R est un noyau phényle.

* Les conformations bateau croisé λ ou δ présentant respectivement l'atome d'azote cyclique et l'azote linéaire dans le plan P-Rh-P.



Bateau croisé λ . Vue de l'arrière.

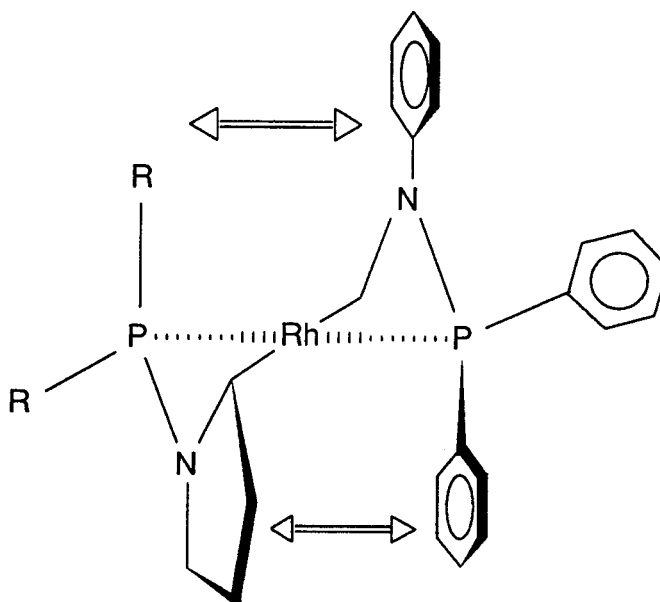
Cette conformation présente une interaction entre le cycle pyrrolidine et un noyau phényle du groupe aminophosphine -N(Ph)PPh₂



Bateau croisé δ . Vue de l'arrière

Interaction entre le noyau phényle de l'azote et un des noyaux aryle ou alkyle du groupe aminophosphine cyclique si l'on admet la quasi-planéité du groupe -N(Ph)-

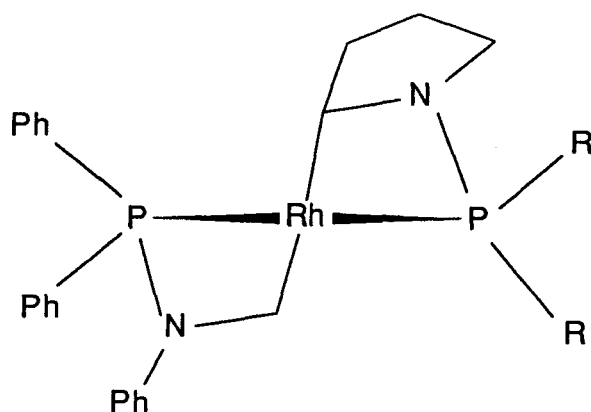
* Chaise λ . Vue de l'arrière.



Interactions de 2 types entre :

- le phényle de l'amine aromatique et un groupe aryle substituant l'atome de phosphore.
- un phényle substituant le phosphore et le cycle pyrrolidine.

* Bateau δ . Vue de face.



Conformation typique des complexes diamminophosphines qui évite les interactions stériques et électroniques⁽⁵¹⁾.

3. 3. 3. Conclusion

Les coordinats issus de la diamine (S)-2-(anilinoéthyl)pyrrolidine, facilement accessibles en une ou deux étapes, présentent une grande souplesse conformationnelle. Il était par conséquent intéressant de tester ces nouveaux ligands en hydrogénation asymétrique de cétones et d'étudier l'influence de ceux-ci sur la configuration de l'alcool majoritaire.

CHAPITRE IV :
HYDROGENATION ASYMETRIQUE DE CETONES
PROCHIRALES PAR DES COMPLEXES
"Rh(AM'PP)" ET "Rh(AMP)"

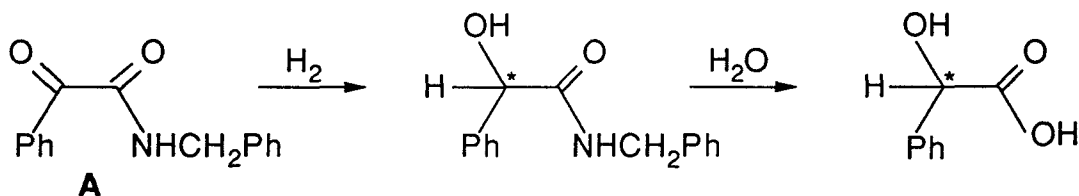
CHAPITRE IV : HYDROGENATION ASYMETRIQUE DE CETONES PROCHIRALES PAR DES COMPLEXES "Rh(AM'PP)" ET "Rh(AMP)"

1. CHOIX DES SUBSTRATS

1. 1. Intérêt pratique

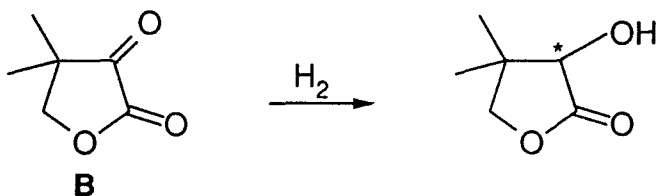
Tous les ligands synthétisés au laboratoire ont été testés en hydrogénation asymétrique de cétones fonctionnalisées du type α -cétoesters ou α -cétoamides.

Parmi ceux-ci, trois substrats ont été choisis en fonction de l'intérêt biologique de leurs produits de réduction. D'abord l'hydrogénation du N-benzylbenzoylformamide **A** conduit, après hydrolyse, à l'acide mandélique, composé naturel très répandu dont certains esters sont utilisés comme antiseptiques urinaires :



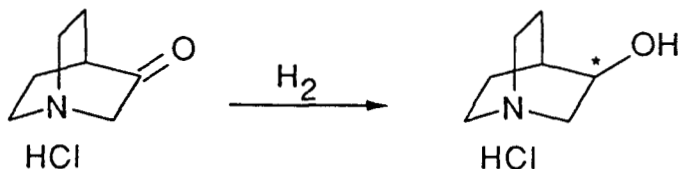
Ensuite, la dihydro-4,4-diméthyl-furane-2,3-dione **B** couramment appelée cétopantoyllactone conduit, après réduction, à la pantoyllactone. En particulier, l'isomère D(-) est un important intermédiaire chiral intervenant dans la biosynthèse du coenzyme A à partir de la valine.

L'intérêt pour ce substrat se justifie par l'absence d'une voie chimique pour l'obtention de l'alcool optiquement pur ; la synthèse se faisant jusqu'à présent par une réaction enzymatique^(121,122).



Une autre cétone a également été considérée mais dont le groupe activant est séparé du carbonyle par un carbone méthylénique.

Le chlorhydrate de quinuclidinone C est hydrogéné en sel de quinuclidinol dont un dérivé benzylique présente une activité anti-cholinergétique⁽¹²³⁾.



1. 2. Détermination des excès énantiomériques

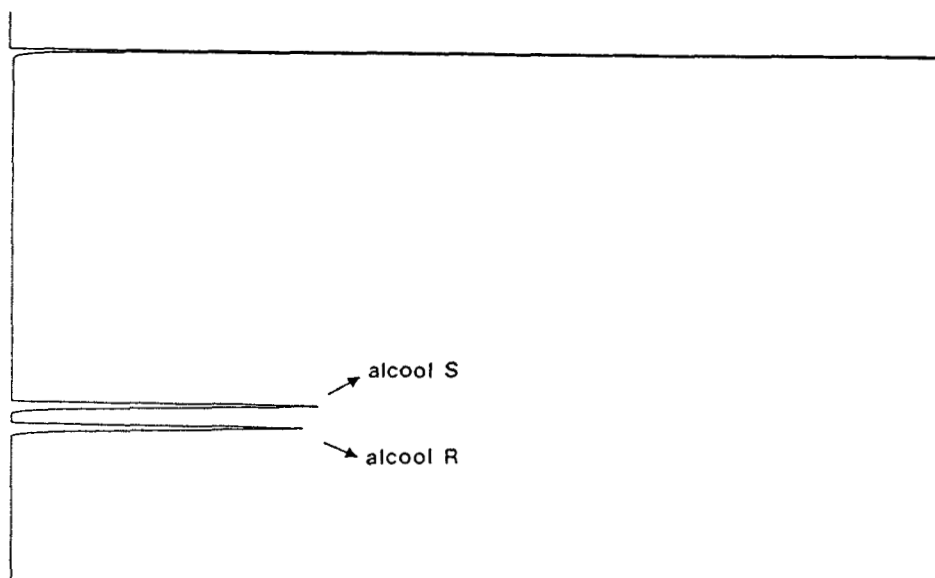
Les ee sont déterminés à partir des rotations maximales des énantiomères purs :

- * (S)-N-benzylmandélamide $[\alpha]_D^{26} = +82,2^\circ$ ($c = 1,09$; CHCl_3)⁽⁹⁰⁾
- * Chlorhydrate de (S)-quinuclidinol $[\alpha]_D^{20} = +45,6^\circ$ ($c = 3$; 1 M HCl)⁽¹²³⁾
- * (R)-pantoyllactone $[\alpha]_D^{25} = -50,7^\circ$ ($c = 2,05$; H_2O)⁽¹²⁴⁾

De plus, pour la détermination de l'excès énantiomérique de la pantoyllactone, le laboratoire s'est équipé d'une colonne capillaire chirale FS-CYCLODEX BETA-I/P utilisant comme phase stationnaire l'heptakis (2,3,6-tri-O-méthyl)-béta-cyclodextrine/polysiloxanne.

L'analyse chromatographique permet de chiffrer directement l'excès énantiomérique.

A ce titre, la pantoyllactone racémique d'origine commerciale fournit, dans les conditions suivantes : $P(\text{N}_2) = 0,9\text{b}$; $T_{(\text{four})} = 140^\circ\text{C}$; $0,5\mu\text{l}$; $T_{(\text{détecteur})} = 250^\circ\text{C}$; $T_{(\text{injecteur})} = 250^\circ\text{C}$, le chromatogramme ci-dessous :



2. RAPPELS DES RESULTATS ANTERIEURS

Depuis 1985, la réaction d'hydrogénation asymétrique de cétones prochirales catalysée par des complexes rhodiés modifiés par les ligands aminophosphinephosphinites a fait l'objet de nombreuses recherches. Ces travaux ont permis de :

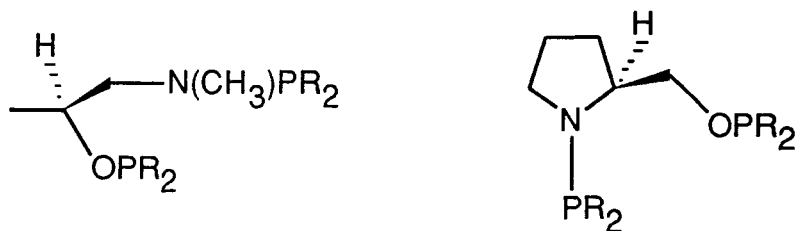
- Préciser l'importance de la structure du ligand.
- Montrer l'influence bénéfique de groupes alkyle portés par les atomes de phosphore.
- Déterminer la structure des complexes.
- Déterminer les conditions opératoires optimales.

Afin de situer le contexte de ce travail, certains points sont ici rappelés.

2. 1. Structure des ligands

Le nombre important d'aminoalcools chiraux disponibles permet la synthèse d'alkyl ou d'aryl-AMPP de squelettes carbonés très variés.

Il est à remarquer que jusqu'à présent, les coordinats issus du prolinol et de l'isoalaninol ont conduit aux meilleurs résultats en catalyse asymétrique.



R = cyclohexyle :	(S)-Cy-isoAlaNOP	24
R = cyclopentyle :	(S)-Cp-isoAlaNOP	25
R = phényle :	(S)-isoAlaNOP	26

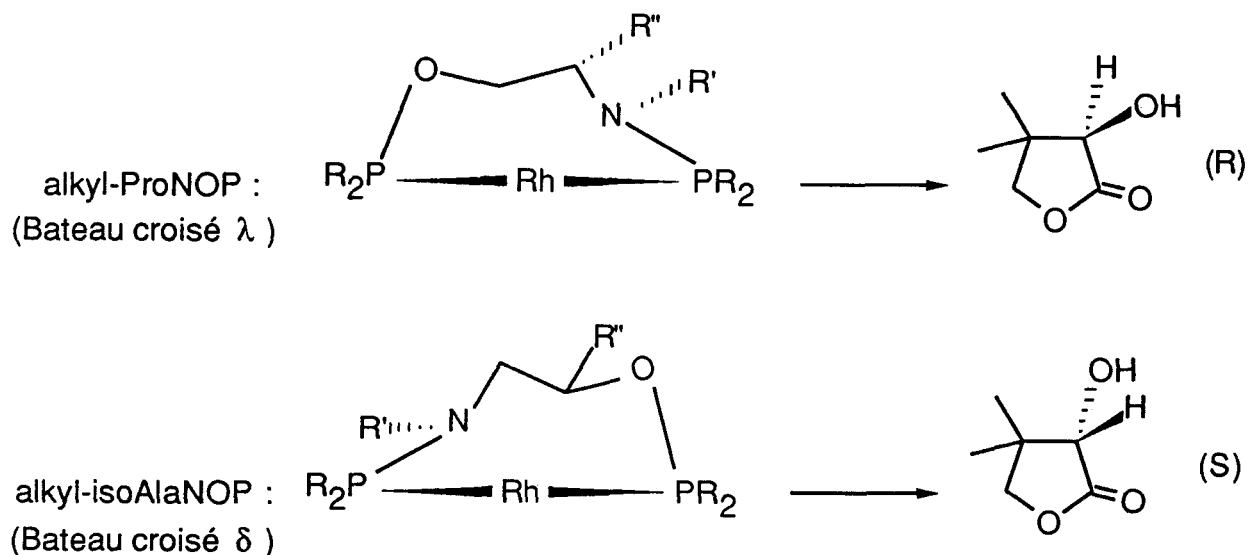
Au laboratoire, une étude a permis de corréler l'activité des complexes modifiés par des ligands chiraux avec la basicité respective de ces derniers. En effet, on remarque une activation de la réaction par des ligands fortement basiques dont les atomes de phosphore sont substitués par des groupes alkyle secondaires.

Une amélioration de la sélectivité a par ailleurs été observée lorsque la basicité globale du coordinaat augmente.

Par conséquent, les ligands peralkylés au niveau des atomes de phosphore, permettent d'effectuer la réaction d'hydrogénation dans des conditions douces de température et de pression.

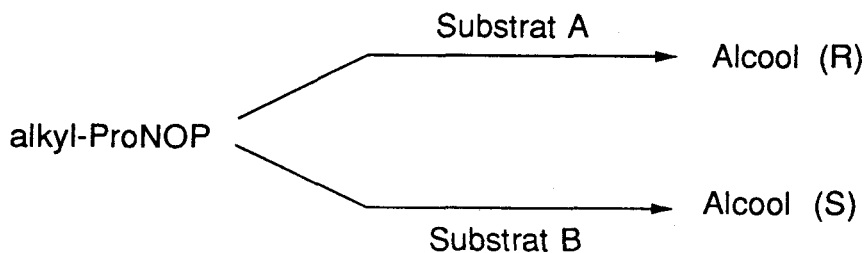
Parmi les groupes alkyle secondaires envisagés, les substituants cyclopentyle, que le laboratoire a nouvellement introduit dans la chimie des coordinats organophosphorés chiraux, ont permis d'améliorer considérablement les performances catalytiques.

Un examen plus précis des coordinats 24-26 et 27-29 montre qu'ils diffèrent par la position du carbone asymétrique sur la chaîne carbonée ; en effet pour les dérivés du prolinol, celui-ci se trouve en α du groupe aminophosphine alors que pour les coordinats issus de l'isoalaninol, la chiralité se situe sur le carbone portant la fonction phosphinite (en β du groupe aminophosphine). Il a été montré que cette différence est à l'origine de l'inversion de configuration des produits de réaction, par une modification de la conformation préférentielle du métallocycle.

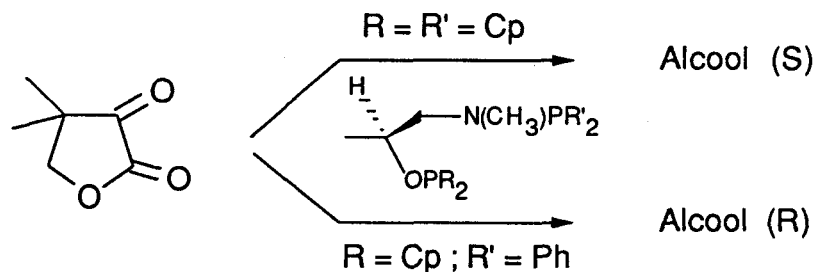


Ainsi pour un même substrat la configuration de l'énantiomère majoritaire obtenue lors de la réduction est fonction du type de ligand employé.

Par contre, lorsqu'on utilise un même coordinat, la configuration de l'alcool majoritaire est fonction de la structure de la cétone. Ainsi les coordinats dérivés du prolinol donnent accès à des configurations différentes en réduction des cétones A et B.



De plus, pour un même substrat, la modification des groupements phosphorés des coordinats issus de l'isoalaninol donne des alcools de configurations différentes.



Cette inversion peut être attribuée à la partie aminophosphine du ligand. Ainsi, une conformation chaise du métallocycle serait favorisée lorsque les substituants du groupe P-N sont des phényle, ceux-ci présentant un plan moyen dans lequel se trouve l'atome de phosphore. L'alcool obtenu est de configuration R.

Par contre, lorsque les substituants du groupe P-N sont des cyclopentyle, le métallocycle adopte une conformation bateau croisé δ . L'encombrement spatial des substituants alkyle du groupe aminophosphine est différent et l'alcool formé est de configuration S.

2. 2. Conditions opératoires

La détermination des conditions opératoires optimales a été effectuée au laboratoire pour la réduction catalytique des substrats A et B⁽⁹⁰⁾.

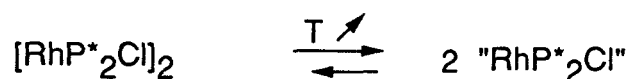
* Les complexes covalents se révèlent plus performants pour l'hydrogénation des cétones activées que les complexes ioniques $[\text{Rh}(\text{COD})\text{P}_2^*]^+ \text{X}^-$. Ceci justifie l'emploi systématique de l'entité covalente générée à partir de $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ et d'un ligand P^*_2 .

* En règle générale, l'utilisation d'un solvant apolaire favorise l'énantiosélectivité. En présence de solvants polaires tel que l'éthanol, un équilibre existe entre les formes covalentes et ioniques, celles-ci étant moins sélectives.



Parmi différents solvants possibles, le toluène offre le compromis le plus avantageux entre la sélectivité et l'activité.

* Une augmentation de la température permet d'activer la réaction probablement par augmentation de la quantité de rhodium catalytiquement actif. Ceci a pour effet de réduire considérablement le temps total de la réaction :



Pour le substrat A, les ee diminuent avec une augmentation de la température alors qu'ils augmentent légèrement dans le cas du substrat B. Une désactivation du catalyseur intervient à basse température ($T < 0^\circ\text{C}$) mais également à température élevée ($T \approx 90^\circ\text{C}$) probablement par dégradation du catalyseur.

* L'augmentation de la pression permet une diminution des durées de réaction tout en gardant les sélectivités obtenues à pression atmosphérique.

2. 3. Résultats antérieurs obtenus par des complexes rhodiés modifiés par des ligands aminophosphinephosphinites

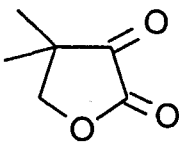
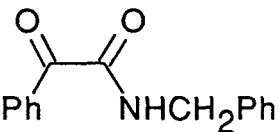
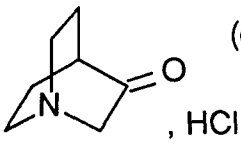
Remarque

- Les entrées des tableaux de résultats sont repris dans le texte entre crochets : [entrée]
- Sauf indication contraire, les conditions opératoires des réactions présentées dans ce chapitre sont les suivantes :

$P(\text{H}_2) = 1 \text{ bar}$; $T = 20^\circ\text{C}$; $[\text{substrat}] = 0,4 \text{ mol l}^{-1}$; $S/\text{Rh} = 200$;
Solvant : 30 ml de toluène

Les coordinats du type ProNOP et isoAlaNOP testés par Melle C. Hatat, ont donné des résultats très significatifs lors de l'hydrogénation des cétones fonctionnalisées A, B, et C. Les performances catalytiques sont rassemblées dans le tableau III.

Tableau III : Réduction asymétrique des cétones A, B et C par des complexes
(1/2[Rh(COD)Cl]₂ + 1 AMPP) générés *in situ*

Entrée	Substrat	Ligand	NR° (mn ⁻¹)	t _{1/2} (mn)	Durée (h)	ee % (b) (conf.)
1	 B	(S)-ProNOP (a) 29	-	-	18	60,0 (R)
2		(S)-Cp-ProNOP 28	4,3	19	1	75,6 (R)
3		(S)-Cy-ProNOP 27	4,2	27	12	47,0 (R)
4		(S)-isoAlaNOP(a) 26	-	-	18	11,0 (R)
5		(S)-Cp-isoAlaNOP 25	22,9	7,5	1,2	89,0 (S)
6		(S)-Cy-isoAlaNOP 24	8,3	13	1,3	80,0 (S)
7	 A	(S)-ProNOP (a) 29	-	-	18	49,0 (S)
8		(S)-Cp-ProNOP 28	23,6	5	0,5	79,4 (S)
9		(S)-Cy-ProNOP 27	5,5	19	1,5	74,0 (S)
10		(S)-isoAlaNOP(a) 26	-	-	18	3,3 (R)
11		(S)-Cp-isoAlaNOP 25	27,9	4	0,5	70,5 (R)
12		(S)-Cy-isoAlaNOP 24	7,0	15	1,5	75,1 (R)
13	 C	(S)-Cy-ProNOP 27	-	-	48	2,6 (S)
14		(S)-Cp-isoAlaNOP 25	-	-	48	3,6 (S)

(a) : P = 50 bar, T = 50°C

(b) : ee déterminé par polarimétrie

(c) : Solvant : EtOH

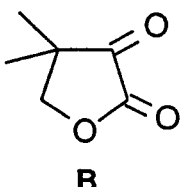
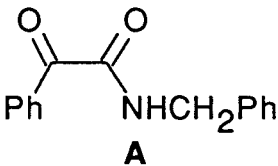
3. REDUCTION DE CETONES PAR LES COMPLEXES "Rh-AMIDOPHOSPHINEPHOSPHINITE"

3. 1. Performances des ligands AM'PP cycliques

Comme nous l'avons décrit au chapitre II, les coordinats aryl **1** et alkyl-5-oxoProNOP **5-6** sont obtenus en une étape à partir de l'oxo-5-prolinol et d'un précurseur phosphoré (PPh₂Cl ou PR₂Cl).

Ces ligands ont été testés en catalyse asymétrique lors de la réduction du N-benzylbenzoylformamide **A** et de la dihydro-4,4-diméthyl-furanne-2,3-dione **B**. Les résultats sont regroupés dans le tableau IV.

Tableau IV : Hydrogénation des cétones **A** et **B** par le complexe (1/2[Rh(COD)Cl]₂ + P₂*)

Entrée	Substrat	Ligand	t _{1/2} (mn)	Durée (h)	ee % (b) (conf.)	
15	 B	(S)-Ph-5-oxoProNOP (a)	1	-	216	21,1 (R) ^(b)
16		(S)-Cy-5-oxoProNOP	5	58	18	96,6 (R) ^(c)
17		(S)-Cp-5-oxoProNOP	6	17	1,2	96,0 (R) ^(c)
18	 A	(S)-Ph-5-oxoProNOP	1	-	19	47,4 (S) ^(d)
19		(S)-Cy-5-oxoProNOP	5	58	18	87,0 (S) ^(b)
20		(S)-Cp-5-oxoProNOP	6	30	2,3	79,6 (S) ^(b)

(a) : P(H₂) = 50 bar

(b) : ee déterminé par polarimétrie

(c) : ee déterminé par CPG

(d) : P(H₂) = 50 bar, T = 50°C

On peut remarquer l'influence bénéfique des groupes alkyle secondaires sur les performances catalytiques. Ces dernières sont d'ailleurs accentuées avec des cyclohexyle comme substituants des atomes de phosphore [16,19]. L'encombrement supérieur serait bénéfique à la sélectivité.

Pour leur part, les substituants cyclopentyle réduisent fortement la durée de réaction [17,20]. Par conséquent l'augmentation globale de la basicité du coordinat influence favorablement l'activité catalytique.

Dans le cas du ligand (S)-5-oxoProNOP **1**, l'activité quasi nulle et la sélectivité très médiocre peuvent être expliquées par la très faible basicité du ligand [15,18]. Une amélioration des performances peut être obtenue par durcissement des conditions opératoires comme nous le verrons par la suite.

La modification des performances catalytiques peut s'expliquer par la structure même des coordinats amidophosphinephosphinites. En effet, si l'on compare ce type de coordinats aux aminophosphinephosphinites, le squelette est modifié par la seule présence du carbonyle.

La comparaison des résultats d'hydrogénation (Tableau V) nous permet de tirer quelques conclusions :

* Activité catalytique

Les travaux effectués par Achiwa⁽¹⁰⁰⁾ sur les ligands dérivés de la DIOP ou de la BPPM ont montré que le facteur déterminant la vitesse de réaction est d'ordre électronique, c'est à dire que plus le groupement phosphoré contrôlant l'activité du catalyseur est électroniquement riche, meilleure est la vitesse de réaction.

Par ailleurs C. Hatat a montré que le groupement aminophosphine N-P serait responsable de l'activité catalytique.

Par conséquent, la présence du carbonyle en α de l'azote, diminuant par effet mésomère la densité électronique du groupe amidophosphine, confirme bien ces hypothèses.

En effet, dans tous les cas, les coordinats amidophosphinephosphinites sont moins actifs que leurs analogues aminophosphinephosphinites, et ceci quels que soient les substrats [2,3,8,9,16,17,19,20].

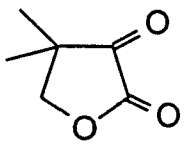
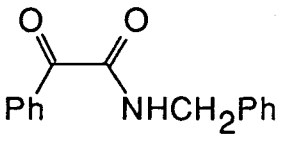
* Enantiosélectivité

Nous proposons ici un contrôle dynamique afin d'expliquer les sélectivités accrues des coordinats 5-oxoProNOP issus de l'oxo-5-prolinol par rapport aux dérivés ProNOP issus du prolinol. En effet la présence du carbonyle sp^2 au sein du squelette carboné, amène une rigidité supplémentaire du cycle pyrrolidine qui empêche une modification conformationnelle du métallocycle.

De plus, l'obtention de configurations identiques du produit d'hydrogénation pour les deux types de précurseurs semble conforter cette hypothèse.

Ainsi, la mobilité conformationnelle serait diminuée, bloquant la structure métallocyclique dans sa conformation préférentielle.

Tableau V : Comparaison des complexes rhodiés (alkyl-AMPP) et (alkyl-AM'PP) lors de la réduction des cétones A et B

Entrée	Substrat	Ligand	t _{1/2} (mn)	Durée (h)	ee % (b) (conf.)	
3	 B	(S)-Cy-ProNOP (a)	27	27	12	47,0 (R)(a)
2		(S)-Cp-ProNOP	28	19	1	75,6 (R)(a)
16		(S)-Cy-5-oxoProNOP	5	58	18(c)	96,6 (R)(c)
17		(S)-Cp-5-oxoProNOP	6	17	1,2	96,0(R)(b)
9	 A	(S)-Cy-ProNOP	27	19	1,5	74,0 (S)(a)
8		(S)-Cp-ProNOP	28	5	0,5	79,4 (S)(a)
19		(S)-Cy-5-oxoProNOP	5	58	18	87,0 (S)(a)
20		(S)-Cp-5-oxoProNOP	6	30	2,3	79,6 (S)(a)

(a) : ee déterminé par polarimétrie

(b) : ee déterminé par CPG

(c) : 75 % de conversion après 1h20 mn

On constate que le gain en énantiosélectivité est plus important dans le cas des dérivés cyclohexyle [3,16] et [9,19] que cyclopentyle. Cela confirme bien l'effet bénéfique d'un encombrement stérique marqué au niveau de la sphère de coordination de la cétone.

* Conclusion

Les coordinats alkyl-5-oxoProNOP 5-6 sont les plus sélectifs à ce jour en réduction de cétones prochirales notamment des cétones activées A et B. Les résultats obtenus avec les complexes qui en sont issus sont plus performants (ee > 90 %) que ceux décrits dans la littérature (Chap. I).

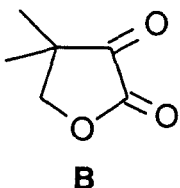
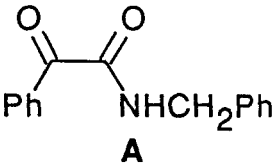
Il semble donc nécessaire d'étudier de plus près les conditions optimales d'utilisation de ces coordinats particuliers, afin d'améliorer les résultats sachant qu'une application industrielle ne peut être envisagée qu'avec des puretés optiques supérieures à 95 % et des rapports catalytiques S/Rh élevés.

3. 1. 1. Influence de la température

L'intérêt de cette étude est de déterminer l'influence de la température sur l'activité et la sélectivité des complexes "RhClAM'PP".

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau VI ci-dessous :

Tableau VI : Influence de la température en réduction des cétones **A** et **B**

Entrée	Substrat	Ligand	T (°C)	t 1/2 (mn)	Durée (h)	ee % (b) (conf.)
17	 B	(S)-Cp-5-oxoProNOP 6	20	17	1,2	96,0 (R)
21		" " " "	50	4	0,7	96,0 (R)
22		" " " "	70	2,5	0,5	96,9 (R)
16		(S)-Cy-5-oxoProNOP 5	20	58	18 ^(c)	96,6 (R)
23		" " " "	50	15	2	95,4 (R)
24		" " " "	70	12	1,2	94,8 (R)
15		(S)-Ph-5-oxoProNOP 1(a)	20	-	216	21,1(R) ^(b)
25		" " " "	50	-	48	51,8 (R)
26		" " " "	70	-	48	52,1 (R)
20		 A	(S)-Cp-5-oxoProNOP 6	20	30	2,3
27	" " " "		50	9	18	75,5(S) ^(b)

(a) : P(H₂) = 50 bar

(b) : ee déterminé par polarimétrie

(c) : 75 % de conversion après 1h20 mn

Il apparaît que la température a une influence peu favorable voire néfaste sur la sélectivité. En effet, pour le substrat **B**, le complexe de la (S)-Cp-5-oxoProNOP **6** ne permet qu'une augmentation modérée de la sélectivité [17,21,22], alors que celle-ci décroît avec le coordinat (S)-Cy-5-oxoProNOP **5** [16,23,24].

Pour le substrat **A**, une augmentation de la température engendre une baisse conséquente de la sélectivité [20,27]. Une constatation similaire a été effectuée par N. KOKEL avec la (S)-Cy-ProNOP **27**. La mobilité conformationnelle facilitée dans ce substrat par rotation autour des liaisons σ , contrairement au substrat **B** de structure rigide, semble responsable.

Cependant, l'augmentation de la température a pour effet de réduire considérablement les temps de réaction ; ceci est mis à profit pour la (S)-Ph-5-oxoProNOP I afin de diminuer le temps total de la réduction catalytique par un durcissement global des conditions opératoires (50b, 70°C) [15,25,26].

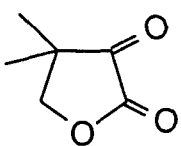
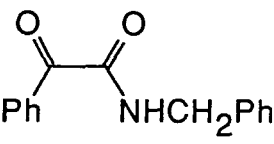
La nécessité de synthétiser des coordinats alkyle afin d'activer la réduction catalytique dans des conditions douces est de nouveau justifiée.

3. 1. 2. Influence de la pression d'hydrogène

Les études effectuées sur les deux substrats A et B montrent que la pression a une influence peu marquée sur l'énantiosélectivité même pour des rapports catalytiques élevés [29]. Dès lors, un durcissement des conditions opératoires se fera prioritairement par une élévation de pression.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau VII.

Tableau VII : Influence de la pression en réduction des cétones A et B

Entrée	Substrat	Ligand	P (bar)	Durée (h)	ee % (b) (conf.)	
17	 B	(S)-Cp-5-oxoProNOP	6	1	1,2	96,0 (R)
28		" " "	"	60(a)	0,5	96,0 (R)
29		" " "	"	60(b)	2	95,6 (R)
20	 A	(S)-Cp-5-oxoProNOP	6	1	2,3	79,6 (S)
30		" " "	"	60	40	80,2 (S)
19		(S)-Cy-5-oxoProNOP	5	1	18	87,0 (S)
31		" " "	"	60	18	88,0 (S)

(a) : 97 % de conversion après 3 mn

(b) : S/Rh = 1000

3. 1. 3. Conclusion

L'étude de ces deux paramètres permet de tirer plusieurs conclusions :

- L'augmentation de la température ne présente qu'un intérêt limité ; la sélectivité n'est modifiée favorablement que pour le substrat B, elle décroît pour le substrat A.

Seul le temps de réaction est réduit de façon conséquente pour les deux cétones.

- La pression n'influence pas la sélectivité. Les durées de réaction sont fortement réduites [28], probablement par augmentation en solution de rhodium catalytiquement actif.

- Le durcissement des conditions opératoires n'a d'intérêt que de permettre la conservation des excès énantiomériques pour des rapports substrat/catalyseur plus importants.

3. 1. 4. Augmentation du rapport substrat/rhodium

Le coordinat (S)-Cp-5-oxoProNOP **6** a été testé en réduction du substrat **B**. On remarque une énantiosélectivité similaire pour des rapports substrat/catalyseur élevés.

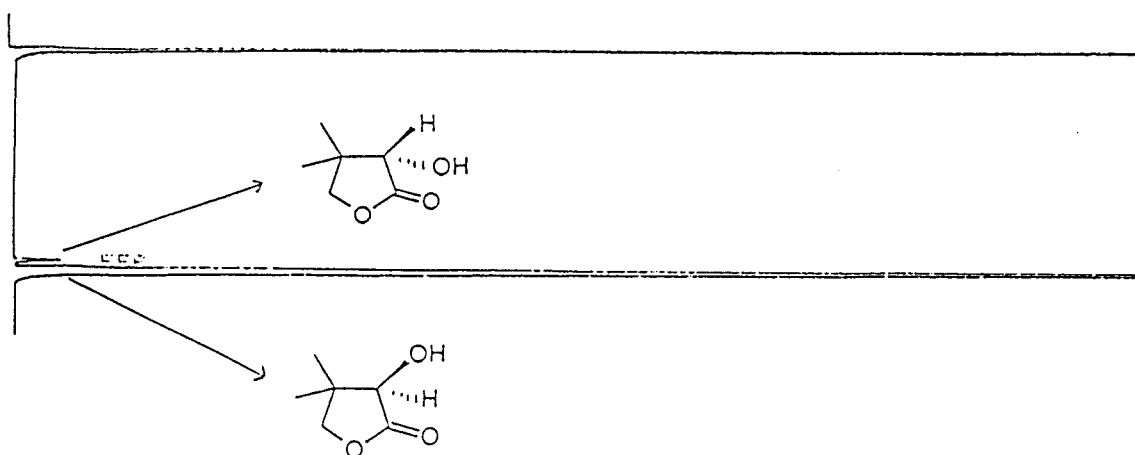
Les résultats sont relatés dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Réduction de la cétone **B** par le couple "Rh-(S)-Cp-5-oxoProNOP"

Entrée	Ligand	S/Rh	T (°C)	P (bar)	Durée (h)	ee % (conf.)
17	(S)-Cp-5-oxoProNOP 6	200	20	1	1,2	96,0 (R)
29		1000 ^(a)	20	60	2	95,6 (R)
32		10000 ^(b)	70	50	18	95,0 (R)

(a) : 97 % de conversion après 15 mn

(b) : Le chromatogramme obtenu par injection en CPG d'une solution étherée du produit de cette réaction est donné à titre d'exemple.



```

TEMPS   RESULTAT
558     97.4003
574     97.4004
TOTAL : 100
  
```

3. 1. 5. Hydrogénation du chlorhydrate de quinuclidinone C

De par l'intérêt que présente le substrat C pour l'industrie pharmaceutique, nous avons testé pour celui-ci les coordinats alkyl-5-oxoProNOP en réduction catalytique.

Les résultats obtenus sont comparés avec d'autres précédemment obtenus au laboratoire (Tableau IX).

Il apparaît une amélioration de la sélectivité qui reste encore insuffisante. Cela peut s'expliquer par la dualité suivante :

- Le complexe est actif dans le toluène mais très peu dans l'éthanol où il est probablement sous forme ionique. Sous cette forme, le complexe se dégrade au bout de 48 h.
- Le substrat sous forme de sel n'est que légèrement soluble dans l'éthanol et complètement insoluble dans le toluène.

Tableau IX : Hydrogénation du chlorhydrate de quinuclidinone par divers complexes

Entrée	Ligand	P (bar)	T (°C)	Durée (h)	Rdt isolé (%)	ee % (conf.)
13	[RhCl(S)-Cy-ProNOP 27] ₂	1	20	48	100	2,6 (S)
14	[RhCl(S)-Cp-isoAlaNOP 25] ₂	1	20	48	90	3,6 (S)
33	[RhCl(S)-Cp-5-oxoProNOP 6] ₂	1	20	72	100	20,5 (S)
34	[RhCl(S)-Cy-5-oxoProNOP 5] ₂	1	50	66	100	20,6 (S)

Conditions : S/Rh = 200; EtOH; ee déterminé par polarimétrie; conversion contrôlée par IR et RMN ¹H

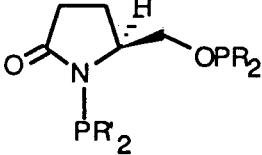
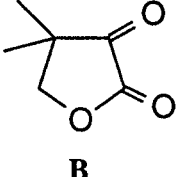
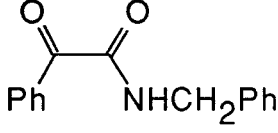
3. 1. 6. Performances des coordinats mixtes R',R-5-oxoProNOP

Déjà rapportée au Chapitre II, la synthèse délicate des coordinats mixtes due essentiellement aux acidités comparables des deux protons ne présente qu'un intérêt limité pour une augmentation hypothétique des performances catalytiques et une étude mécanistique déjà effectuée sur les dérivés ProNOP. De ce fait, l'étude des coordinats mixtes du type R',R-5-ProNOP n'était plus justifiée.

Néanmoins, quelques ligands ont été synthétisés, de performances comparables à leurs analogues non mixtes.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau X.

Tableau X : Hydrogénation de la cétopantoyllactone **B** et du N-benzylbenzoylformamide **A** par les complexes mixtes "Rh-R',R-5-oxoProNOP"

Entrée	Ligand	Substrat	R'	R	T (°C)	P (bar)	Durée (h)	ee % (conf.)
35		 B	Cp	Ph	20	1	26	90,7 (R)
36			Cy	Cp	20	1	3,5	96,3 (R)
37			Cy	Cp	70	1	1	96,0 (R)
38		 A	Cy	Cp	20	1	3,2	83,5 (S)
39			Cp	Ph	20	60	18	61,0 (S)

On peut constater l'influence de la basicité globale des coordinats sur les performances catalytiques. En effet, la présence du groupe phényle au sein du coordinat (S)-Cp, Ph-5-oxoProNOP **17** [35] diminue considérablement l'activité par rapport au coordinat Cp-5-oxoProNOP **6** [17] lors de la réduction des substrats **A** et **B**. Ainsi, le groupement aminophosphine contrôle bien l'activité catalytique.

Néanmoins, ces comparaisons ne nous permettent pas de tirer des conclusions trop hâtives.

3. 2. Performances catalytiques des ligands AM'PP linéaires

Les résultats obtenus avec les coordinats dérivés de l'oxo-5-prolinol sont parmi les plus compétitifs à ce jour. Il était donc intéressant de tester d'autres ligands amidophosphinephosphinites afin de déterminer si les performances sont dues à ce type particulier d'amidoalcool ou si ceux-ci peuvent donner accès à une nouvelle classe de complexes.

Les ligands sont synthétisés à partir des 3 hydroxyamides linéaires du type $RCH^*(OH)CONHR'$:

- R = Ph, R' = CH₂Ph : benzylmandélamide
- R = Ph, R' = CH₃ : méthylmandélamide
- R = CH₃, R' = CH₃ : méthyllactamide

Les coordinats obtenus sous forme mixte (cf. chap. II) ne présentent pas une basicité globale suffisante pour activer la catalyse dans des conditions douces de température et de pression.

Par conséquent, toutes les hydrogénations ont été effectuées avec les conditions suivantes : $P(H_2) = 50 \text{ bar}$; $T = 50^\circ\text{C}$.

Tous les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux XI à XIII.

Tableau XI : Hydrogénation des cétones A et B par les complexes
"Rh-(S)-R',R-benzylmandélamide 2,12,13"

Entrée	Ligand	Substrat	Durée (h)	ee % (conf.)
40	(S)-Ph-benzylmandélamide 2	B	16	55,1 (S)
41	" " " "	A	96	12,8 (R)
42	(S)-Ph,Cp-benzylmandélamide 12	B	20	90,4 (S)
43	" " " "	A	17	53,3 (R)
44	(S)-Ph,Cp-benzylmandélamide 13	B	17	79,9 (S)
45	" " " "	A	54	49,0 (R)

Tableau XII : Hydrogénation des cétones A et B par les complexes
"Rh-(S)-R',R-méthylmandélamide 3,14"

Entrée	Ligand	Substrat	Durée (h)	ee % (conf.)
46	(S)-Ph-méthylmandélamide 3	B	30	34,6 (S)
47	" " " "	A	90	22,0 (R)
48	(S)-Ph,Cp-méthylmandélamide 14	B	5	81,0 (S)
49	" " " "	A	24	50,7 (R)

Tableau XIII : Hydrogénation des cétones A et B par les complexes
"Rh-(S)-R',R-méthyllactamide 4,15,16"

Entrée	Ligand		Substrat	Durée (h)	ee % (conf.)
50	(S)-Ph-méthyllactamide	4	B	23	28,0 (S)
51	" " "	"	A	48	43,0 (R)
52	(S)-Ph,Cp-méthyllactamide	15	B	20	86,2 (S)
53	" " "	"	A	24	70,0 (R)
54	(S)-Ph,Cy-méthyllactamide	16	B	20	81,3 (S)
55	" " "	"	A	22	58,7 (R)

La comparaison des trois tableaux permet de mettre en évidence plusieurs résultats :

- Les meilleures sélectivités sont obtenues avec les mixtes (S)-Ph,Cp-amidophosphinephosphinites plus basiques.
- En règle générale, les résultats sont médiocres pour le substrat A [43,45,55].
- Une inversion de configuration systématique est observée par rapport aux coordinats AM'PP issus du (S)-oxo-5-prolinol.

Il apparaît que la sélectivité est influencée par des effets électroniques et stériques. En effet, la différence entre les coordinats (S)-Ph,Cp-benzylmandélamide **12** [42,43] et (S)-Ph,Cp-méthylmandélamide **14** [48,49] se situe au niveau du groupe terminal. Il semble que le groupement CH₃ moins encombrant mais d'effet inductif donneur sensiblement plus important que le groupement CH₂Ph, influence défavorablement l'énantiosélectivité.

Si l'on compare maintenant les ligands (S)-Ph,Cp-méthylmandélamide **14** [48,49] et (S)-Ph,Cp-méthyllactamide **15**, une énantiométrie accentuée est constatée dans certains cas [52,53], alors que les deux groupements amidophosphines sont identiques (mêmes effets stériques et électroniques). Dès lors, on peut penser que la sélectivité serait essentiellement influencée par les effets électroniques et/ou stériques au niveau de la fonction phosphinite portée par le carbone asymétrique.

On observe en général un gain en sélectivité pour les coordinats (S)-R',R-méthyllactamide **15,16** [52-55] par rapport aux dérivés mandéliques. Un groupe méthyle serait donc plus favorable. L'étude de la structure RX du (S)-Ph-méthylmandélamide (cf. chap. II) montre que le groupe phényle est rejeté vers l'arrière ; par conséquent, la sélectivité ne doit pas être influencée par les effets stériques. Dès lors, seul l'effet inductif est responsable de cette modification. Néanmoins, une exception apparaît pour la pantoyllactone pour laquelle le ligand (S)-Ph,Cp-benzylmandélamide reste le plus performant.

A l'aide des modèles moléculaires Dreiding, il est possible de modéliser les interactions qui interviennent au niveau de l'espèce catalytique au voisinage du site de coordination de la cétone, afin d'expliquer les médiocres résultats obtenus en réduction catalytique du substrat A. En effet, on constate que la proximité du groupement amidophosphine et du phényle du dérivé mandélique est stériquement défavorisée.

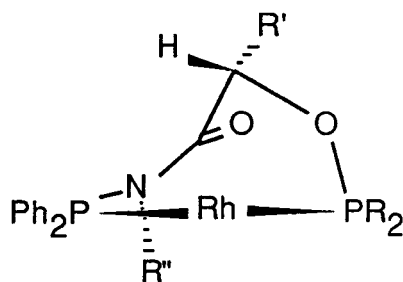
3. 3. Relation entre la configuration du produit d'hydrogénation et la conformation du ligand AM'PP linéaire coordiné au rhodium

L'étude de la structure RX du complexe $[\text{RhCl}(\text{S})\text{-Ph-méthylmandélamide}]_2$ indique que la longueur de la liaison P-O du ligand est inférieure à celle de la liaison P-N (respectivement 1,639 Å et 1,734 Å) ; ceci peut s'expliquer par l'électronégativité supérieure de l'atome d'oxygène par rapport à l'azote. Ainsi la rétrodonation du métal est moins importante vers le groupe (P-N) que vers le groupe (P-O). Le site trans au (P-O) est donc soumis à une influence plus acide.

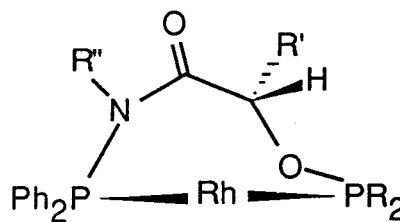
La coordination favorable de la cétone sur ce site implique que la différenciation énantiotopique incombe au groupe amidophosphine par les interactions qu'il engendre avec le substrat cis-coordiné.

Par conséquent, l'observation à l'aide des modèles moléculaires Dreiding des interactions stériques proches du site de coordination doit permettre de prévoir la configuration des produits d'hydrogénation et d'expliquer celle-ci suivant le modèle préconisé au chapitre I.

Des observations faites au chapitre II, il ressort que deux conformations sont possibles pour les complexes du type "RhCl(AM'PP linéaire)". Celles-ci sont rappelées ci-dessous :



bateau croisé δ

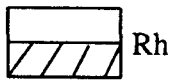


bateau croisé λ

La conformation bateau croisé δ (observée en RX) ayant l'atome d'azote dans le plan P-Rh-P ne peut être envisagée car, 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.

En revanche, la conformation bateau croisé λ qui présente l'atome d'oxygène dans le plan P-Rh-P montre un encombrement stérique plus important dans l'octant inférieur.

Dès lors, les configurations des produits d'hydrogénation obtenues correspondent aux configurations prévues par le modèle proposé au chapitre I.

Conformation	Octant	Configuration de la pantoyllactone		Configuration du N-benzylmandélamide	
		Attendue	Obtenu	Attendue	Obtenu
Bateau croisé λ	 Rh	S	S	R	R

4. REDUCTION DE CETONES PAR DES COMPLEXES "Rh-DIAMINOPHOSPHINE"

4. 1. Performances des ligands AMP

La présence du groupe PPh_2 substituant l'atome d'azote caractérise ces coordinats ; en effet, l'aromaticité du groupe terminal "anilino" ne permet pas une peralkylation de la fonction aminophosphine. Par conséquent, ceux-ci sont obtenus en deux étapes à partir de la (S)-2-(anilino-méthyl)pyrrolidine (cf. chap. II). Les ligands sont ensuite testés en catalyse asymétrique lors de la réduction du N-benzylbenzoylformamide **A** et de la cétopantoyllactone **B**.

Les résultats sont regroupés dans le tableau XIV ci-dessous :

Tableau XIV : Hydrogénation des cétones **A** et **B** par le complexe $[1/2 (Rh(COD)Cl)_2 + P_2^*]$

Entrée	Ligand		Substrat	$t_{1/2}$ (mn)	Durée (h)	ee % (conf.)
56	(S)-Ph-ProNNP	19(a)	B	-	18	33,2 (R)
57	" "	" "	A	-	18	17,3 (S)
58	(S)-Ph,Cp-ProNNP	22	B	90	7	80,1 (S)
59	" "	" "	A	77	6,5	74,7 (R)
60	(S)-Ph,Cy-ProNNP	23	B	-	48	62,0 (S)
61	" "	" "	A	5	28	56,3 (R)

(a) : P = 50 bar ; T = 50°C

Ces coordinats ont, malgré la présence d'un groupement PPh₂, une basicité suffisante permettant de réduire les cétones prochirales dans des conditions douces de pression et de température. Les résultats les plus significatifs sont obtenus avec la (S)-Ph,Cp-ProNNP **22** grâce aux effets bénéfiques des groupements cyclopentyle substituant l'atome de phosphore de la fonction amine pyrrolidine [58,59].

Dans le cas du ligand (S)-Ph-ProNNP **19**, les médiocres performances sont dues à la très faible basicité générale du ligand [56,57]. Une amélioration de celles-ci est obtenue par un durcissement des conditions opératoires (50 bar, 50°C).

En règle générale, les ligands (S)-alkyl-ProNNP [58,60] donnent de meilleures énantiosélectivités en réduction de la cétopantoyllactone **B**, que leurs analogues (S)-alkyl-ProNOP [2,3]. En revanche, pour le substrat **A**, ces derniers [8,9] sont plus performants. Une modélisation moléculaire à l'aide de Dreiding permet d'observer une gêne stérique entre ce substrat et le noyau phényle substituant l'azote terminal. Le remplacement de celui-ci par un groupement moins volumineux permettrait de confirmer cette hypothèse.

4. 2. Influence de la température

L'influence de la température sur les coordinats du type bis-aminophosphine a surtout été étudiée en réduction des oléfines notamment l'acide acétamidocinnamique.

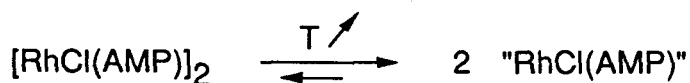
A pression constante, Fiorini et Giongo^(18,125) ont montré l'influence favorable sur l'activité optique de la diminution de la température (de 25 à -25°C) pour des complexes "Rh-PNNP" modifiés.

Une étude de température a été effectuée en réduction du substrat **B** par le complexe [RhCl(S)-Ph,Cp-ProNNP]₂ (Tableau XV).

Tableau XV : Influence de la température en réduction du substrat **B**

Entrée	Ligand	P (bar)	T (°C)	t _{1/2} (mn)	Durée (h)	ee % (conf.)
58	(S)-Ph,Cp-ProNNP 22	1	20	90	7	80,1 (S)
62		1	50	19	2	78,4 (S)
63		1	70	13	4	64,0 (S)
64		50	10	-	2	83,3 (S)
65		50	0	-	5	87,3 (S)
66		50	-10	-	6	85,0 (S)
67		50	-20	-	12	83,9 (S)

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

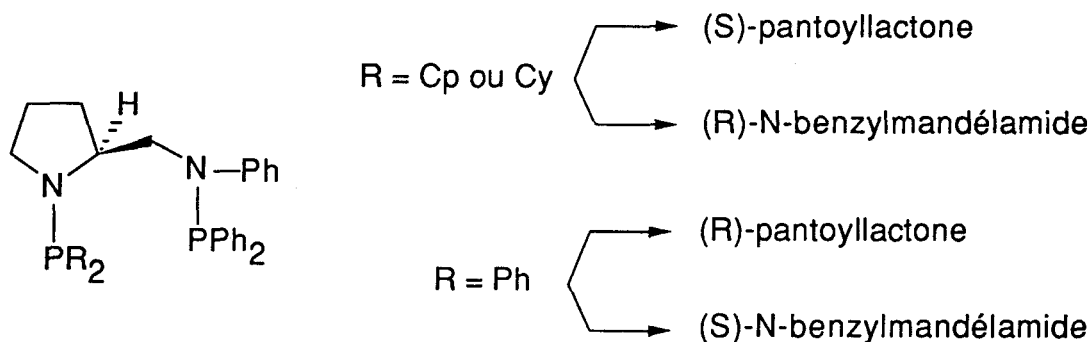


En revanche, pour une pression donnée, la baisse de température a un effet bénéfique sur la sélectivité [58,62-65]. A basse température (< 10°C), il est nécessaire d'activer le processus catalytique sous pression d'hydrogène. Ces dernières observations vont dans le sens d'un contrôle thermodynamique de l'énantiosélectivité.

Une pureté optique maximale est obtenue pour une température comprise entre 0°C et -10°C. A très basse température, le catalyseur a tendance à se dégrader ; dans ce cas, une baisse de la sélectivité est observée [66,67].

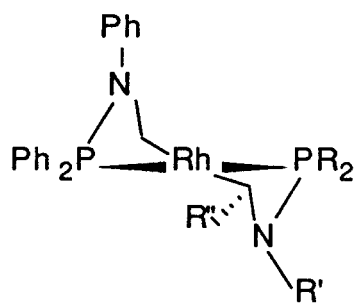
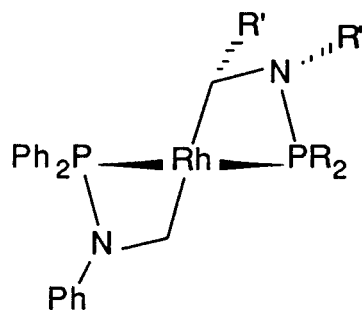
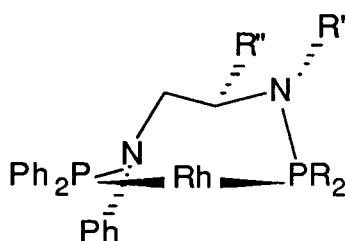
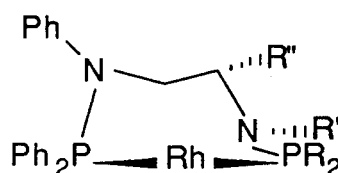
4.3. Relation entre la conformation métallocyclique et la configuration du produit d'hydrogénation

Le caractère le plus remarquable de ces ligands ProNNP est l'inversion de la configuration des produits d'hydrogénation entre les coordinats (S)-Ph-ProNNP **19** [56,57] et (S)-Ph,R-ProNNP **22-23** [58-61]. En effet, la simple modification des substituants de l'atome de phosphore du groupe aminophosphine (N-P) où l'azote est cyclique, oriente différemment la sélectivité du produit majoritaire obtenu.



La mobilité conformationnelle du cycle de chélation qui justifie l'inversion de configuration ne peut être approchée que par une étude à l'aide des modèles moléculaires.

Les conformations possibles, détaillées au chapitre III sont représentées ci-après :

chaise λ bateau δ bateau-croisé δ bateau-croisé λ

Pour les diphosphines classiques formant des cycles à 7 chaînons, la conformation chaise λ est la plus stable. Dans le cas du coordinat (S)-Ph-ProNNP **19**, cette conformation est très défavorisée car elle présente de nombreuses interactions entre le phényle qui substitue l'azote et un groupe aryle substituant l'atome de phosphore opposé d'une part, et un phényle substituant le phosphore et le cycle pyrrolidine d'autre part (cf. chap. III).

Cependant, celle-ci peut évoluer vers une conformation bateau δ plus stable qui permet de présenter un minimum d'interaction stérique. Le passage de la conformation chaise λ à la conformation bateau δ a été proposé par Klabunovskii⁽⁵¹⁾ afin de corréliser la conformation métallocyclique et la configuration du produit d'hydrogénation majoritaire, notamment pour la réduction d'oléfines dérivées de l'acide (Z)- α -acétamidocinnamique par des coordinats bis-aminophosphine-N-méthylé.

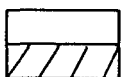
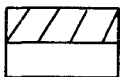
Si l'on considère que le site le plus acide (site préférentiel de coordination de la cétone) est trans par rapport au groupe aminophosphine (N-P) où l'azote est linéaire, l'encombrement stérique au niveau de ce site se situe principalement dans l'octant inférieur, en parfait accord avec le modèle prévisionnel (cf. chap. I).

Pour les coordinats (S)-Ph,R-ProNNP (R = Cp : **22**, Cy : **23**), la conformation bateau croisé δ (cf. chap. III) ayant l'atome d'azote du type "anilino" dans le plan P-Rh-P présente des interactions notamment entre le phényle et un des groupes alkyle qui substituent l'atome de phosphore. De plus, l'encombrement qui se situe majoritairement dans l'octant inférieur, en opposition avec le modèle prévisionnel, ne permet pas de justifier de l'inversion de configuration. Il en est de même pour la conformation bateau croisé λ observée également pour

les coordinats du type alkyl-ProNOP. En effet, une modification des substituants du groupe aminophosphine n'influence pas la configuration du produit d'hydrogénation majoritaire.

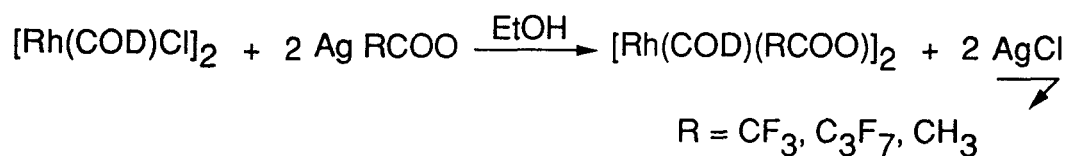
Dès lors, il apparaît que la conformation chaise λ pour les ligands (S)-Ph,R-ProNNP semble la plus favorable. En effet, l'utilisation des modèles Dreiding permet de prévoir que les groupes R notamment cyclopentyle et cyclohexyle modifiant l'atome de phosphore qui substitue l'azote du cycle pyrrolidine, seront rejetés vers l'octant supérieur afin de diminuer les interactions stériques observées lorsque R est un phényle.

Sur ces hypothèses, nous pouvons relier la conformation du métallocycle et la configuration des alcools obtenus :

Coordinat	Conformation	Octant	Configuration de la pantoyllactone	Configuration du N-benzylmandélamide
(S)-Ph-ProNNP N-PPh ₂	Bateau δ	Rh 	R	S
(S)-Ph,R-ProNNP N-PR ₂	Chaise λ	Rh 	S	R

5. INFLUENCE DE LA NATURE DE X DANS LES COMPLEXES "RhXP₂*"

La synthèse des divers complexes chlorés et iodés a été décrite dans le chapitre II. Des dérivés acétates⁽¹²⁶⁾ peuvent être obtenus en solution éthanolique par action du sel d'argent correspondant sur le complexe [Rh(COD)Cl]₂. Le précipité AgCl est ensuite éliminé par filtration (cf. partie expérimentale).



Ce dernier précurseur catalytique, stable à l'air, permet la synthèse *in situ* des complexes à l'image de [Rh(COD)Cl]₂.

Afin de connaître l'importance de l'entité X, nous avons comparé les performances de divers complexes covalents de la (S)-R-5-oxoProNOP (R = Cy, Cp). Les résultats sont rassemblés dans le tableau XVI :

Tableau XVI : Hydrogénation des cétones A et B à l'aide de divers complexes du type
"RhX(S)-R-5-oxoProNOP"

Entrée	Ligand		X	Substrat	t _{1/2} (mn)	Durée	ee % (conf.)
16	(S)-Cy-5-oxoProNOP	5	Cl	B	58	18 h	96,6 (R)
68	" " "	"	I	B	22	4 h	98,0 (R)
17	(S)-Cp-5-oxoProNOP	6	Cl	B	17	1,2 h	96,0 (R)
69	" " "	"	I	B	45	18 h	98,0 (R)
70	" " "	"	CF ₃ COO	B	1,8	6 mn	98,7 (R)
71	" " "	"	C ₃ F ₇ COO	B	2,2	5 mn	98,0 (R)
72	(S)-Cp-5-oxoProNOP	6	CH ₃ COO	B	28	1,5 h	97,7 (R)
20	" " "	"	Cl	A	30	2,3 h	79,6 (S)
74	" " "	"	CF ₃ COO	A	8	30 mn	67,0 (S)

L'observation de ce tableau permet de tirer quelques conclusions :

Dans le cas du substrat A, la sélectivité diminue lorsque le chlore [20] est remplacé par un acétate [74] ; l'absence de liaison hydrogène permet d'interpréter ce fait, alors que la présence de celle-ci est bénéfique dans le cas d'un halogène. La même observation a été effectuée au laboratoire avec le complexe covalent "Rh(acac)(S)-Cy-ProNOP". Dans ce cas, une pureté optique médiocre a été obtenue (ee = 39%) par rapport au complexe covalent chloré [9] (ee = 74%).

Pour le substrat B, une augmentation des performances catalytiques est obtenue. Pour les complexes halogénés, la taille supérieure de l'iode semble avoir un effet bénéfique sur la sélectivité [68,69].

Enfin, le résultat le plus surprenant est l'activité considérable des complexes trifluoroacétate et heptafluorobutyrate [70,71]. En effet, le temps total de la réaction est diminué d'un facteur 10 par rapport aux entités chlorées. De plus, l'énantiosélectivité est modifiée favorablement par cette activation. Une sélectivité maximale, inédite à ce jour, a été obtenue avec le complexe "Rh(CF₃COO)(S)-Cp-5-oxoProNOP" [70].

On peut également remarquer que la durée de la réaction ne dépend que des facteurs électroniques. En effet, par rapport à une entité chlorée, un groupement acétate CH₃COO [72] n'active pas la réaction à l'inverse d'un groupe fluoré RCOO (R = CF₃, C₃F₇) [70,71]. Ainsi, l'effet électroattracteur des groupes CF₃(CF₂)_n (n = 0 ou 2) est bénéfique à l'activation de la catalyse. Cette observation va à l'encontre des théories précédemment établies qui montrent la nécessité de ligands basiques afin d'activer le processus catalytique. En fait, on peut penser que les effets électroniques du groupe CF₃COO d'une part, des substituants basiques au niveau

des atomes de phosphore d'autre part, doivent jouer un rôle au niveau d'une étape précise et différente du cycle catalytique.

Les groupements acétate se distinguent des ligands du type halogène par l'équilibre possible entre une forme chélatante et une forme monocoordinante :



On peut admettre que durant le cycle catalytique, les deux formes sont accessibles. Avant l'addition oxydante de l'hydrogène ou la coordination du substrat prochiral, la forme chélatante peut stabiliser à 16 électrons l'entité catalytique qui reste à 14 électrons dans le cas d'un halogène. Ensuite, lors de la première étape réversible, l'acétate passerait sous une forme monocoordinante. Cependant, la stabilité relative de cette espèce ne permet pas d'expliquer l'activation de la réaction puisque le groupe CH_3COO a un comportement catalytique similaire à un halogène. Dès lors, cette responsabilité incombe uniquement aux effets électroniques.

Enfin, un dernier avantage du groupe trifluoroacétate est d'effectuer rapidement la catalyse d'hydrogénation dans des conditions douces de pression et de température.

Afin de confirmer les bonnes performances des complexes " $\text{Rh}(\text{CF}_3\text{COO})\text{P}_2^*$ ", d'autres ligands ont été testés en réduction de la cétopantoyllactone **B**. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau XVII.

Tableau XVII : Performances catalytiques de divers complexes chlorés et trifluoroacétates

Entrée	Ligand		X	$t_{1/2}$ (mn)	Durée	ee % (conf.)
17	(S)-Cp-5-oxoProNOP	6	Cl	17	1,2 h	96,0 (R)
70	" " "	"	CF_3COO	1,8	6 mn	98,7 (R)
58	(S)-Ph,Cp-5-ProNOP	22	Cl	90	7 h	80,1 (S)
74	" " "	"	CF_3COO	4,5	22 mn	83,5 (S)
52	(S)-Ph,Cp-méthyllactamide	15	Cl ^(a)	-	20 h	86,2 (S)
75	" " "	"	CF_3COO	11	1,2 h	87,0 (S)
5	(S)-Cp-isoAlaNOP	25	Cl	7,5	1,2 h	89,0 (S) ^(b)
76	" " "	"	CF_3COO	2	8 mn	97,0 (S)
3	(S)-Cy-ProNOP	27	Cl	27	12 h	47,0 (S) ^(b)
77	" " "	"	CF_3COO	2,5	8 mn	78,2 (R)

(a) : $\text{P}(\text{H}_2) = 50 \text{ bar}$; $T = 50^\circ\text{C}$.

(b) : ee déterminé par polarimétrie

Il apparaît que le groupe CF_3COO se comporte comme un ligand permettant d'accroître la vitesse de consommation d'hydrogène. De plus, la vitesse de réaction considérable est bénéfique à une bonne sélectivité [70,74-77]. Il permet notamment d'effectuer des catalyses dans des conditions douces de température et de pression avec des ligands inactifs pour celles-ci [52,75]. En effet, les coordinats mixtes issus d'amidoalcools linéaires ne sont actifs qu'à pression et température élevées (50 bar, 50°C) pour des entités chlorées. Dans ce cas, les effets électroattracteurs des fluors compensent la basicité déficiente des ligands afin de permettre la réaction d'hydrogénation.

Il apparaît donc que la vitesse de réaction doit dépendre de la facilité avec laquelle un intermédiaire $[\text{RhXH}_2(\text{substrat})\text{P}_2^*]$ est formé. Deux hypothèses qui peuvent justifier l'accélération de la réaction par l'augmentation quantitative de cet intermédiaire, sont envisageables pour lesquelles le groupe CF_3COO favoriserait soit la coordination de la cétone prochirale sur le métal, soit l'addition oxydante de l'hydrogène.

Une étude des conditions favorables pour l'un ou l'autre cas devrait permettre de préciser le cycle catalytique au niveau de la première étape.

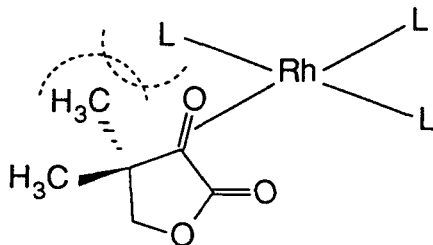
6. LE CYCLE CATALYTIQUE

Un cycle catalytique reposant sur des observations expérimentales a été proposé au laboratoire. Pour notre part, nous allons tenter de déterminer à quel niveau du cycle un groupe très électroattracteur du type CF_3COO facilite la réaction d'hydrogénation.

6.1. Etapes élémentaires du cycle catalytique

6.1.1. Coordination de la cétone

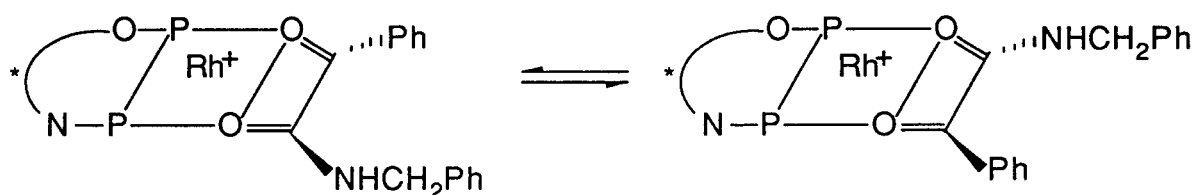
Les études effectuées par Marko⁽⁶⁷⁾ et Brown⁽¹²⁷⁾ permettent de considérer une coordination σ et non η^2 du groupe carbonyle. Cette dernière est de plus stériquement défavorisée pour la cétopantoyllactone :



Par conséquent, on admet qu'une cétone simple forme une liaison σ dative entre un doublet non liant du groupe carbonyle et le rhodium. Dans le cas des α -cétosters ou cétamides, 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.



On peut donc considérer les dérivés α -dicarboxylés comme des substrats cis-chélatants. Cela permet d'expliquer l'existence en solution méthanolique des deux adduits du type $[Rh(S)\text{-Cy-ProNOP}(\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph})]^+$, isomères géométriques observés en RMN du ^{31}P par élévation de température (243°K à 306°K)⁽⁹⁰⁾. En fait, les deux adduits correspondent aux deux isomères de position formant avec le rhodium des systèmes quasi-plans du fait de la cis-chélation :



Si l'on tient compte que la coordination σ de la cétone est logiquement défavorisée sur un centre métallique électroniquement riche^(128,129), il est concevable que l'influence favorable de la basicité des alkyl-AMPP sur la vitesse de la réaction n'intervient pas au niveau de cette étape.

En revanche, on peut imaginer qu'un groupe électroattracteur du type $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n\text{COO}$ favoriserait la coordination de la cétone par diminution globale de la basicité du métal. Dès lors, on peut penser que le groupe trifluoroacétate est responsable de l'activation de la réaction au niveau de la première étape du cycle catalytique par ses effets électroniques très favorables à la formation de l'adduit " $\text{Rh}^N\text{-substrat}$ ". Cette coordination peut correspondre à l'étape énantiosélective si cet adduit évolue rapidement et irréversiblement par déplacement de l'équilibre initial. Cela justifierait alors l'amélioration des sélectivités obtenues par rapport à une entité chlorée (Tableau XVII).

6.1.2. Addition oxydante de l'hydrogène

Les études effectuées par Halpern⁽¹³⁰⁾ ont permis d'envisager deux voies susceptibles d'activer l'hydrogène moléculaire :

- H₂ agit comme donneur d'électrons ; les électrons liants de l'hydrogène peuvent attaquer une orbitale vacante du métal (liaison donneur-accepteur).

- H₂ agit comme accepteur d'électrons : transfert d'un électron de l'atome métallique vers une orbitale vide antiliante de l'hydrogène (liaison dative).

Ce dernier principe est le plus concevable puisque l'hydrogène moléculaire est généralement activé par des systèmes électroniquement riches⁽¹⁰³⁾.

Pour qu'un complexe d⁸ soit oxydé par l'hydrogène pour donner une espèce d⁶ suivant $H_2 + ML_4 \longrightarrow H_2ML_4$, il faut que $2 E_{M-H} > E_{H-H} + P$ où E_{M-H} est l'énergie de formation d'une liaison métal-hydrogène, E_{H-H} est la force de liaison de l'hydrogène moléculaire et P est l'énergie promotionnelle du métal dans le complexe^(8,103).

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

Sur cette base, un groupe très électroattracteur qui diminue considérablement la richesse électronique du métal, défavorise l'activation de l'hydrogène. Dès lors, il est peu probable que l'addition oxydante corresponde à la première étape de notre cycle catalytique. Celle-ci devrait intervenir comme deuxième étape du cycle après la coordination de la cétone prochirale.

De plus, aucune variation de l'énantiosélectivité n'a été observée par une modification de la pression d'hydrogène (Tableau VII), cette étape n'est donc pas énantiodéterminante puisque la formation d'adduits diastéréoisomériques doit être logiquement influencée par celle-ci

6.1.3. Insertion du substrat

Le mode différent de coordination d'une oléfine et d'une cétone justifie la facilité avec laquelle le transfert de l'hydrure vers le carbone prochiral est favorable à une liaison C=C plutôt que C=O. Par conséquent, une attaque nucléophile vers la cétone sera d'autant plus facile que le caractère hydrure de la liaison Rh-H est marqué. Une augmentation de la polarisation de la liaison Rh-H ne peut intervenir que grâce à la basicité du coordinat phosphoré qui joue un rôle primordial en diminuant la rétrodonation π du métal.

De plus, la présence de groupes électroattracteurs comme substituants du groupe carbonyle à pour effet soit de polariser celle-ci, soit de diminuer le niveau énergétique de l'orbitale π , facilitant ainsi le transfert d'hydrure vers le carbone prochiral.

Une observation analogue a été effectuée par Fujitsu⁽⁶⁴⁾ et Tani⁽⁷⁶⁾ qui ont corrélié l'influence bénéfique de groupes électroattracteurs comme substituants du carbonyle avec la facilité accrue de l'hydrure à réagir sur le carbone.

Nous avons montré au laboratoire que la dissymétrie électronique des coordinats AMPP permettait d'accroître la polarisation de la liaison Rh-H. En effet, si l'on considère que la cétone se coordine préférentiellement sur le site le plus acide, c'est à dire trans à la fonction phosphinite, un des hydrures est obligatoirement trans à la fonction aminophosphine qui possède l'acidité π la plus faible. Ceci s'explique par l'électronégativité supérieure de l'atome d'oxygène par rapport à l'atome d'azote. La rétrodonation du métal est donc plus importante vers le groupe (P-O) que vers le (P-N), ainsi le site trans du groupe (P-N) est soumis à une influence plus basique et le caractère hydruire de la liaison Rh-H est alors renforcé favorablement et l'attaque de l'hydruire facilitée. C'est donc bien au niveau de l'insertion du groupe C=O dans la liaison Rh-H pour former une espèce monohydrido-alkoxorhodium que la basicité du ligand joue un rôle bénéfique sur l'activation de la réaction.

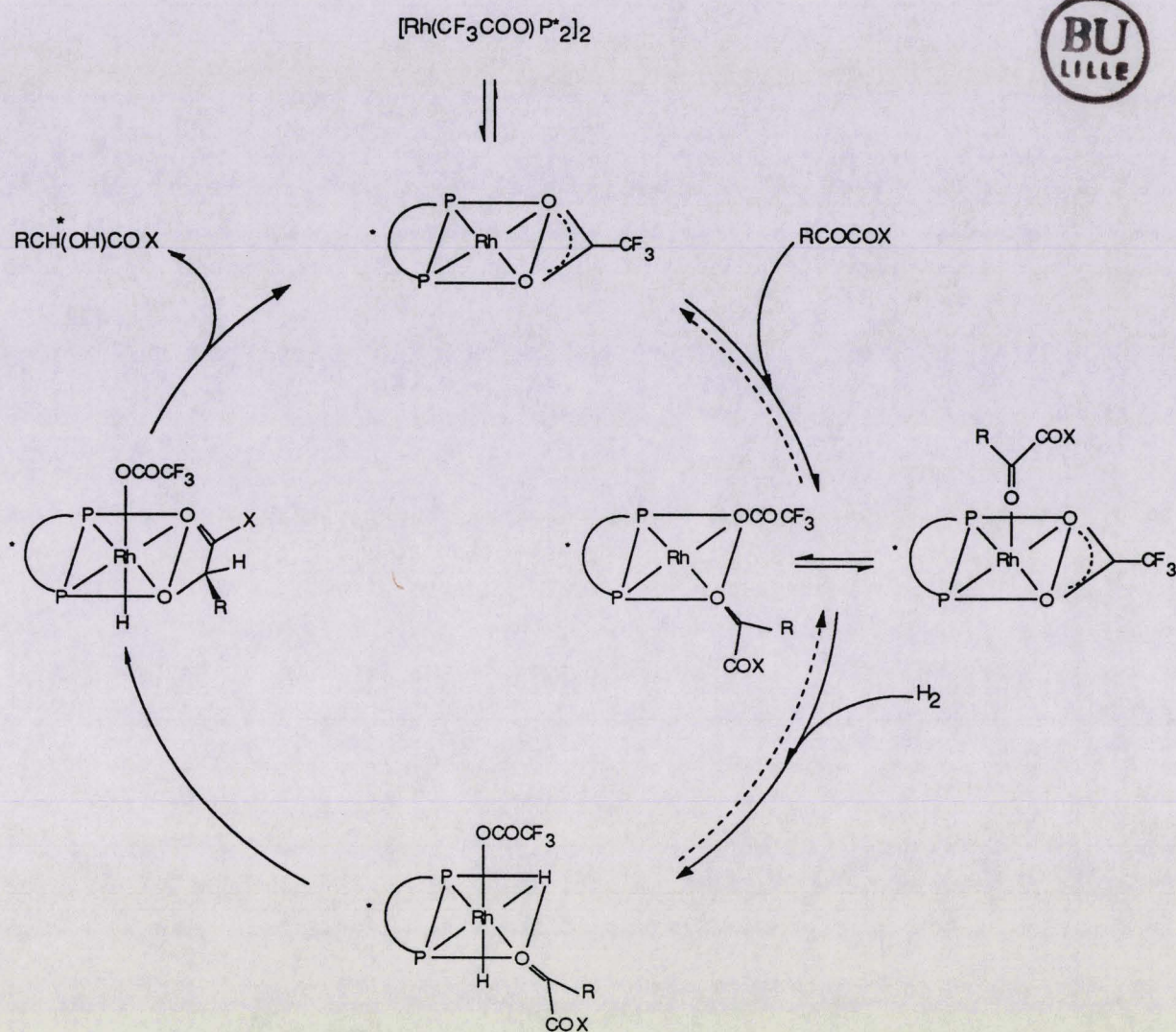
On peut donc conclure que le ligand basique notamment par sa fonction amino ou amidophosphine alkylée facilite l'attaque de l'hydruire sur le carbone prochiral, tandis que le groupement trifluoroacétate contribue à la diminution du temps total de la réaction en augmentant, grâce à une coordination aisée de la cétone, la concentration en intermédiaire clé $[\text{RhXH}_2(\text{substrat})\text{P}_2^*]$.

6.1.4. Elimination réductrice

On peut admettre l'irréversibilité de cette étape. L'espèce active est régénérée par la libération de l'alcool formé.

6.2. Le cycle catalytique

L'association des étapes décrites ci-dessus permet d'élaborer un cycle catalytique basé sur des observations expérimentales. En effet, aucun intermédiaire catalytique n'a pu être isolé car ils se recombinaient rapidement sous une forme dimérique stable ou sont présents à un taux trop faible pour être détectés par spectroscopie.



7. CONCLUSION

Les résultats obtenus en hydrogénation de cétones prochirales montrent que les systèmes catalytiques du type "Rh-AM'PP" sont parmi les plus performants à nos jours. Dès lors, nos coordinats nouvellement introduits dans la chimie de coordination donnent accès à une classe de ligands sans précédent dans la littérature : les amidophosphinephosphinites AM'PP.

Ces chélates, particulièrement ceux issus de l'oxo-5-prolinol permettent d'obtenir des énantiosélectivités proches de 99%. Des rapports catalytiques élevés (10^4) ont été atteints. A ce stade, une application industrielle dans les prochaines années est envisageable.

L'utilisation de groupes électroattracteurs tels $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n\text{COO}$ ($n = 0$ ou 2) a permis d'accélérer la vitesse d'hydrogénation, point faible des coordinats amidophosphinephosphinites. Une approche plus précise a permis de proposer la coordination de la cétone comme première étape du cycle catalytique.

Enfin, l'étude des coordinats diaminophosphines a contibué à préciser l'influence de la conformation métallocyclique sur la configuration du produit majoritaire obtenu. La cristallisation des deux complexes du type (S)-Ph,R-ProNNP (R = Ph ou Cp) qui inversent la configuration des alcools devrait permettre de confirmer les hypothèses avancées.

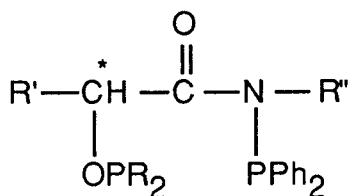
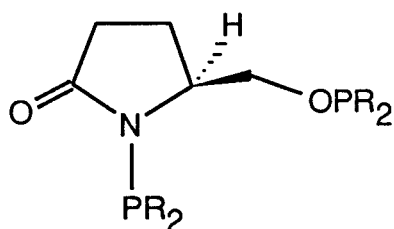
CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Le travail rapporté dans ce mémoire a permis la synthèse d'une nouvelle classe de coordinats chiraux inducteurs d'asymétrie dans la réaction d'hydrogénation catalysée en phase homogène par des complexes à base de rhodium.

Les coordinats issus de la diamine ou d'amidoalcools (cyclique ou linéaires) sont facilement accessibles en une ou deux étapes. Parmi ceux-ci, trois types ont été particulièrement étudiés :

* Les amidophosphinephosphinites : R = alkyle ou aryle

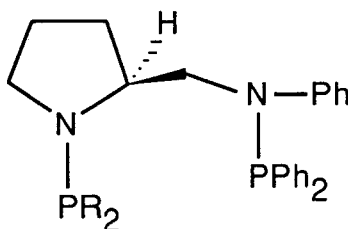


R' = R'' = CH₃

R' = Ph, R'' = CH₃

R' = Ph, R'' = CH₂Ph

* Les diaminophosphines : R = alkyle ou aryle



Ces ligands ont été testés lors de l'hydrogénation de cétones prochirales. D'excellents résultats ont été obtenus à température ambiante et pression atmosphérique notamment avec les dérivés 5-oxoProNOP. Des excès énantiomériques proches de 100% ont été atteints pour la pantoyllactone.

Un durcissement des conditions opératoires [$P(H_2)=50\text{bar}$, $T=70^\circ\text{C}$] a permis d'atteindre des rapports catalytiques de 10^4 sans affecter la sélectivité. Les performances sont telles qu'une application industrielle est actuellement envisageable.

Une activation des systèmes catalytiques a été obtenue en remplaçant le chlore par un groupement trifluoroacétate au sein des catalyseurs $[\text{RhXP}_2^*]_2$. L'utilisation de celui-ci permet de multiplier d'un facteur 10 la vitesse d'hydrogénation. Un mécanisme a été proposé qui fait intervenir la coordination de la cétone comme première étape du cycle catalytique.

L'amélioration des sélectivités obtenues avec les coordinats amidophosphinephosphinites résulte de la présence de la fonction amide qui permet de diminuer la flexibilité conformationnelle du métallocycle.

Enfin, le modèle préconisé par le laboratoire qui repose sur l'encombrement stérique du groupement amidophosphine positionné en cis par rapport au site de coordination de la cétone, a permis de justifier les configurations des produits d'hydrogénation obtenues avec les coordinats AM'PP.

Sur ce modèle, la grande souplesse conformationnelle des diaminophosphines a permis d'expliquer l'influence des groupes phosphorés coordonnés au rhodium sur la configuration des produits d'hydrogénation.

Une étude systématique des structures cristallographiques de tels complexes permettrait de relier plus précisément la conformation du métallocycle avec la configuration de l'alcool majoritaire formé.

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

1. ANALYSES

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc de Kofler.

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 et du carbone ^{13}C ont été obtenus à l'aide d'un appareil Brüker WP-80.

Les analyses IR ont été effectuées à l'aide d'un appareil Nicolet 518 FT.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 141.

Les analyses chromatographiques en phase vapeur ont été effectuées par utilisation d'un chromatographe Delsi série 30 couplé à un intégrateur calculateur Intelsmat ICR-1B et d'une colonne CP Sil 5 CB (25 m x 0,12 mm).

Les excès énantiomériques sont déterminés par chromatographie en phase gazeuse sur une colonne capillaire FS-CYCLODEX BETA-I/P utilisant comme phase stationnaire l'heptakis (2,3,6-tri-0-méthyl)-béta-cyclodextrine/polysiloxane.

2. GAZ

L'azote U et l'hydrogène C (Air Liquide) alimentent les installations expérimentales après passage sur tamis moléculaires 3Å.

3. SOLVANTS

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

Après un préséchage adéquat, 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. Ces solvants sont préalablement dépéroxydés par passage sur alumine basique WOELM superactivée.

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

4. SYNTHÈSES ORGANIQUES

4.1. Substrats

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

Les méthodes décrites ont été employées pour la synthèse des composés $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COCOO}$ (131) et $\text{PhCOCONHCH}_2\text{Ph}$ (76).

4.2. Précurseurs des ligands phosphorés

4.2.1. Précurseurs phosphorés

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

- La chlorodicyclopentylphosphine (PCp_2Cl)

La chlorodicyclopentylphosphine est préparée en 2 étapes à partir du chlorure de cyclopentyle, produit commercial.

. Synthèse magnésienne

Dans un tricol de 1 l, muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et placé sous courant d'azote, sont introduits 13g (0,53 mole) de magnésium, 100 cc d'éther anhydre et quelques cm^3 de chlorure de cyclopentyle. Lorsque la réaction démarre, processus facilité par l'introduction d'un cristal d'iode, le chlorure d'alkyle restant (= 0,5 mole) en solution dans 400 ml d'éther placé dans l'ampoule à brome, est ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel.

La température est contrôlée par un bain de glace. Le mélange est ensuite porté à reflux durant une heure pour obtenir le chlorure de cyclopentylmagnésium.

. Synthèse de la dicyclopentylchlorophosphine

Au moyen du même montage, on introduit environ 0,2 mole de PCl_3 fraîchement distillé, 150 ml d'éther anhydre dans le ballon placé sous azote. Le chlorure de cyclopentylmagnésium précédemment obtenu en solution est placé dans l'ampoule à brome. On ajoute goutte à goutte ce dernier sur PCl_3 en maintenant une température de -20°C à -30°C . Le mélange doit être agité vigoureusement afin d'éviter la prise en masse du précipité de MgCl_2 volumineux formé. Après avoir ajouté 150 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 sous azote sur laine et coton de verre, 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 chlorodicyclopentylphosphine de la dichlorocyclopentylphosphine formées.

La chlorodicyclopentylphosphine ainsi obtenue avec un rendement de 70% est caractérisée en RMN $^{31}P\{^1H\}$ ($C_6D_5 CD_3$; $H_3 PO_4$ externe) : $\delta = 121$ ppm.

Diverses chlorodialkylphosphines ont pu être synthétisées par la même méthode⁽¹³²⁾ :

P iPr₂Cl : Rdt = 40%
RMN $^{31}P\{^1H\}$ ($C_6D_5 CD_3$; $H_3 PO_4$ externe) : $\delta = 132$ ppm.

P tBu₂Cl : Rdt = 50%
RMN $^{31}P\{^1H\}$ ($C_6D_5 CD_3$; $H_3 PO_4$ externe) : $\delta = 192$ ppm.

P(CH₂-Naph)₂Cl : Rdt faible
RMN $^{31}P\{^1H\}$ ($C_6D_5 CD_3$; $H_3 PO_4$ externe) $\delta = 99$ ppm.

4.2.2. Précurseurs chiraux

- la diamine chirale (S)-2-(anilinométhyl)pyrrolidine est d'origine commerciale.
- Tous les amidoalcools ont été synthétisés au laboratoire suivant des méthodes décrites ci-dessous sauf la (S)-5-(hydroxyméthyl)-2-pyrrolidinone (oxo-5-prolinol) qui est d'origine commerciale.

(S)-(+)-N-benzylmandélamide

11,98 g (78,8 mmol) d'acide L-(+)-(S)-mandélique, 103 mg d'acide tosylique et un excès de butanol (7g ; 94,5 mmol) sont réunis en présence de 150 ml de benzène dans un ballon de 0,5 l équipé d'un séparateur de Dean-stark. Le mélange est porté à reflux 10^h, puis extrait successivement avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10% (100ml) puis avec 100 ml d'eau. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis évaporée. Une huile incolore correspondant à l'ester butylique est obtenue quantitativement. Cette huile sans autre purification est opposée directement à 10,1g (9,5 mmol) de benzylamine en l'absence de solvant. Ce mélange est agité plusieurs heures, puis on lui ajoute du chloroforme et précipite le produit par de l'hexane à froid. Le solide blanc isolé par filtration est recristallisé à partir d'un mélange cyclohexane-chloroforme (9,74 g ; 51%) ; $F = 136^\circ C$; $[\alpha]_D^{26} = + 82,2^\circ$ (c : 1,09 ; $CHCl_3$) IR : $\nu = 3390, 3175, 1635, 1440, 1060$ cm^{-1} ; RMN 1H (CD_3COCD_3 , EtOH) : $\delta = 4,5$ (d, CH_2 ; $J = 7$ Hz) ; 5,2(s, CH) ; 7,35 (s, H arom) ; 7,6 (m, H arom) ; 8 ppm (s large, NH).

.(R)-(-)-N-benzylmandélamide

La méthode décrite précédemment est appliquée.

10,27 g (67,5 mmol) d'acide D-(-)-(R)-mandélique, 6g (80 mmol) du butanol, 109 mg de catalyseur acide, et 8,7g (81 mmol) de benzylamine ont été utilisés.

Le rendement est similaire (8,1g, 50%) ; F = 136°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -80,9^{\circ}$ (c : 1,09 ; CHCl₃) ; IR et RMN ¹H valeurs identiques aux précédentes.

.(S)-(-)-N-méthyllactamide

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 sèche au sein de l'ester. Le mélange s'échauffe puis revient progressivement à température ambiante.

L'amine en excès et le méthanol formés sont éliminés par évaporation. Le résidu est ensuite distillé.

On obtient la (S)-(-)-N-méthyllactamide sous forme d'une huile incolore (36,7g, 92,8%).

Eb = 93°C / 0,5mm

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -22,4^{\circ}$ (c : 1,002 ; CHCl₃)

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

RMN ¹H (CDCl₃ ; HMDSO) : $\delta = 1,34$ (d, CH₃ ; J = 4,95 Hz) ; 3,88 (s, OH) ; 4,15 (q, CH J = 6,8 Hz) ; 6,86 ppm (s, NH).

.(S)-(+)-N-méthylmandélamide

Dans un ballon de 100 ml sont placés 2,8g de (S)-(+)-mandélate de méthyle et 10 ml d'éthanol absolu. On fait ensuite buller (par entrainement à l'azote) dans la solution, de la méthylamine pendant 2^h. La réaction est exothermique, la température du milieu réactionnel s'élève de 60°C-70°C avant de redescendre à température ambiante en fin de réaction. Après un nuit d'agitation, on évapore le méthanol formé et la méthylamine. On obtient 2,75g d'un produit blanc cristallisé (rendement 99%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +106,5$ (c : 1 ; CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃) $\delta = 2,78$ ppm (d, CH₃; J=4,9Hz) ; 3,45 ppm (s, OH)
= 5 ppm (s, CH) ; 7,36 ppm (s, H. arom)

RMN ¹³C (CDCl₃) $\delta = 26; 74,7; 126,7; 128; 128,4; 139,6; 173,1$ ppm

.(R)-(-)-N-méthylmandélamide

La méthode décrite précédemment est appliquée avec le (R)-(-)-mandélate de méthyle.

La réaction est quantitative (rendement = 99%)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -106$ (c : 1 ; CHCl₃)

RMN ¹H et ¹³C valeurs identiques aux précédentes.

4.3. Coordinats phosphorés

Toutes les synthèses de ligands phosphorés ont été effectuées sous atmosphère d'azote. Qu'ils soient issus de la diamine (S)-2-(anilinométhyl)pyrrolidine ou d'amidoalcools, ces chélates substitués par des noyaux phényle au niveau des atomes de phosphore, peuvent être synthétisés soit par les méthodes décrites⁽¹³³⁻¹³⁵⁾, soit par la méthode indiquée ci-dessous :

4.3.1. Ligands aryle

-(S)-aryl-diaminophosphine

La chlorodiphénylphosphine 13,3 mmol (2,945g) est pesée sous azote puis placée en solution avec 10 ml d'éther anhydre. 3,6 mmol (0,642g) de la diamine sont pesées directement dans le ballon réactionnel. 8 ml de triéthylamine ainsi que 30 ml d'éther sont alors ajoutés. Le transfert de la solution de chlorodiphénylphosphine au milieu réactionnel s'effectue à température ambiante. Le mélange est ensuite agité magnétiquement pendant 24^h. L'excès de PPh₂Cl, 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 3x50 ml d'éther anhydre.

Après élimination du solvant sous vide poussé, on obtient un solide blanc (1,81g ; Rdt = 92%).

Le ligand, ainsi obtenu, est conservé en tube de Schlenk sous azote et peut être utilisé directement pour la synthèse de catalyseurs *in situ*.

Ce ligand a été caractérisé par analyse de RMN du ³¹P{¹H} (C₆D₅ CD₃ ; H₃ PO₄ externe)

(S)-Ph-ProNNP δ = 44,9 et 64,7 ppm

-(S)-aryl-amidophosphinephosphinites

La chlorodiphénylphosphine 2,65 mmol (0,586g, = 0,5cc) est pesée sous azote dans un tube de Schlenk puis mise en solution dans 10 ml éther anhydre. L'hydroxyamide 1,2 mmol est pesé directement dans le ballon réactionnel, on ajoute alors sous azote 30 ml d'éther anhydre et 5 ml de triéthylamine. Après transfert de la solution de chlorodiphénylphosphine au milieu réactionnel, le mélange est agité magnétiquement pendant 48^h. L'excès de PPh₂Cl, 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 3x50 ml d'éther.

Après élimination du solvant sous vide poussé, on obtient un solide blanc, soit une huile incolore. Les ligands, ainsi obtenus, sont conservés en tubes de Schlenk sous atmosphère inerte et peuvent être directement utilisés pour la synthèse de catalyseurs *in situ*.

Les ligands sont caractérisés par analyse de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$; H_3PO_4 externe) :

LIGAND	Rdt	RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$
(S)-Ph-5-oxo ProNOP	80 %	$\delta = 36,2$ et $117,0$ ppm
(S)-Ph-benzylmandélamide	32 %	$\delta = 50,8$ et $114,7$ ppm
(S)-Ph-méthylmandélamide	90 %	$\delta = 49,2$ et $114,4$ ppm
(S)-Ph-méthyllactamide	60 %	$\delta = 63,7$ et $112,1$ ppm

4.3.2. Ligands alkyle

Seuls les ligands issus de l'oxo-5-prolinol ont pu être synthétisés. L'encombrement stérique des groupes alkyle secondaires et la basicité élevée des chlorodialkylphosphines entraînent une faible réactivité vis-à-vis des amidoalcools et de la diamine par rapport à PPh_2Cl .

La méthode précédemment décrite appliquée à la préparation des coordinats alkyle a donc été modifiée :

Une solution de 8,77 mmol de chlorodialkylphosphine dans 10 ml de THF, est transférée sous azote sur 3,99 mmol d'oxo-5-prolinol diluées dans 40 ml de THF et 5 ml de NEt_3 anhydre. Le mélange est agité magnétiquement à température ambiante pendant 24 h. Ensuite, le milieu réactionnel est porté à reflux pour 40^h environ.

La réaction terminée, le solution est filtrée sur alumine basique activée de grade 1 afin d'éliminer l'excès de PR_2Cl et le chlorhydrate formé, avec 3x50 ml d'éther anhydre. Après élimination du solvant sous vide poussé, on obtient un solide blanc. Ce dernier est conservé en tube de Schlenk sous azote et peut être directement utilisé pour la synthèse de catalyseurs.

Ces chélates ont été caractérisés par analyses RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$; H_3PO_4 externe) :

(S)-Cy-5-oxoProNOP	$\delta = 58,1$ et $150,4$ ppm ;	Rdt = 80%
(S)-Cp-5-oxoProNOP	$\delta = 59,3$ et $145,5$ ppm ;	Rdt = 81%

4.3.3. Ligands mixtes alkyle.aryle

-(S)-alkyl,aryl-diaminophosphine

. 4,7 mmol de PR_2Cl en solution dans 10 ml d'éther anhydre sont transférées sur 4,6 mmol de diamine diluées dans 20 ml d'éther et 5 ml de triéthylamine. Le mélange est agité magnétiquement durant 4 à 12^h à température ambiante.

. 4,6 mmol de PPh_2Cl en solution dans 20 ml d'éther anhydre, sont ensuite ajoutées goutte à goutte au mélange précédent. L'agitation est maintenue à température ambiante pour une durée de 1 à 3 jours.

La fin de la réaction est contrôlée par analyse RMN du ^{31}P d'un échantillon prélevé au mélange.

La réaction terminée, la solution est filtrée sur alumine basique par 4x20 ml d'éther anhydre. Après élimination du solvant sous vide poussé, on obtient un solide jaune pâle. Ce dernier est conservé en tube de schlenk sous azote.

Les rendements obtenus, les durées de réaction ainsi que 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-dessous :

LIGAND	Durée de la réaction (h)	RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$	Rendement (%)
(S)-Cp-ProNPNH	4	$\delta = 57$ ppm.	---
(S)-Cy-ProNPNH	12	$\delta = 53,9$ ppm.	---
(S)-Ph,Cp-ProNNP	72	$\delta = 54,4$ et $64,6$ ppm.	72
(S)-Ph,Cy-ProNNP	24	$\delta = 51,4$ et $64,8$ ppm.	70

-(S)-alkyl,aryl-amidophosphinephosphinites

Dans le cas des ligands (S)-alkyl,aryl-5-oxoProNOP, un mode opératoire légèrement différent de celui décrit ci-après est appliqué. Celui-ci sera détaillé par la suite.

. 3,78 mmol de PR_2Cl en solution dans 10 ml d'éther anhydre sont transférées sur 3,7 mmol d'hydroxyamide diluées dans 20 ml d'éther et 5 ml de triéthylamine. Le mélange est agité magnétiquement durant 1 à 7 jours à température ambiante.

. 3,7 mmol de PPh_2Cl en solution dans 20 ml d'éther anhydre sont ensuite ajoutées goutte à goutte au mélange précédent. L'agitation est maintenue à température ambiante pour une durée de 1 à 4 jours.

La fin de la réaction est contrôlée par analyse RMN du ^{31}P d'un échantillon prélevé au mélange. La réaction terminée, le traitement est effectué suivant le mode opératoire décrit précédemment. Le ligand obtenu se présente sous forme d'une huile très dense de couleur jaune pâle.

Les rendements obtenus, les durées de réaction ainsi que 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	Durée de la réaction (jours)	RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$	Rendement (%)
(S)-Cy-benzylmandélamide-NH	6	$\delta = 155,8$ ppm.	---
(S)-Cp-benzylmandélamide-NH	7	$\delta = 150,6$ ppm.	---
(S)-Cp-méthylmandélamide-NH	2	$\delta = 151,4$ ppm.	---
(S)-Cy-méthyllactamide-NH	1,5	$\delta = 146,0$ ppm.	---
(S)-Cp-méthyllactamide-NH	1	$\delta = 143,7$ ppm.	---
(S)-Ph,Cy-benzylmandélamide	4	$\delta = 50,7$ et $151,2$ ppm.	56
(S)-Ph,Cp-benzylmandélamide	4	$\delta = 50,4$ et $146,2$ ppm.	94
(S)-Ph,Cp-méthylmandélamide	1	$\delta = 49,1$ et $146,3$ ppm.	85
(S)-Ph,Cy-méthyllactamide	2	$\delta = 49,7$ et $145,2$ ppm.	84
(S)-Ph,Cp-méthyllactamide	1,5	$\delta = 49,4$ et $141,0$ ppm.	76

-(S)-R',R-5-oxoProNOP

Environ 4.10^{-2} mole de PR_2Cl sont pesées sous azote dans un tube de Schlenk. $4,04.10^{-2}$ mole (1,01 équivalents) d'hydroxyamide sont pesées dans le ballon de réaction. Après dégazage 30 cm^3 d'éther anhydre sont ajoutés sous azote à l'hydroxyamide.

Le PR_2Cl est dissous dans 5 cm^3 de NEt_3 (distillée sous N_2) puis transféré dans le ballon de réaction. Après dégazage, on laisse agiter sous courant d'azote et à température ambiante pendant 24 h.

Ensuite le milieu réactionnel est porté à reflux pour 40^h environ. L'avancement de la réaction est contrôlé par analyse RMN du ^{31}P .

Lorsque l'amidophosphinite est obtenu, on ajoute au milieu réactionnel 0,95 équivalent ($3,8.10^{-2}$ moles) de $\text{PR}'_2\text{Cl}$ préalablement dissout dans 20 cm^3 d'éther anhydre. Le transfert de la solution se fait goutte à goutte et sous courant d'azote. L'agitation à température ambiante est maintenue jusqu'à l'obtention de l'amidophosphinephosphinite.

La réaction est contrôlée par RMN du ^{31}P . La solution est ensuite filtrée sur alumine basique conservée à 80°C avant l'emploi, puis rincée avec $4 \times 15\text{ cm}^3$ d'éther anhydre. Après évaporation de l'éther, on obtient un solide blanc 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	R'	R	T ₁ (h)	T ₂ (h)	Rdt (%)	RMN ³¹ P{ ¹ H}
Cp,Ph-5-oxoProNOP	Cp	Ph	--	80	85	δ = 59,4 et 116,8ppm
Cy,Cp-5-oxoProNOP	Cy	Cp	41	72	60	δ = 58,3 et 145,6 ppm

- T₁ : temps de reflux

5. SYNTHÈSE DES CATALYSEURS

Les composés rhodiés [Rh(COD)Cl]₂ ⁽⁶⁸⁾ et [Rh(COD)₂]⁺BF₄⁻ ⁽¹¹⁰⁾ ont été préparés selon les méthodes décrites.

Tous les complexes issus des diaminophosphines ou des amidophosphinephosphinites ont été synthétisés sous atmosphère inerte suivant un mode opératoire décrit ci-dessous :

5. 1. Préparation des catalyseurs covalents

1 équivalent du complexe [Rh(COD)Cl]₂ et 2,2 équivalents d'un ligand sont mélangés dans un solvant organique. La solution résultante est agitée magnétiquement pendant 15 mn, 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 ³¹P{¹H} de ces complexes sont indiqués ci-après. Lorsque les complexes présentent plusieurs espèces à 306°K, seule l'espèce majoritaire est indiquée (*). Les déplacements chimiques δ sont donnés en ppm, les constantes de couplage J à ± 2 Hz près.

Sauf indication, les spectres ont été effectués à 306°K (C₆D₅CD₃ ; H₃PO₄ externe).

Paramètres de RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ des complexes $[\text{RhP}_2^*\text{Cl}]_2$.

LIGAND P_2^*	$\delta(\text{P-O})$ (ppm)	$\delta(\text{P-N})$ (ppm)	$^2\text{J}(\text{P-P})$ (Hz)	$^1\text{J}(\text{Po-Rh})$ (Hz)	$^1\text{J}(\text{Pn-Rh})$ (Hz)
(S)-Ph-ProNNP*	---	87,3 et 106,8	39,4	---	204,7 et 221,5
(S)-Ph,Cp-ProNNP	---	89,7 et 106,7	39,4	---	200,8 et 228,4
(S)-Ph,Cy-ProNNP	---	93,8 et 109,6	33,4	---	200,8 et 231,1
(S)-Ph-5-oxoProNOP*	131,4	93,4	47,2	208,7	221,5
(S)-Cp-5-oxoProNOP*	164,7	122,6	35,4	210,6	226,4
(S)-Cy-5-oxoProNOP*	163,3	123,2	35,4	208,7	228,3
(S)-Cp,Ph-5-oxoProNOP	133,1	123,4	42,4	216,5	218,5
(S)-Cy,Ph-5-oxoProNOP	162,4	126,0	35,4	210,6	229,3
(S)-Ph-benzylmandélamide*	149,4	103,0	39,4	219,5	222,4
(S)-Ph,Cp-benzylmandélamide*	189,6	112,4	29,5	205,7	230,3
(S)-Ph,Cy-benzylmandélamide*	191,0	107,1	27,5	210,6	238,2
(S)-Ph-méthylmandélamide	151,2	100,2	37,4	215,6	222,5
(S)-Ph,Cp-méthylmandélamide	186,1	103,4	27,5	209,7	235,3
(S)-Ph-méthyllactamide	148,9	96,9	43,3	209,7	220,5
(S)-Ph,Cp-méthyllactamide	180,1	102,5	31,5	207,7	236,2
(S)-Ph,Cy-méthyllactamide	183,6	101,8	31,5	206,7	236,2

5. 2. Dimère du (Cy-5-oxoProNOP)-iodo-rhodium

La synthèse s'effectue en 2 étapes à partir de $[\text{Rh}(\text{COD})_2]^+\text{BF}_4^-$ (110).

- Synthèse du complexe $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Cy-5-oxoProNOP})]^+\text{BF}_4^-$:

1 équivalent de $[\text{Rh}(\text{COD})_2]^+\text{BF}_4^-$ et 1,1 équivalent du coordinat (S)-Cy-5-oxoProNOP sont réunis dans 10 ml d'éthanol distillé. L'agitation est maintenue 3/4 d'heure à température ambiante. L'éthanol est ensuite chassé sous vide. Après séchage sous vide poussé 30 mn, on obtient quantitativement le complexe sous forme d'une poudre orange.

- Synthèse du dimère $[\text{RhI}(\text{Cy-5-oxoProNOP})]_2$.

1 équivalent du complexe $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Cy-5-oxoProNOP})]^+\text{BF}_4^-$ est mis en solution dans 5 ml d'éthanol. On transfère ensuite la solution sur 1,1 équivalent d'iodure de lithium. La solution passe au rouge foncé instantanément.

Après 3/4 d'heure, la solution se trouble et il apparait un précipité rouge brique. Ensuite, l'éthanol est chassé sous vide, le précipité est repris dans 3 ml de toluène anhydre. Un précipité blanc apparaît, il est éliminé par filtration. Par évaporation du toluène, on obtient le complexe iodé de couleur rouge foncé.

Le complexe a été caractérisé par RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$; H_3PO_4 externe)

$$\begin{aligned} {}^1\text{J}_{(\text{Po-Rh})} &= 208,7 \text{ Hz} ; & \delta_{(\text{P-O})} &= 175,3 \text{ ppm.} \\ {}^1\text{J}_{(\text{Pn-Rh})} &= 219,5 \text{ Hz} ; & \delta_{(\text{P-N})} &= 124,8 \text{ ppm.} \\ {}^2\text{J}_{(\text{P-P})} &= 13,7 \text{ Hz} \end{aligned}$$

5.3. Dimère du (Cp-5-oxoProNOP)-iodo-rhodium

Le complexe est synthétisé suivant le mode opératoire décrit précédemment. Il est caractérisé par RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$; H_3PO_4 externe).

$$\begin{aligned} {}^1\text{J}_{(\text{Po-Rh})} &= 212,6 \text{ Hz} ; & \delta_{(\text{P-O})} &= 176,8 \text{ ppm.} \\ {}^1\text{J}_{(\text{Pn-Rh})} &= 216,5 \text{ Hz} ; & \delta_{(\text{P-N})} &= 115,4 \text{ ppm.} \\ {}^2\text{J}_{(\text{P-P})} &= 11,8 \text{ Hz} \end{aligned}$$

5.4. Synthèse du complexe $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{RCOO})]_2$

2,1 équivalents de sel d'argent AgRCOO ($\text{R} = \text{CF}_3, \text{C}_3\text{F}_7, \text{CH}_3$) sont mis en solution dans 5 ml d'éthanol distillé. Celle-ci est transférée sur 1 équivalent du dimère chloré $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$. A l'abri de la lumière, l'ensemble est agité pendant trois heures à température ambiante. Une filtration permet d'éliminer le précipité AgCl formé. Par évaporation de l'éthanol, on obtient un solide jaune. Ce dernier est ensuite repris dans 5 ml de toluène. Après une nuit d'agitation, une filtration permet de séparer la solution jaune du dépôt résiduel. Enfin, après évaporation du toluène et séchage sous vide poussé, on obtient le complexe $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{RCOO})]_2$ sous forme d'une poudre jaune.

5.5. Synthèse du complexe $[\text{Rh}(\text{Cp-5-oxoProNOP})(\text{CF}_3\text{COO})]_2$

La méthode est identique à celle décrite en 5.1. pour les complexes chlorés et peut être appliquée à tous les coordinats AMPP, AM'PP et AMP.

1 équivalent du complexe $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{CF}_3\text{COO})]_2$ et 2,2 équivalents du ligand (S)-Cp-5-oxoProNOP sont réunis dans 10 ml de toluène. La solution rouge résultante est agitée magnétiquement pendant 15 mn puis utilisée pour une réduction catalytique.

Le complexe a été caractérisé par RMN du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$; H_3PO_4 externe)

$$\begin{aligned} {}^1\text{J}_{(\text{P-O-Rh})} &= 214,6 \text{ Hz} ; & \delta(\text{P-O}) &= 168,7 \text{ ppm} \\ {}^2\text{J}_{(\text{Pn-Rh})} &= 235,2 \text{ Hz} ; & \delta(\text{P-N}) &= 130,8 \text{ ppm} \\ {}^2\text{J}_{(\text{P-P})} &= 51,2 \text{ Hz} \end{aligned}$$

6. REDUCTION ASYMETRIQUE DES CETONES

6.1. Réduction catalytique à pression atmosphérique

Une cellule d'hydrogénation se compose d'un erlen, muni d'un col fermé par un raccord de type "quickfit", et reliée à l'aide d'un robinet à trois voies à une ligne vide - azote ou à une burette à gaz remplie d'hydrogène.

Le substrat, 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.

Un fois ce mélange effectué, la solution réactionnelle est à nouveau purgée et placée sous hydrogène.

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 un 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.

6.2. Réduction catalytique sous pression

La procédure est identique à celle décrite ci-dessus, mais le réacteur utilisé est un autoclave en acier inoxydable garni intérieurement d'une cartouche en téflon.

L'avancement de la réaction peut être suivi par prélèvement périodique d'échantillons analysés par chromatographie en phase gazeuse ou spectroscopie de RMN du ^1H .

7. TRAITEMENT DES PRODUITS D'HYDROGENATION

7.1. N-benzylmandélamide

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.

7.2. 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 l'éther et séché sur $MgSO_4$. Après filtration et évaporation de l'éther, la pantoyllactone se présente sous forme d'une poudre blanche.

7.3. Chlorhydrate de quinuclidinol

Le traitement est le même que pour la pantoyllactone. Le chlorhydrate de quinuclidinol est obtenu sous forme d'une poudre jaune pâle.

ANNEXE

ANNEXE : STRUCTURE RX DU COMPLEXE
[RhCl{(S)-Ph-méthylmandélamide}]₂

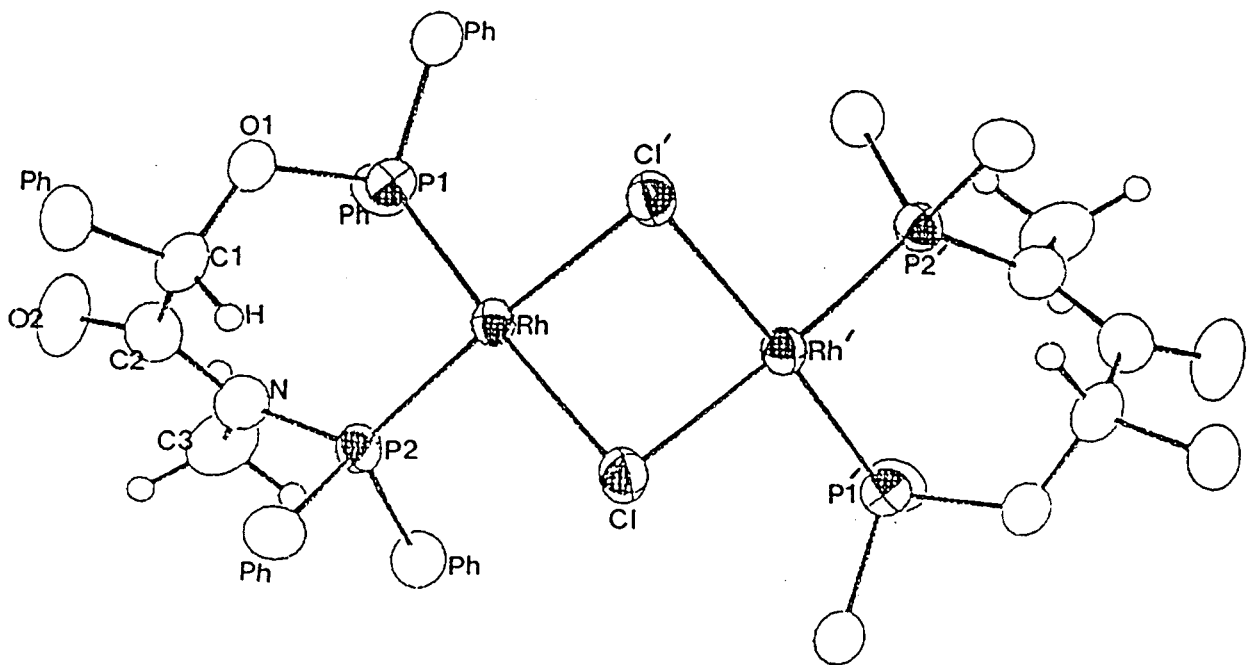
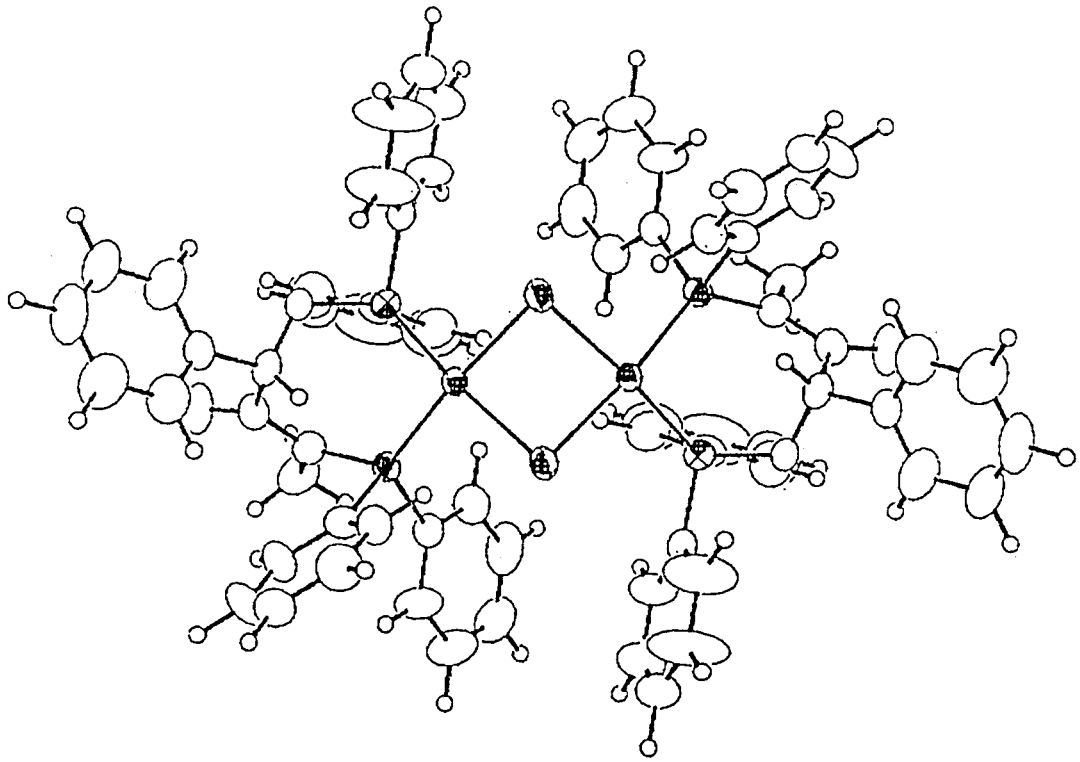
1. PRINCIPALES DISTANCES INTERATOMIQUES (A)

Rh - Cl	2.4090 (21)	C(1) - C(13)	1.488 (11)
Rh - Cl'	2.3990 (21)	C(1) - C(2)	1.521 (12)
Rh - P(1)	2.1635 (20)	C(2) - O(2)	1.198 (12)
Rh - P(2)	2.1856 (21)	C(2) - N	1.369 (12)
P(1) - C(11)	1.807 (6)	N - C(3)	1.491 (13)
P(1) - C(101)	1.789 (7)	N - P(2)	1.734 (8)
P(1) - O(1)	1.639 (6)	P(2) - C(21)	1.827 (7)
O(1) - C(1)	1.439 (10)	P(2) - C(201)	1.826 (6)

2. ANGLES DE LIAISONS

Cl - Rh - P(1)	174.86 (7)	C(31) - C(1) - C(2)	112.4 (7)
Cl - Rh - P(2)	91.54 (7)	C(1) - C(31) - C(32)	119.2 (7)
Cl - Rh - Cl'	82.56 (7)	C(1) - C(31) - C(36)	120.8 (7)
P(1) - Rh - P(2)	92.24 (8)	C(1) - C(2) - O(2)	119.9 (8)
P(1) - Rh - Cl'	93.72 (7)	C(1) - C(2) - N	115.4 (8)
P(2) - Rh - Cl'	173.79 (8)	O(2) - C(2) - N	124.4 (9)
Rh - Cl - Rh'	84.79 (7)	C(2) - N - C(3)	113.4 (7)
Rh - P(1) - C(11)	114.55 (21)	C(2) - N - P(2)	123.3 (6)
Rh - P(1) - C(101)	119.39 (24)	C(3) - N - P(2)	123.2 (6)
Rh - P(1) - O(1)	117.73 (22)	Rh - P(2) - N	119.9 (3)
C(11) - P(1) - C(101)	103.40 (3)	Rh - P(2) - C(21)	114.7 (23)
C(11) - P(1) - O(1)	102.40 (3)	Rh - P(2) - C(201)	117.0 (21)
C(101) - P(1) - O(1)	96.50 (3)	N - P(2) - C(21)	101.1 (21)
P(1) - C(11) - C(12)	117.30 (5)	N - P(2) - C(201)	98.6 (3)
P(1) - C(11) - C(16)	122.60 (5)	C(21) - P(2) - C(201)	102.5 (3)
P(1) - C(101) - C(102)	122.40 (5)	P(2) - C(21) - C(22)	123.0 (5)
P(1) - C(101) - C(106)	117.60 (5)	P(2) - C(21) - C(26)	117.0 (5)
P(1) - O(1) - C(1)	120.10 (5)	P(2) - C(201) - C(202)	119.0 (4)
O(1) - C(1) - C(31)	108.60 (6)	P(2) - C(201) - C(206)	120.9 (4)
O(1) - C(1) - C(2)	106.40 (6)		

3. STRUCTURE



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] SEEBACH D., DÖRR H., BASTANI B., EHRIG V. ; *Angew. Chem.*, 8, 12, (1969), p 982.
- [2] PINO P., CONSIGLIO G. ; *Fundamental research in Homogeneous catalysis* Plenum, New York, 3, (1979), p 519-536.
- [3] PINO P., CONSIGLIO G. ; *Pure and Applied Chem.*, 55, 11, (1983), p 1781.
- [4] HALPERN J. ; *Asymmetric Synthesis* (1985) vol 5, *Asymmetric Catalytic hydrogenation : Mechanism and origin of enantioselection* p 41 - 69.
- [5] CESAROTI E. ; *Industrial applications of homogeneous catalysis and related topics*, France, (1985), livre du Congrès p 126.
- [6] HALPERN J. ; *Inorg. Chim. Acta.*, 50, (1981), p11.
- [7] CASEY C. P. ; *J. Chem. Educ.*, 63, 3, (1986), p 188 - 225.
- [8] OSBORN J.A., JARDINE F.H., YOUNG J.F., WILKINSON G. ; *J. Chem. Soc.*, (A), (1986), p 1711.
- [9] HORNER L., SIEGEL H., BUTHE H. ; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 7, (1968), p 942.
- [10] KNOWLES W.S., SARBACKY M.J. ; *J. Chem. Soc. Commun.*, (1968), p 1445.
- [11] HORNER L., STEGEL H. ; *Phosphorus*, 1, (1972), p 199.
- [12] MOSHER A., FISHER C. ; *Tetrahedron Lett.*, 29, (1977), p 2487.
- [13] KNOWLES W.S., SARBACKY M.J., VINEYARD B.D. ; *Chem. Technology* (1972), p 591.
- [14] KNOWLES W.S., SARBACKY M.J., VINEYARD B.D., WEINKAUFF D.J. ; *J. Am. Chem. Soc.*, 97, (1975), p 2569.
- [15] DANG T.P., KAGAN A.B. ; *Chem. Comm.*, (1971), p 481.
- [16] KAGAN H.B., DANG T.P. ; *J. Am. Chem. Soc.*, 94, (1972), p 6429.
- [17] FIORINI M., GIONO G.M., MARCATI F., MARCONI W. ; *J. Mol. Catal.*, 1, (1975/76), p 451 - 453.
- [18] FIORINI M., MARCATI F., GIONO G.M. ; *J. Mol. Catal.*, 4, (1978), p 125.
- [19] VALENTINI C., CERNIA E., FIORINI M., GIONO G.M. ; *J. Mol. Catal.*, 23, (1984), p 81.
- [20] DANG T.P., POULAIN J.C., KAGAN H.B. ; *J. Organomet. Chem.*, 91, (1975), p 105.
- [21] KAGAN H.B. ; *Pure Appl. Chem.*, 43, (1975), p 401.
- [22] FRYZUK M.D., BOSNICH B. ; *J. Am. Chem. Soc.*, 100, (1978), p 5491.

- [23] MORRISON J.D., MASLER W.F. ; J. Org. Chem., 39, (1974), p 270.
- [24] AGUIARR A. M., MORROW C.J., MORRISON J.D., BURNETT R.E.,
MASLER W.F., BHACCA N.S. ; J. Org. Chem., 41, (1976), p 1545.
- [25] FRYZUK M.D., BOSNICH B. ; J. Am. Chem. Soc., 99, (1977), p 6262.
- [26] CULLEN W.R., SUGI Y. ; Tetrahedron Lett., (1978), p 1635.
- [27] SUGI Y., CULLEN W.R. ; Chem. Lett., (1979), p 39.
- [28] VINEYARD B.D., KNOWLES W.S., SABACKY M.J., BACHMAN G.L.,
WEINKAUFF D.J. ; J. Am. Chem. Soc., 99, (1977), p 5946.
- [29] MACNEIL P.A., ROBERTS N.K., BOSNICH B. ; J. Am. Chem. Soc., 103,
(1981), p 2273.
- [30] SINOUE D., KAGAN H. B. ; J. Organomet. Chem., 112, (1976), p 325.
- [31] CHAN A.S.C., PLUTH J.J., HALPERN J. ; J. Am. Chem. Soc., 102, (1980),
p 5952.
- [32] KNOWLES W.S., VINEYARD B.D., SABACKY M.J., STULTS B.R. ; In
"Fundamental Research in Homogeneous Catalysis" Plenum, New - York, 3, (1979),
p 537.
- [33] BROWN J.M., PARKER D. ; J. Org. Chem., 47, (1982), p 2722.
- [34] HALPERN J., CHAN A.S.C., RELEY P.P., PLUTH J.J. ; Adv. Chem. Ser, 173,
(1977), p 16.
- [35] SLACK D., GREVELING I., BAIRD M.C. ; Inorg. Chem., 18, (1979), p 3125.
- [36] HALPERN J., RILEY D.P., CHAN A.S.C., PLUTH J.J. ; J. Am. Chem. Soc., 99,
(1979), p 8055.
- [37] BROWN J.M., MURRER B. ; J.C.S. Perkin Trans. II, (1982), p 489.
- [38] CHAN A.S.C., HALPERN J. ; J. Am. Chem. Soc., 102, (1980), p 838.
- [39] BROWN J.M., CANNING L.R., DOWNS A.J., FORSTER A.M. ; J. Organomet.
Chem., 255, (1983), p 103.
- [40] BROWN J.M., PARKER D. ; Organometallics, 1, (1982), p 950.
- [41] BROWN J.M., CHALONER P.A. ; J. Chem. Soc. Chem. Comm., (1980), p 344.
- [42] DETELLIER C., GELBARD G., KAGAN H.B. ; J. Am. Chem. Soc., 100, (1978),
p 7556.
- [43] KOENIG K.E., KNOWLES W.S. ; J. Am. Chem. Soc., 100, (1978), p 756.
- [44] CHUA P.S., ROBERTS N.K., BOSNICH B., OKRASINSKI S.J., HALPERN J. ;
J. Chem. Soc. Chem. Comm., (1981), p 1278.
- [45] SCOTT J.W., KEITH D.D., NIX G., PARRISH D.R., REMINGTON S., ROTH
G.P., TOWNSEND J.M., VALENTINE D., YANG R. ; J. Org. Chem., 46, (1981),
p 5086.
- [46] LANDIS C.R., HALPERN J. ; J. Am. Chem. Soc., 109, (1987), p 1746.
- [47] OJIMA I. ; Pure and Applied Chem., 56, (1984), p 99.

- [48] SINOUE D. ; *Tetrahedron Lett.*, 22, (1981), p 2987.
- [49] KNOWLES W.S., SABACKY M.J., VINEYARD B.D. ; *Adv. Chem. Ser.*, 132, (1974), p 274.
- [50] CESAROTTI E., CHIESA A., CIANI G., SIRONI A.; *J. Organomet. Chem.*, 251, (1983), p79.
- [51] PAVLOV V.A., KLABUNOVSKII E.I., SRTUCHKOV Y.T., VOLOBOEV A.A., YANOVSKY A.I. ; *J. Mol. Catal.*, 44, (1988), p 217.
- [52] MORTREUX A., PETIT F., BUONO G., PEIFFER G. ; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 4, (1987), p 631.
- [53] APSIMON J.W., SEGUIN R.P. ; *Tetrahedron*, 35, (1979), p 2797.
- [54] APSIMON J.W., LEE COLLIER T. ; *Tetrahedron*, 42, (1986), p 5157.
- [55] BIRLWISTLE J.S., LEE K., MORRISON J.D., MOSHER H.S. ; *J. Org. Chem.*, 29, (1964), p 37.
- [56] IMAI T., TAMURA T., YAMAMURO A., SATO T., WOLLMANN T.A., KENNEDY R.M., MASAMUNE S. ; *J. Am. Chem. Soc.*, 108, (1986), p 7402.
- [57] TAI A., HARADA T., HIRAKI Y., MURAKAMI ; *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 56, (1983), p 1414.
- [58] HARADA K., MANEGUMI, NOMOTO S. ; *Tetrahedron Lett.*, 22, (1981), p 111.
- [59] OHGO Y., NATORI Y., TAKEUCHI S., YOSHIMURA J. ; *Chem. Lett.* (1974), p 1327.
- [60] TYRIIK S., KUCHARSKA M.M., WOLOCHOWICZ I. ; *J. Mol. Cat.*, 6, (1979), p 393.
- [61] SCHROCK R.R., OSBORN J.A. ; *Chem. Commun*, (1970), p 567.
- [62] SCHROCK R.R., OSBORN J.A. ; *J. Am. Chem. Soc.*, 93, (1971), p 2397.
- [63] SOLODAR J. ; *Chem. Tech.*, (1975), p 421.
- [64] FUJITSU H., MATSUMURA E., TAKESHITA K. MOCHIDA I. ; *J.C.S. Perkin Trans, I*, (1981), p 2650.
- [65] BONVICINI P., LEVI A., MODENA G., SCORRANO G. ; *J. Chem. Soc. Commun*, (1972), p 1188.
- [66] TOROS S., HEIL B., KOLLAR L., MARKO L. ; *Acta. Chim. Hung.*, 119, (1985), p 135.
- [67] CRAMER R., *Inorg. Chem*, (1962), p 722.
- [68] VAN DER ENT A., ONDERDELINDEN A.L. ; *Inorg. Synth.*, 14, (1973), p 92.
- [69] ABEL E.W., BENNETT M.A., WILKINSON G. ; *J. Chem. Soc.*, (1959), p 3178.
- [70] OJIMA I., KOGURE T. ; *J. Organomet. Chem.*, 195, (1980), p 239.
- [71] SCHROCK R.R., OSBORN J.A. ; *J. Am. Chem. Soc.*, 98, (1976), p 2134.
- [72] SCHROCK R.R., OSBORN J.A. ; *J. Am. Chem.*, 98, (1976), p 4450.
- [73] TOROS S., HEIL B., MARKO L. ; *J. Organomet. Chem.*, 159, (1978), p 401.

- [74] HAYASHI T., KATSUMURA A., KONISHI M., KUMADA M. ; Tetrahedron Lett., 5, (1979), p 425.
- [75] ACHIWA K. ; Heterocycles, 9, (1978), p 1539.
- [76] TANI K., TANIGAWA E., TATSUNO Y., OTSUKA S. ; J. Organomet. Chem., 279, (1985), p 87.
- [77] OJIMA I., KOGURE T., TERASAKI T. ; J. Org. Chem., 43, 18, (1978), p 3444.
- [78] ACHIWA K., KOGURE T., OJIMA I. ; Tetrahedron Lett., 1, (1976), p 4431
- [79] ACHIWA K. ; J. Am. Chem. Soc., 98, (1976), p 8265.
- [80] TOROS S., KOLLAR L., HEIL B., MARKO L. ; J. Organomet. Chem., 232, (1982), p C 17.
- [81] HEIL B., TOROS S., BAKOS J., MARKO L. ; J. Organomet. Chem., 175, (1979), p 229.
- [82] TOROS S., KOLLAR L., HEIL B., MARKO L. ; J. Organomet. Chem., 253, (1983), p 375.
- [83] CHAN A.S.C., LANDIS C.R. ; J. Mol. Cat., 49, (1989), p 165.
- [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. ; 27 th Symposium on Organometallic Chemistry, Japon, (1980), Abstract of Papers B 118.
- [86] TANI K., SUWA K., OTSUKA S. ; A.C.S. Symposium Series, 185, (1982), p 283.
- [87] TANI K., ISE T., TATSUNO Y., SAITO T. ; J. Chem. Soc. Chem. Comm., (1984), p 1641.
- [88] YAMAMOTO K., SAEED-UR-REHMAN ; Chem. Lett., (1984), p 1603.
- [89] MORIMOTO T., TAKAHASHI H., FUJII K., CHIBA M., ACHIWA K., Chem. Lett., (1986), p 2061.
- [90] HATAT C., KARIM A., KOKEL N., MORTREUX A., PETIT F. ; New J. Chem., 14, (1990), p 141.
- [91] TAKAHASHI H., HATTORI M., CHIBA M., MORIMOTO T., ACHIWA K. ; Tetrahedron Lett., 27, 37, (1986), p 4477.
- [92] CHIBA M., TAKAHASHI H., TAKAHASHI N., MORIMOTO T., ACHIWA K. ; Tetrahedron Lett., 28, 32, (1987), p 3675.
- [93] TAKAHASHI H., MORIMOTO T., ACHIWA K. ; Chem. Lett., (1987), p 855.
- [94] MORIMOTO T., TAKAHASHI H., HATTORI M., CHIBA M., ACHIWA K. ; 5 th International Symposium on Homogeneous Catalysis, Japon, (1980), Abs C 24, p 250.
- [95] TAKAHASHI H., MORIMOTO T., ACHIWA K. ; Revue Yuki Gousei Kyokai 48, (1990), p 29.

- [96] TAKEDA M., TACHINAMI T., ABURATANI M., TAKAHASHI H., MORIMOTO T., ACHIWA K. :
a) Tetrahedron Lett., 30, 3, (1989), p 363.
b) Tetrahedron Lett., 30, 3, (1989), p 367.
- [97] MORIMOTO T., CHIBA M., ACHIWA K. ; Tetrahedron Lett., 29, 37, (1988), p 4755.
- [98] TAKAHASHI H., ACHIWA K. ; Chem. Pharm. Bull., 36, 8, (1988), p 3230.
- [99] TAKAHASHI H., ACHIWA K. ; Chem. Lett., (1989), p 305.
- [100] TAKEDA H., HOSOKAWA, ABURATANI M., ACHIWA K. ; SYNLETT, (1991), p 193.
- [101] BF 90.01976, (1990), ATOCHEM.
- [102] PETIT M., MORTREUX A., PETIT F., BUONO G., PEIFFER G. ; Nouv. J. Chem., 7, (1983), p 593.
- [103] HARMON R.E., GUPTA S.K., BROWN J.D. ; Chem. Rev., 73, (1973), p 21.
- [104] CESAROTTI E., CHIESA A., D'ALFONSO G. ; Tetrahedron Lett., 23, (1982), p 2995.
- [105] PRACEJUS G., PRACEJUS A. ; J. Mol. Catal., 24, (1984), p 227.
- [106] BOGDAN P.L., IRWIN J.J., BOSNICH B. ; Organometallics, 8, (1989), p 1450.
- [107] POULIN J.C., DANG T.P., KAGAN H.B. ; J. Organomet. Chem., 84, (1975), p 87.
- [108] SAIGO S., WADA M., HIMIZU J., ISHIDA A. ; Chem. Pharm. Bull., 25, (1980), p 1449.
- [109] SILVERMAN R.B., LEVY A. ; J. Org. Chem., 45, (1980), p 815.
- [110] SCHROCK R.R., OSBORN J.A. ; J. Am. Chem. Soc., 93, (1971), p 3089.
- [111] SLACK D., GREVELING I., BAIRD M. ; Inorg. Chem., 18, 11, (1979), p 3125.
- [112] CHAN D.M.T., MARDER T.B., MILSTEIN D., TAYLOR N.J. ; J. Am. Chem. Soc., 109, (1987), p 6385.
- [113] MUKAIYAMA T., ASAMI M., HANNA J., KOBAYASHI S. ; Chem. Lett., (1987), p 783.
- [114] ENDERS D., EICHENNAUER H. ; Chem. Ber., 112, (1979), p 2933.
- [115] ONUMA K., NAKAMURA A. ; Bull. Chem. Soc. Jpn., 54, (1981), p 761.
- [116] ONUMA K., ITO T., NAKAMURA A. ; Bull. Chem. Soc. Jpn., 53, (1980), p 2016
- [117] ALLINGER N.L., CARPENTER J.G.D., KARKOWSKI F.M. ; J. Am. Chem. Soc., 81, (1959), p 232.
- [118] HANACK M. ; "Conformation theory", Academic Press, New York and London, (1965), p 158-162.
- [119] MIYANO S., NAWA M., HASHIMOTO H. ; Chem. Lett., (1980), p 729.

- [120] MIYANO S., NAWA M., MORI A., HASHIMOTO H. ; Bull. Chem. Soc. Jpn., 57, (1984), p 2171.
- [121] PURKO M., NELSON W.O., WOOD W.A. ; J. Biol. Chem., 207, (1954), p 51.
- [122] BROWN G.M., REYNOLDS J.J. ; Annu. Rev. Biochem., 32, (1963), p 419.
- [123] LAMBRECHT B. ; Eur. J. Med. Chem., 14, (1979), p 111.
- [124] STILLER E.T., HARRIS S.A., FINKELSTEIN J., KERESZTEZY J.C., FOLKERS K. ; J. Am. Chem. Soc., 62, (1940), p 1785.
- [125] FIORINI M., GIONGO G.M. ; J. Mol. Catal., 5, (1979), p 303.
- [126] EP 0 158 875, (1985), F. HOFFMANN - LA ROCHE AG.
EP 0 218 970, (1986), F. HOFFMANN - LA ROCHE & CO.
- [127] BROWN J.M., CHALONER P.A. ; J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1979), p 613.
- [128] GREEN M., OSBORN R.B.L., ROST A.J., STONE F.G.A. ; J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1966), p 502.
- [129] CLARKE B., GREEN M., OSBORN R.B.L., STONE F.G.A. ; J. Chem. Soc., (1968), p 167.
- [130] HALPERN J. ; Advan. Catal. Relat. Subj., 11, (1959), p 301.
- [131] OJIMA I., KOGURE T., YODA Y. ; Org. Synth., 63, (1985), p 18.
- [132] WOSKUIL W., ARENS J.F. ; Recueil, 82, (1963), p 302.
- [133] KARIM A., MORTREUX A., PETIT F.; Tetrahedron lett., 27, 3, (1986), p 345.
- [134] BUONO G., SIV C., PEIFFER G., DENIS P., MORTREUX A., PETIT F. ; J. Org. Chem., 50, (1985), p 1781.
- [135] DENIS P., MORTREUX A., PETIT F., BUONO G., PEIFFER G. ; J. Org. Chem., 49, (1984), p 5257.



RESUME

L'hydrogénation asymétrique de cétones fonctionnalisées a été effectuée à l'aide de catalyseurs au rhodium modifiés par des ligands diamminophosphines AMP et amidophosphinephosphinites AM'PP. Ces derniers, synthétisés en une ou deux étapes à partir d'hydroxyamides chiraux sont nouvellement introduits dans la chimie de coordination.

L'utilisation de tels coordinats peralkylés au niveau des atomes de phosphore a permis d'effectuer les réductions à température ambiante et pression atmosphérique.

Des excès énantiomériques supérieurs à 95% ont été obtenus dans des conditions douces de pression et de température avec des coordinats amidophosphinephosphinites issus de l'oxo-5-prolinol $\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{NH}$. Des rapports substrat/catalyseur de 10^4 ont pu être atteints par un durcissement global des conditions opératoires.

Pour divers ligands, une corrélation entre la configuration du produit d'hydrogénation et la conformation métallocyclique a été proposée afin de justifier l'inversion observée.

La modification du ligand X au sein du catalyseur " RhP_2^*X " a permis de mettre en évidence l'effet favorable d'un groupement trifluoroacétate électroattracteur sur la vitesse d'hydrogénation de la réaction.

Enfin à partir de considérations électroniques, un mécanisme a été proposé qui fait intervenir la coordination de la cétone comme première étape du cycle catalytique.

MOTS CLES

Amidophosphinephosphinite

Diaminophosphine

Catalyse homogène

Rhodium

Hydrogénation

Cétone

Synthèse asymétrique

Trifluoroacétate